



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SÜHEYLA TAĞCI

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Sibelnur AVCİL

AYDIN-2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SÜHEYLA TAĞCI

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Sibelnur AVCİL

AYDIN-2019

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-18028** numaralı proje olarak desteklenmiştir

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimin son aşaması olan tez çalışmam sırasında gösterdiği özen, çaba ve destekten ötürü saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi SibelnurAvcil'e asistanlık sürecine adımımı attığım ilk günden itibaren gelişimimde çok büyük emekleri olan, eğitime verdiği önem ile benim için yol gösterici olan Doç. Dr. Hatice Aksu'ya, bilgisini ve deneyimlerini istek ve özveriyle paylaşan, desteğini esirgemeyenDoç. Dr. SevcanKarakoç Demirkaya'ya, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışırken her konuda desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Börte Gürbüz Özgür, Uzm. Dr. Zafer Güleş, Uzm. Dr. Nevzat Yılmaz, Uzm. Dr. Esra Eren Özdemir, Uzm. Dr. Hacer Gizem Gerçek, Dr. Kutay Taş, Dr. Kemal Can Karadiş, Dr. Ahmet Yasin, Dr. Berna Gündüz Çıtır, Dr. Doğa Sevinçok, Dr. Mutlu Muhammed Özbek, Dr. Mustafa Tolga Tunagür, Dr. Selin Ayşe İpek, Dr. İsmet Aşıkhasan, Dr. Sema Salihoğlu, Dr. Fatma Özer Arı, Dr. Hasan Can Özbay, Dr. Aslı Aydın, Dr. Damla Hazal Uysal' a teşekkürlerimi sunarım. Çalışma azimlerinden ve güler yüzlü yaklaşımlarından dolayı sekreterlerimiz Pelin Nam Akdağ, Fatma Şahin ve psikologlarımız Neslihan Turgut ve Melodi Yüksel'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her daim bitmeyen enerjisi, işine bağlılığı ve öğretme azmi ile bana örnek olan, güler yüzünü hiç eksik etmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Fahriye Tosun'a ve Uzm. Dr. Beste Kıpçak Yüzbaşı'ya, psikiyatri rotasyonum süresince eğitimime katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Levent Sevinçokolmak üzere tüm Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmamızda önemli katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yılmaz'a, çalışmamızın istatistiksel sonuçlarını değerlendirme sürecinde desteklerini esirgemeyen Dr. Yaşam Umutlu'ya emeklerinden dolayı teşekkür ederim

Uzmanlık eğitimim sonrası hayatımdaki değerlerini daha iyi anladığım, hayatımın her aşamasında sevgisini, emeğini desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Selver Tağcı'ya, babam Sait Tağcı'ya, abim Süleyman Tağcı'ya ve kardeşim Serkan Tağcı'yasonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ.....	vii
EKLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyoloji.....	8
2.1.3.1. Genetik faktörler.....	8
2.1.3.2. Nörobiyolojik faktörler.....	9
2.1.3.2.1. Nöroanatomik faktörler.....	9
2.1.3.2.2. Nörofizyolojik faktörler.....	11
2.1.3.2.3. Nörokimyasal faktörler.....	12
2.1.3.3.Doğum Öncesi, Doğum Sırası ve Doğum Sonrası Risk Faktörleri.....	13
2.1.3.4. Çevresel faktörler.....	14
2.2. Oksidatif Stres.....	15
2.2.1. Serbest Radikaller ve Etkileri.....	16
2.2.2. Antioksidanlar.....	20
2.2.3. Oksidatif Stres ve Psikiyatrik Hastalıklar.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Örneklem Seçimi.....	25

3.1.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması	25
3.1.2.Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	25
3.2. Veri Toplama Araçları.....	27
3.2.1.Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (Ek-1).....	27
3.2.2. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (Ek-2).....	27
3.3. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü.....	28
3.3.1. Serum Süperoksit dismutaz-1 (SOD-1) düzeyi tayini.....	28
3.3.2. Serum melatonindüzeyi tayini.....	29
3.3.3. Serum paraoksanase 1 (PON-1) düzeyi tayini.....	29
3.3.4. Serum 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) düzeyi tayini.....	29
3.3.5. Serum malonildialdehit (MDA) düzeyi tayini.....	30
3.3.6. Serum nitrik oksit (NO) düzeyi tayini.....	30
3.4. Uygulama	30
3.5. İstatistiksel analiz	31
3.6. Etik	32
4. BULGULAR	33
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	33
4.2. OSB ve Kontrol Grubundaki Çocukların Ebeveynlerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler	34
4.3. Prenatal, Natal ve Postnatal Dönem Özelliklerine İlişkin Veriler.....	36
4.4. Olgu Grubunun Klinik Özellikleri.....	38
4.5. Oksidatif Stres Parametreleri Değerlendirilmesi.....	38
4.6 OSB Grubunda Otizm Tanı Ve Şiddet Belirleyici Ölçek İle Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesine Yönelik Veriler.....	40
5. TARTIŞMA.....	42
5.1. Sosyodemografik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi.....	42

5.2. Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi.....	44
5.3. Oksidatif Stres Parametrelerine İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	70



TABLolar DİZİNİ

Tablo I. DSM 5'e Göre Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri	6
Tablo II. Olgu Ve Kontrol Gruplarının Yaş Özellikleri	33
Tablo III. Olgu Ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımları	33
Tablo IV. Olgu Ve Kontrol Gruplarının Okul Durumları	34
Tablo V. OSB Ve Kontrol Grubu Çocukların Kardeş Sayısının Karşılaştırılması.....	34
Tablo VI. OSB Ve Kontrol Grubunda Ebeveynlerin Güncel Yaşları, Doğumdaki Yaşlarının Karşılaştırılması.....	35
Tablo VII. OSB Ve Kontrol Grubunda Ebeveynlerin Çalışma Durumları Ve Ailelerin Gelir Durumlarının Dağılımı.....	35
Tablo VIII. OSB Ve Kontrol Grubunda Ailede Tıbbi Hastalık Ve Psikiyatrik Hastalık Bulunma Durumu	36
Tablo IX. Olgu Ve Kontrol Gruplarının Ebeveyn Birliktelik Durumuna Göre Dağılımları	36
Tablo X. OSB Ve Kontrol Grubunun Prenatal Dönem Ve Doğum Özellikleri Açısından Karşılaştırılması	37
Tablo XI. OSB'li Grupta ÇODÖ Puanı.....	38
Tablo XII. OSB Ve Kontrol Gruplarında Oksidatif Stres Parametreleri.....	39
Tablo XIII. Yaş İle Oksidatif Stres Parametrelerinin İlişkisinin Değerlendirmesi	39
Tablo XIV. OSB Grubunda ÇODÖ Toplam Puan Ve Alt Ölçeklerle İlişkisi.....	40
Tablo XV. Hafif-Orta Şiddetli OSB İle Ağır Şiddetli OSB Olgularında Oksidatif Stres Parametrelerinin Düzeyi.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil I.OSB Grubunun Otizm Belirti Şiddetine Göre Dağılımı.....	38
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

8-OHDG	:8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BTA	:Başka Türü Adlandırılmayan
CAT	: Katalaz
CDC	:Hastalık Kontrol Merkezi (CentersforDisease Control)
C/S	: Sezeryan
DB	: Davranım Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	: Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabı
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-5
DSM-II	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-II
DSM-III	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-III
DSM-III-R	:Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-III- Düzenlenmiş
DSM-IV	:Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-IV
DSM-IV-TR	:Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-IV- Düzenlenmiş
EEG	:Elektroensefalogram
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Birliği
FMR-1	: <u>F</u> rajile X <u>A</u> ssociated <u>M</u> ental <u>R</u> etardation <u>1</u>
fMRI	: İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FMRP	: <u>F</u> rajile X <u>M</u> ental <u>R</u> etardation <u>P</u> rotein
FXS	:Fragil-X Sendromu
GOF	:Geniş Otizm Fenotipi
GSH-Px	:GlutatyonPeroksidaz
GST	:Glutatyontransferazlar

H2O2	:Hidrojen Peroksit
HO⁻	:Hidroksil
HO2	:Perhidroksil
HOCl⁻	:Hipoklorid
HVA	:Homovanilik Asit
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
LOO⁻	:Lipit Peroksil
MDA	:Malondialdehid
MDB	:Major Depresif Bozukluk
MPH	:Metilfenidat
MR	: Manyetik rezonans
ng/ml	: Nanogram/Mililitre
nmol/L	: Nanomol/Litre
NO	:Nitrik Oksit
NO₂[·]	:Nitrojen Dioksit
NSVY	:Normal Spontan Vajinal Yol
O2	:Singlet Oksijen
O2⁻	:Süperoksit
OKB	:Obsesif Kompulsif Bozukluk
ONOO⁻	:Peroksinitrit
OSB	:Otizm Spektrum Bozukluğu
OS	:Oksidatif Stres
p	:Önemlilik Sınır Düzeyi
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi

Pg/ml	: Pikogram/mililitre
PFK	:Prefrontal Korteks
PON1	:Paraoksanaz 1
PUFA	:Poliansatüre Yağ Asitleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RNS	:Reaktif Nitrojen Türleri
RO	:Alkoksil
ROO	:Peroksil
SOD	:Süperoksitdismutaz
SOR	:Serbest Oksijen Radikalleri
SPECT	: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
SPSS	: Statistical PackageforSocialSciences
Ss	: Standart Sapma
VLDFC	:VentrolateralPrefrontal Korteks
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
µmol/L	: Mikromol/Litre

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	77
Ek 2. Çocukluk Otizimini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ).....	79
Ek 3. Bilgilendirilmiş Onam Formu	87
Ek 4. Etik Kurul Onayı	91



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişimde yetersizlik, basmakalıp ve tekrarlayan davranışlar ve kısıtlı ilgi alanı ile karakterize, erken çocukluk çağında başlayan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5. baskı (DSM-5) 'dan öncesinde yaygın gelişimsel bozukluklar içinde yer alan otizm, DSM-5'le birlikte otizm spektrum bozuklukları adı ile tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda OSB görülme oranının %1'den fazla olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetler karşılaştırıldığında OSB'nin erkeklerde kızlardan 3-4 kat fazla görüldüğü saptanmıştır (2).

Otizmi açıklamaya yönelik yapılan etiyoloji çalışmalarında tek bir sebep bulunamamış olup birçok faktörün etkileşimi ile ortaya çıkan beyin gelişimi bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle de son yıllarda yapılan çalışmalar bu sonuca sebep olan faktörleri açıklamaya odaklanmıştır. Genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları düşünülmektedir. Ancak bu faktörlerin nasıl bir araya gelerek bozukluğu ortaya çıkardıkları tam olarak anlaşılmış değildir.

Hem genetik hem de çevresel faktörler, örneğin diyet, bakteriyel veya viral enfeksiyon, ksenobiyotiklerin OSB'de rolü olduğu öne sürülmüştür (3,4). Artmış oksidatif stres (OS), bozulmuş mitokondriyal fonksiyon, immüdisregülasyon ve artmış beyin inflamasyonu patojenik süreçler arasında yer alır (5-7). Oksidatif stres, oksidasyon ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin oksidasyon lehine bozulmasıdır. Oksidatif stres, nöronal hücrelerde membran hasarı, protein yapısında değişiklikler, lipid denatürasyonu ve DNA yapısında hasar oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenlerle OS'in neden olduğu nöronal hasarın nörogelişimsel hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (8). Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz ve şizofreni gibi merkezi sinir sistemi hastalığında sıklıkla görülür (9). Son çalışmalar göstermiştir ki, oksidatif stres birçok psikiyatrik bozukluğun (şizofreni, bipolar affektif bozukluk, depresyon vb.) patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (10-12). Bu çalışmanın amacı, OS ile OSB'nin ilişkisini incelemektir. Bu amaçla OSB tanılı çocuklar ve sağlıklı çocuklarda OS'i değerlendirmek için, malondialdehid (MDA), nitrik oksit (NO), süperoksit dismutaz 1 (SOD 1), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), paroksonaz 1 (PON 1) ve melatonin düzeylerinin

ölçülmesi planlanmıştır. Literatürde otizm ve oksitadif stresle ilgili olarak yapılan çalışmalar sonucu kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Üstelik paroksanaz 1 ve 8-hidroksideoksiganozin ile ilgili sınırlı çalışma olup melatonin antioksidan olarak değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın, OS'ninOSB ile arasındaki ilişkiyi aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişimsel gelişmede yetersizlik, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanı ile seyreden, erken çocukluk çağında başlayan bir nörogelişimsel bozukluktur(1).

Otizm şizofrenik hastaların dış dünyayla olan ilişkilerini zamanla kaybetmelerini (içine kapanma) anlatmak için kullanılan ve yetişkin psikiyatrisi jargonundan alınma bir terimdir. Kelime anlamı olarak Yunanca “autos” (ben) ve Latince “ismus” (bir süreçle ilgili takı eki) kelimelerinin birleşiminden meydana gelir.

İlk defa 1943 yılında LeoKanner, 11 vaka sunumu ile bu durumdan infantil otizm (infantileautism) olarak söz etmiştir. Bu vakalarda iletişim kurmada zorluk, tekrarlayıcı ve anlamsız davranışlar, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi ve değişime direnç gösterme gibi bulguların olduğu belirtildi (13).

Bir yıl sonra 1944'te Avusturyalı bir pediatri uzmanı olan HansAsperger, sosyal iletişim bozukluğu göstermesine rağmen normal zekâya sahip olan dört çocukla ilgili makalesini yayınlamıştır. Asperger ekolali sorunları olmayan ancak motor becerilerde normal çocuklardan daha kötü performans sergileyen, yaşlılarıyla empati kuramayan çocuklar ile çalışmış veKanner'dan habersiz olarak, kendi tanımladığı bu duruma “otistik psikopati” adını vermiştir(14).

İlk psikiyatrik tanı sınıflama sistemi olan DSM- I ve DSM- II de otizm, çocukluk psikozu olarak değerlendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar sayesinde 1970'lerden sonra şizofreniden ayrı bir hastalık grubu olduğu anlaşılmış ve 1980 yılında yayınlanan DSM III'te ilk kez ayrı bir tanı olarak Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) içinde‘çocukluk otizmi’ adı ile tanımlanmıştır. DSM-III'de; 2'si sosyal yetersizlik, 2'si dil, biri başlangıç yaşı ve biri de psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulguların olmaması ile ilgili 6 kriterden söz edilmiştir. Bulguların 30 aydan önce başlamasının tanı için şart olduğu vurgulanmıştır. DSM-III'ün eksikliklerini düzeltmek ve tamamlamak için DSM-III-

R geliştirilmiştir. Ve DSM-III-R'de 30 aydan önce başlaması kriteri de kaldırılmıştır. Kısıtlı davranışlar ve ilgiler, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozulma, kısıtlı davranışlar ve ilgilerden oluşan 3 temel alanda 16 kriter tanımlanmış ve bunların 8'inin varlığı halinde tanı konabileceği ifade edilmiştir (15).

Otistik Bozukluk 1994 yılında yayınlanan DSM-IV'de Yaygın Gelişimsel Bozukluklar tanı grubunun içinde Asperger Bozukluğu, RettSendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) YGB (atipik otizm) ile birlikte yer almıştır. Sosyal etkileşimde bariz yetersizlik, iletişimde kalitatif yetersizlik ve tekrarlayıcı ilgi alanı ile aşırı uğraştan oluşan üç temel alan ve 12 belirti tanımlanmıştır. Tanı konulması için 12 belirtiden en az 6 tanesinin (sosyal etkileşim alanında en az iki, iletişim becerileri alanında en az bir, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanında en az bir) olması ve belirtilerin 3 yaşından önce başlamış olması gerektiği belirtilmekteydi(16).

2013 yılında yayınlanan DSM-5 de OSB tanısında güvenilirliği arttırmak ve tutarsızlıkları azaltmak için ciddi değişiklikler yapılmıştır.

DSM-5'de yapılan değişiklikler:

- YGB tanımı kaldırılmıştır. Otizm,Asperger sendromu, Çocukluk Çağı DezintegratifBozukluğu ve YGB-BTA tanı kategorileri; “Otizm Spektrum Bozukluğu” tanısı altında birleştirildi. Rett Sendromu, genetik etyolojisinedeni ile bu tanı kategorisine dahil edilmemiştir.
- Otizm spektrum bozukluğu belirti alanlarının sayısı üçten ikiye indirildi. “Toplumsal etkileşim ve dil alanları “sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleri” adı ile tek alanda birleştirilmiştir.
- “Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” alanına duyuşal girdilere karşıçokfazlaya da çok az tepki gösterme veya duyuşal uyananlarla olağandışı biçimlerde ilgi gösterme ölçütü eklenmiştir.
- Bulguların daha geç dönemlere kadar saptanamaması olasılığı nedeni ile 3 yaşından önce başlama ölçütü, erken çocukluk döneminde başlama olarak değiştirilmiştir.
- Otizm spektrum bozukluğu tanısında bulguların şiddetine bağlı olarak hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilmiştir.
- İşlevsellikte bozulma kriteri eklenmiştir.

DSM-V’de otizm spektrum bozukluğu tanısını koyabilmek için “sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleri” alanındaki üç kriterden tamamının; “sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” alanındaki dört kriterden en az ikisinin olması gerekmektedir.

Değişikliklerden sonra DSM-5 de OSB tanısı için özgülüğün iyi olduğu fakat duyarlılığın değiştii ve DSM-IV-TR’e göre BTA-YGB ve asperger sendromu tanısı alan çocuklar DSM-5 ile tekrar değerlendirildiğinde OSB tanısı konulamayabileceği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir(17). DSM-5 OSB ölçütleri Tablo 1’de verilmiştir.



Tablo I. DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. O sırada ya da öyküden alınan bilgilere (ayrıntılmaktan çok örnekleyen) göre, aşağıdakilerle kendini gösteren, değişik biçimleriyle toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde süregiden eksiklikler:

1. Sözelimi, olağandışı toplumsal yaklaşım ve karşılıklı konuşamamadan, ilgilerini, duygularını ya da duygulanımını paylaşamamaya, toplumsal etkileşimi başlatamamaya ya da toplumsal etkileşime girememeye dek değişen aralıkta, toplumsal-duygusal karşılıklık eksikliği.

2. Sözelimi, sözel ve sözel olmayan tümleşik iletişim yetersizliğinden, göz iletişimi ve beden dilinde olağandışılıklara ya da el-kol devinimlerini anlama ve kullanma eksikliklerine, yüz ifadesinin ve sözel olmayan iletişimin hiç olmamasına dek değişen aralıkta, toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişim davranışlarında eksiklikler.

3. Sözelimi, değişik toplumsal ortamlara göre davranışlarını ayarlama güçlüklerinden, imgesel oyunu paylaşma ya da arkadaş edinme güçlüklerine, yaşıtlarına ilgi göstermemeye dek değişen aralıkta, ilişkiler kurma, ilişkilerini sürdürme ve ilişkileri anlama eksiklikleri.

B. O sırada ya da öyküden alınan bilgilere (ayrıntılmaktan çok örnekleyen) göre, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, sınırlı, yineleyici davranış örüntüleri, ilgiler ya da etkinlikler:

1. Basmakalıp ya da yineleyici devinsel (motor) eylemler, nesne kullanımları ya da konuşma (örn. yalın devinsel basmakalıp davranış örnekleri, oyuncakları ya da oynar nesnelere sıraya dizme, yankılama [ekolali], kendine özgü deyişler).

2. Aynılık konusunda direnme, sıradanlık dışına esneklik göstermeme ya da törensel sözel ya da sözel olmayan davranışlar (örn. Küçük değişiklikler karşısında aşırı sıkıntı duyma, geçişlerde güçlükler yaşama, katı düşünce örüntüleri, törensel selamlama davranışları, hergün aynı yoldan gitmek ve aynı yemeği yemek isteme).

3. Yoğunluğu ve odağı olağandışı olan, ileri derece kısıtlı, değişkenlik göstermeyen ilgi alanları (örn. alışılmadık nesnelere aşırı bağlanma ya da bunlarla uğraşp durma, ileri derecede sınırlı ya da saplantılı ilgi alanları).

4. Duyusal girdilere karşı çok yüksek ya da düşük düzeyde tepki gösterme ya da çevrenin duyusal yanlarına olağandışı bir ilgi gösterme (örn. Ağrı/ısıya karşı aldırıışsızlık, özgül birtakım seslere ya da dokulara karşı ters tepki gösterme, nesnelere aşırı koklama ya da nesnelere aşırı dokunma, ışıklarda ya da devinimlerden görsel büyülenme).

C. Belirtiler erken gelişim evresinde başlamış olmalıdır (toplumsal gerekler sınırlı yeterliğin üzerine çıkana dek tam olarak kendini göstermeyebilir ya da daha sonraki yıllarda öğrenilen yöntemle maskelenebilir).

D. Belirtiler, toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik açıdan belirgin bir bozulmaya neden olur.

E. Bu bozukluklar anlıksal yeti yitimi (anlıksal gelişimsel bozukluk) ya da genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz. Anlıksal yeti yitimi ve otizm açılımı kapsamında bozukluk sıklıkla birarada ortaya çıkar. Otizm açılımı kapsamında bozukluk ve anlıksal yeti yitimi eş tanı tanısı koymak için, toplumsal iletişim, genel gelişim düzeyine göre beklenenin altında olmalıdır.

Not: DSM-IV Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ya da BTA-YGB kesin tanısı almış olan kişilere otizm açılımı kapsamında bozukluk tanısı konmalıdır. Toplumsal iletişimde belirgin eksiklikleri olan, ancak belirtileri, otizm açılımı kapsamında bozukluk için başka türlü tanı ölçütlerini karşılamayan kişiler, toplumsal iletişim bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.

2.1.2Epidemiyoloji

İngiltere’de 1966 yılında otizmle ilgili ilk epidemiyolojik araştırma yapılmıştır. Bu araştırmada otizmin sıklığı 8-10 yaş çocuklarda 4,5/10.000 bulunmuştur.1966-2008

arasında yapılan 43 tipik otizmle ilgili çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde yaygınlık tahminleri 0,7/10.000 ile 72,6/10.000 arasında değiştiği ve 7/10.000'den fazla yaygınlığı olan çalışmaların hepsinin 1987'den sonra yayınlandığı tespit edilmiştir. Bu bulgular son 15-20 yıldaki yaygınlık tahminlerindeki artışa işaret etmekteydi. 2000 yılından beri yayımlanan 18 çalışmada, yaygınlık oranı 7,2/10.000 ile 40,5/10.000 arasında değiştiği saptanmıştır (18). 1997-2008 arasındaki çalışmaların olduğu bir metaanalizde otizm sıklığı 47/10000 bulunmuştur (19).

Amerika Birleşik Devletleri'nde "Hastalık Kontrol Merkezi" (CDC-CentersforDisease Control) içindeki Otizm ve Gelişimsel Bozuklukları İzleme Ağı (AutismanDevelopmentalDisabilitiesMonitoring Network) tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre otizmin sıklığı 2006 raporunda 1/150, 2012 raporunda 1/88, 2014 raporunda 1/68 ve 2018 yılındaki raporda 1/59'dur(20). Güney Kore'de yapılan 7- 12 yaş arasında 55 bin çocuğun olduğu bir çalışmada otizmin sıklığı %2,64 olarak tespit edilmiştir (21).

Bu prevalans oranındaki artışın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak tanı kriterlerinin genişletilmesi, otizmle ilgili bilgi ve farkındalığın artması, geçmişe oranla ebeveyn olma yaşının artması bu artışı açıklamak için ileri sürülen olası nedenler olarak düşünülmektedir. Otizm ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olma hem toplumsal farkındalığı arttırıp daha fazla kişinin kliniklere başvurmasına hem de klinisyenler tarafından daha kolay ve daha doğru şekilde tanınmasına neden olmuş, tanı yaşının düşmesini ve tanı alan kişi sayısının artmasını sağlamış olabilir. Tanı kriterlerindeki değişimler, asperger sendromu ve atipik otizm gibi klasik otizmin tüm belirtilerini karşılamayan grupların son yıllarda yapılan çalışmalara dahil edilmesine sebep olmuş ve oranın artmasına sebep olmuş olabilir.

Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde OSB'nin erkeklerde kızlara oranla 2-7 kat daha sık olduğu gözlenmiştir. 2014 de Amerika Birleşik Devletleri'nde otizm sıklığı 1/68 bulunmuş olup oranın erkeklerde 23,6/1000, kızlarda 5,3/1000 olduğu saptanmıştır (20).OSB tanılı çocukların zihinsel kapasiteleri araştırıldığında %23'ünde sınır zeka (IQ= 71-85), %31'inde zihinsel yetersizlik(IQ≤ 70) ve %46'sında ortalama veya ortalamanın üzerinde (IQ>85) mental yeterlilik olduğu saptanmıştır (22).

2005 de yapılan bir araştırmaya göre normal zekaya sahip OSB'lilerde erkek/kız oranı 5,75/1; zeka geriliğinin olduğu grupta da 1,9/1 olduğu saptanmıştır. Otizm erkeklerde daha sık görülmesine karşınzihinselyetersizlikşiddeti arttıķça kız oranı artmakta ve E/K oranı bire yakınlaşmaktadır. Kızlarda OSBve zihinsel yetersizlikdaha sık birliktelik göstermektedir (18).

2.1.3. Etiyoloji

Otizmin ilk tanımlamasından sonra ilgisiz, yetersiz ebeveynlik nedeni ile otizmin ortaya çıktığı dşnlmş olup, 1960'lardan sonra biyolojik nedenler üzerinde durulmuş, doğum sırasındaki bir sorun ya da bir hastalık ile gelişen beyin hasarı nedeni ile oluştuğu dşnlmştir. Yapılan araştırmalar sonucunda OSB'nin sebebi henüz bulunamamış olsa da birçok faktörün birbiriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir beyin gelişim bozukluğu olduğu kabul edilmektedir.

2.1.3.1. Genetik Faktörler

OSB için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalığın çıkma oranının çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olması etiyojide genetik etmenlerin rol oynadığını göstermiştir. Çift yumurta ikizleri arasında konkordans %5, tek yumurta ikizleri arasında ise bu oran %36-91 olarak bulunmuştur (23). OSB'li çocukların kardeşlerinin OSB tanısı alma oranı normal gelişen çocuklara göre 22 kat daha fazladır (24). Cinsiyete göre bakıldığında OSB'li çocuğun erkek kardeşinde %7, kız kardeşinde ise %1 OSB riski olduğu gösterilmiştir(25).

OSB'li olguların %20-30 unda genetik değişiklik tespit edilmiştir. Bu genetik değişiklikler sitogenetik incelemelerde bulunabilen (~%5)kromozom anomalileri, (%10-20)kopya sayısı değişiklikleri, otizm bulgularının da olduğu genetik sendromlara neden olan (~%5) tek gen mutasyonlarıdır(26–28). Bu değişikliklerin bir kısmı diğer psikiyatrik bozukluklarda da (şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), zihinsel yetersizlik) ortak olarak tespit edilmiştir. OSB'li olgularda 15q11-q13 duplikasyonu en sık (%1-3) saptanan kromozom anomalisidir(29). En sık kopya sayısı değişiklikleri ise 16p11.2 ve 15q13.3 delesyonlarıdır(30). Tek gen mutasyonları ile oluşan ve klinik bulguları arasında otizmin olduğu en sık genetik sendromlar Frağil X sendromu,

Tüberoskleroz kompleksi, Nörofibromatozis tip I, PTEN makrosefali sendromu, Sotos sendromu, Rett sendromu, Cohen sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu, 17p11.2 duplikasyon sendromu, 22q11.1 delesyon sendromu, WAGR sendromu ve Duchennemuskülerdistrofisidir(31). Örneğin FMR1 gen mutasyonu ile oluşan Frajil X sendromu OSB'li vakaların %2 sinde saptanmıştır(32).

Otizme benzer eşik altı sosyal ve iletişim eksikliği, stereotipik davranışlar ile karakterize olan sıklıkla OSB'li olgunun aile bireylerinde gözlenen durum 'geniş otizm fenotipi (GOF)' olarak adlandırılır. OSB'li olguların 1. Derece yakınlarında %25 oranında GOF tespit edilmiştir.

Bir ailedeki OSB'li kişi sayısı arttıkça GOF oranı da artmaktadır(33). Birden fazla OSB olan ailelerde GOF'un görülme oranı %40'dır (34). Birçok araştırmacı genetik olarak sadece klasik otizmin değil sosyal gelişim, iletişim ve davranış gibi alanlardaki sorunlarında yaygın olarak aktarıldığını savunmaktadır(23).

Sonuç olarak otizme neden olan spesifik tek bir gen bulunamamış olup birçok genin ve faktörün etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle de 'çok etmenli geçiş gösteren hastalıklar' içinde yer almaktadır.

2.1.3.2. Nörobiyolojik Faktörler

OSB'de sosyal iletişim, dil ve davranış sorunlarının varlığı ve bunların şiddetinde klinik heterojenite izlenmesi, etiyojiye yönelik yapılan çalışmaların sonuçlarının da heterojenite göstermesi nörobiyolojik bir köken olduğunu düşündürmektedir.

Etiyolojide yer aldığı düşünülen nörobiyolojik etkenlere alt başlıklarda yer verilmiştir.

2.1.3.2.1 Nöroanatomik Faktörler:

İnsan beyninin gelişiminde özellikle 6-36 ay arası önemli hücre olgunlaşmalarının, sinaptogenez ve sinir sistemi devrelerinin şekillenmelerinin olduğu dönemdir. Bu süreçlerin beklenen şekilde ilerlememesi otizm belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olur (2).

OSB de olası nöroanatomik patolojilerini saptamak için elektrofizyolojik çalışmalar, görüntüleme çalışmaları ve postmortem otopsi çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda da makroanatomik ve mikroanatomik farklılıklar saptanmıştır.

Kanner'in tanımlamasında makrosefali oranındaki artıştan bahsetmiş ve günümüze kadar birçok çalışmaya konu olmuştur. Fombonne E. ve ark. yaptığı bir çalışmada OSB'li çocukların %20'sinde makrosefali olduğu gösterilmiştir (35).

Baş çevresiyle ilgili yapılmış 4 çalışmada ise doğumda normal ya da daha küçük baş çevresine sahip olanların 12. aydan itibaren büyüme hızında artış olduğu gösterilmiştir (36-39). Yapılan MRI çalışmalarında, 18 ay-4 yaş arası OSB'li çocukların toplam beyin volümlerinde %5 ve % 10 arası bir büyümeden söz edilmektedir (38,40)

OSB'li çocuklardaki beyin büyümesinin en sık frontal lob, temporal lob ve amigdalyı etkilediği bildirilmiştir (41). Başka bir çalışmada ise beynin toplam boyutunda artma bildirilmekle birlikte en fazla oksipital, temporal ve pariyetal loblarda artış olurken frontal lobda bir farklılık gözlenmemiştir ve sağ anteriorsingulatgirus boyutunda azalma, kaudatnukleus hacminde artma, korpuskallosumun ön, gövde ve arka bölgelerinin hacminde azalma saptanmıştır (28).

Herbert ve arkadaşlarına göre OSB'li çocuklarda görülen anormal beyin hacim artışı, beyaz cevher nedeniyle olmaktadır (42). 1.5-4 yaş arasındaki OSB'li çocuklarda yapılan iki çalışmada beyinde görülen hacim artışının, gri cevher kaynaklı olmayıp beyaz cevherdeki artış nedeniyle olduğu gösterilmiştir (38,40)

Nöroanatomik özelliklere postmortem bakılan bir çalışmada, özellikle hipokampus, subikulum, septalnukleuslar ve bazı amigdala alt çekirdeklerinde küçük, yoğunlaşmış nöronlarla birlikte purkinje hücre yoğunluğunda azalma olduğu bildirilmiştir (43). Daha sonra yapılan bir çalışmada da beyin korteksi, hipokampus, amigdala, mamiller cisimcik, mediyalseptal çekirdek ve anteriorsingulatta birim başına düşen hücre sayısının arttığı, hücrelerin daha küçük olduğu ve dentritik dallanmaların azaldığı saptanmıştır (28). Ayrıca serebellarvermisin hacminde ve hemisferlerin purkinje hücre sayısında azalma (44) ve glial hücrelerde hiperplazi saptanmıştır (45).

Ayrıca otizmde beyinde ön ve arka kısımların bağlantısını sağlayan nöronal ağın genişliğinin azaldığını ifade eden kortikal az bağlantırlık (underconnectivity)'den bahsedilmektedir. Az bağlantırlık anormal beyaz cevher görünümü vermekte olup frontal ve arka bölgeler arasında senkronizasyon azlığına neden olmaktadır. Böylece arka bölümlere daha çok iş yüklemektedir. Bu da OSB'li bireylerdeki güçlü görsel becerileri ve karmaşık bilgi edinme durumlarını açıklıyor gibi görünmektedir (2,46)

2.1.3.2.2. Nörofizyolojik Faktörler:

Otizmetyolojisinde beyin fonksiyonlarında bozulma üzerinde durulmuş ve buna yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Beyin fonksiyonlarını değerlendirmek için ilk olarak EEG kullanılmıştır ve otizm tanılı kişilerin %50 'sinde EEG anormallikleri olduğu bildirilmiştir(47). Bazı çalışmalar otizmdeki regresyonu epileptiform aktivitenin sonucu olarak bildirmiş olup sonuçların tutarlı olmadığı bulunmuştur.

OSB'li çocukların tek EEG'si olanlarda %40, birden fazla EEG'si olanlarda %65 oranında EEG anormallikleri saptanmıştır(48). EEG'si normal olan otizimli çocuklarda anomalinin tespiti için, uyku EEG'sinin ve EEG tekrarının değerli olduğu görülmüştür.

Normal gelişen çocuk ve ergenlerde epileptik nöbet sıklığı % 0,5 iken otizimli bireylerde bu oran %4-32 olarak bulunmuştur(49). Araştırmalarda, otizmde epilepsi için yaş, mental durum ve nörolojik bulgular risk faktörleri olarak saptanmıştır. Otizm ile epilepsinin birlikte olduğu vakalarda zihinsel yetersizlik ve serebralpalsi daha sık bildirilmiştir(50,51)

SPECT ile 45 OSB'li çocukta yapılan çalışmanın sonucunda bilateraltemporalhipoperfüzyon saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca otizm şiddeti (ADI-R skoru) arttıkça temporal kan akımının azaldığı, şiddet ile temporalperfüzyon arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir(52).

Düşük işlevsellikli beş OSB'li çocukla yapılan bir çalışmada OSB'li çocuklarda 3-4 yaş arasında geçici frontalhipoperfüzyon saptanırken, 6-7 yaşlarında bu çocuklar tekrar değerlendirildiklerinde OSB'li çocukların frontalperfüzyonunun normal değerlere ulaştığı kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu durum gecikmiş frontal lob maturasyonu olarak yorumlanmıştır (53).

Yapılan bir FMRI çalışmasında amigdalanın resimlerden duyguları anlama görevi esnasında aktive olmadığı, temporal lobdaki fuziformgirusun orta kısmı fuziform yüz alanında hipoaktivasyon olduğu saptanmıştır(54).

2.1.3.2.3. Nörokimyasal Faktörler

Serotonin merkezi sinir sisteminin gelişimini ve fonksiyonlarını regüle eden önemli bir molekül olduğu için etiyolojide araştırılmıştır. OSB'li çocukların %25-33 ünün kan serotonin düzeyleri yüksek bulunmuştur(49). Ancak yapılan araştırmalarda hiperserotonineminin OSB'ye özgü olmadığı psikoz gibi başka psikiyatrik hastalıklarda da olduğu saptanmıştır(49,55).

Yazında serotonin inhibitörleri ile otizm hastalarında görülen bazı semptomlarda düzelme sağlanması da otizmin etiyolojide etkisi olduğunu düşündürmektedir(28).

Dopamin metabolizmasının da OSB ile ilişkisi araştırılmıştır. OSB'de görülen hiperaktivite ve stereotipiler dopaminerjik aktivite de artış ile ilişkili bulunmuş olup beyin omurilik sıvısında dopamininmetabolitihomovanilik asit (HVA) yüksek saptanmıştır(56). Ayrıca klinikte OSB'li çocuklarda dopamin seviyesini yükselten ilaçlar (metilfenidat) kullanıldığında çocuklarda davranışsal sorunların arttığı gözlemlenmektedir(28).

Glutamatın OSB ile ilişkisini araştıran çalışmalardan net sonuç elde edilememiştir. Bir çalışmada kan glutamat düzeyi yüksek(57) bulunurken bir başka çalışmada düşük(58) saptanmıştır. BOS glutamat miktarını değerlendiren çalışmalarda da düşük, normal ve yüksek olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir(59–61).

Glutamat reseptörünü araştıran genetik çalışmalarda glutamat reseptörü ile ilgili genlerin mRNA'sında artış saptanırken glutamat reseptörü ile otizm arasında ilişki bildirilmiştir(62).

Glutamatinglutamatdekarboksilaz enzimi ile tepkimesinde GABA oluşur. Bir çalışmada OSB tanılı kişilerin paryetal ve serebellar kortekslerinde bu enzimin azaldığı bulunmuştur(63).

2.1.3.3Doğum Öncesi, Doğum Sırası ve Doğum Sonrası Risk Faktörleri

Maternal yaşın ileri olması OSB gelişimi için bir risk olarak değerlendirilmiştir. 36 aylıkken OSB riski açısından 3013 çocuk ve ailesinin değerlendirildiği bir çalışmada 30 yaşın üstündeki maternal yaş, erken OSB tanısı oranlarının artması ile ilişkili bulunmuştur(64). Bir araştırmada annenin yaşının 40 ve üzerinde olmasını otizm için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(65). Başka bir çalışmada ise 40 yaş üzerinde anne yaşının otizm için riskini 30 yaş altı annelerin çocuklarına göre%106 oranında arttırdığı saptanmıştır(66).Gardener H. ve ark. tarafından yapılan iki metaanaliz sonucunda da sadece baba yaşının önemli olduğu,40 yaş üstü olmasının OSB riskini arttırdığı ve geçen her 10 yılda bu riskin 2-3 kat daha arttığı saptanmıştır(66,67).

Ailenin kaçınıcı çocuğu olarak doğmanın da bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Ailenin ilk çocuğu olarak doğmanın ve daha büyük ailelerde 3. ve sonraki çocuk olarak doğmanın riski arttırdığı saptanmıştır. İlk çocuk OSB tanısı almışsa doğacak bir sonraki çocukta OSB saptanma riski % 2-8'dir (68). Aynı ailede 2 veya daha fazla çocuk OSB tanısı almış ise doğacak çocuklardaOSB saptanma riski % 20'ye çıkmaktadır (69).

Gestasyonel diyabet, gebelikte kanama, travma, kısa gebelik süresi (önceki düşük ve 20 hafta öncesinde görülen düşük tehdidi), düşük doğum tartısı, çoklu doğum, postmatürite, anormal geliş şekilleri, mekonyumaspirasyonu) ve postnatal dönemde görülebilen sorunların (düşük apgar skoru, ağlamada gecikme, apne, solunumsal distres sendromu, hiperbilirubinemi) otizm belirtileri olan çocuklarda daha sık olduğu belirtilmiştir(70–73). Bu risk etmenlerin hiç birisinin otizme özgül olmadığı ve öngörücü olarak da kullanılamayacağı günümüzde kabul görmüş bir durum olup genetik yatkınlık ve çoğul çevresel faktörlere maruz kalmanın birlikte oluşan etkilerinin sürece katkıda bulunduğunu düşünülmektedir (70,74). Annenin gebelik sürecinde geçirmiş olduğu enfeksiyonun otizmle olan etiyolojik ilişkisi incelenmiş olup enfeksiyöz ajanın fetüse doğrudan etkilerinden ziyade, annenin verdiği enflamatuvar yanıtın dolaylı olarak prenatal beyin gelişimi üzerine olası etkilerinin otizm gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. İntrauterinvalproat (VPA) maruziyetinde ilaca maruz kalmayan çocuklara göre 7 kat artmış otizm riski saptanmıştır (75).VPA'nın gen ekspresyonunu değiştirerek, oksidatifstresi

arttırarak ve ayrıca nöroglin gibi postsinaptik adezyon moleküllerinin yapısını ve transkripsiyonunu değiştirerek etkili olduğu düşünülmektedir(76).

Aşıların erken ve regresif-başlangıçlı otizmin farkına varıldığı dönemlerde uygulanmasından dolayı uzun yıllardır, OSB etiolojisindeki rol tartışma konusu olmuştur. Yapılmış çalışmalarda, aşılar ile otizm riski arasında hiçbir ilişki saptanmamış olup, aşıların ve özellikle de kızamık aşısının OSB riskini arttırmadığı net olarak kanıtlanmıştır(77–79). Üstelik 1993 yılında Japonya da birkaç yıl aşılama durdurulmuş olup daha sonra OSB prevalansını inceleyen çalışmalarda, o dönemde otizm sıklığında belirgin artış olduğunu bildirilmiştir (79).

2.1.3.4. Çevresel Faktörler

Otizimli olguların sadece %1-2'sinden genetik neden saptanabilmektedir. Rett sendromu hariç OSB'na özgü genetik veya genetik olmayan bir bozukluk ile doğrudan ilişkili olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır. Otizmin klinik özelliklerindeki çeşitlilik ve son yıllarda önemli derecede artan görülme sıklığı etyopatogenezinde çoklu faktörlerin varlığını akla getirmektedir. Epigenetik özellikler ve çevresel faktörlere maruziyetin otizme özgü bulguların farklı ekspresyonlarına neden olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (80).

Genetik ve çevresel risk faktörlerinin OSB'nin riskini ve şiddetini birlikte belirlemesi;

- Gen-çevre etkileşimi (genetik yatkınlığı olanlarda çevresel faktörlere maruz kalma)
- Çevresel faktörlerin üreme hücrelerinde genetik hasara yol açması(nokta mutasyonları veya yapısal değişim)
- Çevresel faktörlerin epigenetik olarak herediter geçişi sağlaması
- Genetik eğilimlerin çevresel maruziyeti sağlaması şeklinde dört şekilde tanımlanmaktadır(81).

'Epigenetik' terimi DNA sekansında değişimlerle sonuçlanmayan, mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtılabilen gen fonksiyonu değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır.

Genlerin ne kadar süre, ne zaman ve nerede çalışacağını belirleyen, DNA'nın diziliminde ve yapısında bir değişim olmadan DNA'da kodlu olan genetik bilginin ortaya çıkmasında oluşan bu mekanizmaya epigenetik denilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda otizmin, nörotransmisyon devrelerinde metilasyonda bozukluk olmasıyla ve *de novokopya* sayısında değişikliklerin artmasıyla ortaya çıktığı gösterilmekte, çevresel faktörlerin de epigenetik modifikasyonlar ile hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (82).

Otizm ile ilgili farklı genetik bozukluklar benzer çevresel koşullar altında benzer otizm belirti ve davranış sorunlarının ekspresyonuna neden oluyor olabilir. Oksidatif stresin otizmle ilişkili genetik bozukluklarda, genetik ve çevresel faktörleri birbirine bağlayan ara bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (83–85). Örneğin beyin gelişiminde erken dönemde oksidatif hasara maruz kalınması otizm ve Fragil-X Sendromu (FXS) arasında paylaşılan ortak moleküler mekanizmalar arasında olabilir. Frajil X sendromu X kromozomu üzerinde bulunan *FMR-1* (Frajile X Associated Mental Retardation 1) geninin sessizleşmesi ile FMRP (Frajile X Mental Retardation Protein) yapamamasına neden olur. Bu protein mRNA'lara bağlanmada önemli role sahiptir ve yapılamayınca beyin hücrelerindeki sinaptik bağlantılar bozulur, nöral iletişimde anormallikler olur. Hayvan çalışmalarında FMR1 ekspresyonu kapatılan sıçanlarda FMRP yokluğunda oksidatif stresin ve buna bağlı hasarın arttığı gösterilmiştir(86,87). Genetik herhangi bir varyasyonunun tetikleyici çevresel koşullar altında oksidatif stresin ve oksidatif hasarın artmasına sebep olarak otizm belirtilerine ve davranışsal bozulmalara neden olabileceği öne sürülmektedir. Çevresel faktörlerin farklılığı dadeğişik bilişsel ve davranışsal fenotiplerden oluşan klinik subgrupların oluşmasına neden olmuş olabilir (88).

2.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücre metabolizma sırasında oluşan hidroksil (HO[·]), süperoksit (O₂^{·-}) ve hidrojen peroksit (HO₂[·]) gibi serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıdır(8).Serbest radikaller oldukça yüksek aktiviteye sahip moleküller olup mitokondri başta olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-

reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi nedenlere bağlı olarak üretilirler (89,90).

Fizyolojik koşullarda, devamlı oluşan prooksidanların antioksidanlar tarafından düzenli olarak soğurulması ve tüketilmesi ile oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki denge korunmaktadır. Serbest radikallerin üretiminin hücrenin antioksidan kapasitesini aşması halinde oksidatif stres meydana gelmektedir ve bunun birikimiyle patofizyolojik olaylar oluşmaktadır.

2.2.1. Serbest radikaller ve etkileri

Serbest radikaller dış yörüngelerinden birinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren reaktif ve kısa ömürlü bileşiklerdir. Serbest radikaller eşleşmemiş elektron bulduklarından dolayı kararsız yapıdadır ve diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçme eğilimindedirler.

Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir

- Kovalent bağlı normal bir molekülün, parçalarında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi. ($X : Y \rightarrow X^{\cdot} + Y^{\cdot}$)
- Normal bir molekülün bir elektron kaybına uğraması. ($A - e^- \rightarrow A^{\cdot} + e^-$)
- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi: (Böylece dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa radikal oluşumu gerçekleşebilir.)
- Oksijene tek elektron eklenmesi ile süperoksid radikali oluşur ($O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$) (91).

Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılırlar. Vücut tarafından tüketilen oksijenin % 1-3 ü hücrenel metabolizma esnasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri hidroksil radikali (HO^{\cdot}), süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (HO_2^{\cdot}), Alkoksil (RO^{\cdot}) lipidperoksil (LOO^{\cdot}) 'dir. Reaktif nitrojen türlerini ise nitrik oksit (NO^{\cdot}) ve nitrojen dioksit (NO_2^{\cdot}) oluşturur(92).

Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir.

Endojen kaynaklar

- Mitokondride aerobik solunum sırasında kullanılan elektron transport sistemi,
- Redoks döngüsü
- Enflamasyondanötrofiller ve makrofajlar,
- Oksidaz enzim sistemleri (lipit peroksidasyonu, ksantinoksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz),
- Araşidonik asit metabolizması,
- Düz kas hücreleri, plateletler (ağır egzersiz, iskemireperfüzyon hasarı durumunda)
- Stres
- Kortizol ve katekolamin gibi hormonlar (hem vücutta stres reaksiyonlarına yol açarak hem de kendileri de serbest radikallere dönüşerek)

Eksojen kaynaklar

- UV ışınları, X-rays, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Pişirme sırasında organik maddelerin yakılması,
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler,
- Asbest, benzen, karbonmonoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler,
- Temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi çeşitli kimyasallar,
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler,
- Alkol ve sigara kullanımı,
- Bazı ilaçlar (doksorubisin, bleomisin)
- Diyetle veya eksojen olarak alınan eser elementler (Fe, Cu, Hg)

Serbest radikal miktarındaki artış biyomoleküllerin majör gruplarını hedef alır. Sonuçta hücre membranlarında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA'da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar.

Serbest radikallerin lipit yapılar üzerine etkisi:

Serbest radikaller biyolojik membranlarda bulunan doymamış yağ asitlerinde (PUFA) oksidasyona yol açarak lipit peroksidasyonu ile lipit denatürasyonuna yol açar. Çok sayıda

çifte bağlarından dolayı çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), serbest radikaller tarafından her an saldırıya açıktırlar. Süreç serbest radikallerin yüksek miktarda fosfolipid (poliansature yağ asitleri) içeren hücre membranlarında ve subsellülerorganellerdemetilen gruptan (CH_2^-) bir hidrojen atomunu koparması ile başlar. Hidrojen kaybeden yağ asiti moleküler olarak yeniden düzenlenir ve konjugedien yapısı oluşur. Oluşan konjugedien yapı oksijenle birleşir ve lipit peroksil radikallerine ($\text{LOO}\bullet$) dönüşür. Bu peroksil radikalleri diğer yağ asitlerinden hidrojen kopararak zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarını başlatır. Lipit peroksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan lipit peroksitleri son ürünler olan Malondialdehit (MDA), 4-Hidroksinonenal (HNE) ve hegzanal isimli aldehitlere dönüşür. Bunun sonucunda membran akışkanlığında bozulma, membran potansiyelinde azalma, mebranların H^+ ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinde artışa yol açarak membranların ve membran bağımlı enzimlerin fonksiyonlarında bozulma ya da membranlarınrüptüre olup ve organel içeriğinin sitoplazmaya salınmasına sebep olur. En sonunda hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelir (93,94).

Malonildialdehit (MDA)

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundamalondialdehit (MDA) meydana gelir. Membran lipitlerindeoksidatif zedelenmeye bağlı olarak açığa çıkan en önemli lipit peroksidasyon ürünlerinden biridir. Kendisinde reaktif bir bileşik olan MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir (95). MDA oksidatif stres belirleyicisi olarak doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek sıklıkla kullanılmaktadır(94).

Serbest radikallerin protein yapılar üzerine etkisi:

Serbest radikallerhücre içi proteinler üzerinde oksidatif modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açar. Protein omurgasının oksidasyonu, yan zincirlerin oksidasyonu, peptid bağlarının parçalanması, proteinler arası çapraz (kovalent) bağlı türevlerin oluşumu, amino asitlerin klorlanması ve nitrasyonugibi birçok mekanizmayla oksidasyongerçekleşebilir. Bu nedenle de çok farklı tipte oksidatif hasar şekli gözlenebilir. Örneğin yeni reaktif türlerin oluşumu (DOPA, peroksit), protein ya da amino asitlerde dimerleşme, proteinin normal katlanmasının bozulması veya konformasyon değişimi, yapısal bozulmaya bağlı işlevsel kayıp, enzim gibi işlevsel proteinlerin çevirim sayısının

değişmesi, gen düzenlenmesinin ve ifadesinin değişimi, hücre sinyal yollarında modifikasyon, apoptoz ve nekrozun uyarılması, hidrofobik yapıda değişiklikler ve proteolitik enzimlerde aktivite kaybı olarak sıralanabilir. Oksidasyon hem proteinde işlev kaybına neden olur hemde oksidasyona uğramış hasarlı proteinlerin birikimi ile metabolizmayı olumsuz etkiler(96).

Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için özellikle triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolayca etkilenirler. Sıklıkla ONOO⁻, NO₂⁻ ve NO₂Cl gibi çeşitli reaktif nitrojen türevleri hem serbest hem de proteindeki bu aminoasitlere bağlanarak oksidasyon gerçekleştirirler (97).

Nitrik oksit (NO⁻)

Nitrik oksit (NO⁻) hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. Nitrik oksit çeşitli reseptörlerin (muskarinik, histamin, vb) aktivasyonu sonucu L-arjinin ve oksijenden, nitrik oksit sentazetkisiyle sentezlenir(98).

Düşük konsantrasyonlardaki NO⁻ vücutta düz kasların gevşemesinden, nöronal fonksiyonların düzenlenmesine; yara iyileşmesinden, enfeksiyonlara karşı immün yanıtın sağlanmasına kadar pek çok önemli fonksiyona sahiptir. NO⁻ 'nun bu fonksiyonları fizyolojik homeostazın sürdürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte NO⁻ 'nun yüksek konsantrasyonlarda iken süperoksitdismutaz (SOD) enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit (O₂⁻) radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO⁻) oluşur. Böylece NO'nun fizyolojik etkisi inhibe edilir, oksidatif etkisi ortaya çıkar(99).

Peroksinitrit(ONOO⁻), NO toksisitesinin başlıca sorumlusudur. Peroksinitritin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO₂⁻), hidroksil radikali (OH⁻), nitronyum iyonu (NO₂⁺) gibi toksik ürünlere dönüşür. Böylece çeşitli enzimlerin ve proteinlerin aktivitelerini inhibe ederek, lipid peroksidasyonunu indükleyerek, antioksidanların azalmasına veya DNA'da mutasyonlara sebep olarak sitotoksik etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir(100).

Serbest radikallerin DNA üzerine etkisi:

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde endojen veya ekzojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler DNA hasarı olarak adlandırılır. DNA hasarı, hücrenin yaşamı boyunca yaygın olarak görülen ve mutasyon, kanser, yaşlanma ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilen bir olaydır. Serbest radikallerin, DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-protein çapraz bağlanması gibi çeşitli mekanizmalar ile DNA bazlarında geri dönüşümsüz değişikliklere neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir(101). Serbest radikaller DNA'yı direk etkilemesinin yanında, gen ekspresyonunu düzenleyen yapılarda(transkripsiyon faktörleri, enzimler)ve DNA tamir mekanizmalarında yaptığı değişiklikler aracılığı ile de DNA hasarına yol açabilirler(102). Serbest radikallerin DNA'da yaptığı hasarın göstergesi olarak baz hasarları araştırılmıştır. Bu bazlar arasında 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) oldukça duyarlı,baz hasar ürünlerinden mutajenitesi hakkında en çok bilgi sahibi olunan ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirteçidir olarak bulunmuştur(103).

8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)

Serbest radikalinguaninin 8. pozisyondaki karbon atomları ile reaksiyona girmesinin ardından bir elektron ve proton kaybederek 8- OHdG'e okside olur (103). 8-OHdG DNA replikasyonunda G-C'den A-T'ye değişime sebep olarak mutasyon riskini artırır (104). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda da 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte olup DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaktadır(105).

2.2.2. Antioksidanlar

Aerobik canlılarda ROS oluşumunu ve bu maddelerin meydana getirdiği hasrı önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere görev yapan "antioksidan savunma sistemleri" ya da kısaca "antioksidanlar" olarak adlandırılan savunma sistemleri vardır (106).

Antioksidanlar; serbest radikal üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre hasarlanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir

reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak beş ayrı şekilde etki eder.

Kaynağına göre antioksidanlar endojen (antioksidan enzimler vb.) ve ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır:

Endojen

Endojen antioksidanlar, enzim olan ve enzim olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

- 1) Enzim Olan: Süperoksitdismutaz (SOD), glutatyonperoksidaz (GSH-Px), glutatyontransferazlar(GST), katalaz (CAT), mitokondriyal sitokromoksidaz sistemi, hidrojen peroksidaz, paraoksanaz
- 2) Enzim Olmayan: Melatonin, transferrin, seruloplazmin, ferritin, miyoglobin, albümin, hemoglobin, bilirubin, sistein, glutatyon, ürat, laktoferrin, metiyonin.

Eksojen

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda olarak iki gruba ayrılır:

- 1) Vitamin: α -tokoferol (vitamin E), β -karoten, askorbik asit (vit. C), folik asit (folat)
- 2) İlaç ve Gıda: Ksantinoksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar, endojen antioksidan aktiviteyi artıran ilaçlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)...vbilaç olarak kullanılan antioksidanlardır.

SüperoksitDismutaz (SOD):

Süperoksitdismutaz enzimi, süperoksit anyonunun (O_2^-), hidrojen perokside (H_2O_2) ve oksijene dönüşümünü sağlayarak bu radikallerin etkisini nötralize etmektedir.

SOD



SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO₂ artışıyla artar.

İnsanda süperoksitdismutazın iki izomer tipi bulunmaktadır. Cu-Zn SOD sitozolde bulunur, Cu ve Zn içerir, dimerik yapıdadır, siyanidleninhibe edilir. Mn SOD mitokondride bulunur, Mn içerir, tetramerik yapıdadır, siyanidleninhibe olmaz. Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu- ZnSOD'dır(107,108).

Paraoksonaz1 (PON 1)

Paraoksonaz (PON) ailesinde yer alan PON1, PON2 ve PON3 enzimlerinin genleri insanda 7.kromozomun uzun kolunda(q21-22) yan yana yer almaktadır. Paraoksonaz-1 (PON1) enzimi paraoksonaz ailesinin en çok çalışılmış olan ve en iyi bilinen üyesidir. Diğer PON alt tiplerinden farklı olarak, paraoksonaz aktivitesi ile beraber arilesteraz ve diazoksonazaktivitesine de sahiptir(109).PON1'in iki ayrı aktif bölgesi bulunmaktadır. Biri, sisteine bağımlı olan antioksidan bölge, diğeri kalsiyuma bağımlı olan organofosfat hidrolizinden sorumlu bölgedir(110).İnsan serum PON1 enzimikaraciğerde sentezlenerek dolaşıma salınıp hidrofobik N-terminal aracılığı ile HDL yüzeyine yapışır (111).

PON1'in hem HDL'yi hem de LDL'yi, serbest radikallerin neden olduğu oksidasyondan koruyarak antioksidan özellik gösterdiği bildirilmiştir. HDL-PON1, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON'dan kaynaklandığı düşünülmektedir(112).

Melatonin

Melatonin, karanlıkta pineal bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim, termoregülasyon ve immünite gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur(113). Doğumdan sonraki ilk üç ay boyunca çok az olan melatonin salınımının sonraki dönemde salınımının arttığı ve yaşlanma ile birlikte de sentezinin azaldığı gösterilmiştir(114,115). Melatoninin gün içinde sentezi sirkadiyen ritim gösterir.

Gece gündüze göre 3-10 kat daha yüksek olan serum melatonin konsantrasyonu, 02.00-04.00 saatleri arasında en yüksek seviyeye ulaşmakta ve daha sonra giderek azalmaktadır. Melatoninin uyku, sirkadiyen ritim, termoregülasyon, veüreme gibi biyolojik olaylarda etkili olmasının yanı sıra antiproliferatif ve antioksidan etkilere de sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(114).

Melatoninin üç farklı şekilde antioksidan özellik gösterdiği öne sürülmektedir:

1. Direkt antioksidan etki: Serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir(116,117). Antioksidanların gücünü karşılaştırmak için yapılan araştırmalarda, melatoninin en güçlü antioksidanlardan biri olduğu bulunmuştur. OH[•] radikalini detoksifiye etme konusunda mannitolden 14 kat ve GSH'dan 5 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir(117). Serotonin, 5-OH-triptofan ve 5-OH-triptamin ile karşılaştırıldığı bir araştırmada melatoninin, NO- oluşumunu azaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur.

2. Antioksidan enzim aracılı etki: Melatoninin bazı antioksidan enzimlerin (SOD, GSH-Px, GSSG-Rd, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve g-glutamilsisteinsentetaz gibi) sentezini ya da aktivitelerini artırdığı ve bu enzimler aracılığı ile oksidatif stresi baskıladığı gösterilmiştir(116,117).

3. Prooksidan enzim aracılı etki: Melatoninin prooksidan enzim aktivitesini inhibe ederek, serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla da antioksidan özellik gösterdiği öne sürülmektedir (116,117). Bir araştırmada melatoninin nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini inhibe ederek NO- ve ONOO- oluşumunu azalttığı bildirilmektedir (118).

2.2.3. Oksidatif Stres ve Psikiyatrik Hastalıklar

Beyin; yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle oksijen tüketiminin fazla olması, PUFA gibi kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması, sınırlı antioksidan kapasitesi ve nöronların yenilenememesi gibi nedenlerle oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır(8,119).

Aşırı O⁻ ve H₂O₂ üretimi, çoğunlukla "katalitik" demir veya bakır iyonlarının varlığında yüksek derecede reaktif hidroksil radikal (OH⁻) ve diğer oksidanların üretimini

içeren doku hasarına yol açabilir. Budurum özellikle beyinde mir bakımından zengin olduğu için önemlidir. Üstelik katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerinin beyindeki aktivitelerinin vücuttaki diğer doku ve organlardan daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (120,121).

Oksidatif strese bağlı hasarın beyinde fazla bazal gangliyonlarda olduğu bildirilmiştir. Bazal gangliyonlarda katekolamin miktarı fazla olduğu ve katekolaminlerin (özellikle dopaminin monoamin oksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu) serbest radikal üretiminde başlıca kaynaklardan biri olduğu bilinmektedir. Katekolamin metabolizmasını attıran olaylarda serbest radikale bağlı hasarın fazla olduğu belirtilmektedir (119,122,123).

Oksidatif stres yaşlanma, Amiyotrofik Lateral Skleroz, Huntington gibi yaygın nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) için en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur (9,123,124). Şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etyolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10–12,125). Glutatyon düzeyleri gebelikten bebeklik dönemine kadar düşük olduğundan oksidatif strese karşı çocuklar yetişkinlerden daha savunmasızdır (126,127). Bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda oksidatif stres aracılı nöronal hasarın nörogelişimsel hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (8). Çocukluk çağı ruhsal hastalıklarından, OSB, DEHB, OKB, Down Sendromu ile ilgili yapılan araştırmalarda oksidan ve antioksidan parametrelerde farklılık izlendiği ve bu durumun bu hastalıkların patogeneziinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (97, 99, 100).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. ÖRNEKLEM

3.1.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya olgu grubu olarak Ocak 2018 – Ağustos 2018 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, DSM-5'e göre bir çocuk-ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından OSB tanısı konan veya OSB tanısı ile kliniğimizde takiplerine devam etmekte olan 2–10 yaş arası 30 çocuk alınmıştır. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran sağlıklı, herhangi bir ruhsal bozukluk belirtileri göstermeyen 30 çocuk alınmıştır.

Örneklem büyüklüğü G-Power programı ile Paşcave ark (2010) yaptığı çalışmada ölçülen Paraoxonaseactivity (U/l) değerleri referans alınarak tip1 hata düzeyi 0,05 istatistiksel güç 0,80 alınarak 3 olgu ve 3 kontrol olmak üzere 6 kişi olarak hesaplanmıştır(128). Biz çalışmamızda 30 OSB tanılı çocuk 30 sağlıklı kontrol almaya karar verdik ve hedeflenen örneklem büyüklüğünün tamamına ulaştık.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın finansal kaynağını Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi (BAP) sağlamıştır. Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1.2. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Olgu Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. DSM-5tanı kriterlerine göre uzman çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafından Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konmuş olmak
2. 2-10 yaş arasında olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
4. Ek psikiyatrik ya da organik hastalığın olmaması
5. Son 6 ay içinde ilaç kullanımı olmaması

Olgu Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
2. Orta ve ağır düzeyde zihinsel yetersizliği olanlar
3. Akut veya kronik nörolojik, metabolik, hematolojik, onkolojik ve infektif hastalığı olmak
4. Herhangi bir ilaç kullanımı (antikonvülzan, antipsikotik, kortikosteroid, diüretikler..) olanlar
5. Takviye edici ürün kullananlar (omega-3, vitamin vs)
6. Antioksidan özellikli özel diyetler uyguluyor olmak
7. Araştırmacının kanısınca çalışmaya katılmaya uygun olmamak (kan alma, tanılandırma veya ölçek uygulama işlemleri sırasında olası uyum sorunu olabilecek hastalar nitelendirilmektedir).

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. 2-10 yaş arası olmak
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
3. DSM-5 tanı kriterlerine göre “Otizm Spektrum Bozukluğu” tanısı almış olmamak

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
2. Akut veya kronik nörolojik, metabolik, hematolojik, onkolojik, infektif ve psikiyatrik hastalığı olmak
3. Psikotrop, antikonvülzan, antioksidan veya herhangi türde rutin ilaç kullanımı olmak, geçmişte ilaç kullanımı varsa 6 aydır tedaviye devam etmiyor olmak
4. Vitamin veya mineral desteği gibi takviye ürün kullanmak

5. Antioksidan özellikli özel diyetler uyguluyor olmak

6. Araştırmacının kanısınca çalışmaya katılmaya uygun olmamak (kan alma, tanılandırma veya ölçek uygulama işlemleri sırasında olası uyum sorunu olabilecek çocuklar nitelendirilmektedir).

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (Ek-1)

Araştırmacılar tarafından bu çalışmaya yönelik olguların sosyodemografik verilerinin edinilmesi amacıyla düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya alınan çocuklar ile anne-babalarına yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Çocuk ve ebeveynlerine ait sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet, eğitim süresi, anne-baba yaşı, anne-baba eğitim düzeyi, anne-baba mesleği, aile yapısı, aylık gelir, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, perinatal öykü, doğum öyküsü, postnatal öykü, psikiyatrik tanı ve eştanı durumu, tıbbi tanı durumu, OSB tanı yaşı, ilaç, vitamin mineral desteği, diyet, antioksidan kullanımı veya egzersiz maruziyeti gibi) sorgulanmaktadır.

3.2.2. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği(ÇODÖ) (Ek-2)

Schopler ve ark. (1980) tarafından çocuklarda otizm belirtilerinin eşlik etmediği eğitilebilir zihinsel yetersizlik durumunun otizm belirtilerinden ayırt edilebilmesi amacıyla geliştirilmiş 15 maddeden oluşan bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir (129).Günümüzde pek çok ülkede otizmin ayırıcı tanısında ve taramasında yaygın kullanımı olan ve otizm şiddetinin “hafif- orta” ve “ağır” olarak derecelendirilmesine olanak sağlayan geçerli ve güvenilir bir değerlendirme aracıdır(130,131).DSM-IV ile uyumlu olduğu kanıtlanmış, çocukluk çağı otizmi için tanı standardı olarak kabul edilen ve okul öncesi dönemden itibaren tüm yaş grubundaki çocuklara uygulanabilen bir ölçektir(129,132). Öznel klinik yargı yerine, davranışların doğrudan gözlenmesi sonucunda nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirme sunması ÇODÖ'nün önemli avantajlarıdır (133).

ÇODÖ, insanlarla ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedenin kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, tatma, koklama, dokunma tepkisi, korku ya da sinirlilik, sözel iletişim, etkinlik düzeyi, zihinsel tepkilerin düzeyi ve

tutarlılığı ve genel izlenim olmak üzere 15 alt ölçekten oluşmaktadır. ÇODÖ, otizmin klinik düzeydeki şiddetini hafif ve orta-ağır olarak belirlemeye olanak sağlar. Her madde 1-4 arasında, 0,5 puan aralıkları ile derecelendirilmektedir.Çocuğun yaşına göre normal olarak değerlendirilen davranışları için 1, normalden en çok sapan davranışları içinse 4 puan verilmektedir. Toplam puan en az 15, en fazla 60 olabilir. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 29,5 olarak saptanmıştır. Toplam puana göre, 15-29,5 puan alan çocuklar ‘otizm belirtileri göstermemektedir ‘, 30-36,5 puan alanlar ‘hafif-orta düzeyde otizm şiddeti’, 37-60 puan alanlar ‘ağır düzeyde otizm şiddeti’ olarak değerlendirilmektedir(131,134). Ölçeğin Türkçeye uyarlanması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (135). Daha geniş örnekleme geçerlik ve güvenirlik çalışması Gassaloğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(136).

3.3. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü

Hasta ve kontrol kanları bir gece açlık sonrası sabah saat 9-10 arasında alındıktan sonra santrifüj edilerek (1000 g, 10 dak.) serumları ayrılmıştır. Analiz gününe kadar Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında derin dondurucuda (–85°C)saklanmıştır.

3.3.1. Serum SüperoksitDismutaz-1 (SOD-1) Düzeyi Tayini

Serum örneklerinde SOD1 düzeyleri Elabsciencehuman ELISA kiti (katalog. No: E-EL-H1113, ElabscienceBiotechnologCo.,ltd.Guandongscienceandteknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 125,250,500,1000,2000ve 4000 pg/ml’lik standart çözeltiler hazırlandı. Üretici firmanın önerdiği şekilde, herhangi bir modifikasyon yapılmadan testler çalışıldı ve ELISA mikropalak okuyucu (DAR 800, DiagnosticAutomation, CA 91302, USA) kullanılarak 450 nm’deabsorbansları ölçüldü. Standart grafik kullanılarak sonuçlar hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 37,5 pg/ml, çalışma aralığı 62,5-4000 pg/ml, deney içi CV: %6,31 ve deneyler arası CV:%6,52 olarak verilmiştir.

3.3.2. Serum Melatonin Düzeyi Tayini

Serum örneklerinde melatonin düzeyleri Elabsciencehuman ELISA kiti (katalog. No: E-EL-H2016, ElabscienceBiotechnologyCo.,ltd.Guandongscienceandteknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 31,25, 62,5, 125, 250,500 ve 1000 pg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Üretici firmanın önerdiği şekilde, herhangi bir modifikasyon yapılmadan testler çalışıldı ve ELISA mikroplak okuyucu (DAR 800, DiagnosticAutomation, CA 91302, USA) kullanılarak 450 nm'deabsorbansları ölçüldü. Standart grafik kullanılarak sonuçlar hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 9,38 pg/ml, çalışma aralığı 15,63-1000 pg/ml, deney içi CV:%5,45 ve deneyler arası CV:%5,29 olarak verilmiştir.

3.3.3. Serum Paraoksanase 1 (PON-1) Düzeyi Tayini

Serum örneklerinde PON1 düzeyleri Elabsciencehuman ELISA kiti (katalog. No: E-EL-H2298, ElabscienceBiotechnologyCo.,ltd.Guandongscienceandteknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 0,31, 0,62, 1,25, 2,50,5 ve 10 ng/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Üretici firmanın önerdiği şekilde, herhangi bir modifikasyon yapılmadan testler çalışıldı ve ELISA mikroplak okuyucu (DAR 800, DiagnosticAutomation, CA 91302, USA) kullanılarak 450 nm'deabsorbansları ölçüldü. Standart grafik kullanılarak sonuçlar hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0,1 ng/ml, çalışma aralığı 0,16-10 ng/ml, deney içi CV:%6,52 ve deneyler arası CV:%6,67 olarak verilmiştir.

3.3.4. Serum 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) Düzeyi Tayini

Serum örneklerinde 8-OHdG düzeyleri Elabsciencehuman ELISA kiti (katalog. No: E-EL-0028, ElabscienceBiotechnologyCo.,ltd.Guandongscienceandteknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 3,1/6,2 /12,5/25/50 ve 100 ng/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Üretici firmanın önerdiği şekilde, herhangi bir modifikasyon yapılmadan testler çalışıldı ve ELISA mikroplak okuyucu (DAR 800, DiagnosticAutomation, CA 91302, USA) kullanılarak 450 nm'deabsorbansları ölçüldü. Standart grafik kullanılarak sonuçlar hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0,94

ng/ml, çalışma aralığı 1,56-100 ng/ml, deney içi CV:%5,03 ve deneyler arası CV:%7,07 olarak verilmiştir.

3.3.5. Serum Malonildialdehit (MDA) Düzeyi Tayini

Serum MDA düzeyleri, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın, tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanan Ohkawa'nın metodu ile spektrofotometrik (Shimadzu UV-160 spektrofotometre, USA) olarak ölçüldü(137). Sonuçların hesaplanmasında 1,1', 3,3' Tetraetoksipropan standart olarak kullanıldı. Sonuçlar, umol /L olarak verildi.

3.3.6. Serum Nitrik Oksit (NO) Düzeyi Tayini

Serum örneklerinde nitrik oksit düzeyleri Elabsciencehumankolorimetrik kiti (katalog. No: E-BC-K035, ElabscienceBiotechnologyCo.,ltd.Guandongscienceandteknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 10,20 ve 40 umol/L (mikromol/L)'lik standart çözeltiler hazırlandı. Serum nitrik oksit düzeyleri, üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı ve absorbansları Shimadzu UV-160 spektrofotometre(USA) kullanılarak 550 nm dalga boyunda ölçüldü. Hazırlanan standartlar çözeltiler kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre hesaplamalar yapıldı ve sonuçlar umol/L olarak ifade edildi. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0,97 umol/L, çalışma aralığı 0,97-700 umol/L, deney içi CV:%3,39 ve deneyler arası CV:%5,21 olarak verilmiştir.

3.4. Uygulama

Kliniğimize OSB şüphesi ile başvuran tüm olgulardan ayrıntılı sosyodemografik ve klinik bilgiler alınmakta, ve OSB kliniğinin DSM-5'e dayalı olarak değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Kliniğimize yeni başvurmuş veya takip edilmekte olan OSB tanılı çocuklardan, OSB grubu için belirlenen dâhil edilme/dışlama ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılım onamı alınmış tüm OSB'li çocuklar, klinisyen tarafından DSM-5'e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme ile değerlendirilerek OSB tanıları doğrulanmıştır. Tanısal doğrulamayı takiben klinisyen tarafından belirtilerin klinik gözlemi ve aile bildirimlerinden faydalanarak ÇODÖ uygulanmıştır. Takiben OSB grubu için sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Kontrol grubu olarak kliniğimize

rehberlik amacıyla başvuran herhangi bir ruhsal bozukluk ve kronik hastalık tanısı olmayan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş ve sağlıklı grup için belirlenen dâhil olma/dışlanma ölçütlerini karşılayan sağlıklı 30 olgu alınmıştır. Ebeveynlerinden gönüllü onamları alındıktan sonra sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur.

Çalışmaya katılmasına uygun görülen her iki grubun katılımcılarından bir gece açlık sonrası biyokimya tüpüne 10 cc miktarda venöz kan örnekleri alınmıştır. Katılımcıların çocuklardan oluşmasından dolayı gece uyku saatlerini takiben sabah saatlerinde kan örneklerinin toplanmasına özen gösterilmiştir. Toplanan kan örnekleri plazmanın hücrelerden ayrıştırılması amacıyla bekletilmeden 1000 devir hızında 10 dakika kadar santrifüj edilmiş ve elde edilen plazmalar ayrıldıktan sonra biyokimyasal analize kadar -85°C 'de deppendorflar içerisinde muhafaza edilmiştir. Tüm örnekler tek seferde çalışılmıştır.

Tüm vakalara ait serum örneklerine yönelik biyokimyasal testler Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda uygulanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows 18.0 yazılımı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun analizi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılmıştır. Araştırmada elde edilen sonuçlar ortalama \pm (standart sapma) ve ortanca (minimum-maksimum) gibi tanımlayıcı istatistiklerden faydalanılarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin grup faktörü (OSB grubu ve kontrol grubu) bakımından dağılımlarının test edilmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve/veya Fisher's Kesin Testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin grup faktörü bakımından dağılımlarının test edilmesinde Bağımsız Gruplar T-Testi (Student's t-test), normal dağılım ve varyansların homojenliği varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Student t-testi verileri ilgili '*p değeri* ve '*t değeri*' ile açıklanırken, Mann-Whitney U Testi verileri ilgili '*p değeri* ve '*Z değeri*' ile açıklanmıştır.

Çalışma gruplarındaki verilerin birbirleri ile olan ilişki düzeyini incelemeye yönelik normal dağılım verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan verilerde

spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler *korelasyon katsayısı (r)* ve ilgili *p değeri* ile açıklanmıştır. Tip 1 hata düzeyi 0.05 ve altında ($p<0.05$) olduğunda istatistiksel anlamlılığın var olduğu kabul edilmiştir.

3.6.Etik Kurul

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları **Ek-3**'de sunulmuştur. Bu araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş olup; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca 07.12.2017 tarih ve 2017/1275 sayılı kararı ile onaylanmıştır (**Ek-4**).



4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen 2-10 yaş aralığındaki OSB tanılı çocukların (n=30) yaş ortalaması $58,87\pm 24,5$ ay olup, kontrol grubu çocukların (n=30) ise yaş ortalaması $56,73\pm 25,6$ ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Olgu ve kontrol grubunun yaş özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

TabloII. Olgu ve kontrol gruplarının yaş özellikleri

		OSB (N=30)	Kontrol (N=30)	p
Yaş (Ay)	Ortalama \pm SS	58,87 \pm 24,5	56,73 \pm 25,6	0,832*
	Ortanca (min-max)	53,00 (27-120)	51,00 (27-120)	

*Student t testi; SS= Standart Sapma; OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

Olgu ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımları 28 (%93,3) erkek ve 2 (%6,7) kız olarak saptanmıştır. Gruplar arasında cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları Tablo III'de gösterilmiştir.

TabloIII. Olgu ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları

		OSB (N=30)	Kontrol (N=30)	p
Cinsiyet	Kız	2 (%6,7)	2 (%6,7)	1,00*
	Erkek	28 (%93,3)	28 (%93,3)	

Pearson Ki-Kare Testi; OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

Çalışmada olgu ve kontrol grubunun eğitim durumu değerlendirilmiştir. Buna göre 11 (%36,7) olgu örgün eğitim almazken, 4 (%13,3) olgu ilköğretim; 8 (%26,7) olgu anaokulu; 7 (%23,3) olgu kreşe gidiyordu. Kontrol grubunda ise 15 (%50) çocuk okula gitmezken; 8 (%26,7) çocuk ilkokula, 6 (%20,0) çocuk anaokuluna, 1 (%3,3) çocuk kreşe

gidiyordu. Olgu ve kontrol grubu arasında eğitim durumları açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Olgu ve kontrol grubunun eğitim özellikleri Tablo IV’de verilmiştir.

TabloIV. Olgu ve kontrol gruplarının okul durumları

		OSB (N=30)	Kontrol (N=30)	p
Okul	Kreş	7 (%23,3)	1 (%3,3)	0,08*
	Anaokulu	8 (%26,7)	6 (%20,0)	
	İlkokul	4 (%13,3)	8 (%26,7)	
	Gitmiyor	11 (%36,7)	15 (%50,0)	

*Pearson Ki-kare Testi; OSB:Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB ve kontrol grubundaki çocuklar kardeş sayılarına göre karşılaştırıldığında her iki grupta da en az 0 en fazla 4 kardeşi olduğu görülmüş olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) ve Tablo V’te gösterilmiştir.

Tablo V: OSB ve Kontrol Grubu Çocukların Kardeş Sayısının Karşılaştırılması

		OSB (N=30)	Kontrol (N=30)	p
Kardeş sayısı	Ortanca (min-max)	1 (0-4)	1 (0-4)	0,58*

*Mann-Whitney U Testi; OSB:Otizm Spektrum Bozukluğu

4.2. OSB ve Kontrol Grubundaki Çocukların Ebeveynlerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

OSB grubu çocukların annelerinin güncel yaş ortanca değeri 32,5 (21-46) yıl, doğumdaki yaş ortanca değeri 27,5 (19-41) yıl olup, babalarının güncel yaş ortanca değeri37 (26-52) yıl, doğumdaki yaş ortanca değeri31,5 (24-46) yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubu çocukların ise annelerinin güncel yaş ortanca değeri 31,5 (19-45) yıl, doğumdaki yaş ortancası 27 (16-39) yıl olup, babalarının güncel yaş ortanca değeri36 (27-48) yıl, doğumdaki yaş ortanca değeri31,5 (23-44) yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında annelerin güncel yaşları,babaların güncel yaşları, anne ve babanın doğumdaki yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tablo VI’de OSB ve kontrol grubunda anne, babanın güncel yaş ve doğumdaki yaş karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo VI. OSB ve Kontrol Grubunda Ebeveynlerin Güncel Yaşları, Doğumdaki Yaşlarının Karşılaştırılması

		OSB	Kontrol	p
		Ortanca [min-max]	Ortanca [min-max]	
Güncel yaş	Anne	32,5 (21-46)	31,5(19-45)	0,411* Z=-0,822
	Baba	37(26-52)	36(27-48)	0,767* Z=-0,296
Doğumdaki yaş	Anne	27,5(19-41)	26 (16-39)	0,548* Z=-0,600
	Baba	31,5(24-46)	31,5 (23-44)	0,871*Z=-0,163

*Mann-Whitney U Testi ; OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB ve kontrol gruplarındaki çocukların ebeveynlerinin çalışma durumları ve ailenin gelir durumları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplardaki ebeveynlerin çalışma durumları ve ailelerin gelir durumları Tablo VII’de gösterilmiştir.

Tablo VII. OSB ve Kontrol Grubunda Ebeveynlerin Çalışma Durumları Ve Ailelerin Gelir Durumlarının Dağılımı

		OSB	Kontrol	p
		n(%)	n(%)	
Anne iş	EH-İşsiz	24 (%80)	19 (%63,3)	0,54*
	İşçi	3(%10)	6 (%20)	
	Memur	7 (%6,7)	3 (%10)	
	Emekli	1 (%3,3)	2 (%6,7)	
Baba iş	İşsiz	0 (%0)	0 (%0)	0,27*
	Emekli	1 (%3,3)	1 (%3,3)	
	İşçi	15 (%50)	9 (%30)	
	Memur	7 (%23)	6 (%20)	
	Serbest	7 (%23,3)	14 (%46,7)	
Gelir durumu	≤1000 TL	0 (%0)	3 (%10)	0,31*
	1000-2000 TL	13 (%43,3)	10 (%33,3)	
	2000-3000 TL	7 (%23,3)	6 (%20)	
	≥3000 TL	10 (%33,3)	11 (%36,7)	

*Pearson Ki-kare Testi; OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB ve kontrol grubundaki çocukların aileleri tıbbi hastalık ve psikiyatrik hastalık bulunma durumu bakımından karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında her iki durum için de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). OSB grubu çocukların 2’sinde kontrol grubundaki çocukların 6’sında ailede tıbbi hastalık bildirimini mevcutken, OSB grubu çocukların 1’inde ailede psikiyatrik hastalık bildirimini mevcuttur. Kontrol grubundaki

çocukların hiçbirinin ailesinde psikiyatrik hastalık bildirilmemiştir. Gruplarda ailede tıbbi ve psikiyatrik hastalık bulunma durumu Tablo VIII’de gösterilmiştir.

Tablo VIII. OSB ve Kontrol Grubunda Ailede Tıbbi Hastalık ve Psikiyatrik Hastalık Bulunma Durumu

		OSB n(%)	Kontrol n(%)	p
Tıbbi Hastalık	Var	2 (%6,7)	6 (%20)	0,313*
	Yok	28 (%93,3)	24 (%80)	
Psikiyatrik Hastalık	Var	1 (%3,3)	0 (%0)	0,129*
	Yok	29 (%96,7)	30 (%100)	

*Pearson Ki-kare Testi; OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB ve kontrol grubu çocuklar, ebeveynlerinin birliktelik durumuna göre (evli, boşanmış veya anne/baba vefat etmiş) karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). OSB grubu çocukların 28’inin (%93,3) ebeveynlerinin evli, 2’sinin (%6,7) boşanmış, kontrol grubu çocukların hepsinin ebeveynlerinin evli olduğu bulunmuştur. Örneklemeye dâhil edilen olgulardan hiç birisinin ebeveyn birliktelik durumunda ebeveynlerden birinin veya ikisinin vefatı durumlarına rastlanmamıştır. Olgu ve kontrol gruplarının ebeveyn birliktelik durumuna göre dağılımları Tablo IX’de gösterilmiştir.

Tablo IX. Olgu ve Kontrol Gruplarının Ebeveyn Birliktelik Durumuna Göre Dağılımları

Ebeveyn birliktelik durumu	OSB n(%)	Kontrol n(%)	Total n(%)	p
Evli	28 (%93,3)	30 (%100,0)	58 (%96,7)	0,150*
Boşanmış	2 (%6,7)	0 (%0,0)	2 (%3,3)	

*Pearson Ki-kare Testi; OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

4.3. Prenatal, Natal ve Postnatal Dönem Özelliklerine İlişkin Veriler

Düşük tehdidi, hastalık, stres gibi zorlu gebelik koşulları bakımından değerlendirildiklerinde, OSB grubu çocukların 8’inin, kontrol grubu çocukların da 9’unun prenatal öykülerinde sayılan özelliklerden bir kısmının var olduğu bulunmuştur. OSB ve

kontrol grupları arasında prenatal öyküde özellik olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Doğum zamanı bakımından değerlendirildiğinde; OSB grubu çocukların 6'sında (%20) preterm 24'ünde (%80) term doğum, kontrol grubu çocukların 2'sinde (%6,7) preterm, 28'inde (%93,3) term doğum öyküsü mevcuttur ve gruplar arasında doğum zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Örneklemimize dâhil edilen hiçbir çocuğun postterm doğum öyküsü yoktur.

Doğuma şekli bakımından değerlendirildiğinde OSB grubu çocukların 10'unun (%33,3) doğum şeklinin normal spontan vajinal yol (NSVY), 20'sinin (%66,7) sezaryen (CS) olduğu, kontrol grubu çocukların ise 12'sinin (%40) NSVY, 18'inin (%60) CS olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gruplar doğum sonrası kuvöz öyküsü bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. OSB ve kontrol grubunun prenatal dönem, postnatal dönem ve doğum özellikleri Tablo X'de gösterilmiştir.

Tablo X. OSB ve Kontrol Grubunun Prenatal Dönem ve Doğum Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

		OSB n (%)	Kontrol n (%)	p
Prenatal dönem	Özellik yok	22 (%73,3)	21 (%70)	0,166*
	Düşük tehdidi	5 (%16,7)	2 (%6,7)	
	Hastalık	2 (%6,7)	7 (%23,3)	
	Stres	1 (%3,3)	0 (%0)	
Doğum zamanı	Preterm	6 (%20)	2 (%6,7)	0,129*
	Term	24 (%80)	28 (%93,3)	
Doğum şekli	CS	20 (%66,7)	18 (%60)	0,592*
	NSVY	10 (%33,3)	12 (%40)	
Kuvöz öyküsü	Var	2 (%6,7)	4 (%13,3)	0,389*
	Yok	28 (%93,3)	26 (%86,7)	

*Pearson Ki-kare Test; NSVY;Normal Spontan Vajinal Yol; CS;Sezaryen;
OSB;Otizm Spektrum Bozukluğu

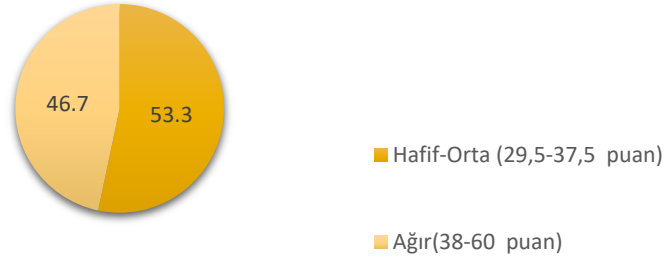
4.4. Olgu Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan OSB’li grupta ÇODÖ ortalama puanı 37,08 bulunmuştur (Tablo XI). ÇODÖ puanları “hafif-orta şiddet otizm” (29,5-37,5) ve “ağır şiddet otizm” (38-60) olarak iki şiddet grubuna ayrılarak incelendiğinde; OSB’li çocukların 16’sının (%53,3) hafif-orta düzey şiddet grubunda, 14’ünün (%46,7) ağır şiddet grubunda yer aldığı saptanmıştır.

OSB grubunun otizm belirti şiddetine göre dağılımı şekil I’ de gösterilmiştir.

Şekil I.OSB Grubunun Otizm Belirti Şiddetine Göre Dağılımı

ÇODÖ Şiddet



Tablo XI.OSB’li grupta ÇODÖ puanı

		OSB (N=30)
ÇODÖ Toplam Puan	Ortalama±SS	37,08±6,73
	Ortanca (min-max)	27,25 (25,5-49,5)

SS= Standart Sapma; OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu; ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

4.5 Oksidatif stres parametreleri değerlendirilmesi

OSB grubundaki 30 olgunun tamamının ve kontrol grubundaki 30 olgunun tamamının oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. OSB ve kontrol grubunda saptanan oksidatif stres parametrelerine ait değerler karşılaştırıldığında OSB grubundaki

çocukların serum 8-OHdG düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Endojen antioksidan olarak değerlendirilen melatonin düzeyinde OSB grubunda kontrol grubuna göre düşüklük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. NO, MDA, PON düzeyleri OSB grubunda daha düşük SOD düzeyi OSB grubunda daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. OSB ve kontrol grubundaki oksidatif parametrelerin düzeyleri Tablo XII’de gösterilmiştir.

Tablo XII. OSB ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametreleri

	OSB (n:30)	Kontrol (n:30)	p
	Ortanca [min-max]	Ortanca [min-max]	
NO (<i>umol /L</i>)	9,54 (4,40-41,77)	10,78 (1,35-20,06)	0,842 *
MDA (<i>umol /L</i>)	4,48 (2,68-10,12)	4,54 (2,64-8,60)	0,859*
8-OHdG (<i>ng/ml</i>)	8,92 (2,05-52,03)	13,44 (3,86-27,41)	0,041*
SOD (<i>pg/ml</i>)	1841,50 (1327-2349)	1803,50 (1243-2130)	0,627**
PON1 (<i>ng/ml</i>)	1,37 (0,16-3,65)	1,51 (0,34-2,56)	0,867**
MELATONİN (<i>pg/ml</i>)	51,75 (15,70-412,90)	70,40 (16,10-946)	0,167*

* Mann-Whitney U Testi ** Student T Testi NO: Nitrik oksit, MDA: Malondialdehid, PON1: Paraoksonaz1, SOD: Süperoksitdismutaz, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

Yaş ile oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Yaş ve oksidatif stres parametrelerinin ilişkisi Tablo XIII’de gösterilmiştir.

Tablo XIII. Yaş ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

	NO (<i>umol /L</i>)	MDA (<i>umol /L</i>)	8-OHdG (<i>ng/ml</i>)	SOD (<i>pg/ml</i>)	PON1 (<i>ng/ml</i>)	MELATONİN (<i>pg/ml</i>)
Yaş	r 0,029*	0,048*	0,168*	-0,070**	0,128**	-0,157
(ay)	p0,825	0,717	0,201	0,594	0,33	0,231

*Spearman korelasyon **Pearson korelasyon NO: Nitrik oksit, MDA: Malondialdehid, PON1: Paraoksonaz1, SOD: Süperoksiddismutaz, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin

4.6 OSB Grubunda ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ile Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesine Yönelik Veriler

Olgu grubunda oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri ile ÇODÖ toplam ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri ile ÇODÖ alt ölçek puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise MDA ile 'etkinlik düzeyi' arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon, 8-OHdG ile 'tat koku dokunma' arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon; Melatonin ile 'entelektüel yanıtın düzeyi ve uygunluğu' arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tablo XIV' de gösterilmiştir.

Tablo XIV. OSB grubunda ÇODÖ toplam puan ve alt ölçeklerle ilişkisi

	NO*	MDA*	8-OHdG*	SOD**	PON1**	MELATONİN*
ÇODÖ	r 0,077	0,317	-0,11	-0,148	-0,70	-0,03
Toplam	p 0,684	0,088	0,565	0,435	0,714	0,989
Tat koku dokunma	r 0,052	0,142	-0,462	0,023	-0,147	-0,067
	p 0,784	0,454	0,010	0,904	0,439	0,724
Etkinlik düzeyi	r 0,189	0,412	-0,159	0,326	-0,092	0,034
	p 0,317	0,024	0,400	0,079	0,784	0,859
Entelektüel yanıtın düzeyi ve uygunluğu	r 0,130	0,106	-0,063	-0,315	0,0	-0,374*
	p 0,494	0,577	0,741	0,090	0,9	0,042

*Spearman korelasyon **Pearson korelasyon NO: Nitrik oksit, MDA: Malondialdehid, PON1: Paraoksonaz1, SOD: Süperoksiddismutaz, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

OSB grubundaki çocuklar ÇODÖ puanına göre hafif-orta şiddetli OSB(ÇODÖ 29.5-37.5) ve ağırşiddetli OSB(çodö38-60) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Her iki gruptaki oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri incelendiğinde;MDA düzeyi ağır şiddetli OSB grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.NO, 8OHdG, SOD, PON,Melatonin düzeyleri ağır şiddetli OSB grubunda daha yüksek iken istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tablo XV' da gösterilmiştir.

Tablo XV. Hafif-Orta Şiddetli OSB İle Ağır Şiddetli OSB Olgularında Oksidatif Stres Parametrelerinin Düzeyi

		Hafif- Orta Şiddetli OSB (n:16)	Ağır Şiddetli OSB (n:14)	P
NO	Ortanca (min-max)	9,43 (6,68-41,77)	10,005 (4,40-23,15)	0,771
MDA	Ortanca (min-max)	4,3 (2,68-7,20)	5,52 (3,20-10,12)	0,042
8-OHdG	Ortanca (min-max)	8,87 (2,05-52,03)	8,92 (3,37-27,53)	0,930
SOD	Ortanca (min-max)	1785 (1327-2081)	1902 (1420-2349)	0,327
PON1	Ortanca (min-max)	1,29 (0,16-3,65)	1,43 (0,75-3,08)	0,632
MELATONİN	Ortanca (min-max)	41,2 (16-412)	65,4 (15,7-302,40)	0,589

Mann-Whitney U Testi, NO: Nitrik oksit, MDA: Malondialdehid, PON1: ParaoksonazI, SOD: Süperoksiddismutaz, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu,

5. TARTIŞMA

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişimde yetersizlik, basmakalıp ve tekrarlayan davranışlar ve kısıtlı ilgi alanı ile karakterize, erken çocukluk çağında başlayan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). OSB etyopatogenezinde tek bir sebep bulunamamış olup birçok faktörün etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir ve olguların sadece %15-25'inde etyolojik etmenler net olarak saptanabilmektedir (138). Son yıllarda literatürde OSB'de yapılan biyolojik çalışmalar (nörogörüntüleme, genetik) artmaktadır. Ancak OSB'nin biyokimyasal temellerine yönelik henüz yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle bu çalışmada, oksidatif stres ile OSB arasındaki ilişki ve OSB belirti şiddetinin değerlendirilmesinde OS'nin destekleyici bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusu araştırılmıştır.

Çalışmamızda OSB tanısı olan 2-10 yaş arasındaki çocuklar ve bu çocukların yaş, cinsiyet bakımından eşitlenmiş sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile oksidatif stresin OSB ile ilişkisini değerlendirmek için oksidan olarak malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO-), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG); antioksidan olarak süperoksitdismutaz 1 (SOD 1), paraoksonaz1 (PON 1), melatonin düzeylerinin ölçümü ve bu biyobelirteçlerin otizm belirti şiddeti ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma OSB tanısı olan çocuklarda antioksidan olarak melatonin düzeyinin OSB etyopatogenezindeki rolünü incelemeye yönelik yapılmış ilk çalışmadır.

5.1. Sosyodemografik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda OSB'li çocukların yaş ortalaması 58,87 ay olup kontrol grubundaki çocukların yaş ortalaması 56,73 ay olarak bulunmuştur. Erkek: kız oranı olgu ve kontrol grubunda 14:1 'dir. OSB grubundaki erkek: kız oranı literatürdeki OSB'nin erkeklerde kızlardan daha sık olduğu bilgisiyle uyumlu olarak saptanmıştır (2). İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Yaş ve cinsiyetin çalışma sonuçlarına etkisini kontrol edebilmek amacıyla kontrol grubu olgu grubundaki çocukların yaş ve cinsiyetine göre eşleştirme yapılarak seçilmiştir. Bu nedenle gruplar arası yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmaması beklenen bir sonuçtur. Ayrıca çalışmaya katılan tüm çocuklarda akut veya kronik tıbbi bir hastalığın bulunmaması, plazma

oksidatif stres düzeylerini akut veya kronik aşamada etkileyebilecek ilaç, vitamin, mineral desteği veya antioksidan diyet kullanımının olmamasına dikkat edilmiştir.

Olgu ve kontrol grubunun örgün eğitime gidip gitmediği değerlendirildiğinde OSB'li grupta 19 çocuğun (7'si kreş, 8'i anaokulu, 4'ü ilkokul) kontrol grubunda ise 15 çocuğun (1'i kreş, 6'sı anaokulu, 8' ilkokul) örgün eğitime gittiği bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

OSB ve kontrol grubu çocuklarının anne-babalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerine dair verilere bakıldığında; anne yaşı, baba yaşı, anne-baba meslek durumu, anne-baba ve ailede tıbbi yada psikiyatrik bir hastalık bulunması bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu konuda yapılmış olan araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Burstyn ve ark. 2010'da yaptığı çalışmada ileri anne yaşı (35 yaş üstü) ile OSB gelişme riski arasında bir ilişki saptanmış olup Bhasin'nin 2007 de yaptığı çalışmada ileri anne yaşı ile OSB gelişme riski arasında bir ilişki saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (139,140). Literatürde doğumdaki baba yaşının 40 yaş üstü olmasının OSB riskini arttırdığı ve geçen her 10 yılda bu riskin 2-3 kat daha arttığını gösteren çalışmalar olup ileri baba yaşı otizm için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2,66,67).

Çalışmamızda iki grup arasında anne-baba mesleği, çalışma durumu ve gelir düzeyi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Cidavve ark.'nın (2012), OSB tanılı çocuğa, başka bir sağlık sorunu olan çocuğa ve hiçbir sağlık sorunu olmayan çocuğa sahip olan ebeveynlerin değerlendirildiği bir çalışmada OSB tanılı çocuğu olan ailelerin gelir düzeylerinin diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, OSB'li çocuğu olan annelerin diğer gruplardaki annelere göre daha az oranda çalıştığı bildirilmiştir (141). Başka bir çalışmada ise gelir düzeyi açısından OSB ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür (142).

Çalışmamızda ailede psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü bakımından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde annede psikiyatrik hastalık tanısı varlığında çocuğunda otizm saptanma rölatif riskinin iki kat arttığını bildiren ve OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde anksiyete bozukluğu, depresyon gibi psikiyatrik bozukluk görülme sıklığının normal gelişim gösteren çocukların ebeveynlerine göre daha

fazla olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamız bu bulguları desteklememektedir(24,143,144).Çalışmamızda yer alan ebeveynlerin ruhsal durum değerlendirmesi alanındaki bir uzman tarafından yapılmamıştır ve ebeveyn ruhsal değerlendirmesi için bir ölçek kullanılmamıştır. Ebeveynlerin ruh sağlığı ile ilgili veriler ebeveynlerin sözel ifadesine dayandığı için yazınla farklılık oluşmuş olabileceği düşünülmüştür.

OSB tanılı çocuklar ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklar kardeş sayısı ve ebeveyn birliktelik durumuna göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.2. Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda OSB'li grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında prenatal özellikler (düşük tehdidi, hastalık, stres) bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda her iki grupta da ağırlıklı olarak term ve sezeryan doğum olduğu saptanmış olup iki grup arasında doğum haftası ve doğum şekli gibi özellikler bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda sezeryan ile doğumun OSB riskini arttırdığı gösterilmiş olup(72,139) başka bir çalışmada da öncekinden farklı olarak sezeryan doğumun OSB riskini azalttığı bildirilmiştir(145). Doğum zamanı ile OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında preterm yada postterm doğum zamanının(<35 hafta veya >42 hafta) otizm riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma bulunduğu gibi OSB riskinin doğum haftası ile ilişkili olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (139).

Literatürde annelerin prenatal ve natal risk faktörlerinin OSB ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada prEeklampsisi, makat veya omuz geliş, 1. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olması ve planlı sezeryan doğumun OSB tanısı ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (139).

Doğum sonrası küvöz öyküsün olup olmamasına göre iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda prenatal, natal, postnatal özellikler karşılaştırıldığında OSB tanılı çocuklar ve kontrol grubundaki çocuklar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun nedenlerinden birisinin olgu ve kontrol grubunu oluştururken, değerlendirilen oksidatif stres parametrelerinin güvenilirliğinin etkilenmemesi amacıyla akut veya kronik hastalık öyküsünün bulunmaması gibi özelliklerin gözetilmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

5.3. Oksidatif Stres Parametrelerine İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan serbest radikaller ile bunlara karşı nötralize edici etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıdır(8).

Otizm spektrum bozukluğunun etyopatogenezinde genetik, biyolojik ve çevresel faktörler birlikte rol almaktadır. Ancak bu faktörlerin nasıl bir araya gelerek bozukluğu ortaya çıkardıkları tam olarak anlaşılmış değildir. Hastalığın biyokimyasal temellerine yönelik kısıtlı çalışma olup, bu konuda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle bu çalışma önem taşımaktadır.

OSB tanılı çocuklarda, bazı oksidan ve antioksidan parametreleri değerlendirerek, OSB ile OS'nin ilişkisini incelemek amacıyla yapılan bu araştırma sonucunda; OSB'li çocuklarda oksidan olarak değerlendirilen 8-OHdG düzeyi sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken, diğer oksidan ve antioksidan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Bu çalışmada DNA hasarını gösteren oksidan olan serum 8-OHdG düzeylerinin hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Bu parametre ile ilgili literatürde OSB'li çocuk ve ergen yaş grubunda yapılmış kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ming ve arkadaşlarının 4-17 yaş arası 33OSB'li ve 29 sağlıklı çocuk ve ergende yaptığı çalışmada 8-OHdG üriner düzeyi değerlendirilmiş ve 8-OHdG seviyesi açısından OSB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (84). 3-11 yaş arasında 45 OSB'li ve 42 sağlıklı çocukta serumda katalaz (CAT), glutatyon s transferaz(GSH), MDA ve 8-OHdG düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada OSB'li

çocuklarda sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde GSH düşük saptanırken, MDA, CAT ve 8-OHdG yüksek saptanmıştır(146). Çalışmamızda DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olan 8-OHdG düzeyleri öngörülen şekildedüşük olarak saptanmıştır. DNA hasarının nörodejeneratif hastalıklar ve yaş ile arttığı öne sürülmüştür. Oysaki otizm nörogelişimsel bir hastalıktır.

NO ve MDA oksidatif stresin araştırıldığı çalışmalarda oksidatif hasarı tespit etmek için sıklıkla tercih edilen oksidanmoleküllerdendir ve diğer psikiyatrik hastalıklarla da ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda diğer oksidan moleküller olarak MDA ve NO düzeyleri değerlendirilmiştir. OSB tanılı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre her iki parametrede de düşüklük saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır

Literatürde bizim çalışmamızdan farklı olarak OSB'li grupta sağlıklı çocuklara göre NO düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.Sweeten ve arkadaşları çalışmalarında 2-12 yaş arası OSB tanılı (ortalama 6.1 yaş) ve sağlıklı (ortalama 6.5 yaş) çocuklardan oluşan gruplarda NO metaboliti olan nitrit düzeyini değerlendirmiş olup nitritdüzeyini anlamlı olarak OSB'li grupta yüksek saptanmıştır (147). Söğüt ve arkadaşlarının yaptığı 2-13 yaş grubunda hastane başvurusu olan OSB tanılı çocukların (ortalama 4.7 yaş) ve bir anaokulundaki sağlıklı çocukların (ortalama 5.1 yaş) alındığı çalışmada ise NO düzeyi değerlendirilmiş ve OSB'li grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (148). DEHB'li çocuklarda NO düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada ise DEHB'li çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (149).

OSB'daMDA'nın değerlendirildiği çalışmalarda ise farklı sonuçlar alınmıştır.Mısır da yapılan 20 OSB tanılı çocuğun sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada 6 yaştan küçük OSB tanılı çocuklarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük SOD ve yüksek MDA düzeyine sahip olduğu ancak 6 yaş ve üstünde bu parametreler arasında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur(150). Başka bir çalışmada ise OSB'li grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (146). Antioksidanlardan SOD 1'inOSB'liçocuklarda değerlendirildiği çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda SOD düzeyi yüksek bulunurken bazı çalışmalarda da düşük bulunmuştur(148,151,152). OSB'li çocuklarda oksidatif stresin değerlendirildiği başka bir çalışmada NO, SOD değerlendirilmiş olup NO düzeyi otizmlili çocuklarda kontrollere göre

anlamli derecede yuksek iken SOD duzeylerinde iki grup arasinda anlamlı farklılık saptanmamıştır(148). Çalışmamızda SOD düzeyi OSB'li grupta daha yüksek saptanmış olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Antioksidan molekül olarak değerlendirilen PON 1 düzeyi de majör depresyon, şizofreni, DEHB gibi bozukluklarda yapılmış çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta grupta daha düşük bulunmuştur(153). Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. OSB'de PON 1 düzeyinin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. OSB'li ve sağlıklı çocukların PON 1 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada OSB grubunda PON 1 aktivitesinin azaldığı göstermiş olup(128) diğer bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde OSB'li grupta kontrol grubuna göre daha düşük PON 1 saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır(154).

Melatonin, pineal bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim, termoregülasyon ve immünite gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon olmasının yanı sıra aynı zamanda iyi bir antioksidandır (113).Endojen antioksidan olarak çalışmamızda düzeyini değerlendirdiğimiz melatoninin sağlıklı kontrollere göre OSB'li çocuklarda daha düşük bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.Literatür incelendiğinde otizm ve uyku-sirkadiyen ritim bozuklukları yada OSB'li çocuklarda melatonin tedavisi (replasmanı) ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen melatoninin OSB'li çocuklarda antioksidan olarak değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır(155).OSB'de melatonin ile ilgili yapılmış,9 çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde OSB'li çocuklarda melatonin düzeyinin ölçüldüğü 7 çalışmada, sağlıklı bireylere göre daha düşük melatonin veya melatoninmetabolit düzeyleri bildirilmiştir. İki çalışmada ise gündüz ölçülen melatonin düzeylerinin OSB'li grupta sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir(156). Kulman ve arkadaşlarının çalışmasında OSB'li çocuklarda melatonin düzeylerinin sağlıklı çocuklardan daha düşük olduğu bulunmuş ve OSB'li çocuklardapinealhipofonksiyonun azalmış melatonin düzeylerine neden olabileceği öne sürülmüştür (157).

Çalışmamızda OSB tanılı çocukların bulunduğu olgu grubunda oksidan ve antioksidan düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre düşük olması ROS'unmetabolize edilerek vücuttan atılmasını sağlayarak bu

çocuklarda koruyucu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. OSB ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin tanımlanması için daha geniş ve heterojen örneklerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

ÇODÖ toplam puanına göre OSB'li çocuklar iki gruba ayrıldığında ve şiddet ile oksidatif stres parametrelerinin düzeyine bakıldığında tüm parametrelerin ağır grupta (ÇODÖ:38-60 puan) daha yüksek izlendiği saptanmıştır. MDA düzeyleri ağır şiddetdeki grupta anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir. Literatür incelendiğinde otizm belirti şiddeti ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiye yönelik bir değerlendirilmeye rastlanmamıştır. Bir oksidan olan MDA düzeyinin ağır şiddetli OSB'li çocuklarda yüksek saptanmış olması oksidatif stresin hastalığın kendisinden ziyade hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın bazı güçlü yanları ve kısıtlılıkları bulunmaktadır. Sonuçları etkilememesi adına komorbid psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalığı olmayan yalnızca OSB tanılı çocukların çalışmaya dahil edilmesi çalışmamızın güçlü yanlarından biridir. Çalışmamızın kesitsel nitelikte bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek faktörler en aza indirgenmeye çalışılsa da OSB tanılı farklı örneklem üzerinde parametrelerin ve analizlerin tekrarlanması gerekmektedir. Başka bir kısıtlılık ise melatoninin uyku sorunlarında etkilenebilecek bir parametre olmakla beraber çalışmamızda örneklem uyku sorunları açısından ayrıntılı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık ise sadece hastane başvurusu olan bir OSB grubunun çalışmaya dahil edilmesidir. Toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konan sonuçlar farklılık gösterebilir.

Sonuç olarak, OSB'li çocuklarda azalmış oksidan ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azalmış antioksidan düzeyleri saptanmış olup ağır şiddetli OSB'li çocuklarda artmış oksidan düzeyi saptanmıştır. Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı veya psikiyatrik bozuklukların ya da psikiyatrik bozukluklara bağlı stresin mi oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu güne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre tam bir görüş birliği sağlanamadığından, psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bu konuda daha fazla hayvan ve klinik çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Otizm Spektrum Bozuklukları'nda oksidatif stres birçok kez araştırılmış olmasına karşın Melatoninin antioksidan olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ayrıca 8OHdG ve PON1'in OSB de kullanıldığı az çalışmadan biridir.

Sonuçlar:

- 1- Çalışmamız da OSB'de 8OHdG anlamlı olmak üzere tüm oksidan seviyelerinde düşüklük saptanmıştır. Antioksidan moleküller arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup OSB grubunda sadece SOD değeri yüksek iken diğer antioksidanlar ise düşük saptanmıştır.
- 2- ÇODÖ alt ölçeklerine bakıldığında tat koku dokunma ile 8OHdG arasında, entelektüel yanıtın düzeyi ve uygunluğu ile Melatonin arasında negatif anlamlı korelasyon; etkinlik düzeyi MDA arasında ise pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır.
- 3- ÇÖDÖ toplam puanına göre OSB tanılı çocuklar hafif-orta ve ağır şiddette olarak iki grupta değerlendirildiğinde ağır şiddette olan grupta MDA düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde OSB etiopatogenezinde oksidatif stresin etkili bir rolü olup olmadığı henüz net değildir. Bu nedenle daha geniş örneklem ve daha standardize yöntemlerle yapılacak olan daha fazla hayvan ve klinik çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

ÖZET

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç ve hipotez: Bu çalışmada, Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) tanısı alan çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin ölçülmesi, sağlıklı gelişen çocuklarla oksidan ve antioksidan parametreler açısından fark olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.Total oksidan ve antioksidan seviyelerinin Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu öngörmekteyiz.

Yöntem:Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı alan, 2-10 yaş aralığında herhangi bir psikiyatrik eş tanısı ve kronik hastalığı bulunmayan, son altı ay içerisinde ilaç tedavisi almayan, