



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

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN OLGULARDA
DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ VE OKSİDATİF
PARAMETRELER

Dr. Halenur TEKE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fevziye TOROS

MERSİN-2018



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

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN OLGULARDA
DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ VE OKSİDATİF
PARAMETRELER

Dr. Halenur TEKE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fevziye TOROS

MERSİN-2018

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalıŐmaktan onur duyduğum, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, mütevaziliği, disiplini, hasta yaklaşımı ile bize her zaman örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Fevziye Toros'a;

Her ihtiyaç duyduğumda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, samimi ve içten tavırları ile bana destek olan sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Gülen Güler'e;

Rotasyonlarım sırasında yeni bakış açıları kazanmamı sağlayarak eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli Psikiyatri Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. M. Kemal YAZICI, Prof. Dr. Aylin ERTEKİN YAZICI, Prof. Dr. Őenel TOT ACAR, Doç. Dr AyŐe Devrim BAŐTERZİ ve Yrd. Doç. Dr Eda Aslan'a ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı hocam sevgili Prof. Dr. etin OKUYAZ'a;

Numunelerimizin çalıŐılmasında ve sonuçlanmasında desteklerini esirgemeyen, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya ABD öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Özcan Erel ve Yrd. Doç. Dr Salim Neşelioğlu'na;

Birlikte çalıŐmaktan keyif aldığım, asistanlık eğitimimi sıcak ve samimi bir ortamda bitirmemi sağlayan tüm asistan arkadaşlarım, sekreter ve personelimize;

Bugünlere gelmemde Őüphesiz en kıymetli yere sahip olan ve hiçbir zaman benden desteklerini esirgemeyen aileme; daima yanımda olan, her zaman desteğini ve güvenini hissettiğim sevgili eşim Selçuk TEKE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halenur TEKE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Otizm Spektrum Bozukluğu	9
Oksidatif Stres ve Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	
Çalışma Grubunun Seçimi	29
Veri Toplama Araçları	31
Yöntem	32
İstatiksel Analiz	35
BULGULAR	37
TARTIŞMA	51
SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	65
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	79
TABLolar DİZİNİ	81
ŞEKİLLER DİZİNİ	83
EKLER	
Ek-1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları	84
Ek-2 Sosyodemografik Veri Formu	92
Ek-3 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği	94

ÖZET

Otizm spektrum bozukluğunun (OSB) etyolojisi tam olarak anlaşılammakla birlikte oksidatif stresin aracılık ettiği genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar OSB'li çocukların beyinlerinin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin meydana getirdiği hasara dikkat çekmektedir. Bu çalışmada oksidatif stresin OSB'nin etiyopatogenezindeki rolünün yeni ve daha önce hiç çalışılmamış bir yöntem olan dinamik tiyol/disülfid dengesi parametreleri ve total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ), glutasyon ve glutasyon peroksidaz (GPx) düzeyleri ölçümü ile değerlendirilmesi ve bu biyobelirteçlerin OSB belirti şiddeti ile ilişkisinin incelemesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Ağustos 2016 – Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre OSB tanısı konulan 2-6 yaş arası 49 çocuk ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 31 sağlıklı çocuk alınmıştır. OSB olan çocukların kan değerlerinin OSB belirti şiddeti ile ilişkisi çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği ile değerlendirilmiştir.

OSB'li hasta grubunda native tiyol (SH), redükte tiyol oranı (SH/ToSH) ve GPx düzeyi sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşükken, total tiyol (ToSH), disülfid (SS), redoks potansiyeli (Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı; SS/SH), okside tiyol oranı (SS/ToSH), TOS, OSİ ve glutasyon düzeyleri daha yüksekti. Ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca otizm belirti şiddeti ile de bu plazma biyobelirteçleri arasında doğrusal nitelikte bir ilişki görülmedi. Otizmlili hastalarda babanın doğumdaki yaşı sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Otizmi hafif-orta olan grubun yaş ortalaması, ağır olan grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda dinamik tiyol/disülfid dengesi, TAS, TOS, OSİ, glutasyon ve GPx seviyeleri ile çocukluk çağı OSB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Oksidatif stres ve otizm arasındaki ilişkinin aydınlatılması için toplum temelli, daha geniş örneklemlili ve metodolojik olarak güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

The etiology of Autism Spectrum Disorder (ASD) is not clearly understood, but it is suggested ASD is a multifactorial disorder caused by genetic, immunological and environmental factors that are associated with oxidative stress. Especially in recent years, studies have been about the damage of oxidative stress and free radicals in different brain areas of children with ASD. The aim of this study is to evaluate the role of oxidative stress on the ethiopathogenesis of autism with a novel oxidative stress marker, dynamic thiol/disulphide homeostasis, which is studied on autism firstly and total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), oxidative stress index (OSI), glutathione and glutathione peroxidase (GPx) and the relation of the symptom severities of autism with these plasma biomarkers.

The study included 49 children aged 3-10 years who admitted Mersin University Medical Faculty Department of Child and Adolescent Psychiatry in August 2016 – August 2017, who was diagnosed with ASD according to DSM-V, and 31 healthy subjects matched for age and gender. Childhood autism rating scale (CARS) were used to investigate relationship between blood values and severity of autistic symptoms.

While native thiol (SH), reduced thiol ratio (SH/ToSH) and GPx levels were lower, total thiol (ToSH), disulphide (SS), oxidized thiol ratio (SS/ToSH), redox potential (thiol oxidation-reduction ratio; SS/SH), TOS, OSI and glutathione levels were higher in autism group; but these findings were not statistically significant. Also there was not any statistically significant correlation between plasma biomarkers and symptom severities of autism. The age of father at birth of children with ASD were statistically significant higher than healthy controls. Mean age of children with mild to moderate ASD were statistically significant higher than children with severe ASD.

The current study reveals no association between pediatric-age ASD and thiol/disulphide homeostasis, TAS, TOS, OSI, glutathione and GPx. To clarify the relationship between oxidative stress and ASD, future methodologically robust studies including community based samples and larger population is required.

GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimde anormalliğin yanında; kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış ve aktivitelerle belirgin olan nörogelişimsel bir bozukluktur. Erkekleri kızlara oranla yaklaşık 4-5 kat daha fazla etkilemektedir¹. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerinin 8 yaşındaki çocuklar arasında OSB prevalansının 2014 yılında tahmini olarak 68'de bir (%1.4) olduğunu bildirmesiyle birlikte, OSB prevalansında son iki dekatta yaklaşık olarak 4-8 katlık bir artış görüldüğünü söylemek mümkündür^{2,3}.

Etyolojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte oksidatif stresin aracılık ettiği genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir^{4,5}. Oksidatif stres (OS), reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretimi ve antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılmasında dengesizlik sonucu ortaya çıkmakta, nöronlar dahil bir çok hücreye hasar vermekte ve içinde nöropsikiyatrik bozuklukların da bulunduğu pek çok hastalığa sebep olmaktadır^{6,7}. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar OSB'li çocukların beyinlerinin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin meydana getirdiği hasara dikkat çekmektedir^{4,8,9,10}. OSB ile oksidatif stres arasındaki bağlantıyı araştıran kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen elde edilen bulgular, oksidatif mekanizmalar ile OSB'nin etyopatogenezi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir^{11,12,13,14}.

Literatüre bakıldığında birçok çalışmada OSB'li olgularda glutatyon bağımlı redox metabolizmasında (GBRM) dengesizlik olduğu görülmektedir. Glutatyon, ROT'un ortadan kaldırılmasında anahtar rol oynayan non-protein tiyol grubu bir bileşiktir¹⁵. Yapılan çalışmalarda, OSB'li çocuklarda glutatyonun kandaki seviyesinin hastalığın şiddeti ile paralel olarak düştüğü gösterilmiştir^{16,17,18,19}. Glutatyon peroksidaz (GPx), primer antioksidan enzimlerdendir ve indirgenmiş glutatyonu kullanarak hidrojen peroksiti suya çevirir. Bazı çalışmalarda aktivitesinin arttığı veya değişmediği bulunduysa da, 2012 yılında yapılan meta-analizde OSB'li olgularda düşük aktivite gösterdiği saptanmıştır⁸.

Tiyoller; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir.

ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür. Dinamik tiyol/disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Anormal tiyol/ disülfid denge düzeylerinin; Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, Romatoid Artrit, Parkinson, Alzheimer ve Multiple sklerozis gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{20,21,22}. Ancak bilindiği kadarıyla literatürde OSB'li hastalarda dinamik tiyol/disülfid dengesi daha önce hiç araştırılmamıştır.

Oksidatif stres ve GBRM ile ilişkili parametreler, OSB'nin sebebi ve altında yatan patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması için oldukça önemli gibi görünmektedir. Bu amaçla bu çalışmada, OSB tanılı çocuklarda kandaki tiyol/disülfid dengesi parametreleri, total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indexi (OSİ), glutatyon ve GPx düzeylerine bakılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Otizm spektrum bozukluğu

Tanım ve tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), yaşamın ilk yıllarında başlayan, sosyal iletişim ve etkileşimde anormalliğin yanında; kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış ve aktivitelerle belirgin olan bir nörogelişimsel bozukluktur²³.

Leo Kanner ilk kez 1943 yılında 11 olgu sunumuyla infantil otizmden bahsetmiş, bu olgularda insanlarla ilişki kurma güçlüğü, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi, değişime direnç, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar bildirmiştir. Hans Asperger, Leo Kanner den kısa süre sonra Otistik psikopatiyi tanımlamıştır²⁴. Bu tanım günümüzde Asperger Bozukluğu olarak bilinmektedir. Wing ve Gould (1979) ise ilk kez OSB ifadesini kullanmış ve sosyal karşılıklık, iletişim ve sınırlı ilgi alanı veya tekrarlayıcı davranışlar olmak üzere üç temel alanda yer alan belirtilerin farklılıklarından bahsetmişlerdir²⁵.

Otizmden psikiyatri sınıflandırma sisteminde ilk kez DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition)'te bahsedilmiş, tanı için ikisi sosyal yetersizlikle ilgili, ikisi dil alanında, biri başlangıç yaşı, diğeri psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulgunun olmaması şeklinde altı ölçütün gerektiği belirtilmiş, tanı için klinik tablonun 30 aydan önce başlamasının şart olduğu vurgulanmıştır.

DSM-IV TR ve ICD-10'da (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Otistik bozukluk (OB), Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) başlığı altında sınıflandırılmıştır. YGB terimi; OB, Asperger Sendromu (AS), Rett Sendromu (RS), Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (BTA-YGB) olarak beş kategoriye ayrılmıştır. DSM-5'te ise tüm bu bozukluklar "Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB)" şemsiyesi altına toplanmıştır. Rett Sendromu, genetik altyapısı nedeniyle OSB tanısına dahil edilmemiştir²⁶.

DSM-IV'te toplumsal etkileşimde yetersizlik, iletişimde yetersizlik, kısıtlı tekrarlayıcı davranışlar, ilgi ve etkinlikler olmak üzere üç temel alan belirtilmiştir. OB tanısı için sosyal etkileşim alanında en az iki, diğer alanlarda en az birer

olmak üzere toplam 12 kriterden en az 6 tanesinin olması ve bu belirtilerin en az bir grubunda üç yaş öncesi başlangıç olması gerektiği vurgulanmıştır²⁷.

Son çıkarılan DSM-V'te OSB'nin taksonomik yapısının değiştirilmesinin yanı sıra kendi yapısal tanımlaması da değiştirilmiştir. Daha önceden sosyal etkileşim, iletişim ve kısıtlı tekrarlayıcı davranış, ilgi ve etkinlikler alanı olarak 3 boyutta incelenen temel belirtiler, sosyal-iletişimsel yetersizlikler ve tekrarlayıcı davranışlar olmak üzere 2 boyuta indirilmiş; sosyal ve iletişim alanındaki belirtiler tek boyut olarak birleştirilmiştir. İkinci alan olan tekrarlayıcı davranışlar alanında DSM-IV-TR'de ihmal edilen duyuşsal bozukluklar da yer almıştır²⁶.

Deneyimli bir klinisyen tarafından alınan anamnez ve davranışsal belirtiler temel alınarak yapılan değerlendirme tanı için altın standarttır^{28,29}.

DSM-V OSB tanı ölçütleri;

A) Aşağıda belirtildiği gibi şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

1) Toplumsal-duyuşsal karşılık vermedeki yetersizlik (örn; olağandışı toplumsal yaklaşımdan, diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki eksiklikten, sosyal etkileşime cevap vermemeye kadar olan yetersizlikler)

2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn; zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi, beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı)

3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (örn; farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar)

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

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkratik cümleler)

2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert

düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme)

3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler)

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

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

C) Belirtiler gelişim erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşınca dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir)

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

E) Bu bozukluk zihinsel yetersizlik ve genel gelişimsel gerilik nedeniyle olmamalıdır.

Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger bozukluğu ve BTA-YGB tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir.

- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,
- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,
- Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.

OSB'li çocuklardaki klinik tablo ağırdan çok hafife uzanan bir çizgidedir. Ağır olan vakalarda tüm belirtiler bütün şiddetiyle görüldüğünden tipik otizmin ve/veya ağır otizmin tanısı, klinisyenler açısından pek sorun oluşturmaz. Belirtilerin hafif ya da birçok tipik belirtinin olmadığı atipik otizm formları iyi ayırt edilemez. Ayrıca zeka geriliği, dikkat sorunları, doğuştan işitme ve/veya görme engelli çocuklar ve gelişimsel dil sorunu olanlarda otizm tanısının konabilmesi

klirik açıdan zor olabilir. Otizimli kişileri ayırt edebilmek için kullanılan birçok belirli özellikler vardır ama genellikle vakaların hepsinde bu özelliklerin tümü bulunmaz ve çoğunlukla da belirtiler aynı anda grlmez³⁰.

Epidemiyoloji

Günümüze kadar OSB ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu alışmalarda OSB'nin prevalans ölçümleri farklılık göstermektedir. Çalışmalardaki farklılıklar örneklem büyüklükleri ve kullanılan yöntemlerden kaynaklanmaktadır. Son araştırmalara bakıldığında OSB'de prevalansın arttığı gzlenmektedir³¹. Epidemiyolojik alışmalar incelendiğinde tüm OSB için ortalama prevalans 36,6-67/10.000 olarak bulunmuştur^{32,33,34,35}. Fombonne ve ark.'nın (2011) meta-analiz çalışmasında OSB (otizm, atipik otizm, AS, desintegratif bozukluk) prevelansı 70/10.000 yani 143'te 1 olarak belirtilmiştir. OB için prevelans 22/10.000 yani 455'te 1, AS için 11/10.000 yani 909'da 1, desintegratif bozukluk için 0.2/10.000 yani 50.000'de 1 olarak belirtilmiřtir³⁶. Amerika hastalıkları kontrol ve nleme merkezi'nin(CDC) verdiği bilgilere göre OSB prevelansı 2006 yılında 1:150, 2012 yılında 1/88, 2014 yılında ise 1/68 olarak bulunmuřtur³⁷. Prevelanstaki bu artışın olası nedenleri; OSB tanı kriterlerinin değişmesi, otizm kapsamının genişletilmesi, daha önce zihinsel yetersizlik (ZY) tanısı alan olguların OSB tanısı alması, bu konuda farkındalığın artması ve OSB olgularının daha iyi belirlenebilmesi olarak aıklanabilmektedir³⁸.

OSB görülme oranı erkeklerde kızlara göre 3.5-4 kat fazla bulunmuřtur³⁹. Zeka geriliği ile birlikteliği göz önüne alındığında ise zeka seviyesi düştükçe kız oranının arttığı (E/K: 2/1), yüksek işlevli grupta ise E/K oranının 6/1 – 8/1 arasında olduğu gözlenmektedir. Belirtiler genellikle kızlarda daha ağırdır ve zeka geriliği daha sıktır⁴⁰.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları

Gerek fizik muayene gerek laboratuvar bulgusu olarak OSB'ye özgül bir bulgu olmamasına rağmen, fizik muayenede çeşitli bulgu ve belirtiler izlenebilir. Bunlara rnek olarak; ilkel reflekslerin gözlenmesi ve el tercihinin gelişiminde gecikmelerin olması örnek gösterilebilir. Otistik ocukların üçte birinde ilk 3

yaşta baş çevresi büyüklüğü saptanır, ancak bu bulgu otizme özgül değildir⁴¹. Kalıtsal metabolik hastalıkları dışlamak amacıyla rutin kan tahlilleri dışında; amonyak, laktat, ürik asit ve tandem mass istenebilir⁴².

OSB'de aile öyküsü ve tıbbi öyküyü içeren kapsamlı bir inceleme gerekmektedir. Bazı kalıtsal hastalıklar otizmle ilişkilidir (örn; fenilketonüri, tüberoskleroz, frajil X). Bu nedenle ZY ve fiziksel bulguları olan hastalarda genetik konsültasyonu gerekebilir. İşitme testi sıklıkla hasta değerlendirme için ilk başvurduğunda yapılır⁴².

Nöroloji konsültasyonu, hastada nörolojik sorunlara dair bulgular, nöbet veya geç başlangıç gibi beklenenin dışında (atipik) özellikler varsa istenmelidir. OSB'de EEG anormallikleri sıklıkla saptanan bir bulgudur. Epileptik nöbet olmasa bile %11-46 oranında EEG anormallikleri saptanmaktadır. Otizme %4-32 oranında epileptik nöbetler eşlik etmektedir. Epilepsi %25-35 oranında erken çocukluk yaşlarında, daha sıklıkla da ergenlik döneminde başlar⁴³.

Beyin görüntüleme çalışmalarında (Manyetik Rezonans [MR] ve Beyin Tomografisi [BT]) OSB hastalarında pek çok ve farklı anormallik saptanmıştır. En sık saptanan bulgular; serebral ventriküllerde genişleme, serebral korteks ve bazal ganglion anormallikleridir. Ancak bu bulgular otizme özgü değildir, hastalığın sebebi olmaktan çok sonuçları olarak değerlendirilebilirler⁴¹.

Etyoloji

OSB'nin etyolojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte, oksidatif stres gibi çeşitli durumların aracılık ettiği genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir^{40,4,5}.

Ailesel faktörler ve nöropsikiyatrik modeller

OSB'li çocukların anne-babalarının toplum ile karşılaştırıldıklarında ruhsal ve davranışsal birtakım farklılıklar gösterdikleri öne sürülmektedir. Bu anne-babaların çoğunlukla obsesif özellikler gösterdikleri, üst sosyo-ekonomik düzeyden geldikleri, çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan, donuk bir ruhsal yapıya sahip oldukları düşünülmüştür. Bu ebeveynlerde kalabalığı sevmeme, topluluklara katılımdan kaçınma ve sosyal ilişki kurmada güçlük gibi düşük sosyal ilgi özellikleri gösterdikleri ve bununla birlikte eğitim ve zekâ

düzeyi ile açıklanamayan şekilde dilin pragmatik kullanımı, anlatımda yetersizlik şeklinde dilin kullanımına ilişkin bozukluklar gösterdiklerine ilişkin klinik bir kanı vardır⁴⁴.

Ancak son yapılan çalışmalarda bu ebeveynlerin toplum örnekleminde farklı kişilik yapıları sergilemediklerine yönelik güçlü kanıtlar bulunmuştur.

OSB'deki çekirdek belirtilerin etiopatogenezini tanımlamak için birtakım kuramlar ortaya atılmıştır. Bu kuramlar yürütücü işlev yetersizliği, zihin kuramı yetersizliği ve zayıf merkezi bütünleşme başlıkları altında incelenebilir.

OSB'li bireylerin yürütücü işlevlerinde bozukluk izlenmektedir⁴⁵. En çok etkilendiği düşünülen yürütücü işlevler planlama, esneklik, kurulum değiştirme görevleridir. Özellikle dorso-lateral prefrontal korteks bu işlevlerden sorumlu bölgedir⁴⁶. Bu bölgedeki etkilenmenin sosyal yetersizlikle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca OSB'li bireylerin sözel bellek becerilerinde görülen bazı sorunların, yürütücü işlev yetersizliğinde de görülen bellek sorunları ile uyumlu olduğu vurgulanmaktadır⁴⁷.

Davranışlar ile düşünceler arasındaki ilişkiyi fark edebilme becerisi, zihin kuramı becerisi olarak adlandırılır. OSB'de zihinsel süreçlerin kavranmasında belirgin düzeyde bir yetersizlik söz konusudur. OSB'li birey hem kendi zihinsel temsillerini, hem de diğer insanların zihinsel temsillerini kavrayamaz⁴⁵. Zihin kuramının öncülleri ortak dikkat, öncül-anlatım işaretlemesi ve hayal gücüne dayalı oyunlar biçimde karşımıza çıkar. Ortak dikkat ve öncül-anlatım işaretleme, çocuğun, bakım verenin zihinsel durumunun farkında olduğunun göstergeleridir. Ortak dikkat becerisinin gelişimi, frontal lob olgunlaşması ile yakından ilgilidir⁴⁸.

Zayıf merkezi bütünleşme kuramına göre OSB'de çevreden alınan veriler, beyinde bir bütün olarak bir araya getirilip anlamlandırılmaz. Bütün-parça işleme becerisi temporo-parietal korteks işlevleri ile yakından ilişkilidir. Bu bölge işlevlerinde bozulmanın gösterilememesi de OSB'de birincil etkilenen bölgenin prefrontal korteks olduğu varsayımı ile tutarlılık göstermektedir⁴⁷.

Genetik Faktörler

Kanner (1943) otizmin doğuştan gelen yapısal bir bozukluktan kaynaklandığını belirtmiştir⁴⁹. Son 20 yıldır OSB'nin genetik bir bozukluk olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir⁵⁰.

OSB psikiyatrik bozukluklar içinde genetik aktarımı en belirgin olan bozukluklardan biridir. Otistik çocukların kardeşlerinde genel popülasyona oranla 50-200 kat daha fazla OSB görülmektedir. Hastalıktan etkilenmeyen kardeşlerde de dil becerileri ve bilişsel gelişimde güçlükler saptanmaktadır^{51,52}.

OSB'deki genetik faktörlerin, OSB'ye neden olmanın yanında, diğer aile bireylerinde, bu hastalık tablosundan daha hafif ancak daha yaygın belirtilere de neden olduğu kabul edilir. Bu belirtilerin tümü geniş otizm fenotipi olarak adlandırılır. Ancak, bu otistik spektrumun belirti ve bulgularının nereye kadar uzandığını belirlemek çok güçtür^{53,52}.

İkiz çalışmalarında, tek yumurta ve çift yumurta ikizleri eş hastalanma oranları yönünden karşılaştırıldığında, iki grup arasında büyük farklılıklar vardır. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalık oranı %60-90 arasında iken; çift yumurta ikizlerinde bu oran %2-10 arasındadır⁵⁴. Etkilenmeyen tek yumurta ikizinde, yüksek oranda bilişsel güçlükler görülür, bu bilişsel güçlükler perinatal komplikasyonlarla ilişkilidir, bu durum otizmin kalıtsal yönünün dışında perinatal incinmenin de etkili olduğunu düşündürmektedir⁵⁵.

OSB'li bireylerde yapılan değerlendirmelerde genel olarak %20-25'inde genetik neden belirlenebilmektedir, geriye kalan %75-80'lik kısmı ise genetik olarak normaldir. Otizmin bilinen genetik nedenleri arasında kromozom anomalileri (~%5), kopya sayısı değişiklikleri (örn, submikroskobik delesyonlar ve duplikasyonlar) (%10-20) ve nörolojik bulguları OSB ile ilişkili olan tek gen hastalıkları (~%5) yer almaktadır^{56,57}.

Otizme ilişkili olduğu düşünülen genler 2, 7, 13, 15, 16 ve 19. kromozomda yer almaktadır^{58,57}.

Nörobiyolojik faktörler

Otizimli çocuklarda bozukluğun biyolojik temelli olduğu düşünülmektedir. Otizmli çocuklarda ZY ve epilepsinin yüksek oranlarda görülmesi, çeşitli tıbbi ve genetik durumların otizm ile birlikteliğinin daha sık olması bu durumu destekler. Pek çok otistik hasta, silik nörolojik belirtiler, ilkel refleksler ve elektroensefalografide (EEG) özgül olmayan bulgular gösterir⁵⁵. Günümüzde ortak kanı, OSB'nin merkezi sinir sistemi üzerine etki eden bir veya birden çok etmenin neden olduğu davranışsal bir sendrom olduğudur. OSB'nin altında

yatan biyolojik anormallikler tam olarak bilinmese de, daha kesin ve test edilebilir nöropatolojik mekanizmalara yönelik çalışmalar sürmektedir³⁹.

Nörobiyolojik faktörleri nöroanatomik, nörofizyolojik ve nörokimyasal faktörler başlıkları altında inceleyeceğiz.

Nöroanatomik faktörler: Yapılan birçok çalışmada OSB'li çocukların beyinlerinde makroanatomik ve mikroanatomik değişiklikler gösterilmiştir.

OSB'li çocukların kontrollerle karşılaştırıldıkları ve izlendikleri bir çalışmada OSB'li grubun ortalama beyin hacimleri %5 oranında daha geniş olarak bulunmuştur. Ancak 12 yaşından sonra bu hacim değişikliği kaybolmaktadır. Yani erken dönemdeki bu hacim artışına rağmen sonuçta OSB'li çocukların beyin hacimleri normal sınırlar içinde kalmaktadır^{59,60}.

Yapılan çalışmalarda serebellumda neoserebellar vermis hacimlerinde azalma, serebellar vermis ve hemisferlerde Purkinje hücrelerinde azalma olduğu gösterilmektedir. Günlük ritimde gözlemlenen sorunlar ve dikkat sorunları serebellum işlev bozukluğu ile ilişkili olabilir^{61,62}.

Bazı amigdala alt çekirdeklerinde, hipokampus, subikulum ve septal nükleuslarda küçük ve yoğunlaşmış nöronlar ile birlikte purkinje hücre yoğunluğunda azalma bildirilmiştir⁶³. Yine yapılan nöropatolojik çalışmalarda beyin korteksi, hipokampus, amigdala, mamiller cisimcik, mediyal septal çekirdek ve anterior singulatta, birim başına düşen hücre sayısının arttığı, hücrelerin daha küçük olduğu ve dentritik dallanmaların azaldığı görülmüştür. Bu patolojilerle ilişkili olarak sosyal ve duyuşal işlevlerle ilişkili fonksiyon gösteren limbik sisteme ilişkin nörogelişimsel anormallikler bildirilmiştir⁶⁴.

OSB'li grupta sağ ve sol planum temporalede kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede gri cevher kaybı saptanmıştır. Bu bulgunun OB'deki dil gelişimini bozan erken nörogelişimsel bozuklukla ilişkisi olabileceği vurgulanmaktadır⁵⁹.

OSB'li bireylerde beyin örgütlenmesini sağlayan kortikal alandaki temel işlevsel birim kabul edilen kortikal mini-sütunların prefrontal korteks ve temporal lob yapılarında bozukluklar bulunmuştur⁶⁵.

Görüldüğü gibi OSB'li olgularda çeşitli beyin bölgelerinde görülen bozuklukların hastalığa etkisi üzerinde durulmuştur. Ancak bu bulguların

otizmlilerin ne kadarında bulunduğu, etyolojiyi ne kadar açıkladığı ve bulguların klinik öneminin ne olduğu henüz netlik kazanmamıştır.

Nörokimyasal faktörler: Otizmin nörokimyasal etiyojisine yönelik yapılmış olan nörotransmitter çalışmalarında daha çok serotonin ve dopamin üzerine yoğunlaşmıştır. Otizmlilerin yaklaşık 1/3'ünde kan serotonin düzeyleri yüksek bulunmuştur³⁹. OSB'li bireylerin birinci derece yakınlarında da hiperserotoninemi gösterilmiştir. Fakat bu bulgunun OSB'ye özgüllüğü tartışılmaktadır⁵⁰.

OSB'de görülen aşırı hareketlilik ve stereotipik davranışlar beyinde artmış dopaminerjik aktivite ile ilişkilendirilmiştir⁶⁶. Dopamin antagonistlerinin otizm belirtileri üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. OSB'li bireylerde beyin omurilik sıvısında (BOS) dopamin yıkım ürünü olan homovalinik asit düzeylerinde artış görülmüştür⁶⁷.

OSB'de endojen opiyatların fazla salgılanmasının etyopatogenezde rolü olabileceği düşünülmüştür. Özellikle kendine zarar verici davranışları ve ağrıya duyarsızlığı olan otistik bireylerde yüksek düzeylerde saptanmıştır⁶⁸.

Bazı çalışmalarda OSB'li çocuklarda daha yüksek kan noradrenalin düzeyleri bulunmuş olsa da konuyla ilişkili diğer çalışmalar ile sonuçlar çelişkilidir⁶⁹.

OSB'de immün sistem disfonksiyonu ve otoimmün hastalık sıklığındaki artış, beyin dokusu proteinlerine karşı oluşmuş anti-brain antikorlar, sitokin anormallikleri, postmortem otistik bireylerin beyin dokularında ve BOS'ta immün aktivasyon ve inflamatuvar sitokinlerdeki ve kemokin üretimindeki (Interferon- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, p40, Tümör Nekroz Faktörü- α ve kemokin C-C motif ligand) artış çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{70,71,72,73}. Ayrıca plazma sitokinlerindeki artış kötü sosyal etkileşim ve iletişim becerileriyle ilişkili bulunmuştur. OSB grubunda plazma anti-inflamatuvar sitokinleri ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth faktör-beta) (TGF- β) azalmış olarak görülmüş ve bu düşüklük davranış sorunları ile ilişkili bulunmuştur⁷⁴.

OSB'li olgularda sağlıklılara göre düşük plazma oksitosin düzeyleri olduğu saptanmıştır. Sağlıklı çocuklarda plazma oksitosin düzeylerinin yaşla artış gösterdiği ancak aynı artışın otizmlilerde gözlenmediği bildirilmiştir⁷⁵.

Oksitosin tedavisi sonrası OSB'li olguların sosyal ipuçlarına daha duyarlı hale geldiğine ve sosyal ilgide artış sağladığına yönelik kanıtlar bulunmaktadır⁷⁶.

Otizmin nörobiyolojik temellerine ilişkin bu çalışmalar yeni teröpatik müdahale olanakları sağlaması bakımından heyecan uyandırmış olsa da etiyopatogeneze yönelik diğer hipotezlerde olduğu gibi nörokimyasal faktörlerin de otizm etyolojisindeki yerinin araştırılmasına olan gereksinim devam etmektedir.

Nörofizyolojik faktörler: Araştırmacıların bir kısmı OSB'lilerin beyinde yaygın yapısal bir sorundan ziyade işlevsel bir sorun olabileceği fikrine yönelmiştir.

OSB'li olgularda çeşitli EEG anormallikleri ve yüksek oranda epilepsi bildirilmiştir. OSB olan çocuklarda epileptik nöbetlerin oranı %4-32 olarak belirtilmiştir⁷⁷. Bu oran genel topluma göre (%0,4-0,6) önemli derecede yüksektir⁴⁰. Epilepsi nöbeti olmayan otizimli çocukların ise %11-46'sında EEG incelemesinde subklinik epilepsiyi gösteren epileptiform boşalmaların olduğu bildirilmiştir⁴³. Nöbetlerin başlangıcı en sık erken çocukluk ve erken ergenlik dönemlerindedir⁷⁸. Zekâ geriliği daha ağır olan bireylerde epilepsi riski, zekâ düzeyi normal olanlara göre 2 kat artmış olarak saptanmıştır. Nöbetleri olan hastalarda zekâ geriliği daha sık rastlandığı için epilepsinin varlığı kötü gidişle ilişkilendirilmiştir^{79,80}.

EEG bozuklukları ve epilepsinin otizmle birlikte bulunan ayrı bozukluklar olmasından ziyade otizme yol açan beyin işlev bozukluğunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir⁴².

Prenatal ve Postnatal faktörler

Gebelik ve doğuma ait bazı problemlerin otizm ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir. Bu konuda en çok araştırılan faktörler şunlardır: İleri anne ve baba yaşı (>35), gebelikte kanama, gebelik süresince valproat veya talidomid gibi ilaçların kullanımı, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar, kısa gebelik süresi, postmatürite, doğum sonrası apne, hiperbilirubinemi, solunumsal distress sendromu, düşük Apgar skoru. Bu faktörlerin otizimli çocuklarda daha sık olduğu belirtilmiştir. Ancak günümüzde bu durumların otizme özgül olmadığı ve belirleyici olarak kullanılamayacağı kabul edilmektedir^{77,79,81,82,83}.

En tutarlı veriler 'ileri baba yaşı' üzerinde elde edilmiştir ve ileri baba yaşı otizm için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁸⁴.

Güncel yazına göre, karşılaşılan bu faktörler OSB için etyolojik bir neden olmaktan çok, OSB'nin ortaya çıkması için zemin hazırlayan aynı genetik veya çevresel düzeneklerin rol oynadığı komplikasyonlar olarak görülmektedir⁸⁵.

Diğer Tıbbi Durumlarla İlişkili Faktörler

OSB ile birçok genetik, metabolik ve nörolojik bozukluğun çok daha sık bir arada bulunduğu gösterilmiştir³⁹. Bunlar arasında Konjenital Rubella, Tüberoskleroz, Frajil-X Sendromu ve Fenilketonüri en sık olanlardır. Diğer genetik sendromların (Angelman Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Williams Sendromu, 22q Delesyon Sendromu, Sotos Sendromu, Moebius Sendromu), nörokutan hastalıkların (Nörofibromatozis, Cornelia de Lange, İto'nun Hipomelanozu), lipidozlar ve diğer dejeneratif hastalıkların (İnfantil Nöronal Seroid Lipofusinoz), metabolik hastalıkların ve çeşitli santral sinir sistemini tutan enfeksiyonların (Herpes Simpex Virus, Sitomegalo Virus, Varisella Zoster Virus) da OSB ile etyolojik ilişkisine yönelik çalışmalar mevcuttur⁸⁶.

Otizmle tanı konulabilir tıbbi durumların ilişkisi sıklıkla bildirilmiş olsa da, olguların ancak küçük bir kısmında (%10) bu hastalıklar klinik tabloya eşlik eder⁸⁷.

Çevresel Faktörler

Birçok hastalıkta olduğu gibi OSB'nin de çevresel faktörlerden etkilenen genetik bir hastalık olduğu yaygın bir görüştür. Otizmin heterojen yapısı, son yıllarda artan prevelans ve monozigotik ikizlerde tam olmayan konkordans etyolojide çevresel faktörlerin varlığını düşündürmektedir.

OSB etyolojisinde en fazla suçlanan çevresel faktörler şunlardır: alüminyum, civa, kurşun, mangan gibi ağır metaller, pestisidler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, hava kirliliği, eksoz dumanı gibi toksik ajanlar, D vitamini eksikliği ve malnutrisyondur⁸⁸.

Erken prenatal ve postnatal dönemde D vitamini eksikliğinin OSB patogeneğinde doğrudan ve dolaylı olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir⁸⁹.

OSB etyolojisinde bir dönem rolü üzerinde çokça durulan aşılarla yönelik yapılmış çalışmalarda, aşilar ile otizm riski arasında hiçbir ilişki saptanmamıştır⁸⁴.

OSB'de çevresel faktörlerin etyolojik rolüne ilişkin çokça bildirim olmasına rağmen, ilişkili bulunan hiçbir çevresel risk faktörünün otizme özgül olmadığı ve belirteç olarak da kullanılamayacağı kabul edilmektedir⁸¹.

Oksidatif stres ve dinamik tiyol/disülfid dengesi

Otizmin etyolojisi tam olarak anlaşılammakla birlikte oksidatif stresin aracılık ettiği genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir^{4,5}. OS, ROT'un üretimi ve antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılmasında dengesizlik sonucu ortaya çıkmakta, nöronlar dahil bir çok hücreye hasar vermekte ve içinde nöropsikiyatrik bozuklukların da bulunduğu pek çok hastalığa sebep olmaktadır^{6,7}. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar OSB'li çocukların beyinlerinin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin meydana getirdiği hasara dikkat çekmektedir^{4,8,9,10}. OSB ile oksidatif stres arasındaki bağlantıyı araştıran kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen elde edilen bulgular, oksidatif mekanizmalar ile OSB'nin etyopatogenezi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir^{11,12,13,14}.

Serbest radikaller ve ROT

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha çok sayıda eşleşmemiş elektrona sahip, yüklü veya yüksüz yapıda atomlar veya moleküllerdir. Kararsız yapıları nedeniyle kısa ömürlü ve çok reaktif olan radikaller; amino asitler, proteinler, serbest yağ asitleri, lipidler, karbonhidratlar ve nükleotidler gibi tüm hücre bileşenleriyle etkileşebilirler⁹⁰.

Serbest radikallerin hücre ve hücre yapılarında meydana getirdiği hasarlar:

- Lipit peroksidasyonu oluşması
- Lipit ve proteinlerle kovalent bağ oluşumu
- Zar proteinlerinde hasar,
- Protein agregasyonu ve çapraz bağlanmalar

- Zarın yapısında ve işlevinde değişim
- Hücre tiyol/disülfid oranının değişimi
- Proteinlerin tiyol gruplarında hasar ve buna bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma
 - Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz gibi litik enzim aktivitelerinde değişimler
 - Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı
 - DNA hasarı
 - Hücre içi K⁺ kaybı
 - Platelet agregasyonunda artma^{91,92,93,}

Serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir ve oksijen kaynaklı serbest radikallere ROT adı verilir. Moleküler oksijen, aerobik canlılar için hayati öneme sahiptir; çünkü birçok metabolik olayda terminal elektron akseptörü olarak görev yapmaktadır. Diğer taraftan, fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücrenel aktivite ROT'un (süperoksit radikali (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil radikali (OH⁻) vb) oluşumuna yol açmaktadır. Reaktif oksijenlerin önemli bir kısmı mitokondrial elektron transport sisteminde oksijenin 4 elektron alarak suya indirgenmesi sırasında oluşur. Moleküler oksijen bir elektron alarak süper oksit radikaline, iki elektronla hidrojen peroksite, üç elektronla hidroksil radikaline ve son olarak 4 elektronla su molekülüne (H₂O) indirgenir. Oksidatif metabolizma sonucu oluşan moleküler oksijenin büyük bir kısmı bu yolla suya indirgenirken çok az bir kısmı reaktif oksijen türlerine dönüşür^{94,91}.

Hem oksidan hem indirgen bir molekül olan süper oksit radikali çok zararlı olmasa da hidrojen peroksitin kaynağı olması ve geçiş metallerini indirgeyebilme yeteneğinden dolayı hücre için oldukça önem taşımaktadır. Lipid membranın geçirgenliğini azaltan süper oksit radikali üretildiği yerde kalırken, hidrojen peroksit molekülü yapısındaki su molekülünden dolayı hücre membranından kolayca geçebilmektedir. Hidrojen peroksit, zayıf indirgeyici özellik gösterse de ortamdaki geçiş metalleriyle indirgendiğinde (Fenton reaksiyonu) ya da süperoksit radikali ile reaksiyonu (Haber-Weiss) sonucunda, hücre için oldukça tehlikeli olan hidroksil iyonunun oluşmasına neden olur. Oluşan hidroksil iyonu ise oldukça oksidan bir molekül olup lipid, protein ve nükleik asitler dahil bir çok biyolojik molekülü okside edebilir. Özellikle hücre

zarının yapısında bulunan lipid ve proteinlere hasar vererek hücre fonksiyonlarının bozulmasına neden olur^{95,96}. İnsanlar aerobik metabolizmaya sahip oldukları için hayatları boyunca potansiyel serbest radikal üreticisi konumundadırlar.

Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler. Yaşlanma, aşırı kalori alımı, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, çevresel toksinler, farmakolojik tedaviler, duygusal ya da psikolojik stres, iyonize radyasyon, sigara kullanımı, alkol kullanımı vücutta ROT üretimini artırmaktadır^{97,98}.

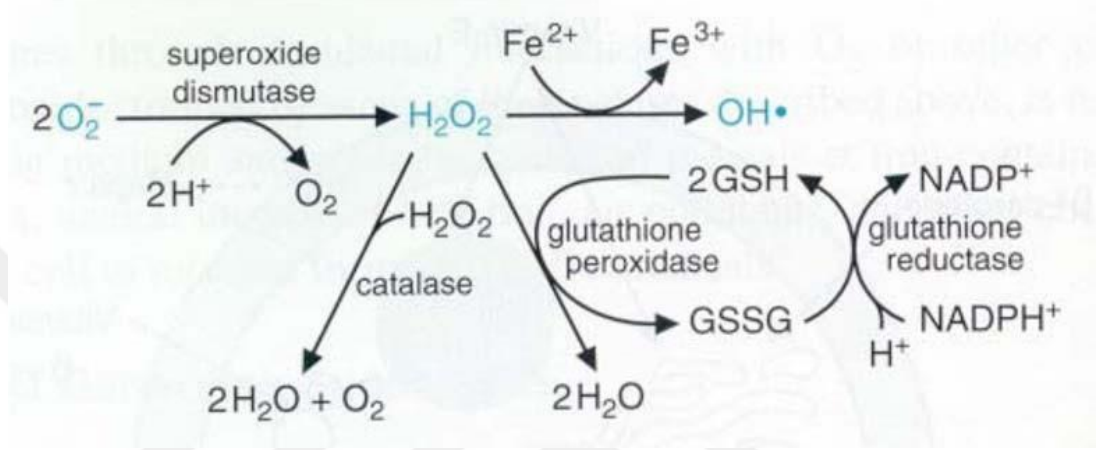
Antioksidan sistem

ROT'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" olarak bilinirler. Antioksidan savunma sistemi enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki gruba ayrılır. Süperoksit dismutaz (SOD), GPx, glutatyon s-transferazlar, katalaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidaz ve paraoksanaz enzimatik antioksidanlardır. Albümin, melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, laktoferrin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin ve diğer tiyol grupları, vitamin E, β -karoten, askorbik asit (vitamin C), folik asit gibi vitaminler ile bakır, çinko, selenyum ise enzimatik olmayan antioksidanları oluşturur.

SOD, GPx ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (Şekil1). SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler. Katalaz hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır.

GPx, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik yapıdadır ve 4 selenyum atomu ihtiva eder, sitozolde bulunur. Birbirine kenetli enzim sistemi GPx ve Glutatyon redüktaz glutatyon harcayarak hidrojen peroksidin indirgenmesini katalizler. Hidrojenperoksidlerin indirgenmesi ile meydana gelen okside olmuş glutatyon (GSSG), glutatyon redüktazın katalizlediği tepkime ile tekrar redükte glutatyon (GSH) dönüşür. GPx'in, fagositik hücrelerde önemli işlevleri vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx,

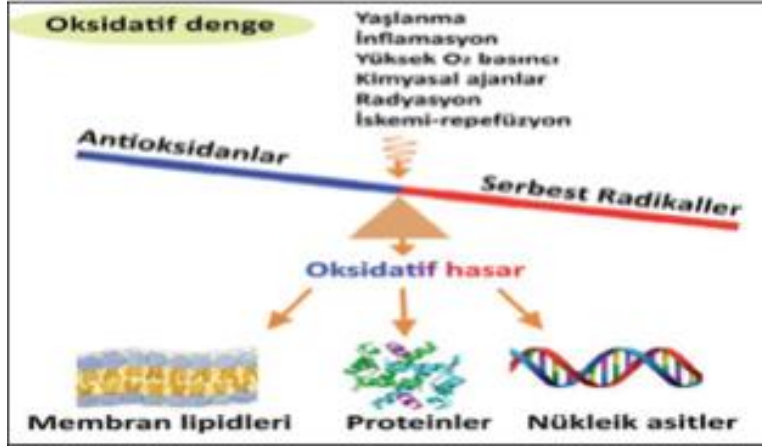
solunum sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan bazı çalışmalarda OSB'li olgularda GPx aktivitesinin arttığı veya değişmediği bulunduysa da, 2012 yılında yapılan meta-analizde düşük aktivite gösterdiği saptanmıştır⁸.



Şekil 1. SOD, GPx ve Katalaz enzimlerinin işlevleri

Oksidatif stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum "oksidatif denge" olarak adlandırılır. Serbest radikal düzeyinin hücresel antioksidan savunma kapasitesini aşması halinde oksidatif stres (Şekil 2) ortaya çıkar. Oksidatif stres, hücre ve dokularda sadece yapısal hasara yol açmakla kalmayıp, hücre fonksiyonlarını da bozmaktadır. En ileri noktada oksidatif hücre hasarı, nekroz ya da apoptoz ile sonuçlanabilmektedir⁹⁹.



Şekil 2. Oksidatif stress

Beyin dokusu diğer dokulara göre oksidatif hasara daha duyarlıdır¹⁰⁰. Oksidatif stres ve serbest radikallerin beyin dokusunda kan-beyin bariyeri fonksiyonunu bozduğu, enflamasyonu ve hem sitotoksik hem de vazojenik ödem başlattığı, oksidan kaynaklı nöronal hasara sebep olarak nörogelişimsel hastalıkların patofizyolojik süreçlerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹⁰¹. Pek çok çalışmada oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklar grubunda incelenen Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz, Huntington hastalığında etkili olabildiği, ayrıca başta şizofreni olmak üzere, bipolar affektif bozukluk, majör depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, sosyal fobi, erişkin ve çocukluk çağı DEHB, OSB ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklar gibi pek çok ruhsal hastalığın da etyopatogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir^{102,103,104,105,106,107,108,4}.

Tiyol/disülfid dengesi

Tiyoller; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversibile disülfid bağlarına dönüşür. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol/disülfid dengesi sürdürülür. Dinamik tiyol/disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Anormal tiyol/ disülfid denge düzeylerinin; Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, Romatoid Artrit, Parkinson, Alzheimer

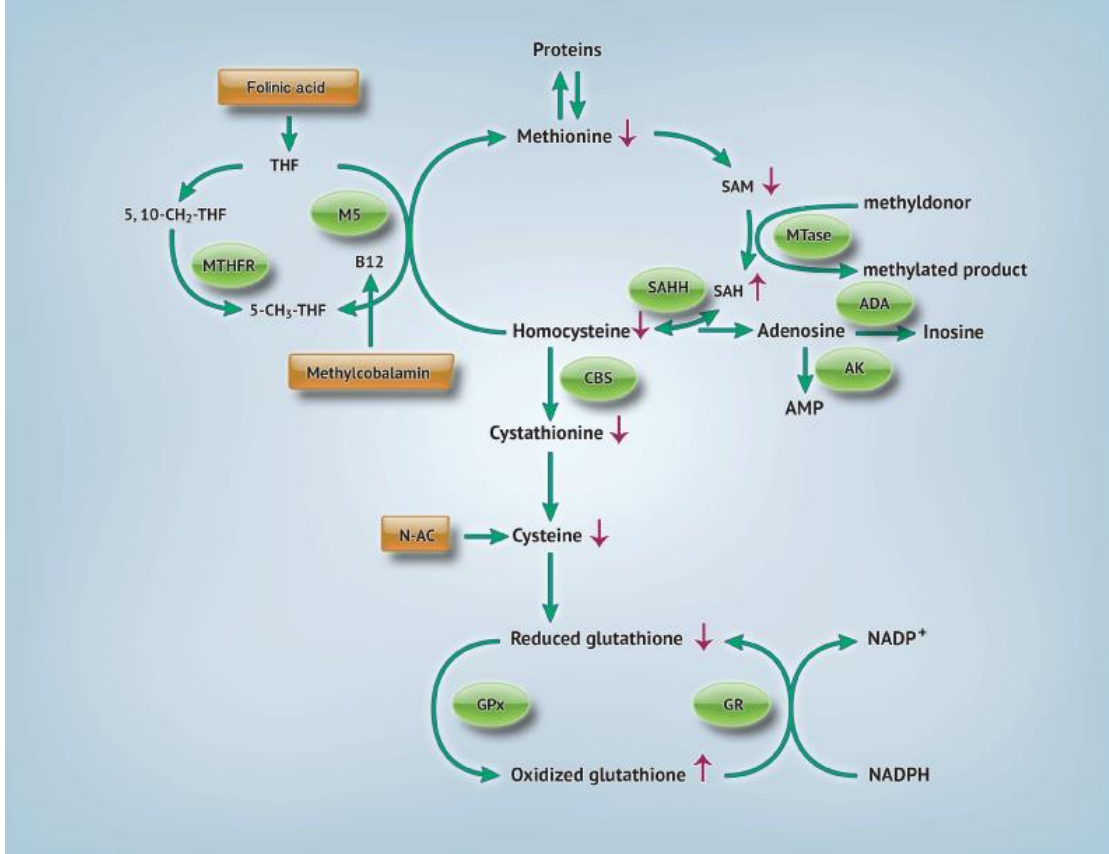
ve Multiple Sklerozis gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{20,21,22}. Ancak bilindiği kadarıyla literatürde OSB'li hastalarda dinamik tiyol/disülfid dengesi daha önce hiç araştırılmamıştır.

Plazma tiyol havuzunun büyük bir kısmını protein tiyoller (bunların da büyük bir kısmını albumin oluşturmaktadır (%50)), az bir kısmını da düşük molekül ağırlıklı tiyoller olarak bilinen sistein (Cys), sisteinilglisin, glutasyon, homosistein ve γ -glutamilsistein oluşturmaktadır¹⁰⁹.

Glutasyon, γ -L-glutamil-L-sisteinil-glisin olarak bilinen, glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Özellikle karaciğer olmak üzere bütün organlarda sentezlenir. Protein olmayan tiyol yapısında, düşük molekül ağırlıklı önemli bir antioksidandır. Organizmanın bütün hücrelerinde bulunan ve hücrelerin protein yapısı dışındaki sülfidril grubu içeriğinin %90 kadarını oluşturan glutasyon, zararlı bileşiklerin etkisizleştirilmesinde önemli rollere sahiptir. Tiyol grupları sayesinde, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidandır¹⁵. Serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilir bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutasyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. GPx enzimi, glutasyon'un indirgenmiş (redükte) formunu, oksitlenmiş hale dönüştürmektedir. Hücre içinde düşük molekül ağırlıklı sülfidril/disülfid havuzunu temelde GSH/GSSG oluşturmaktadır ve GSH baskın bulunan formdur¹¹⁰. Dinlenme halindeyken hücredeki GSH/GSSG oranı 100'ü aşmış durumdayken oksidatif strese maruziyet durumunda bu oran 1 ile 10 arasına düşmektedir¹¹¹.

Oksidatif stres ve serbest radikal patolojilerini kapsayan araştırmaların merkezinde glutasyonun okside/redükte durumu yer almaktadır. Araştırmalar glutasyon reaksiyonlarının birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynadığını desteklemektedir¹¹². Çeşitli hastalıklarda düşük glutasyon ve yüksek GSSG/GSH oranı bulunmaktadır. HIV enfeksiyonu, siroz, solunum yolu hastalıkları, gastrointestinal ve pankreatik inflamasyon, diyabet, sinirsel hastalıklar, yaşlanma, preeklampsi, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği gibi hastalıkların yanında şizofreni, bipolar bozukluk, Alzheimer ve Parkinson gibi beyin hastalıklarının da patogeneğinde ve ilerlemesinde glutasyonun önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır^{113,114}.

Literatüre bakıldığında birçok çalışmada OSB'li olgularda glutatyon bağımlı redox metabolizmasında (GBRM) (Şekil 3) dengesizlik olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, OSB'li çocuklarda glutatyonun kandaki seviyesinin hastalığın şiddeti ile paralel olarak düştüğü, GSSG seviyesinin arttığı ve GSH/GSSG oranının azaldığı gösterilmiştir^{16,17,18,19}.



Şekil 3. Glutatyon bağımlı redox metabolizması

Tiyoller plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanları olarak bilinmektedir. Plazma tiyol/disülfid seviyelerinin oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının değerli ve güvenilir belirteçleri olduğu düşünülmektedir¹¹⁵. Tiyol/disülfid homeostazının değerlendirilmesi oksidatif stresin hastalıkların patogenezindeki etkilerinin aydınlatılması ve antioksidan tedavilere yanıtın değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir¹¹⁶. Otizme yönelik çalışmalarda antioksidan statü ve oksidatif stres çoğunlukla düşük moleküler ağırlıklı tiyollerin plazma konsantrasyonları ve disülfidlerine oranları ölçülerek değerlendirilmiştir ve tiyol havuzunun büyük kısmını oluşturan protein

tiyolleri de hesaba katarak plazma tiyol-disülfid homeostazını değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

Dinamik tiyol/disülfid homeostazı ilk olarak 2014 yılında Erel ve Neşelioğlu tarafından tamamen otomatik bir yöntem kullanılarak ölçülmüřtür¹¹⁶. Öncesinde sıklıkla sistein, redükte glutatyon ve okside glutatyon gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyol bileşikleri ölçülebilmekteydi. Ancak düşük moleküler ağırlıklı tiyoller organizmadaki total tiyolün sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Organizma tiyol havuzunun büyük bir kısmını ise albumin (%50) ve diğer proteinlerdeki tiyoller oluřturmaktadır¹⁰⁹. Bu nedenle diğer çalışmalarda ölçülen tiyol ve disülfid seviyelerinin vücuttaki total tiyol ve disülfid miktarını ve dolayısıyla tiyol/disülfid homeostatik statüsünü yansıtmadığı düşünölmektedir.

Tiyol/disülfid homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu ift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilirken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütönsel olarak değerlendirilebilmektedir. Plazma dinamik tiyol disülfid dengesini ölçen manöel veya otomatik başka bir yöntem henüz yoktur. Temel olarak native tiyol (SH), total tiyol ve indirgenebilir dinamik disülfid miktarlarının ölçölmesiyle tiyol disülfid homeostazı saptanmaktadır. Dinamik disülfid oranı total tiyol ve native tiyol miktarları arasındaki farkın ikiye bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Redükte tiyol oranı (native tiyol/total tiyol), okside tiyol oranı (disülfid/total tiyol) ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı (disülfid/native tiyol) ve diğer parametreler matematiksel hesaplama aracılığı ile elde edilmektedir¹¹⁶.

Literatüre bakıldığında otizm etyopatogenezinde oksidatif stresin bağlayıcı bir faktör olarak önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmaktadır. OSB'li hastalarda oksidatif stres ve antioksidan kapasite belirteçleri bugüne kadar çokça çalışılmıştır. 2012 yılında bu alanda yapılan Frustaci ve ark.'nın metaanalizinin sonucuna göre OSB ile bu plazma biyobelirteçlerinin ilişkisinde: azalmış glutatyon, glutatyon peroksidaz, metiyonin ve sistein seviyeleri ve artmış okside glutatyon seviyeleri saptanmıştır. SOD, homosistein ve sistatyonin seviyeleri ile OSB arasında ilişki saptanmamıştır. Kan vitamin seviyelerine yönelik vaka-kontrol çalışmalarında folik asit ve vitamin B12 ile ilişki

saptanmazken, A, B6, C, D ve E vitaminleri ile nadir ilişki saptanmıştır. Seruloplazmin, katalaz, sisteinilglisin, tiyobarbitürik asit-reaktif türevleri, nitrik-oksit gibi diğer biyobelirteçler ile nadir veri mevcuttur⁸.

Oksidatif stres ve GBRM ile ilişkili parametreler, OSB'nin sebebi ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması için oldukça önemli gibi görünmektedir. Oksidatif stresin otizmin bilinen ve bilinmeyen genetik, çevresel, immünolojik ve nörolojik mekanizmalarını birbirini bağlayan bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan vaka-kontrol çalışmamızda OSB tanılı çocuklarda kandaki tiyol/disülfid dengesi, TOS, TAS, OSİ, glutatyon ve GPx düzeylerine bakılacak ve bu parametreler sağlıklı kontrollerle karşılaştırılacaktır.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komitesinden 14 Temmuz 2016 tarihinde 2016/238 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma grubunun seçimi

Bu çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 15.08.2016–15.08.2017 tarihleri arasında başvuran, klinik görüşme ve psikometrik testlerin incelenmesiyle DSM-V tanı ölçütlerine göre OSB tanısı konulan 2-6 yaş arası 49 hasta ile herhangi bir ruhsal veya fiziksel hastalığı olmayan 31 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları Ek-1'de sunulmuştur. Çalışmanın finansal kaynağı Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

OSB'li hastalar:

1. Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 15.08.2016-15.08.2017 tarihleri arasında başvuran ve Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konulan hastalar
2. Hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (BGOF) alınmış olması
3. Gönüllülerin 2-6 yaş (2 ve 6 yaş dahil) aralığında olması
4. Gönüllülerin psikotropik ilaç kullanmıyor olması
5. Gönüllülerin antioksidan ajan (E, C vitamini vb.) kullanmıyor olması
6. Gönüllülerin nörolojik, genetik veya kronik tıbbi bir hastalığının veya kanser hastalığının olmaması
7. Hastalarda Otizm Spektrum Bozukluğu tanısının DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) kriterlerine göre konulmuş olması

Sağlıklı çocuklar:

1. Herhangi bir ruhsal hastalığı veya kronik tıbbi hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar
2. Sağlıklı çocukların ailelerinden BGOF alınmış olması
3. Gönüllülerin 2-6 yaş (2 ve 6 yaş dahil) aralığında olması
4. Gönüllülerin psikotropik ilaç kullanmıyor olması
5. Gönüllülerin antioksidan ajan (E, C vitamini vb.) kullanmıyor olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri**OSB'li hastalar:**

1. Nörolojik, genetik veya kronik sistemik hastalığı olanlar
2. BGOF alınmamış olması
3. Kanser hastalığı olanlar
4. Klinik olarak aktif enfeksiyon hastalığı olanlar
5. Herhangi bir psikotropik ilaç tedavisi alan hastalar
6. Herhangi bir antioksidan ajan (E, C vitamini vb.) kullanan hastalar
7. Diyet kısıtlaması olanlar
8. 2 yaş altı ve 6 yaş üstü hastalar
9. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeğinde 15-29 puan (=otizm yok) alanlar

Sağlıklı çocuklar:

1. Kronik sistemik hastalığı olanlar
2. Herhangi bir ruhsal hastalığı olanlar
3. Klinik olarak aktif enfeksiyon hastalığı olanlar
4. BGOF alınmamış olması
5. Herhangi bir psikotropik ilaç veya antioksidan tedavi alanlar
6. Diyet kısıtlaması olanlar
7. 2 yaş altı ve 6 yaş üstü çocuklar

Veri toplama araçları

Sosyodemografik veri formu

Polikliniğimize başvuran her çocuk ve ergen için kullanılan bilgi formunda çocuk ve ergen (yaş, eğitim düzeyi, kardeş sayısı, yürüme-konuşma-tuvalet eğitimi zamanı, doğum seyri ve komplikasyonları, fiziksel hastalık, fiziksel şiddete maruziyet) ve ebeveynlere (yaş, eğitim düzeyi, meslek, ruhsal ve fiziksel hastalık, ailenin yapısı ve durumu, fiziksel şiddet) ait sosyodemografik bilgiler sorgulanmaktadır (EK-2).

Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği (ÇODÖ) (Childhood Autism Rating Scale (CARS))

Yaygın olarak otizmin tanısında ve otistik çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmaktadır. Ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmakta, ölçeğin doldurulmasıyla çocukta otizmin derecesi belirlenebilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler; kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücudun kullanımı, değişikliğe tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ve genel izlenimler başlıkları altında toplanmaktadır. Her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. Burada 1, o maddede ifade edilen davranışların çocuğun yaşı için normal sınırlar içinde olduğunu, 4 ise yaşı için çok anormallik gösterdiğini ifade etmektedir. 15. madde diğer maddelerden farklı bir özellik taşımaktadır. Çünkü, bu maddede çocuğun davranışları genel olarak derecelendirilir. Bu madde için 1 otizmin olmadığını, 2 hafif otistik, 3 orta derecede otistik, 4 ise ağır derecede otistik olduğunu ifade etmektedir. Ölçek puanları açısından bakıldığında 15-29: otizm yok, 30-36: hafif-orta derecede otistik, 37-60: aşırı derecede otistik olduğunu belirtmektedir. Ölçek klinisyen tarafından uygulanmaktadır ve yaklaşık 30 dakika sürmektedir (EK-3)¹¹⁷.

Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması ilk olarak Sucuoğlu ve ark. (1996) tarafından yapılmıştır¹¹⁸, sonrasında Gassaloğlu, Baykara ve ark. (2016)

tarafından geçerlilik ve güvenilirlik analizi genişletilmiştir ve otizm tanısı için kesim puanı 29,5 olarak bildirilmiştir¹¹⁹.

Yöntem

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 15.08.2016–15.08.2017 tarihleri arasında başvuran, klinik görüşme ve psikometrik testlerin incelenmesiyle DSM-V tanı ölçütlerine göre OSB tanısı konulan hastalar ve aileleri ile görüşüldü. Bu hastalardan dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanların ailelerinden sözlü ve yazılı onam alındı. Onam verenler çalışmaya dahil edildi.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 15.08.2016–15.08.2017 tarihleri arasında rutin kontrol için başvuran 2-6 yaş arası sağlıklı çocuklar ve aileleriyle görüşüldü. Bu çocuklardan sağlıklı kontrol grubu için dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanların ailelerinden sözlü ve yazılı onam alındı. Onam verenler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan OSB tanılı hastalar hasta grubunu, çalışmaya katılmaya gönüllü olan sağlıklı çocuklar ise kontrol grubunu oluşturdu. Hasta grubu ÇODÖ'de 30-36 puan (=hafif-orta derecede otistik) alanlar ve 37-60 puan (=aşırı derecede otistik) alanlar olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı.

OSB olan çocuklarda çalışılan kan parametrelerinin OSB şiddeti ile ilişkisi ÇODÖ ile değerlendirildi.

Ölçekler kan örnekleri alınmadan önce aynı gün içerisinde uygulandı. İlk olarak ÇODÖ uygulandı ve bu ölçekte 15-29 puan (=otizm yok) alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kan tetkikleri için hastalardan hiç bir ücret alınmadı. Tetkiklerin maliyeti Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılandı.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kanlar, biyokimya tüplerine alınarak biyokimya laboratuvarına getirildi. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri alındıktan 15 dakika sonra 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi,

serumu ayrıldı ve alikotlandı. Serumlar analiz gününe kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı.

Serum örneklerinden TOS, TAS, OSİ, Glutasyon, GPx ve tiol/disülfid dengesi parametreleri çalışıldı.

Biyokimyasal Yöntemler

TOS, TAS, Glutasyon ve GPx analizleri için ELISA yöntemi ile DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazı kullanıldı.

Glutasyon

Glutasyon analizi, Ellman'ın tarif ettiği metoda göre yapıldı. Metodun GSH ölçüm prensibi, analiz tüpünde bulunan glutasyonun 5,5"-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit ile reaksiyona girerek sarı-yeşilimsi renk vermesi ve oluşan bu rengin ışık şiddetinin 410 nm dalga boyunda, spektrofotometrede okunarak redükte glutasyon miktarının tayin edilmesi şeklindedir¹²⁰. Birimi µg/ml'dir.

Glutasyon peroksidaz

Glutasyon peroksidaz aktivite tayini, Paglia ve Valentina Yöntemini esas alır. GSSG- Red ile birleştirilmiş bir reaksiyon prensibine dayanır. Bu çift enzim yönteminde, GPx ile H₂O₂'nin redüksiyonu ve GSSG-Red ile NADPH'nin oksidasyonu 340 nm'de absorbanstaki azalma ile belirlenir. 25 °C sıcaklıkta, 1 ünite GPx dakikada 1 nmol NADPH oksidasyonunu katalize eden enzim miktarı olarak tanımlanmıştır¹²¹. Bu çalışmada birimi serumda hesaplandığı için U/mg protein olarak ifade edildi.

Total Antioksidan Status (TAS)

Total Antioksidan Kapasite ölçümü, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur¹²². Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidin ve 45µmol (NH₄)₂ Fe(SO₄)₂-6H₂O çözümlenerek hazırlandı. Reaktif 2: 7.5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı. Prensip: Fe+2–o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk

oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Birimi $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ 'dir.

Total Oksidan Status (TOS)

Total oksidatif stres, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir¹²³. Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 M Xlenol orange çözülerek hazırlandı. Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidin dihidroklorid çözülüp sonra 5 mM amonyum ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlandı. Prensipte: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçüldü. Birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ olarak ifade edildi.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplanması

Örneklerin TAS/TOS oranı OSİ olarak adlandırılır¹²⁴.

$$\text{OSİ} = (\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / (\text{TAS, } \mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100$$

Tiyol-Disülfid Dengesi Parametreleri

Plazma dinamik tiyol/disülfid homeostazı Erel ve Neşelioğlu (2014) tarafından geliştirilen yeni otomatik kolorimetrik yöntem ile analiz edildi. Bu teknikte dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları ilk önce sodyum borohidrat (NaBH₄) kullanılarak reaktif tiyol gruplarına indirgenmektedir (statik ve yapısal disülfid bağları indirgenmemektedir). İkinci basamakta reaktif olmayan atık NaBH₄ indirgeyicisi tamamen yakılarak, formaldehid ile uzaklaştırılmaktadır. Son basamakta native (indirgenmemiş) tiyol grupları ve indirgenmiş tiyol grupları dâhil tüm tiyol grupları (total tiyol), 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) asit (DTNB) ile reaksiyona sokularak sabitlenmektedir.

Elde edilen 'total tiyol' ve 'native tiyol' analiz çiftlerinin miktarları arasındaki matematiksel farkın yarısı 'disülfid bağlarının miktarını' vermektedir ve $\mu\text{mol/L}$ cinsinde üç temel biyokimyasal parametre elde edilmektedir. Aynı

plazma örnekleminde analiz edilen üç temel parametreden eş zamanlı matematiksel hesaplama yapılarak 'Redükte Tiyol Oranı' (Native Tiyol/Total Tiyol), 'Okside Tiyol Oranı' (Disülfid/Total Tiyol) ve 'Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı' (Disülfid/Native Tiyol) olarak adlandırılan üç ayrı oransal parametre türetilmektedir. Bu oransal parametreler dinamik tiyol/disülfid reaksiyon dengesinin hangi yöne kaydığına ilişkin yorumlamayı kolaylaştırıcı görev görmektedir.

Biyokimyasal analizler sonucunda native tiyol, total tiyol, disülfid, redükte tiyol oranı, okside tiyol oranı ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı olmak üzere 6 biyokimyasal değer elde edilmektedir. Ölçümler Cobasc501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazı ile yapılmaktadır¹⁶.

İstatistiksel analiz

Üniversitemizin Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilimdalı'na başvurularak araştırma için örneklem sayı önerisi alınmıştır. Referans makaleye göre gruplarda klinik anlamlı bulunan 0.75 SD farkın en çok %5 tip hata, en az %80 güç için hesaplanan minimum örneklem sayısı 28 olarak saptanmıştır²¹. Çalışmaya hastalar kontrol gruplarında 30'ar olmak üzere toplam 60 gönüllü alınması planlanmıştır.

İstatistiksel analizlerde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.5 (SPSS for Windows, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır.

Verilerin özetlenmesi amacıyla; sürekli değişken olan kan parametreleri ve ölçek puanları için tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), 25.ve 75. yüzdilik değerleri ile minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Kategorilendirilmiş değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile özetlenmiştir. Normal dağılıma uygunluk kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Hasta/kontrol, CARS Otizm şiddeti ve CGI gruplarında ortalamalar arasındaki farklar parametrik testlerden Student t testi, medyanlar arasındaki farklar ise parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

Kategorik değişkenlerden; Hasta/kontrol, CARS Otizm şiddeti ve CGI grupları ile anne/baba yaşı kategorileri, cinsiyet, eğitim durumu, aile öyküsü ve akrabalık öyküsü arasındaki ilişkiler için Ki-Kare analizi yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar için korelasyon analizi yapıldı ve Pearson Korelasyon Katsayısı (r) kullanıldı. Aralarında ilişki bulunan değişkenler için Regresyon analizi yapılarak tahmin modeli oluşturuldu. Tüm karşılaştırmalar için istatistik anlamlılık seviyesi (p) 0,05 olarak alındı.



BULGULAR

Örneklem grubu, 2-6 yaş arası OSB tanılı 49 çocuk ve sağlıklı kontrol grubu olarak 31 çocuk olmak üzere toplam 80 bireyden oluşmaktadır.

OSB ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Veriler

Yaş ve Cinsiyet

Çalışmaya alınan OSB tanılı çocukların yaş ortalaması $46,8 \pm 17,74$ (19-84) aydır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $48,4 \pm 15,04$ (21-72) aydır.

Çalışmaya alınan tüm çocukların %20'si (n=16) kız ve %80'i (n=64) erkekti. OSB'li grubun %20,4'ü (n=10) kız, %79,6'sı (n=39) erkek iken kontrol grubunun %19,4'ü (n=6) kız, %80,6'sı (n=25) erkekti.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo1) (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırması

	Hasta (n=49)		Kontrol (n=31)		p
	Ort \pm ss (min-max)	Medyan	Ort \pm ss (min-max)	Medyan	
Yaş	$46,8 \pm 17,74$ (19-84)	42,00	$48,4 \pm 15,04$ (21-72)	46,00	0,66

Tablo 2. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı

Cinsiyet		Hasta	Kontrol	Total	p	
						Sayı
Cinsiyet	Kız	Sayı	10	6	16	0,909
		%	%20,4	%19,4	%20	
	Erkek	Sayı	39	25	64	
		%	%79,6	%80,6	%80	
Toplam	Sayı	49	31	80		

Anne Baba Yaşı

Çalışmaya alınan OSB tanılı çocukların doğdukları tarihte annelerinin yaş ortalaması $28,5 \pm 3,5$; babalarının yaş ortalaması $31,7 \pm 4,3$ 'dü. Kontrol grubunda bulunan çocukların doğdukları tarihteki annelerinin yaş ortalaması $27,1 \pm 2,7$; babalarının yaş ortalaması $28,2 \pm 3,1$ 'di.

OSB olan grupta hem ortalama anne yaşı hem de ortalama baba yaşı sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama baba yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Anne ve baba yaş ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta (n=49)		Kontrol (n=31)		p
	Ort± ss (min-max)	Medyan	Ort± ss (min-max)	Medyan	
Anne yaşı	28,5±3,58 (21-41)	28,00	27,16±2,73 (22-33)	27,00	0,07
Baba yaşı	31,76±4,39 (22-43)	32,00	28,29±3,19 (22-35)	28,00	<0,001

Baba yaşı ≥ 35 olanların hasta grubundaki oranı (26,5%) kontrol grubundan yüksek bulundu (3,2%). Lojistik regresyon analizi sonucuna göre baba yaşı ≥ 35 olanların hasta olma riski, yaşı < 35 olanlara göre 0,092 kat daha fazladır ve bu risk istatistiksel olarak anlamlıdır (Odds Oranı= 0,092, 95% GA [0,011-0,747]) (Tablo 4).

Tablo 4. Baba yaşının gruplar arasında karşılaştırılması

		grup				Total		p
		kontrol		hasta		N	%	
		N	%	N	%			
Baba yaşı	≥ 35	1	3,2%	13	26,5%	14	17,5%	0,008
	< 35	30	96,8%	36	73,5%	66	82,5%	
Total		31	100,0%	49	100,0%	80	100,0%	

Anne Baba Eğitim Düzeyi

Çalışmaya alınan çocuklardan OSB'li olguların annelerinin %4,1'i (n=2) okuryazar değil, %38,8'i (n=19) ilkokul mezunu, %20,4'ü (n=10) ortaokul mezunu, %24,5'i (n=12) lise mezunu, %12,2'si (n=6) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunun annelerinin %9,7'si (n=3) okuryazar değil, %22,6'sı (n=7) ilkokul mezunu, %19,4'ü (n=6) ortaokul mezunu, %38,7'si (n=12) lise mezunu, %9,7'si (n=13) üniversite mezunuydu. Çalışma grupları arasında anne eğitim düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma grupları arasında annenin eğitim düzeyinin karşılaştırılması

			Çalışma Grubu		p		
			Hasta	Kontrol			
Anne Eğitim	Okuryazar değil	Sayı	2	3	0,476		
		%	%4,1	9,7%			
	İlkokul	Sayı	19	7			
		%	%38,8	22,6%			
	Ortaokul	Sayı	10	6			
		%	%20,4	19,4%			
	Lise	Sayı	12	12			
		%	%24,5	38,7%			
	Üniversite	Sayı	6	3			
		%	%12,2	9,7%			
	Toplam		Sayı	49		31	

Çalışmaya alınan çocuklardan OSB'li olguların babalarının %28,6'sı (n=14) ilkokul mezunu, %18,4'ü (n=9) ortaokul mezunu, %36,7'si (n=18) lise mezunu, %16,3'ü (n=8) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunun babalarının %19,4'ü (n=6) ilkokul mezunu, %16,1'i (n=5) ortaokul mezunu, %45,2'si (n=14) lise mezunu, %19,4'ü (n=6) üniversite mezunuydu. Çalışma grupları arasında baba eğitim düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma grupları arasında babanın eğitim düzeyinin karşılaştırılması

			Çalışma Grubu		p	
			Hasta	Kontrol		
Baba eğitimi	Okuryazar değil	Sayı	0	0	0,389	
		%	%0	%0		
	İlkokul	Sayı	14	6		
		%	28,6%	%19,4		
	Ortaokul	Sayı	9	5		
		%	%18,4	%16,1		
	Lise	Sayı	18	14		
		%	%36,7	%45,2		
	Üniversite	Sayı	8	6		
		%	%16,3	%19,4		
	Toplam		Sayı	49		31

Anne ve Babanın Akrabalık Durumu

Çalışmaya alınan 49 OSB'li çocuğun 10 tanesinin (%20,4) anne ve babası arasında akrabalık varken, sağlıklı kontrol grubundaki 31 çocuğun 5 tanesinin (%16,1) anne ve babası arasında akrabalık bulunmaktaydı.

Anne ve babanın akrabalık durumu OSB'li grupta daha sık olmasına rağmen hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma grupları arasında anne ve babanın akrabalık durumunun karşılaştırılması

		grup				Total		p
		kontrol		hasta		N	%	
		N	%	N	%			
Anne-baba akrabalık	yok	26	83,9%	39	79,6%	65	81,3%	0,633
	var	5	16,1%	10	20,4%	15	18,8%	
Total		31	100,0%	49	100,0%	80	100,0%	

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü

Çalışmaya alınan 49 OSB'li çocuğun 12 tanesinin (%24,5) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunurken (6 nevroz, 5 OSB, 1 mental retardasyon), sağlıklı kontrol grubundaki 31 çocuğun ise 3 tanesinin (%9,7) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaktaydı (3 nevroz).

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne OSB'li grupta daha sık rastlanmasına rağmen, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 8. Çalışma gruplarının ailelerinde psikiyatrik hastalık sıklığının karşılaştırılması

		grup				Total		p
		kontrol		hasta		N	%	
		N	%	N	%			
Aile öyküsü	yok	28	90,3%	37	75,5%	65	81,3%	0,098
	var	3	9,7%	12	24,5%	15	18,8%	
Total		31	100,0%	49	100,0%	80	100,0%	

OSB'li Hastalar Arasında Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) Kullanılarak Elde Edilen Otizm Şiddeti ile Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırıldığı Veriler

OSB'li hasta grubunda ÇODÖ'ye göre toplam 49 hastanın 22'si (%44,8) hafif-orta otizimli; 27'si (%55,1) ağır otizimli bulunmuştur.

Yaş ve Otizm Derecesi

Hafif-orta derecede otizimli 22 hastanın yaş ortalamaları $53,45\pm 15,62$ (24-76) aydır. Ağır derecede otizimli 27 hastanın yaş ortalaması $41,41\pm 17,76$ (19-84) aydır.

Otizmi hafif-orta olan grubun yaş ortalaması, ağır olan grubun yaş ortalamasından yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. OSB'li hastaların yaşları ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

	hafif-orta otizm (n=22)		ağır otizm (n=27)		p
	Ort ± ss (min-max)	Medyan	Ort ± ss (min-max)	Medyan	
yaş	53,45±15,62 (24-76)	57,50	41,41±17,76 (19-84)	37,00	0,016

Hasta grubunda yaş ile ÇODÖ total puanı arasında düşük düzeyde, negatif yönlü ve doğrusal ilişki vardı ($r=-0.384$, $p=0.006$) Doğrusal regresyon analizine göre tahmin modeli şöyleydi:

(ÇODÖ total puanı= $45,983-0,153 \cdot \text{yaş}$); buna göre yaşta meydana gelecek 1 birim artış ÇODÖ total puanlarında tahminen 0,153 puan azalmaya sebep oluyordu. Bulunan bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$) (Tablo 10).

Tablo 10. Doğrusal regresyon analizine göre yaş ve ÇODÖ total puanı arasındaki ilişki

	HASTA: 49	YAŞ
ÇODÖ total puan	r	-0,384**
	p	0,006

(*r*: Pearson Korelasyon Katsayısı, *p*: İstatistik anlamlılık seviyesi)

Cinsiyet ve Otizm Derecesi

Hafif-orta dereceli otizimli 22 hastanın 7'si (%31,8) kız, 15'i (%68,2) erkekti. Ağır dereceli otizimli 27 hastanın 3'ü (%11,1) kız, 24'ü (%88,9) erkekti.

Hastaların cinsiyeti ile otizm derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo11).

Tablo 11. Hastaların cinsiyeti ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

		ÇODÖ otizm derecesi				Total		p
		hafif-orta		ağır				
		N	%	N	%	N	%	
cinsiyet	kız	7	31,8%	3	11,1%	10	20,4%	0,074
	erkek	15	68,2%	24	88,9%	39	79,6%	
Total		22	100,0%	27	100,0%	49	100,0%	

Anne- Baba Yaşı ve Otizm Derecesi

Hafif-orta dereceli otizmlili 22 hastanın 1'inin (%4,5) annesi 35 yaş üzeri iken diğerlerinin 35 yaş altındaydı. Ağır dereceli otizmlili hastaların ise hepsinin annesi 35 yaş altındaydı.

Hastaların otizm derecesi ile anne yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo12).

Tablo 12. Hastaların anne yaşı ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

		ÇODÖ otizm derecesi				Total		p
		hafif-orta		ağır				
Anne yaşı		N	%	N	%	N	%	
	>=35	1	4,5%	0	0%	1	2,0%	0,449
<35	21	95,5%	27	100,0%	48	98,0%		
Total		22	100,0%	27	100,0%	49	100,0%	

Hafif-orta dereceli otizmlili 22 hastanın 4'ünün (%18,2) babası 35 yaş üzeri iken, ağır dereceli otizmlili 27 hastanın 9'unun (%33,3) babası 35 yaş üzerindedir.

Ağır dereceli otizmlili çocuklarda baba yaşının 35 yaş üzeri olma yüzdesi daha sık iken, hastaların otizm derecesi ile baba yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo13).

Tablo 13. Hastaların baba yaşı ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

		ÇODÖ otizm derecesi				Total		p
		hafif-orta		ağır				
Baba yaşı		N	%	N	%	N	%	0,232
	>=35	4	18,2%	9	33,3%	13	26,5%	
	<35	18	81,8%	18	66,7%	36	73,5%	
Total		22	100,0%	27	100,0%	49	100,0%	

Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü ve Otizm Derecesi

Hafif-orta dereceli otizmlili 22 hastanın 3'ünün (%13,6) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü varken (1 nevroz, 1 OSB, 1 mental retardasyon), ağır dereceli otizmlili 27 hastanın 9'unun (%33,3) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü vardı (4 nevroz, 4 OSB, 1 mental retardasyon).

Ağır OSB'li çocukların ailesinde psikiyatrik hastalık görülme sıklığı hafif-orta dereceli otizmlilere göre daha fazla olmasına rağmen, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo14).

Tablo 14. Hastaların ailelerindeki psikiyatrik hastalık öyküsü ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

		ÇODÖ otizm derecesi				Total		p
		hafif-orta		ağır				
Aile öyküsü		N	%	N	%	N	%	0,111
	yok	19	86,4%	18	66,7%	37	75,5%	
	var	3	13,6%	9	33,3%	12	24,5%	
Total		22	100,0%	27	100,0%	49	100,0%	

Anne ve Babanın Akrabalık Durumu ve Otizm Derecesi

Hafif-orta dereceli otizmlili 22 hastanın 6'sında (%27,3) anne baba akrabalığı varken, ağır dereceli otizmlili 27 hastanın 4'ünde (%14,8) anne baba akrabalığı vardı.

Hafif-orta otizmlilerde anne-baba akrabalığı daha sık olarak görünmekteyken, hastaların anne ve babalarının akrabalık durumu ile otizm dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların anne ve babalarının akrabalık durumu ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

		ÇODÖ otizm derecesi				Total		p
		hafif-orta		ağır				
Anne baba akrabalığı		N	%	N	%	N	%	0,282
	yok	16	72,7%	23	85,2%	39	79,6%	
	var	6	27,3%	4	14,8%	10	20,4%	
Total		22	100,0%	27	100,0%	49	100,0%	

Anne ve Babanın Eğitim Durumu ve Otizm Derecesi

Hafif-orta dereceli otizmlilerde 22 hastanın 13'ünün (%59,1) annesi liseye kadar eğitim almışken, 9'u (%40,9) lise ve üzeri eğitim almıştı. Ağır dereceli otizmlilerde 27 hastanın 18'inin (%66,7) annesi liseye kadar eğitim almışken 9'u (%33,3) lise ve üzeri eğitim almıştı (Tablo 16).

Hafif-orta dereceli otizmlilerde 22 hastanın 9'unun (%40,9) babası liseye kadar eğitim almışken, 13'ü (%59,1) lise ve üzeri eğitim almıştı. Ağır dereceli otizmlilerde 27 hastanın 14'ünün (%51,9) babası liseye kadar eğitim almışken, 13'ü (%48,1) lise ve üzeri eğitim almıştı (Tablo 17).

OSB'li hastaların anne ve babalarının eğitim durumu ile otizm dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$)

Tablo 16. Hastaların annelerinin eğitim durumu ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

		ÇODÖ otizm derecesi				p
		hafif-orta		ağır		
Anne eğitim durumu		N	%	N	%	0,584
	Lise altı	13	59,1%	18	66,7%	
	Lise ve üstü	9	40,9%	9	33,3%	
Total		22	100,0%	27	100,0%	

Tablo 17. Hastaların babalarının eğitim durumu ile otizm dereceleri arasındaki ilişki

		ÇODÖ otizm derecesi				p
		hafif-orta		ağır		
Baba eğitim durumu		N	%	N	%	0,584
	Lise altı	13	59,1%	18	66,7%	
	Lise ve üstü	9	40,9%	9	33,3%	
Total		22	100,0%	27	100,0%	

OSB'li Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Tiyol/Disülfid Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Tiyol/Disülfid Homeostazı parametreleri:

1. Native Tiyol (SH)
2. Total Tiyol (ToSH)
3. Disülfid (SS)
4. Redoks Potansiyeli, Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı (Disülfid/Native Tiyol Oranı) (SS/SH)
5. Redükte Tiyol Oranı (Native Tiyol/Total Tiyol) (SH/ToSH)
6. Okside Tiyol Oranı (Disülfid/Total Tiyol) (SS/ToSH)

OSB ve kontrol grupları arasında dinamik tiyol/disülfid homeostazının her bir parametresi ayrı ayrı ele alındığında;

Native tiyol ortalama konsantrasyonu, OSB grubunda ($468,57 \pm 36,05$ $\mu\text{mol/L}$), kontrol grubuna ($469,19 \pm 31,47$ $\mu\text{mol/L}$) kıyasla daha **düşük** saptanmıştır ($p=0,93$).

Total tiyol ortalama konsantrasyonu, OSB grubunda ($513,90 \pm 38,95$ $\mu\text{mol/L}$), kontrol grubuna ($510,66 \pm 34,93$ $\mu\text{mol/L}$) kıyasla daha **yüksek** saptanmıştır ($p=0,37$).

Disülfid ortalama konsantrasyonu, OSB grubunda ($22,67 \pm 12,08$ $\mu\text{mol/L}$), kontrol grubuna ($20,74 \pm 11,99$ $\mu\text{mol/L}$) kıyasla daha **yüksek** saptanmıştır ($p=0,69$).

Redoks potansiyeli (Tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı) ve okside tiyol oranı ortalamaları OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha **yüksek** saptanırken ($p=0,459$), redükte tiyol oranı daha **düşük** saptanmıştır ($p=0,459$).

OSB'li hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında tiyol/disülfid dengesi parametreleri farklılık göstermiş olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarının Tiyol/Disülfid dengesi parametreleri açısından karşılaştırılması

	Kontrol (n=31)	Hasta (n=49)	p
	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	
Native Tiyol	$469,19 \pm 31,47$ 467,20 (411,4-540,9)	$468,57 \pm 36,05$ 464,90 (380,7-564,4)	0,93
Total Tiyol	$510,66 \pm 34,93$ 502,20 (430,1-588,6)	$513,90 \pm 38,95$ 509,00 (434,2-622,4)	0,37
Disülfid	$20,74 \pm 11,99$ 20,50 (1,20-52,80)	$22,67 \pm 12,08$ 21,90 (6,40-55,20)	0,69
Redoks Potansiyeli	$4,47 \pm 2,64$ 4,10 (0,24-11,29)	$4,90 \pm 2,75$ 4,69 (1,41-12,10)	0,459
Redükte Tiyol Oranı	$91,99 \pm 4,31$ 92,43 (81,57-99,53)	$91,27 \pm 4,44$ 91,43 (80,51-97,25)	0,459
Okside Tiyol Oranı	$4,00 \pm 2,15$ 3,79 (0,24-9,21)	$4,36 \pm 2,15$ 3,79 (0,24-9,21)	0,459

OSB Grubunda ÇODÖ ile Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesine Yönelik Veriler

OSB grubunda otizm şiddetini belirleyen ÇODÖ puanları ile dinamik tiyol/disülfid dengesi parametreleri arasındaki korelasyonel ilişki incelenerek, oksidatif stres belirteçleri ile otizm şiddeti arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Ağır dereceli OSB'li grupta Native tiyol ve Total tiyol ortalama konsantrasyonları, hafif-orta dereceli OSB'li gruba kıyasla daha **düşük** saptanmıştır. Disülfid ortalama konsantrasyonları ise her iki grupta eşit bulunmuştur.

Redoks potansiyeli ve okside tiyol oranı ortalamaları ağır OSB'li grupta hafif-orta OSB'li gruba göre daha **yüksek** saptanırken, redükte tiyol oranı daha **düşük** saptanmıştır.

OSB grubu olguların ÇODÖ puanları ile tiyol/disülfid dengesi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. OSB grubunda ÇODÖ puanları ile Tiyol/Disülfid dengesi parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	hafif-orta (n=22)	ağır (n=27)	p
	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	
Native Tiyol	476,55 \pm 38,24 474,90 (422,1-564,4)	462,06 \pm 33,46 459,20 (380,7-525,1)	0,16
Total Tiyol	521,89 \pm 41,92 509,55 (460,5-622,4)	507,38 \pm 35,81 506,80 (434,2-566,9)	0,19
Disülfid	22,66 \pm 11,81 21,85 (7,10-51,20)	22,66 \pm 12,52 21,90 (6,40-55,20)	1,00
Redoks Potansiyeli	4,81 \pm 2,65 4,68 (1,46-10,80)	4,98 \pm 2,88 5,07 (1,41-12,10)	0,809
Redükte Tiyol Oranı	91,40 \pm 4,26 91,44 (82,24-97,17)	91,17 \pm 4,66 90,80 (80,51-97,25)	0,809
Okside Tiyol Oranı	4,29 \pm 2,13 4,27 (1,42-8,88)	4,41 \pm 2,33 4,60 (1,37-9,74)	0,809

OSB'li Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında TAS, TOS, OSİ, Glutasyon ve GPx Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

TAS düzeyi ortalaması, OSB grubunda ($1,73 \pm 0,10$ μmol Trolox ekivalent/L) ve kontrol grubunda ($1,73 \pm 0,08$ μmol Trolox ekivalent/L) **eşit** düzeyde saptandı ($p=0,72$).

TOS düzeyi ortalaması, OSB grubunda ($4,64 \pm 4,06$ μmol H_2O_2 ekivalent/L), kontrol grubuna ($3,55 \pm 1,58$ μmol H_2O_2 ekivalent/L) kıyasla daha **yüksek** saptandı ($p=0,80$).

OSİ ortalaması OSB grubunda ($266,071 \pm 223,020$) kontrol grubuna ($203,682 \pm 88,637$) kıyasla daha **yüksek** saptandı ($p=0,719$).

GPx ortalama düzeyi, OSB grubunda ($1012,80 \pm 492,56$ U/mg protein) kontrol grubuna ($1017,43 \pm 513,6$ U/mg protein) kıyasla daha **düşük** saptandı ($p=0,96$).

Glutasyon ortalama düzeyi, OSB grubunda ($23,71 \pm 12,03$ $\mu\text{g/ml}$), kontrol grubuna ($21,00 \pm 10,33$ $\mu\text{g/ml}$) kıyasla daha **yüksek** saptandı ($p=0,30$).

OSB'li hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında TAS, TOS, OSİ, glutasyon ve GPx düzeyleri farklılık göstermiş olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta ve kontrol gruplarının TAS, TOS, OSİ, GPx ve Glutasyon düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=31)	Hasta (n=49)	p
	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	
TAS	$1,73 \pm 0,08$ 1,76 (1,55-1,86)	$1,73 \pm 0,1$ 1,73 (1,51-1,98)	0,72
TOS	$3,55 \pm 1,58$ 3,07 (1,88-7,46)	$4,64 \pm 4,06$ 3,05 (1,58-19,37)	0,80
OSİ	$203,682 \pm 88,637$ 177,65 (111,90-431,21)	$266,071 \pm 223,020$ 176,07 (89,27-1058,47)	0,719
GPx	$1017,43 \pm 513,67$ 823,74 (291,11-1895,98)	$1012,80 \pm 492,56$ 937,15 (250,14-1996,30)	0,96
Glutasyon	$21,00 \pm 10,33$ 21,76 (1,98-51,32)	$23,71 \pm 12,03$ 22,01 (2,20-52,09)	0,30

OSB Grubunda ÇODÖ ile TAS, TOS, OSİ, Glutasyon ve GPx Düzeylerinin Arasındaki İlişkinin İncelenmesine Yönelik Veriler

Ağır dereceli OSB'li grupta TOS, OSİ ve Glutasyon düzeyleri hafif-orta OSB'li gruba kıyasla daha **yüksek** saptanırken, TAS ve GPx düzeyleri daha **düşük** saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. OSB Grubunda ÇODÖ puanları ile TAS, TOS, OSİ, GPx ve Glutasyon düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	hafif-orta (n=22)	ağır (n=27)	p
	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	Ortalama \pm ss Ortanca [min-max]	
TAS	1,73 \pm 0,88 1,72 (1,60-1,98)	1,72 \pm 0,11 1,74 (1,51-1,93)	0,77
TOS	4,63 \pm 3,97 3,02 (1,58-17,20)	4,65 \pm 4,21 3,07 (1,89-19,37)	0,89
OSİ	264,410 \pm 218,050 171,96 (89,27-934,78)	267,425 \pm 231,122 181,71 (108,00-1058,47)	0,872
GPx	1068,86 \pm 471,07 964,46 (402,10-1821,09)	968,74 \pm 513,98 852,82 (250,14-1996,30)	0,49
Glutasyon	21,87 \pm 12,27 20,28 (2,20-49,36)	25,19 \pm 11,84 24,36 (3,53-52,09)	0,34

TARTIŞMA

OSB, prevelansı gün geçtikçe artan, etkilenen bireylerin iletişim becerilerini, davranışlarını ve sosyal hayatını yaşam boyu olumsuz yönde etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur. Etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlığa kavuşmamakla birlikte oksidatif stresin aracılık ettiği genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir

Çalışmamızda OSB tanılı 2-6 yaş arasındaki çocukların, yaş ve cinsiyet bakımından eşitlenmiş sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna kıyasla dinamik tiyol/disülfid dengesi ve beraberinde diğer oksidatif stres parametreleri TAS, TOS, OSİ, glutatyon ve GPO açısından karşılaştırılmasına yer verilmiştir. Bu çalışma ile oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizması bozukluklarının çocukluk çağı otizminin etyopatogenezindeki rolünün yeni ve daha önce hiç çalışılmamış bir yöntem olan dinamik tiyol/disülfid dengesi göstergeleri ve diğer oksidatif stres parametreleri ile beraber ölçülerek değerlendirilmesi ve otizm belirti şiddeti ile ilişkisinin incelemesi amaçlanmıştır. Bilindiği kadarı ile çalışmamız OSB'li çocuklarda dinamik tiyol disülfid dengesinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesi

OSB ve kontrol grubu çocuklarının sosyodemografik verileri incelendiğinde; yaş ve cinsiyet bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Araştırmaya dâhil edilen çocukların seçiminde gruplar arasında yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılmış olup, çocuklarda akut veya kronik tıbbi bir hastalığın bulunmaması, oksidatif stres parametreleri ölçümünde ilişkin yazında yer alan çalışma kriterlerine dayanarak plazma oksidatif stress düzeylerini akut veya kronik aşamada etkileyebilecek ilaç, vitamin, mineral desteği veya antioksidan diyet kullanımının olmaması gibi faktörler gözetenmiştir^{116,125,126}.

OSB ve kontrol grubu çocukların ebeveynlerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerine ilişkin veriler değerlendirildiğinde; OSB grubu çocukların anne ve babalarının kontrollere kıyasla doğumdaki yaşlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu yükseklik, OSB'li çocukların baba yaşında istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre ise baba yaşı ≥ 35 olanların hasta olma riski, yaşı < 35 olanlara göre 0,092 kat daha fazladır. Son yıllarda OSB ile ilgili risk etmenleri içinde ileri baba ve anne yaşına dair kanıtlar artmaya başlamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda 35 yaş üstü anneliğin OSB riskini arttığı bildirilmekteyken, bazı araştırmalarda da ileri anne yaşı ile OSB gelişme riski arasında bir ilişki saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir^{127,128}. Otizm ve Down Sendromu tanıli olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada annenin doğum yaptığı yaşın otizm için anlamlı bir değişken olmadığı ileri sürülmüştür¹²⁹. Benzer çalışmalarda ileri baba yaşının çocukta OSB gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu fakat ileri anne yaşının çocukta otizm gelişimini arttırmadığı sonucuna varılmıştır^{130,83,131}.

Literatüre bakıldığında otizmi doğrudan etkileyen çevresel faktörlere ilişkin en tutarlı verilerin 'ileri baba yaşı' üzerinde olduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur^{84,132}. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmaları kapsayan son bir meta-analizde, artan baba yaşı ile otizmin riski artışı arasında tutarlı bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin artan baba yaşı ile ilişkili denovo mutasyon, genomik imprinting değişimleri veya epigenetik mekanizmalar aracılığı ile açıklanabileceği bildirilmiştir¹³³.

Çalışmamızda gruplar arasında ebeveynlerin eğitim düzeyleri arasında fark görülmemiştir. OSB'li çocukların ebeveynlerinin akraba olma durumu ve psikiyatrik hastalığa sahip olma sıklığı kontrollere göre daha yüksekken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde annede psikiyatrik hastalık tanısı var ise çocuğunda otizm görülme rölatif riskinin iki kat olduğunu bildiren geniş örneklemlerli bir çalışma mevcuttur¹³¹.

Ankete dayalı yapılan bir çalışmada, 12 yıldan az eğitim gören ebeveynlerin çocuklarında, 12 yıldan fazla eğitim gören ebeveynlerin çocuklarına kıyasla %68 oranla daha fazla orta şiddetli OSB ve % 43,5 oranla daha fazla ağır şiddetli OSB gözlemlendiği saptanmıştır¹³⁴. Ancak başka bir çalışmada ebeveyn eğitim ve gelir düzeyi ile OSB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır¹³⁵.

Otizmin gelişimde önemli faktörlerden biri de genetik yatkınlıktır. İkiz çalışmaları, otizm için riskli genetik varyantların, otizmli bireylerin yakın

akrabalarında gözlenebilen geniş fenotipe neden olduğu fikrini doğurmuştur. Ancak yapılan bir araştırmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi OSB ve kontrol grubu çocuklar arasında ebeveyn akrabalığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır¹³⁶.

Sosyodemografik verilerin OSB şiddeti ile karşılaştırıldığı verilerin değerlendirilmesi

Otizmi hafif-orta olan grubun yaş ortalaması, ağır olan grubun yaş ortalamasından yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubunda yaş ile ÇODÖ total puanı arasında düşük düzeyde, negatif yönlü ve doğrusal bir ilişki bulundu ve doğrusal regresyon analizine göre yaşta meydana gelecek 1 birim artış ÇODÖ total puanlarında 0,153 puan azalmaya sebep olmaktadır. Magiati ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları derlemeye göre hastaların çoğunda otizm şiddeti çocukluktan erişkinliğe geçene kadar azalmaktadır¹³⁷. Çalışmamızda 2-6 yaş grubu gibi küçük ve sınırlı bir yaş aralığından bahsettiğimiz için bu durum hastaların ilerleyen yıllar ile birlikte doktora başvurma, kreş gibi sosyal ortamlara daha fazla katılma ve tedavi (özel eğitim, tutum ve davranış önerileri, psikofarmakolojik tedavi vb) almaya başlama olasılığının daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Bunun yanında Mersin ilinde OSB ile ilgili halkı bilgilendirici seminer ve toplantıların sıkça yapılması ve hastaların bir çocuk psikiyatri hekimine ulaşımının birçok ile nispeten daha kolay olması hastaların tanı ve tedaviye erken ulaşımını kolaylaştırıp, hastalarda daha erken dönemde otizm şiddetinin düşmesine katkı sağlıyor olabilir. Bu durumun Mersin ilinde küçük bir popülasyon için geçerli olduğu, genelleme yapmak için daha geniş ve homojen bir örnekleme ihtiyaç olduğu göz ardı edilmemelidir. Literatüre bakıldığında da erken tanının prognozu iyileştirdiği görülmektedir¹³⁸.

Hastaların cinsiyeti, anne-baba yaşları, anne ve babanın akraba olma durumu, eğitim düzeyleri ve ailede psikiyatrik hastalık bulunma durumu ile otizm şiddeti ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Dinamik Tiyol/Disülfid dengesi, Glutasyon, GPx, TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin değerlendirilmesi

Oksidatif stres, nöronlar dahil bir çok hücreye hasar vermekte ve içinde nöropsikiyatrik bozuklukların da bulunduğu pek çok hastalığa sebep olmaktadır^{6,7}. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar OSB'li çocukların beyinlerinin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin meydana getirdiği hasara dikkat çekmektedir^{4,8,9,10}. OSB ile oksidatif stres arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalardan elde edilen bulgular, oksidatif mekanizmalar ile OSB'nin etyopatogenezi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir^{11,12,13,14}.

Plazma tiyol/disülfid seviyelerinin oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının değerli ve güvenilir belirteçleri olduğu düşünülmektedir¹¹⁵. Tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi oksidatif stresin hastalıkların patogenezindeki etkilerinin aydınlatılması ve antioksidan tedavilere yanıtının değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir¹¹⁶. Otizme yönelik çalışmalarda antioksidan statü ve oksidatif stres çoğunlukla düşük moleküler ağırlıklı tiyollerin plazma konsantrasyonları ve disülfidlerine oranları ölçülerek değerlendirilmiştir ve çalışmalarda ölçülen tiyol ve disülfid seviyelerinin vücuttaki total tiyol ve disülfid miktarını ve dolayısıyla tiyol/disülfid homeostatik statüsünü net yansıtmadığı düşünülmektedir. OSB'de tiyol havuzunun büyük kısmını oluşturan protein tiyolleri de hesaba katarak plazma tiyol-disülfid dengesini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

Tiyol/disülfid dengesi eskiden tek tarafı ölçülebilirken, Erel & Neşelioğlu'nun 2014 yılında geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir¹¹⁶. Bu metodla kanda kolayca ölçülebilen tiyol/disülfid düzeyleri çeşitli proliferatif ve enflamatuar hastalıklarda araştırılmış ve bu dengede olan değişikliklerin diğer oksidan parametreler ile korele olduğu izlenmiştir¹¹⁶.

Oksidatif stresin önemli bir göstergesi olarak kabul edilen dinamik tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin otizm tanısı konulmasında ve otizm şiddetinin değerlendirilmesinde destekleyici bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı anlamayı amaçladığımız çalışmamızda; gruplar

arasında tiyol-disülfid dengesine ilişkin belirteçler bakımından belirgin anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tiyol/disülfid dengesine ilişkin her bir parametre ayrı değerlendirildiğinde; OSB grubunda native tiyol (SH), ve redükte tiyol oranı (SH/ToSH) kontrollere kıyasla düşüklük göstermekteyken, total tiyol (ToSH), disülfid (SS), redoks potansiyeli (Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı; SS/SH) ve okside tiyol oranı (SS/ToSH) yüksek değerler göstermekteydi. Ayrıca çalışmamızda, bu parametreler ile otizm şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki görülmemiştir. Yine her bir parametre ayrı ayrı incelendiğinde otizmi ağır olan grupta native tiyol, total tiyol ve redükte tiyol oranı hafif-orta dereceli olan gruba göre düşüklük gösterirken, redoks potansiyeli ve okside tiyol oranı yüksek değerler göstermekteydi.

Konu ile ilgili literatür taramasında, çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklarında tiyol/disülfid dengesi incelemelerinin DEHB üzerine yoğunlaştığı görülmektedir;

2016 yılında Görmez ve arkadaşlarının DEHB'li hastaları incelediği vaka-kontrol çalışmasında dinamik tiyol/disülfid dengesi parametreleri, TAS, TOS, OSİ ve myeloperoksidaz düzeylerine bakılmıştır. 47 DEHB'li ve 41 sağlıklı çocuğun yer aldığı çalışmada her iki grup arasında TAS ve dinamik tiyol/disülfid dengesi parametreleri açısından anlamlı farklılık görülmezken, DEHB'li hastalarda TOS, OSİ ve mieloperoksidaz düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır¹³⁹

Avcil ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları 90 DEHB'li ve 65 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında ise native tiyol ve total tiyol seviyelerinin sağlıklılara kıyasla belirgin yüksek, tiyol oksidasyon-redüksiyon oranının ise belirgin düşük olduğu görülmüştür. Disülfid seviyesi, redükte tiyol oranı ve okside tiyol oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. DEHB belirti şiddeti ile parametreler arasında doğrusal bir ilişki gösterilememiştir¹²⁵.

2015 yılında Güney ve arkadaşlarının çalışmasına 56 DEHB'li ve 52 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışma grubunda plazma tiyol seviyesi, TAS, TOS, OSİ, paroksonaz (PON), stimüle paroksonaz (SPON) ve arilesteraz (ARES) enzim düzeylerine bakılmıştır. DEHB'li grupta plazma tiyol seviyesinin belirgin olarak daha düşük olduğu, TOS ve OSİ değerlerinin ise belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmanın ikinci aşamasında hastalara metilfenidat

tedavisi verilmiş ve aynı parametrelere tekrar bakılmıştır. Tedavi sonrası hastalarda antioksidan parametrelerin belirgin yükseldiği, OSI'nin belirgin düştüğü görülmüştür. Çalışma sonunda DEHB'li hastalarda oksidatif metabolizmanın bozuk olduğu ve metilfenidat tedavisinin oksidatif dengeyi onarabildiği sonucuna ulaşılmıştır.

Literatürde DEHB'li hastalarda oksidatif stresi araştıran çalışmalar incelendiğinde; düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar, tiyoller ve TAS'ta sağlıklı kontrollere göre belirgin yükseklik olduğu görülmüştür. İlk bakışta beklenenin tersi gibi görülen bu durumun artmış oksidatif strese cevap olarak kompanzasyon amaçlı gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüş ve buna "rebound fenomeni" adı verilmiştir^{140,141,142,143}. DEHB'nin yanında oksidatif stresin araştırıldığı pek çok psikiyatrik hastalıkta da benzer şekilde artmış reaktif oksijen türevlerine cevap olarak yükselen antioksidan savunma sistemi parametrelerinden söz edilmektedir¹⁴⁴.

Erişkin psikiyatri hastalarında tiyol/disülfid dengesini inceleyen çalışmalara bakacak olursak;

Ünal ve arkadaşları (2018) pozitif semptom gösteren şizofreni hastaları (n=44) ile sağlıklı kontrolleri (n=33) tiyol/disülfid dengesi parametreleri açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda şizofreni olan grupta serum native tiyol ve total tiyol konsantrasyonları kontrollere göre belirgin düşük çıkarken, disülfid seviyesi ve redox potansiyeli belirgin yüksek çıkmıştır. Hastalar ilaç kullanan ve son 2 aydır ilaç kullanmayan olmak üzere 2 gruba bölünüp incelendiğinde ise; serum disülfid düzeyleri ve redox potansiyeli ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre belirgin daha yüksek çıkmıştır¹⁴⁵. Yazar çalışmanın sonucunu aşırı disülfid düzeylerinin şizofreninin kendisi ve ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamıştır.

Doğan ve arkadaşları (2018) atipik antipsikotik kullanan 30 şizofreni hastası ile 30 sağlıklı kontrolde tiyol/disülfid dengesi, TOS ve TAS düzeylerini araştırmışlar ve ilaç kullanan şizofreni hastalarında TAS, total tiyol ve native tiyol düzeylerini kontrollere kıyasla belirgin yüksek, TOS ve disülfid düzeylerini ise belirgin düşük bulmuşlardır. Bu sonucu atipik antipsikotik kullanımının oksidatif stresi azaltmadaki etkisi olarak yorumlamışlardır¹⁴⁶.

2017'de Topçuoğlu ve arkadaşlarının 87 tedavi edilmemiş şizofreni ile 86 sağlıklı kontrolde tiyol/disülfid dengesini karşılaştırdıkları çalışmada ise şizofreni grubunda belirgin azalmış native tiyol ve total tiyol konsantrasyonu ve artmış disülfid konsantrasyonu saptanmış ve tiyol/disülfid dengesinin disülfid yönüne yani oksidatif tarafa doğru kaydığı sonucuna ulaşılmıştır. Şizofreni tedavisinde tiyol açığının kapatılmasına ve artmış disülfid yapılarının çözülmesine yönelik antioksidan tedavilerin destekleyici etkilerinin olabileceği vurgulanmıştır¹⁴⁷.

Kotan ve arkadaşlarının 2017'de eroin bağımlısı yetişkin erkekler (n=31) ile sağlıklı kontrolleri (n=31) karşılaştırdığı ve dinamik tiyol/disülfid dengesini değerlendirdiği çalışmada, anlamlı azalmış native tiyol ve total tiyol konsantrasyonları ve artmış disülfid konsantrasyonları bildirilmiştir¹⁴⁸.

Kulaksızoğlu ve arkadaşlarının (2017) panik bozukluğu tanılı bireyler (n=40) ve sağlıklı kontrollerde (n=40) dinamik tiyol/disülfid dengesi parametrelerini karşılaştırdığı vaka-kontrol çalışmasında, panik bozukluğu olan grupta native tiyol, total tiyol ve redükte tiyol oranının belirgin düşük, tiyol oksidasyon redüksiyon oranı ve okside tiyol oranının ise belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir. Disülfid seviyeleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır¹⁴⁹.

Dinamik tiyol/disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Anormal tiyol/disülfid denge düzeylerinin; Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, Romatoid Artrit, Parkinson, Alzheimer ve Multiple Sklerozis gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{20,21,22}. Bu nedenle, dinamik tiyol/disülfid dengesinin belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Diğer çalışmalarda bildirilen ve bizim çalışmamızda da kısmen desteklenen olası ilişki alanlarının açığa kavuşturulması ve olası sebep-sonuç ilişkisinin aydınlatılması için metodolojik olarak daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki diğer oksidatif stres parametrelerinin sonuçlarına bakacak olursak; OSB'li hastalarda TOS, OSİ ve glutatyon düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksekken, GPx düzeyi daha düşük bulundu. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS düzeyleri ise her iki grupta aynıydı. Hastalarda otizm derecesi ile de bu parametreler arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunamazken parametrelerin her biri ayrı incelendiğinde ağır otizmlili hastalarda TOS, OSİ ve glutatyon düzeyleri hafif-orta otizmlilere göre daha yüksekken, TAS ve GPx düzeyleri daha düşüktü.

Glutatyon, protein olmayan tiyol yapısında düşük molekül ağırlıklı önemli bir antioksidandır. Organizmanın bütün hücrelerinde bulunan ve hücrelerin protein yapısı dışındaki sülfidril grubu içeriğinin %90 kadarını oluşturan glutatyon, zararlı bileşiklerin etkisizleştirilmesinde önemli rollere sahiptir. Bu rolünü tiyol grupları sayesinde, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle gösterir¹⁵. Serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Ayrıca suda çözünebilir glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korur. GPx enzimi, glutatyon'un indirgenmiş (redükte) formunu (GSH), oksitlenmiş hale (GSSG) dönüştürmektedir. Hücre içinde düşük moleküler ağırlıklı sülfidril/disülfid havuzunu temelde GSH/GSSG oluşturmaktadır ve redükte form baskın bulunan formdur¹⁰. Dinlenme halindeyken hücredeki GSH/GSSG oranı 100'ü aşmış durumdayken oksidatif strese maruziyet durumunda bu oran 1 ile 10 arasına düşmektedir¹¹.

Oksidatif stres ve serbest radikal patolojilerini kapsayan araştırmaların merkezinde glutatyonun okside/redükte durumu yer almaktadır. Araştırmalar glutatyon reaksiyonlarının birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynadığını desteklemektedir¹². Çeşitli hastalıklarda düşük glutatyon ve yüksek GSSG/GSH oranı bulunmaktadır. Siroz, diyabet, yaşlanma, preeklampsi, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği gibi hastalıkların yanında şizofreni, bipolar bozukluk, Alzheimer ve Parkinson gibi beyin hastalıklarının da patogeneğinde ve ilerlemesinde glutatyonun önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır^{13,114,150,151}.

Literatüre bakıldığında birçok çalışmada OSB'li olgularda glutatyon bağımlı redox metabolizmasında dengesizlik olduğu görülmektedir. Yapılan

çalıřmalarda, OSB'li çocuklarda glutatyonun kandaki seviyesinin hastalıđın řiddeti ile paralel olarak dūřtūđū, GSSG seviyesinin arttıđı ve GSH/GSSG oranının azaldıđı gōsterilmiřtir^{16,17,18,19,152}.

Ancak literatürde glutatyon seviyelerinin otizmlili bireylerde kontrollere kıyasla anlamlı farklılık gōstermediđini sōyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. 2017'de Endres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, otizmlili bireylerin dorsal anterior cingulat korteks ve dorsolateral prefrontal kortekslerinde, single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) aracılığı ile glutatyon sinyal konsantrasyonlarına bakılmış ve sağlıklı kontrollerle aralarında farklılık gōrūlmemiřtir¹⁵³.

GPx, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Hidrojenperoksitlerin indirgenmesi ile okside olmuř glutatyon meydana gelir ve glutatyon redūktazın katalizlediđi tepkime ile tekrar redūkte glutatyona dōnūřür. GPx, solunum sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hūcrelerin zarar gōrmelerini diđer antioksidanlarla birlikte engeller. Eritrositlerde de oksidan strese karřı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve řiddetli hūcre hasarına yol aęar. Yapılan bazı çalıřmalarda OSB'li olgularda GPx aktivitesinin arttıđı veya deđiřmediđi bulunduysa da, 2012 yılında yapılan ve otizmde oksidatif stres ve iliřkili biyomarkerların incelendiđi meta-analiz sonucunda dūřuk aktivite gōsterdiđi saptanmıřtır⁸.

TOS, TAS ve OSİ deđerleri oksidan-antioksidan dūzen dengesinin bütüncöl ölçümünü gōstermektedir. 2012 yılında yapılan bir çalıřmada otizmlili çocuklarda tūkürük TAS deđerleri kontrollere kıyasla anlamlı dūřuk bulunmuřtur¹⁵⁴. DEHB'lilerde yapılan çalıřmalarda ęeliřkili sonuęlar bulunmaktadır. Güney ve arkadaşları otizmlilerde TOS ve OSİ seviyelerini yüksek bulmuřken, Görmez ve arkadaşları bu parametrelerin otizmlilerde daha dūřuk olduđunu gōrmūřlerdir^{126,139}.

Alan yazındaki biręok sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında oksidatif stresin otizmin etiyolojisinde ve klinik gōrūnümündeki heterojenitede merkezi bir rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur^{155,156,157}. çalışmalar incelendiğinde otizm etiyopatogenezinde oksidatif stresin bağlayıcı bir faktör olarak önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmaktadır¹⁵⁸.

2-6 yaş arası OSB'li olgularda oksidan-antioksidan dengeyi dinamik tiyol/disülfid homeostazi, TAS, TOS, OSİ, glutasyon ve GPx üzerinden değerlendirdiğimiz çalışmamızda, otizmlili hasta grubunda disülfid, redox potansiyeli, okside tiyol oranı, TOS ve OSİ değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması, native tiyol, redükte tiyol oranı ve GPx düzeylerinin ise daha düşük bulunması dengenin oksidatif stres yönüne kaydığını kısmen desteklemektedir. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü son güncel çalışmalara göre az sayıda olmakla birlikte daha geniş hasta ve kontrol grubu ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızın önemli ve güçlü tarafı; OSB'li hastaların, daha önce çalışılmamış bir oksidatif denge göstergesi olan dinamik tiyol/disülfid homeostazi ölçümü ile değerlendirildiği ilk çalışma olması ve bu yeni parametrenin daha önce çalışılmış ve anlamlı sonuçlara ulaşılmış başka oksidatif stres parametreleri (glutasyon, GPx, TAS, TOS, OSİ) ile birlikte çalışılıp değerlendirilmiş olmasıdır. Bu sayede farklı oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi göstergeleri ile tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin ilişkisi değerlendirilebilmiştir. Bunun yanında çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontroller yaş ve cinsiyet açısından eşitlenmiş, yaşları 2-6 yaş arası ile sınırlı tutulmuş, olguların herhangi bir psikotropik ilaç veya antioksidan ajan kullanmamış olması ve nörolojik, genetik veya kronik tıbbi bir hastalıklarının olmaması gözetilerek oksidatif sistemi etkileyen faktörler devre dışı bırakılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Öncelikle çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışmadır ve OSB tanılı farklı örneklem üzerinde analizlerin tekrarlanması gerekmektedir. Çalışmaya, polikliniğimize klinik başvuruda bulunan OSB grubu hastalar dahil edilmiştir; bu nedenle toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konan sonuçlar farklılık gösterebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün son güncel çalışmalara göre az sayıda olmasıdır. Daha geniş hasta ve kontrol grubu ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmada oksidatif belirteçler, olguların plazmasından bakılarak değerlendirilmiştir. Periferik değerlerin beyin dokusuna ilişkin değerleri tam olarak yansıtıp yansıtmadığı net değildir. Muhakkak bu göstergelere BOS'tan bakılması daha değerli olacaktır.

Çalışmamızda homojen özellikli bir hasta grubu seçilmesinde dolayı diğer psikiyatrik komorbiditelerin sonuçlara olası etkisi araştırılmamıştır. OSB'da diğer nöropsikiyatrik komorbiditelerin plazma oksidan-antioksidan denge biyobelirteçlerine olan etkisinin araştırılmasına ve nöropsikitarik bozukluklarla ortak mekanizmaların açıklanmasına yönelik daha heterojen ve geniş örneklemler gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda OSB tanılı 2-6 yaş arasındaki çocukların, yaş ve cinsiyet bakımından eşitlenmiş sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna kıyasla dinamik tiyol/disülfid dengesi ve beraberinde diğer oksidatif stres parametreleri TAS, TOS, OSİ, glutatyon ve GPx açısından karşılaştırılmasına yer verilmiştir.

OSB grubu çocukların anne ve babalarının kontrollere kıyasla doğumdaki yaşlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu yükseklik, OSB'li çocukların baba yaşında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre ise baba yaşı ≥ 35 olanların hasta olma riskinin, yaşı < 35 olanlara göre 0,092 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında ebeveynlerin eğitim düzeyleri arasında fark görülmemiştir. OSB'li çocukların ebeveynlerinin akraba olma durumu ve psikiyatrik hastalığa sahip olma sıklığı kontrollere göre daha yüksekken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Otizmi hafif-orta olan grubun yaş ortalaması, ağır olan grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksekti. Hasta grubunda yaş ile ÇODÖ total puanı arasında düşük düzeyde, negatif yönlü ve doğrusal bir ilişki bulundu ve doğrusal regresyon analizine göre yaşta meydana gelecek 1 birim artış ÇODÖ total puanlarında 0,153 puan azalmaya sebep olmaktadır.

Hastaların cinsiyeti, anne-baba yaşları, anne ve babanın akraba olma durumu, eğitim düzeyleri ve ailede psikiyatrik hastalık bulunma durumu ile otizm şiddeti ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Hasta ve kontrol grubu arasında tiyol-disülfid dengesine ilişkin belirteçler bakımından belirgin anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tiyol/disülfid dengesine ilişkin her bir parametre ayrı değerlendirildiğinde; OSB grubunda native tiyol (SH), ve redükte tiyol oranı (SH/ToSH) kontrollere kıyasla düşüklük göstermekteyken, total tiyol (ToSH), disülfid (SS), redoks potansiyeli (Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı; SS/SH) ve okside tiyol oranı (SS/ToSH) yüksek değerler göstermekteydi.

Tiyol-disülfid dengesi parametreleri ile otizm şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki görülmemiştir. Yine her bir parametre ayrı ayrı incelendiğinde otizmi ağır olan grupta native tiyol, total tiyol ve redükte tiyol

oranı hafif-orta dereceli olan gruba göre düşüklük gösterirken, redoks potansiyeli ve okside tiyol oranı yüksek değerler göstermekteydi.

OSB'li hastalarda TOS, OSİ ve glutatyon düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksekken, glutatyon peroksidaz (GPX) düzeyi daha düşük bulundu. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS düzeyleri ise her iki grupta aynıydı.

Hastalarda otizm derecesi ile TAS, TOS, OSİ, glutatyon ve GPx düzeyleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunamazken parametrelerin her biri ayrı incelendiğinde ağır otizmlide hastalarda TOS, OSİ ve glutatyon düzeyleri hafif-orta otizmlilere göre daha yüksekken, TAS ve GPX düzeyleri daha düşüktü.

Çalışmamızda, otizmlide hasta grubunda disülfid, redox potansiyeli, okside tiyol oranı, TOS ve OSİ değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması, native tiyol, redükte tiyol oranı ve GPx düzeylerinin ise daha düşük bulunması dengenin oksidatif stres yönüne kaydığını kısmen desteklemektedir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu konuda net bir yorum yapılamaz. Daha geniş hasta ve kontrol grubu ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Sonuç olarak otizmde artmış oksidatif stresin varlığına dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır ve bu durumun hastalığın etiolojisinde altta yatan etmenlerden biri mi olduğu yoksa otizmin patofizyolojik mekanizmalarının bir sonucu mu olduğu konusu netlik kazanamamıştır.

Otizmin tedavisinde erken tanılama hayati önem taşımaktadır, çünkü otizmin bugün için kabul edilen en önemli tedavi aracı, erken tanı ile birlikte başlayan yoğunlaştırılmış ve bireyselleştirilmiş özel eğitimidir. OSB'de oksidatif stres mekanizmalarının anlaşılması, bu biyobelirteçler sayesinde erken tanı şansı doğurabilir. Ayrıca antioksidan destekleyici tedaviler ile otizmde tedavi seçenekleri genişletilebilir. Bunların yanında oksidatif/antioksidatif belirteçler hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtını belirlemede yol gösterici olabilir.

Kısacası; tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin ve diğer oksidatif-antioksidan belirteçlerin, OSB'nin erken tanı ve müdahalesinde potansiyel bir biomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağını görmek için örneklem genişliğinin daha büyük olduğu, toplum temelli, genellenebilir, farklı belirteçlerin birarada değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı, metodolojik olarak güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66:3-8.
2. Mandell D, Lecavalier L. Should we believe the Centers for Disease Control and Prevention's autism spectrum disorder prevalence estimates? *Autism* 2014;18:482-484.
3. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 2011;127:1034-1042.
4. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* 2006;13:171-181.
5. Chauhan A, Chauhan V. Increased Vulnerability to Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Autism[M]. *The Molecular Basis of Autism* New York: Springer 2015:407–425.
6. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacol Rep* 2015;67(3):569-580.
7. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry* 2004;9:684-697, 643.
8. Frustaci A, Neri M, Cesario A, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med* 2012;52:2128-2141.
9. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* 2012;17:389-401.
10. Villagonzalo K-A, Dodd S, Dean O, Gray K, Tonge B, Berk M. Oxidative pathways as a drug target for the treatment of autism. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:1301-1310.

11. Kern JK, Jones AM. Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 9(6):485-499. doi:10.1080/10937400600882079.
12. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73:379-384.
13. 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.
14. Yao Y, Walsh WJ, McGinnis WR, Praticò D. Altered vascular phenotype in autism: correlation with oxidative stress. *Arch Neurol.* 2006;63:1161-1164.
15. Margis R, Dunand C, Teixeira FK, Margis-Pinheiro M. Glutathione peroxidase family - an evolutionary overview. *FEBS J.* 2008;275:3959-3970.
16. Geier DA, Kern JK, Garver CR, Adams JB, Audhya T, Geier MR. A prospective study of transsulfuration biomarkers in autistic disorders. *Neurochem Res.* 2009;34:386-393.
17. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141:947-956.
18. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab.* 2011;8:34.
19. Melnyk S, Fuchs GJ, Schulz E, et al. Metabolic imbalance associated with methylation dysregulation and oxidative damage in children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:367-377.
20. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr.* 2016:1-6.
21. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with

- thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51:47-51.
22. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1567-1571.
 23. Van Engeland H, Buitelaar JK. Autism spectrum Disorders. Rutter's Child and adolescent Psychiatry, 5th edition. (ed: Rutter M, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, Taylor E, Thapar A), Blackwell Publishing. Massachusetts. 2008;759 -781.
 24. Asperger H. Das psychisch abnorme Kind. Wiener Klinische Wochenschrift, 1938;51:1314-1317.
 25. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities. *J Autism Dev Disord*. 1979;9:11–29.
 26. Association, A.P., Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 2013: American Psychiatric Pub.
 27. Association, A.P., Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4rd edn, Washington, DC. Deutsche Ausgabe: Diagnosti, 1996.
 28. McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity proposed DSM 5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:368-83.
 29. Schretlen DJ, Varvaris M, Ho TE, Vannordall TD, et al. Regional brain volume abnormalities in Lesch-Nyhan disease and its variants: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2013;12:1151-8.
 30. Korkmaz B. Otizm: Klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanı, tedavi ve bazı güncel gelişmeler. *Türk Ped Arşivi* 2010;45:37-44.
 31. Fombonne E. Is autism getting commoner? *British Journal of Psychiatry*. 2008;193:59.
 32. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001;285: 3093-3099.
 33. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsop M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population. *Pediatrics*. 2001;108: 1155-1161.
 34. Yeargin-Allsop M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy

- C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA* 2003;289:49-55.
35. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: Is the prevalence rising? *Men Retard Develop Dis Res Rev* 2002;8:151–161.
 36. Fombonne E, Quirke S, Hagen A. Epidemiology of pervasive developmental disorders. In: *Autism Spectrum Disorders*. Amaral DG, Dawson G, and Geschwind DH (Eds). Oxford University Press. 2011:90-111.
 37. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year Principal, I., C. Centers for Disease, and Prevention, Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites.
 38. Fombonne E. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118:139-50.
 39. Volkmar FR, Klin A. Pervasive Developmental Disorders Chapter 38, Aydın H(çev. ed.), Bozkurt E(çev. ed.), Türkçe Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, sekizinci baskı. Güneş Kitabevi. 2007.
 40. Volkmar FR, Lord C, Klin A, Schultz R, Cook EH. Autism and the Pervasive Developmental Disorders. In: A. Martin and F. Volkmar (eds): *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2007
 41. Ghaziuddin M. Medical Conditions in Autism, Chapter 4, *Mental Health Aspects of Autism and Asperger Syndrome*, Jessica Kingsley Publishers. 2005;75-92.
 42. Fred R. Volkmar, Catherine Lord, Ami Klin, and Ed Cook, Jr. Autism and the Pervasive Developmental Disorders Chapter 46, *Child and adolescent psychiatry, a comprehensive textbook*, editor Lewis M, 2002, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore.
 43. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*, 2002;1:352-358.

44. Wolff S, Narayan S, Moyes B. Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1988;29:143-153.
45. Hughes C, Russell J, Robbins TW. Evidence for central executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*. 1994;32:477-492.
46. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Defining and quantifying the social phenotype in autism. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:895-908.
47. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: Relationship to theory of mind. *J. Child Psychol. Psychiat.* 1991;32:1081-1105.
48. Yates T. Theories of cognitive development, chapter 12. *Child and adolescent psychiatry, a comprehensive textbook*, Lewis M editor, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore. 2002.
49. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv. Child*. 1943; 2:217-50.
50. Maestrini E, Marlow AJ, Weeks DE, Monaco AP. Molecular genetic investigations of autism. *Journal of autism and developmental disorders* 1998; 28:427-437.
51. Goussé V, Plumet MH, Chabane N. Fringe phenotypes in autism: a review of clinical, biochemical and cognitive studies. *Eur. Psychiatry* 2002; 17:120-128.
52. Orsmond GI, Seltzer MM. Siblings of individuals with autism spectrum disorders across the life course. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13:313-20.
53. Bryson SE. Epidemiology of autism: Overview and issues outstanding, chapter 2. Cohen DJ, Volkmar FR (editors). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 2nd edi., 1997 John Wiley & Sons.
54. Volkmar FR, Paul R, Klin A. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Volume 1: Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior (3rd Edition)*, John Wiley & Sons, Incorporated, 2005.

55. Bradley S, Panksepp P, Panksepp J. Biological Basis of Childhood Neuropsychiatric Disorders, Jaak Panksepp, Textbook of Biological Psychiatry. 2004.
56. Spence, S.J. and M.T. Schneider. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* 2009. 65:599-606.
57. Gillberg C. Chromosomal disorders and autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 415-25.
58. Veenstra-Vander Weele J, Cokk EH. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2004; 9: 819-32.
59. Rojas DS, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorders. *Neuroscience letters*. 2002;328:237-240.
60. Mink JW, Mckinstry RC. Volumetric MRI in autism, editorial. *Neurology* 2002;59:158-159.
61. Wimpory D. Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis, commentary. *Journal of intellectual disability research*. 2002; 46:352-358.
62. Riva D. Cerebellar contribution to behaviour and cognition in children. *Journal of neurolinguistics*. 2000;13:215-225.
63. Kemper T L, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998. 57:645-52.
64. Courchesne E Redcay E, Kennedy D P. The autistic brain: birth through adulthood. *Current opinion in neurology*, 2004. 17: 489-496.
65. No Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002;58:428-432.
66. Ghaziuddin M. Mental health aspects of autism and Asperger syndrome. 2005: Jessica Kingsley Publishers.
67. McDougle CJ, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ. Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:9-18.
68. Nagy E, Loveland KA, Thivierge J. Prolonged brainstem auditory evoked potentials: an autism specific or autism non-specific marker/in reply. *Archives of general psychiatry* 2002; 59:288.
69. Gillberg C, M Coleman. The biology of the autistic syndromes. 2000:

Cambridge University Press.

70. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* 2012;26:383-392.
71. Goines P, Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol* 2010;23:111-117.
72. Gupta S, Samra D, Agrawal S. Adaptive and Innate Immune Responses in Autism: Rationale for Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulin. *J Clin Immunol* 2010;1:90-6
73. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16:464-8
74. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, et al. Decreased transforming growthfactor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment 2008;15;204:149-53.
75. Young LJ. Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: lessons from animal models. *Am J Med Genet*, 2001;105:53-4.
76. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107:4389-94.
77. Lord C, Bailey A. Autism Spectrum Disorders. In: M. Rutter, E. Taylor (eds): *Child and Adolescent Psychiatry*, 4th edition. Oxford, Blackwell Publishing: 2002; 636- 63.
78. Steffenburg S, Steffenburg U, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics. *Develop Med Child Neurol* 2003; 45: 724- 30.
79. Minshew NJ, Sweeney JA, Bauman ML, et al. Neurologic Aspects of Autism. In: *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, Vol. 1. Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ. (eds): Hoboken, Wiley. 2005: 453–72.
80. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29:127-29.

81. Juul-Dam M, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal and neonatal factors in autism, pervasive development disorder-not otherwise specified and the general population. *Pediatrics* 2002; 107:1-6.
82. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71:1923-24.
83. Larsson H, Eaton W, Madsen K, et al. Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005; 161:916–25.
84. Mukaddes N. Otizm spektrum bozuklukları tanı ve takip. 2013: Nobel Tıp Kitabevi, Istanbul, Turkey.
85. Bailey A, Le Conteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological medicine*. 1995; 25:63- 78.
86. Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna S-L, Moilanen I. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder. *Autism* 2004;8: 49-60.
87. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997. 36:1561-9.
88. Dietert RR, Dietert JM, Dewitt JC. Environmental risk factors for autism. *Emerg Health Threats J* 2011;4: 7111.
89. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil* 2012;33:1541-1550.
90. Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990;15:129-35.
91. Halliwell B, Gutteridge JM, *Free Radicals In Biology And Medicine*, Second Ed 1989; Oxford University Press, Oxford.
92. Shacter E. Protein Oxidative Damage. *Methods Enzymol*. 2000;319:428-436.
93. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest Radikaller Ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Derg* 1992;3:243-250.

94. Wickens AP. Ageing And Free Radical Theory. *Respiration Physiology*, 2001;128:379–391.
95. Halliwell B. Reactive Oxygen Species In Living System:Source, Biochemistry And Role In Human Disease. *Am J Med* 1991; 91:14-21.
96. Vishal-Tandon MD, Gupta BM, Tandon R. Free Radicals/Reactive Oxygen Species. *JK Practitioner* 2005;12:143-148.
97. Siwek M, Sowa-Kucma M, Dudek D, et al. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep* 2013; 65:1558-1571.
98. Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry* 2008;8:5.
99. Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa LE, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res* 2000; 33:1-8.
100. Bayani U, Ajay V. Singh P Z, Mahajan R T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol*, 2009;7: 65-74.
101. Aurel PW, Smaranda M, Senthilkumar S, Edwin C, Ana-Maria B. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:963520.
102. Young J, McKinney SB, Rossb BM, Wahlee KWJ, Boyle SP. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;76:73-85.
103. Yumru M, Savaş HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Çelik H, Erel Ö. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1070-1074.
104. Kodyková J, Vávrová L, Zeman M, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem* 2009;42:1368-1374.
105. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Çelik H, Savaş HA ve ark. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:487-491.
106. Bulut M, Selek S, Gergerlioğlu HS, et al. Malondialdehyde levels in adult

- attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32:435-8.
107. Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. *Sempozyum Dizisi* 2008;62:329-340.
 108. Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* 1994;344:796- 798.
 109. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013; 65:244-53.
 110. Slivka A, Spina MB, Cohen, G. Reduced and oxidized glutathione in human and monkey brain. *Neurosci Lett* 1987;74:112-8.
 111. Chai YC, Ashraf SS, Rokutan K, Johnston RB Jr, Thomas JA. S-thiolation of individual human neutrophil proteins including actin by stimulation of the respiratory burst: evidence against a role for glutathione disulfide. *Arch Biochem Biophys* 1994;310:273-81.
 112. Rossi R, Milzani A, Dalle-Donne I, et al. Blood glutathione disulfide: in vivo factor or in vitro artifact? *Clin Chem.* 2002;48: 742-753.
 113. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *Journal of Nutrition* 2004;134: 489-492.
 114. Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:89-95.
 115. Prakash M, Upadhya S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64: 599-604.
 116. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
 117. 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.
 118. Sucuoglu B. A study of the scales for the assessment of the children with autism. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji (3P)* 1996;4:116-121.
 119. Gassaloğlu S. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun

- Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2016;27: 266-74.
120. Elman GL. Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82: 70– 77.
 121. Paglia DE, Valentine WN, Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967;70:158-63.
 122. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
 123. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
 124. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int* 2005; 47: 635-639.
 125. Avcil S, Uysal P, Avcil M, Alışık M, Biçer C. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in children with attention deficit hyperactivity disorder and its relation with disease subtypes. *Comprehensive Psychiatry*, 2017;73:53-60.
 126. Guney E, Cetin FH, Alisik M, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res* 2015; 229:310-7.
 127. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:618-27.
 128. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:667-77.
 129. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:272-81.
 130. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*, 2006;63:1026-32.
 131. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors

- and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:963-71.
132. Xin Zhang, Cong-Chao Lv, Jiang Tian, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord*;2010;40:1311-21.
 133. 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.
 134. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 2009;124:1395-403.
 135. Bishop DV, Maybery M, Maley A, Wong D, Hill W, Hallmayer J. Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of child psychology and psychiatry* 2004;45:1431-1436.
 136. Hamadé A, Salameh P, Medlej-Hashim M, et al. Autism in Children and Correlates in Lebanon: A Pilot Case- Control Study. *J Res Health Sci* 2013;13:119-124.
 137. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev* 2014;34:73-86.
 138. Constantino JN, Marrus N. The Early Origins of Autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2017;26:555-570.
 139. Görmez V, Örengül A C, Özer Ö F Uzuner S, Selek Ş. Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Anadolu Kliniği* 2016;21:6-8
 140. Spahis S, Vanasse M, Bélanger SA, Ghadirian P, Grenier E, Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;79:47-53.

141. Archana E1, Pai P, Prabhu BK, Shenoy RP, Prabhu K, Rao A. Altered biochemical parameters in saliva of pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Neurochem Res* 2012;37:330-4.
142. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res* 2012;46:451-5.
143. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem* 2012;45:745-8.
144. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:51-5.
145. Ünal K, Erzin G, Yüksel RN, Alisik M, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis in schizophrenia patients with positive symptoms. *Nord J Psychiatry* 2018;8:1-4.
146. Halef Okan Dogan, Etem Erdal Ersan, Hüseyin Aydın, et al. Thiol Disulfide Homeostasis in Schizophrenic Patients Using Atypical Antipsychotic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16: 39–45.
147. Topcuoglu C, Bakirhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2017;251:212-216.
148. Bakirhan A, Goka E. Thiol/Disulphide Homeostasis in Men with Heroin Addiction. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2017;30:95-100
149. Kulaksizoglu B. Kulaksizoglu S. Thiol-Disulfide Homeostasis in Patients with Panic Disorder. *International Journal of Clinical Medicine* 2017;8:34.
150. Markesbery WR. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology and Medicine* 1997;23:134–147.
151. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;19:257–267.
152. Oshodi Y, Ojewunmi O, Oshodi TA, et al. Oxidative stress markers and genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1, M1, and P1 in a subset of children with autism spectrum disorder in Lagos, Nigeria. *Niger*

J Clin Pr 2017;20:1161-1167

153. Endres D, Tebartz van Elst L, Meyer S, et al. Glutathione metabolism in the prefrontal brain of adults with high-functioning autism spectrum disorder: an MRS study. *Mol Autism* 2017;8:10.
154. Rai K, Hegde AM, Jose N. Salivary antioxidants and oral health in children with autism. *Arch Oral Biol* 2012;57:1116-20.
155. Deth, R. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology* 2008;29:190-201.
156. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 2006;13:171-81.
157. Chauhan A, Audhya T, Chauhan V. Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism. *Neurochem Res* 2012;37:1681-9.
158. Chauhan A. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sci* 2004;75:2539-49.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

TOS: Total Oksidan Seviye

TAS: Total Antioksidan Seviye

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

GPx: Glutasyon Peroksidaz

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

SH: Native Tiyol, Sülfidril Grubu

SH/ToSH: Redükte Tiyol Oranı

ToSH: Total Tiyol

SS: Disülfid

SS/SH: Redoks Potansiyeli (Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı)

SS/ToSH: Okside Tiyol Oranı

OS: Oksidatif Stres

ROT: Reaktif Oksijen Türevleri

DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

OB: Otistik Bozukluk

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk

AS: Asperger Sendromu

RS: Rett Sendromu

BTA-YGB: Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk

MR: Manyetik Rezonans

BT: Beyin Tomografisi

ZY: Zihinsel Yetersizlik

EEG: Elektroensefalografi

TGF-β: transforming growth faktör-beta

O₂⁻: Süperoksit Radikali

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

OH[•]: Hidroksil Radikali

H₂O: Su

SOD: Süperoksit dismutaz

Vitamin C: Askorbik Asit

GSSG: Okside Olmuş Glutasyon

GSH: Redükte Glutasyon

Cys: Sistein

GBRM: Glutasyon Bağımlı Redox Metabolizması

BGOF: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

p: İstatistik Anlamlılık Seviyesi

PON: Paroksonaz

SPON: Stimüle Paroksonaz

ARES: Arilesteraz

MRS: Single-Voxel Proton Magnetic Resonance Spectroscopy

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa no
Tablo 1. (Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının Karşılaştırması).....	37
Tablo 2. (Cinsiyetin gruplara göre dağılımı).....	37
Tablo 3. (Anne ve baba yaş ortalamalarının gruplar arasında Karşılaştırılması).....	38
Tablo 4. (Baba yaşının gruplar arasında karşılaştırılması).....	38
Tablo 5. (Çalışma grupları arasında annenin eğitim düzeyinin Karşılaştırılması).....	39
Tablo 6. (Çalışma grupları arasında babanın eğitim düzeyinin Karşılaştırılması).....	40
Tablo 7. (Çalışma grupları arasında anne ve babanın akrabalık durumunun karşılaştırılması).....	40
Tablo 8. (Çalışma gruplarının ailelerinde psikiyatrik hastalık sıklığının Karşılaştırılması).....	41
Tablo 9. (OSB'li hastaların yaşları ile otizm dereceleri arasındaki ilişki).....	42
Tablo 10. (Doğrusal regresyon analizine göre yaş ve ÇODÖ total puanı arasındaki ilişki).....	42
Tablo 11. (Hastaların cinsiyeti ile otizm dereceleri arasındaki ilişki).....	43
Tablo 12. (Hastaların anne yaşı ile otizm dereceleri arasındaki ilişki).....	43
Tablo 13. (Hastaların baba yaşı ile otizm dereceleri arasındaki ilişki).....	44
Tablo 14. (Hastaların ailelerindeki psikiyatrik hastalık öyküsü ile otizm dereceleri arasındaki ilişki).....	44

Tablo 15. (Hastaların anne ve babalarının akrabalık durumu ile Otizm dereceleri arasındaki ilişki).....	45
Tablo 16. (Hastaların annelerinin eğitim durumu ile otizm dereceleri arasındaki ilişki).....	46
Tablo 17. (Hastaların babalarının eğitim durumu ile otizm dereceleri Arasındaki ilişki).....	46
Tablo 18. (Hasta ve kontrol gruplarının Tiyol/Disülfid dengesi parametreleri açısından karşılaştırılması).....	47
Tablo 19. (OSB grubunda ÇODÖ puanları ile Tiyol/Disülfid dengesi parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi).....	48
Tablo 20. (Hasta ve kontrol gruplarının TAS, TOS,OSİ, GPx ve Glutasyon düzeylerinininkarşılaştırılması).....	49
Tablo 21. (OSB Grubunda ÇODÖ puanları ile TAS, TOS,OSİ, GPx ve Glutasyon düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi).....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa no
Şekil 1. (SOD, GPx ve Katalaz enzimlerinin işlevleri).....	23
Şekil 2. (Oksidatif stres).....	23
Şekil 3. (Glutasyon bağımlı redox metabolizması).....	26



EK-1 Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (2-4 YAŞ PEDİATRİK HASTALAR İÇİN)

Araştırmanın Açık Adı : Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler

Sorumlu Araştırmacı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Benim adım Dr. Halenur Teke. Senin şu andaki hastalığın olan Otizm Spektrum Bozukluğu olan hastalarda bir araştırma yapıyoruz. Araştırmanın konusu "Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler". Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, senin gibi hastalığı olanlarda, Tiyol/disülfid dengesinin ve diğer oksidatif parametrelerin hastalık oluşumuna ve belirtilerin şiddetine etkisini değerlendirmektir. Bu araştırma toplam 1 (bir) yıl sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya senin yaşlarında 20 (yirmi) çocuk daha katılacaktır.

Bu çalışmaya senin de katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmen ve anlamaman gerekiyor. Sana öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Sana söylenen her şeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisin.

Annen/baban/yasal temsilcin sana bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Çalışmada neler olacağını anlatabilmek için büyüklerin anlayabileceği sözler kullanmamız gerekebilir. Eğer anlamadığın bir şey olursa annene/babana/yasal temsilcine veya doktorun Halenur Teke'ye istediğin kadar soru sorabilirsin.

Çalışmaya katılmaya "evet" dersen ve istersen bu formu imzalayabilirsin. Çalışmaya katılabilmen için annenin/babanın/yasal temsilcinin de kabul etmesi ve bu formu imzalaması istenecektir. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsin. İstemediğin zaman çalışmadan ayrılabilirsin. Sen istemezsen doktorun sana kızmayacak ve her zamanki gibi bakacaktır.

Eğer çalışma sırasında sana anlatıldığından farklı bir durum gelişirse sana ve annene/babana/yasal temsilcine hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinde doktoruna veya annene/babana/yasal temsilcine "ben bunları istemiyorum" diyebilirsin. Kimse seni zorlayamaz.

Bu çalışmaya senin gibi hastalığı olan toplam 40 kişi alınacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul etmen halinde ilk olarak anne ve baban ile görüşülecek ve bazı ölçekler doldurulacaktır. Bu ölçeklerin doldurulması ortalama yarım saat kadar sürmektedir. Daha sonra senin kolundan iğne ile bir miktar kan (5ml, yaklaşık yarım çorba kaşığı kadar) alınacaktır.

Bu çalışmaya katılıp katılmamak senin ve annenin/babanın/yasal temsilcinin isteğine bağlıdır. Çalışmaya katılmak istemezsen sana hiç kimse kızmayacaktır. Ayrıca, kararını vermeden önce, bu araştırmaya katıldığın için sana para veya hediye verilmeyeceğini bilmen gerekir. Şimdi "evet" desen de, istediğin zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsin. Bunu yalnızca doktora veya annene/babana/yasal temsilcine söylemen yeterlidir.

Senin annen/baban/yasal temsilcin dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığını bilecek. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgilerin gizli tutulacak. Bu form sen ve annen/baban/yasal temsilcin tarafından işaretlendiğinde/imzalandığında, seninle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktoruna sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığını kendi özel doktoruna sen veya annen/baban/yasal temsilcin söyleyebilir.

Sana yapılacak herşeyi anladıysan şimdi senden bu araştırmaya katılmak istiyorsan aşağıya bir işaret koyman veya imza atman istenecektir. Bu sana açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. Bu işaret koyduğun veya imzaladığın kağıdın birisi de sende kalacaktır.

Canını sıkın veya merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde 241 00 00 / 2166 numaralı telefondan veya günün 24 saatinde ulaşabileceğiniz 05062647177 numaralı telefondan Dr.Halenur Teke'yi sen ya da annen/baban/yasal temsilcin arayabilir ve istediklerini sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 2(iki) sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları annem/babam/yasal temsilcim bana okudu. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama Halenur Teke adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve işaretlediğim/imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı kabul ediyorum.

Çocuğun

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Annenin/babanın/yasal temsilcinin

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı :
Adresi :
Telefon numarası :

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(5-11 YAŞ PEDIATRİK HASTALAR İÇİN)

Araştırmanın Açık Adı : Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler

Sorumlu Araştırmacı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Benim adım Dr. Halenur Teke. Senin şu andaki hastalığın olan Otizm Spektrum Bozukluğu olan hastalarda bir araştırma yapıyoruz. Araştırmanın konusu "Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler". Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, senin gibi hastalığı olanlarda, Tiyol/disülfid dengesinin ve diğer oksidatif parametrelerin hastalık oluşumuna ve belirtilerin şiddetine etkisini değerlendirmektir. Bu araştırma toplam 1 (bir) yıl sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya senin yaşlarında 20 (yirmi) çocuk daha katılacaktır.

Bu çalışmaya senin de katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmen ve anlamaman gerekiyor. Sana öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Sana söylenen her şeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisin.

Annene/baban/yasal temsilcin sana bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Çalışmada neler olacağını anlatabilmek için büyüklerin anlayabileceği sözler kullanmamız gerekebilir. Eğer anlamadığın bir şey olursa annene/babana/yasal temsilcine veya doktorun Halenur Teke'ye istediğin kadar soru sorabilirsin.

Çalışmaya katılmaya "evet" dersen ve istersen bu formu imzalayabilirsin. Çalışmaya katılabilmen için annen/babanın/yasal temsilcinin de kabul etmesi ve bu formu imzalaması istenecektir. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsin. İstemediğin zaman çalışmadan ayrılabilirsin. Sen istemezsen doktorun sana kızmayacak ve her zamanki gibi bakacaktır.

Eğer çalışma sırasında sana anlatıldığından farklı bir durum gelişirse sana ve annene/babana/yasal temsilcine hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinde doktoruna veya annene/babana/yasal temsilcine "ben bunları istemiyorum" diyebilirsin. Kimse seni zorlayamaz.

Bu çalışmaya senin gibi hastalığı olan toplam 40 kişi alınacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul etmen halinde ilk olarak anne ve baban ile görüşülecek ve bazı ölçekler doldurulacaktır. Bu ölçeklerin doldurulması ortalama yarım saat kadar sürmektedir. Daha sonra senin kolundan iğne ile bir miktar kan (5ml, yaklaşık yarım çorba kaşığı kadar) alınacaktır.

Bu çalışmaya katılıp katılmamak senin ve annen/babanın/yasal temsilcinin isteğine bağlıdır. Çalışmaya katılmak istemezsen sana hiç kimse kızmayacaktır. Ayrıca, kararını vermeden önce, bu araştırmaya katıldığın için sana para veya hediye verilmeyeceğini bilmen gerekir. Şimdi "evet" desen de, istediğin zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsin. Bunu yalnızca doktora veya annene/babana/yasal temsilcine söylemen yeterlidir.

Senin annen/baban/yasal temsilcin dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığını bilecek. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgilerin gizli tutulacak. Bu form sen ve annen/baban/yasal temsilcin tarafından işaretlendiğinde/imzaladığında, seninle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktoruna sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığını kendi özel doktoruna sen veya annen/baban/yasal temsilcin söyleyebilir.

Sana yapılacak her şeyi anladıysan şimdi senden bu araştırmaya katılmak istiyorsan aşağıya bir işaret koyman veya imza atman istenecektir. Bu sana açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. Bu işaret koyduğun veya imzaladığın kağıdın birisi de sende kalacaktır.

Canını sıkan veya merak ettiğin bir şey olursa mesai saatleri içinde 241 00 00 / 2166 numaralı telefonda veya günün 24 saatinde ulaşabileceğin 05062647177 numaralı telefonda Dr.Halenur Teke'yi sen ya da annen/baban/yasal temsilcin arayabilir ve istediklerini sorabilirsin.

Olur verme beyanı

Toplam 2(iki) sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları annem/babam/yasal temsilcim bana okudu. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama Halenur Teke adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve işaretlediğim/imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı kabul ediyorum.

Çocuğun

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Annenin/babanın/yasal temsilcinin

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı :
Adresi :
Telefon numarası :

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)

Araştırmanın Açık Adı : Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler

Sorumlu Araştırmacı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Benim adım Dr. Halenur Teke. Otizm Spektrum Bozukluğu ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler"dir. Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, otizmlilerde hastalarda Tiyol/disülfid dengesinin ve diğer oksidatif parametrelerin hastalık oluşumuna ve belirtilerin şiddetine etkisini değerlendirmektir. Bu araştırma toplam 1 (bir) yıl sürecektir.

Bu çalışmaya senin de katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmen ve anlamaman gerekiyor. Sana öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Sana söylenen her şeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisin.

Annen/baban/yasal temsilcin sana bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Çalışmada neler olacağını anlatabilmek için büyüklerin anlayabileceği sözler kullanmamız gerekebilir. Eğer anlamadığın bir şey olursa annene/babana/yasal temsilcine veya doktorun Halenur Teke'ye istediğin kadar soru sorabilirsin.

Çalışmaya katılmaya "evet" dersen ve istersen bu formu imzalayabilirsin. Çalışmaya katılabilmen için annen/babanın/yasal temsilcinin de kabul etmesi ve bu formu imzalaması istenecektir. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsin. İstemediğin zaman çalışmadan ayrılabilirsin. Sen istemezsen doktorun sana kızmayacak ve her zamanki gibi bakacaktır.

Eğer çalışma sırasında sana anlatıldığından farklı bir durum gelişirse sana ve annene/babana/yasal temsilcine hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinde doktoruna veya annene/babana/yasal temsilcine "ben bunları istemiyorum" diyebilirsin. Kimse seni zorlayamaz.

Bu çalışmaya senin gibi sağlıklı olan toplam 30 çocuk alınacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul etmen halinde senin kolundan iğne ile bir miktar kan (5ml, yaklaşık yarım çorba kaşığı kadar) alınacaktır.

Bu çalışmaya katılıp katılmamak senin ve annen/babanın/yasal temsilcinin isteğine bağlıdır. Çalışmaya katılmak istemezsen sana hiç kimse kızmayacaktır. Ayrıca, kararını vermeden önce, bu araştırmaya katıldığın için sana para veya hediye verilmeyeceğini bilmen gerekir. Şimdi "evet" desen de, istediğin zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsin. Bunu yalnızca doktora veya annene/babana/yasal temsilcine söylemen yeterlidir.

Senin annen/baban/yasal temsilcin dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığını bilecek. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgilerin gizli tutulacak. Bu form sen ve annen/baban/yasal temsilcin tarafından işaretlendiğinde/imzalandığında, seninle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktoruna sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığını kendi özel doktoruna sen veya annen/baban/yasal temsilcin söyleyebilir.

Sana yapılacak her şeyi anladıysan şimdi senden bu araştırmaya katılmak istiyorsan aşağıya bir işaret koyman veya imza atman istenecektir. Bu sana açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. Bu işaret koyduğun veya imzaladığın kağıdın birisi de sende kalacaktır.

Canını sıkan veya merak ettiğin bir şey olursa mesai saatleri içinde 241 00 00 / 2166 numaralı telefonda veya günün 24 saatinde ulaşabileceğin 05062647177 numaralı telefonda Dr.Halenur Teke'yi sen ya da annen/baban/yasal temsilcin arayabilir ve istediklerini sorabilirsin.

Olur verme beyanı

Toplam 2(iki) sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları annem/babam/yasal temsilcim bana okudu. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama Halenur Teke adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve işaretlediğim/imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı kabul ediyorum.

Çocuğun

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Annenin/babanın/yasal temsilcinin

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı :
Adresi :
Telefon numarası :

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(PEDİATRİK HASTALARIN YASAL TEMSİLCİSİ İÇİN)**

Araştırmanın Açık Adı : Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler

Sorumlu Araştırmacı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

“Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Parametreler” isimli bir çalışma yapmaktayız. Bu çalışmayı yapmamızdaki amacımız, çocuğunuz gibi hastalığı olanlarda Tiyol/disülfid dengesinin ve diğer oksidatif parametrelerin hastalık oluşumuna ve belirtilerin şiddetine etkisini değerlendirmektir. Elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde, çocuğunuz gibi hastalığı olanlarda tanı ve tedavi yaklaşımında yeni hedeflere ulaşmaya çalışacağız. Bu araştırma toplam 1(bir) yıl sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya çocuğunuzla birlikte 70 (yetmiş) çocuk daha katılacaktır.

Bu çalışmaya çocuğunuzun da katılmasını istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Çocuğunuza öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Size söylenen her şeyi anladıktan sonra çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisiniz.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasına "evet" dersiniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılabilmesi için çocuğunuzun da kabul etmesi ve ona yönelik olarak hazırlanmış formu işaretlemesi/ımlaması istenecektir. Çocuğunuzun çalışmaya katılmasını ya da katılmamasını seçebilirsiniz. Siz ve/veya çocuğunuz istemediğiniz zaman çocuğunuz çalışmadan ayrılabilir.

Eğer çalışma sırasında size ve çocuğunuza anlatıldığından farklı bir durum gelişirse size hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinizde çocuğunuzun doktoruna çalışmadan ayrılmak istediğinizi söyleyebilirsiniz. Kimse sizi veya çocuğunuzun zorlayamaz.

Eğer bu araştırmaya katılmayı isterseniz ilk olarak sizinle görüşülecek ve Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlem ölçeği doldurulacaktır. Bu ölçeklerin doldurulması ortalama yarım saat kadar sürmektedir. Daha sonra aynı gün içerisinde çocuğunuzun kolundan iğne ile bir miktar (5ml) kan alınacaktır.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmaması size ve/veya çocuğunuzun isteğine bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, çocuğunuzun bu araştırmaya katıldığı için size veya çocuğunuza para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" desanız de, istediğiniz zaman siz ve/veya çocuğunuz "istemiyorum" diyerek çocuğunuzun bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca çocuğunuzun doktoruna söylemeniz yeterlidir.

Siz ve çocuğunuz dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) çocuğunuzun bu çalışmaya katıldığını bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile çocuğunuzun bütün bilgilerin gizli tutulacaktır. Bu formu imzaladığınızda, çocuğunuzla ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktora sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya çocuğunuzun katıldığını çocuğunuzun özel doktoruna söyleyebilirsiniz.

Çocuğunuza yapılacak herşeyi anladıysanız şimdi sizden çocuğunuzun bu araştırmaya katılmayı istiyorsanız aşağıya imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çocuğunuzun bu çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. İmzaladığınız bu kağıdın birisi de sizde kalacaktır.

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde 241 00 00 / 2166 numaralı telefondan veya 05062647177 numaralı telefondan Dr.Halenur Teke'yi siz veya çocuğunuz arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 2 (iki) sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama Halenur Teke adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada çocuğuma ne olacağını, benim ve/veya çocuğumun istediği zaman, gerekçeli veya gerekçesiz olarak çocuğumun araştırmadan ayrılabilceğini, çocuğumun kimlik bilgilerinin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun gönüllü olarak katıldığını kabul ediyorum.

Annenin/babanın/yasal temsilcinin

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Arş. Gör. Dr. Halenur Teke
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü
Telefon numarası : 05062647177

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı :
Adresi :
Telefon numarası :

EK-2 Sosyodemografik veri formu

T.C. MERSİN UNİVERSİTESİ Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU	
Hastanın adı soyadı:	Baba eğitim durumu (yıl olarak):
Anne Telefon numarası:	Baba iş:
Baba Telefon numarası:	1. İşsiz 2. Çalışıyor
Başvuru Tarihi (yıl olarak):	Baba yaş:
Başvuru Şekli:	Babada kronik fiziksel hastalık:
1- kendileri	1. Var 2. Yok
2- eğitim kuruluğu	Babada ruhsal hastalık:
3- psikiyatrist	1. Var 2. Yok
4- özel dr	Baba ruhsal hastalık ge.:
5- Adli makam	1. Depresyon
6- Konsültasyon	2. Psikoz
Yaş (doğum tarihi):	3. Bağımlılık
Cinsiyet:	4. Zeka geriliği
1. Kız 2. Erkek	5. Kişilik bozukluğu
Kardeş sayısı:	6. Bipolar bozukluk
Kaçıncı çocuk:	7. Nöroz
Eğitimi (yıl olarak):	8. Diğer:
Anne yapı:	Babada tekrar evlenme var mı?
Anne eğitim durumu (yıl olarak):	1. var 2. yok
Anne iş:	Babanne ve dede arasında boşanma ayrılık
1. Ev hanımı 2. Çalışıyor	var mı? 1. var 2. <u>yok</u>
Annede kronik fiziksel hastalık:	Aile durumu:
1. Var 2. Yok	1. Anne-baba birlikte
Annede ruhsal hastalık:	2. Boşanmış
1. Var 2. Yok	3. Parçalanmış
Anne ruhsal hastalık ne:	Annede tekrar evlenme var mı?
1. Depresyon	1. var 2. <u>yok</u>
2. Psikoz	Anneanne ve dede arasında boşanma ayrılık
3. Bağımlılık	var mı?
4. <u>Zeka geriliği</u>	1. var 2. <u>yok</u>
5. Kişilik bozukluğu	Babanne ve dede arasında boşanma ayrılık
6. Bipolar bozukluk	var mı? 1. var 2. <u>yok</u>
7. Nöroz	Anne-baba arasında akrabalık:
8. Diğer:	
Değerlendirme Kodu: Yayımlanma Tarihi: Kayıtlama Tarihi: Kayıtlama No: 00 Sayfa No: 1/2	

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları
SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU

1. Var 2. Yok

Ailede ruhsal bozukluk:

1. var 2. yok

Aile yapısı:

1. Çekirdek aile

2. Geniş aile

3. Tek ebeveyn ile

5. Üvey anne/baba ile

6. Evlat edinilmiş

7. Kurumda

8. Diğer:

Çocuğun kronik bir hastalığı:

1. var 2. yok

Çocuğun kronik fiziksel hastalığı ne:

Eş tanı:

1. var 2. yok

Eş tanıları neler:

CIDO puanı:

CISCO puanı:

İntihar girişimi:

1. var 2. yok

İntihar sayısı:

Evlilik süresi

a) 3 yıldan az, b) 3-5 yıl, c) 5 yıldan fazla

Aylık gelir yaldayık olarak:

a) 1000 ve veya üstü B) 1000 altı

Anneye yardımcı kişi 1. var 2. yok

İlk yaşayan bebek evliliğin kaçınıcı yılında:

..... yılında

Infertilite tedavisi var mı?

1. var 2. yok

Gebelik sayısı

a) tek b) 2 den fazla

Düşük sayısı 1. var 2. yok

Kurtaj sayısı 1. var 2. yok

Ölü doğum 1. var 2. yok

Doğduktan sonra ölen 1. var 2. yok

Tedavi gebeliği mi?

Planlı gebelik mi? 1. var 2. yok

Gebelikte sorun 1. var 2. yok

Gebelik süresi ?

a) 37hf ve veya altı b) 38hf ve veya üstü

Doğum şekli a) sezeryan b) normal

Doğumda sancı 1. var 2. yok

Doğumda komplikasyon (sorun)?

1. var 2. yok

Doğumsal hastalık? 1. var 2. yok

Yenidoğan servisinde (küyüzde) yatma?

1. var 2. yok

Anne sütünü ne kadar süre almış: ay olarak

EK-3 Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği

Adı Soyadı :

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Değerlendirme Tarihi:

Değerlendiren:

Yönerge: Her bir kategori için, ölçeğin her maddesinin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, ölçeğin maddelerinde yer alan davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1,5; 2,5 ya da 3,5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her madde için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir.

Kategorileri Dereceleme Puanları

Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.

I. İnsanlarla İlişki	
II. Taklit	
III. Duygusal Tepkiler	
IV. Bedenin Kullanımı	
V. Nesne Kullanımı	
VI. Değişikliğe Uyum	
VII. Görsel Tepki	
VIII. Dinleme Tepkisi	
IX. Tatma, Koklama, Dokunma Tepkisi ve Kullanımı	
X. Korku ya da Sinirlilik	
XI. Sözel İletişim	
XII. Sözel Olmayan İletişim	
XIII. Etkinlik Düzeyi	
XIV. Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı	
XV. Genel İzlenimler	
TOPLAM	

15-29: Otizm yok

30-36: Hafif-Orta Derecede Otistik

37-60: Aşırı Derecede Otistik

Bu ölçeğin araştırma amacıyla tercüme ve laillavın hakla, yayıncı Hestern Psychological Services tarafından Elinos Abbök'e verilmiştir.]

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 **İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok:** Çocuğun davranışı yaşına uygundur. Bir şey yapması istendiğinde utangaçlık, mızızlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlemlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.

1.5

2 **Hafif derecede anormal ilişki:** Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlaşabilir, çok utangaç olabilir, yetişkine tipik tepkiler vermeyebilir ya da yaşlılarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.

2.5

3 **Orta derecede anormal ilişki:** Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş (yetişkinin farkında değilmiş) gibi gözükür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.

3.5

4 **Aşırı derecede anormal ilişki:** Çocuk sürekli bir şekilde çevreden kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen hemen hiçbir zaman yetişkine tepki vermez ya da yetişkinle ilişki başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı girişimlerin bir etkisi olabilir.

GÖZLEMLER:

II. TAKLİT

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

1.5

2 **Hafif derecede anormal taklit:** Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkartma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.

2.5

3 **Orta derecede anormal taklit:** Çocuk, ara sıra ve ancak yetişkinin yoğun yardım ve ısrarı ile taklit eder; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.

3.5

4 **Aşırı derecede anormal taklit:** Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da hiç etmez.

GÖZLEMLER:

III. DUYGUSAL TEPKİLER

1 **Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler:** Çocuk, duygusal tepkilerini, uygun tarz ve derecede, yüz ifadesi duruş ve davranış değişikliği ile gösterir.

1.5

- 2 **Hafif derecede anormal duygusal tepkiler:** Ara sıra çocuk, kısmen uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen, çevredeki nesnelere ve olaylarla ilişkili değildir.

2.5

- 3 **Orta derecede anormal duygusal tepkiler:** Çocuk belirgin olarak uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış ya da abartılı ya da duruma bağımlı olabilir; duyguyu uyandıran belirgin olaylar ve nesnelere olmasa bile 'grimace', gülme ya da kaskatı kesilme görülebilir.

3.5

- 4 **Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler:** Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duyguda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın çocuk, hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygusal değişiklikleri gösterebilir.

GÖZLEMLER:

IV. BEDENİN KULLANIMI

- 1 **Bedenin yaşa uygun kullanımı:** Çocuk normal yaşları ile aynı rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5

- 2 **Bedenin hafif derecede anormal kullanımı:** Hantallık, yineleyici hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü tuhaflıklar olabilir ya da seyrek olarak alışılmadık beden hareketlerine rastlanabilir.

2.5

- 3 **Bedenin orta derecede anormal kullanımı:** Bu yaşta bir çocuk için alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri, tuhaf parmak ve vücut duruşu, nedenin bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak oynatma, ayakta durmada yürüme gibi davranışlar görülebilir.

3.5

- 4 **Bedenin ağır derecede anormal kullanımı:** Yukarıda sıralanan hareketlerin sık ya da yoğun görülmesi, bedeninin ağır derecede anormal kullanımının belirtileridir. Bu davranışlar, bunları engelleme ya da çocuğu başka etkinliklere sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir devamlılık gösterebilir.

GÖZLEMLER:

V. NESNE KULLANIMI

- 1 **Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım:** Çocuk, kendi beceri düzeyine uygun oyuncaklara ve diğer nesnelere normal ilgi gösterir ve bu oyuncakları normal şekilde kullanır.

1.5

- 2 **Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk bir oyuncaka atipik ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan, bebeksi biçimde oynar (örneğin; oyuncaka vurma, emme)

2.5

- 3 **Oyuncak ve nesnelere orta derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk oyuncaklara ve diğer nesnelere çok az ilgi gösterebilir ya da bir oyuncak ya da nesneyi tuhaf bir şekilde kullanmaya kendini kaptırılmış olabilir. Oyuncakın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncakın bazı kısımlarını, hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.

3.5

- 4 **Oyuncak ve nesnelere aşırı derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk yukarıdaki davranışları daha sık ve yoğun olarak gösterebilir. Bu uygun olmayan etkinliklere kendini kaptırdığında, çocuğun dikkatini bir başka tarafa çekmek zordur.

GÖZLEMLER:

VI. DEĞİŞİKLİĞE UYUM

- .1 **Değişikliğe yaşa uygun uyum:** Çocuk, alıştığı düzendeki değişiklikleri fark etse ya da bunları (sözel olarak) belirtse de yersiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri, kabul eder.

1.5

- 2 **Değişikliğe hafif derecede anormal uyum:** Yetişkin yapılan etkinliği değiştirmeye kalktığı zaman, çocuk aynı etkinliğe ya da aynı araç-gereci kullanmaya devam eder.

2.5

- 3 **Değişikliğe orta derecede anormal uyum:** Çocuk alıştığı düzendeki değişikliklere ciddi biçimde direnir, eski etkinliğine devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.

3.5

- 4 **Değişikliğe hafif derecede anormal uyum:** Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da işbirliği yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

GÖZLEMLER:

VII. GÖRSEL TEPKİ

- 1 **Yaşına uygun görsel tepki:** Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Göme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyularla birlikte kullanılır.
- 1.5
- 2 **Hafif derecede anormal görsel tepki:** Çocuğa zaman zaman nesnelere bakması hatırlatılmalıdır. Arkadaşları yerine ışığa ya da aynaya bakmakla daha çok ilgilenebilir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan kaçınabilir.
- 2.5
- 3 **Orta derecede anormal görsel tepki:** Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesnelere gözlerine çok yakın tutabilir.
- 3.5
- 4 **Aşırı derecede anormal görsel tepki:** Çocuk ısrarlı bir şekilde insanlara ya da belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda tanımlanan diğer görsel tepkilerin aşırı biçimlerini sergiler.

GÖZLEMLER:

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

- 1 **Yaşına uygun dinleme tepkisi:** Çocuğun dinleme davranışı normal ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.
- 1.5
- 2 **Hafif derecede anormal dinleme tepkisi:** Belirli seslere karşı hafif tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkiler gecikebilir, çocuğun dikkatini çekebilmek için seslerin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı (dıştan gelen) seslerle dağılabilir.
- 2.5
- 3 **Orta derecede anormal dinleme tepkisi:** Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defada sesi duymazlıktan gelebilir, bazı günlük sesleri işittiği zaman ürkebilir ya da kulaklarını kapatabilir.
- 3.5
- 4 **Ağır derecede anormal dinleme tepkisi:** Çocuk, sesin türünden bağımsız olarak, seslere karşı aşırı derecede tepkisel ya da tepkisiz davranabilir.

GÖZLEMLER:

IX. TATMA, KOKLAMA VE DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

- 1 **Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım:** Çocuk yeni nesnelere yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyularını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.

1.5

- 2 **Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk nesnelere ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yenmeyen nesnelere koklayabilir, tadabilir, normal çocukların rahatsızlık ifade ettikleri orta şiddetli ağrıları fark etmiyor gibi davranabilir ya da aşırı tepki verebilir.

2.5

- 3 **Tatma, koklama ve dokunmaya orta derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk insanlara ya da nesnelere dokunma, koklama ve tatmaya yönelik orta derecede bir eğilim gösterebilir, çok az ya da çok fazla tepki verebilir.

3.5

- 4 **Tatma, koklama ve dokunmaya ağır derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk normal kullanım ve keşfetme yerine, sadece duyumsama amacıyla nesnelere koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı (acıyı) tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlara çok aşırı tepki verir.

GÖZLEMLER:

X. KORKU YA DA SINIRLILIK

- 1 **Normal korku ya da sinirlilik:** Çocuğun davranışları hem yaşına hem de durumuna uygundur.

1.5

- 2 **Hafif derecede anormal korku ya da sinirlilik:** Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, ara sıra çok az ya da çok fazla korku ve sinirlilik gösterir.

2.5

- 3 **Orta derecede anormal korku ya da sinirlilik:** Çocuk, benzer durumdaki daha küçük bir çocuk için bile tipik olandan biraz daha az ya da biraz daha fazla korku gösterir.

3.5

- 4 **Aşırı derecede anormal korku ya da sinirlilik:** Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yineleyen deneyimlerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yaştaki diğer çocukların kaçındığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte başarısızdır.

GÖZLEMLER:

XI. SÖZEL İLETİŞİM

- 1 Yaşa ve duruma uygun normal sözel iletişim.
- 1.5
- 2 **Hafif derecede anormal sözel iletişim:** Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir. Bazı özel sözcükler ve jargon kullanılabilir.
- 2.5
- 3 **Orta derecede anormal sözel iletişim:** Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, 'anamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, zamirin ters kullanımı gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anamlı konuşmada yoğun sorma ve belirli konular üzerinde ısrarlı durma gibi özellikler görülebilir.
- 3.5
- 4 **İleri derecede anormal sözel iletişim:** Anamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir, ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.

GÖZLEMLER:

XII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

- 1 Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı.
- 1.5
- 2 **Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı:** Olgunlaşmamış sözel olmayan iletişim; yaştlarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.
- 2.5
- 3 **Sözel olmayan iletişimin orta derecede anormal kullanımı:** Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade etmez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimini anlayamaz.
- 3.5
- 4 **Sözel olmayan iletişimin ağır derecede anormal kullanımı:** Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.

GÖZLEMLER:

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

- 1 Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi: Çocuk benzer durumdaki normal bir - yaştırdan ne daha fazla ne de daha az hareketlidir.
- 1.5
- 2 **Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk hafif derecede huzursuzdur ya da biraz 'tembelce' ve yavaş hareket edebilir. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansın] hafif biçimde etkiler.

2.5

- 3 **Orta derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk oldukça aktiftir ve onu zapt etmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçebilmek için çok fazla çaba gerekebilir.

3.5

- 4 **Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğerine geçebilir.

GÖZLEMLER:

XIV. ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ ve TUTARLILIĞI

- 1 **Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zekâ:** Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1.5

- 2 **Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik:** Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5

- 3 **Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik:** Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3.5

- 4 **Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik:** Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

GÖZLEMLER:

XV. GENEL İZLENİMLER

- 1 **Otizm yok:** Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez. **1.5**
- 2 **Hafif otizm:** Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir. **2.5**
- 3 **Orta derecede otizm:** Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir. **3.5**
- 4 **Ağır otizm:** Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

GÖZLEMLER: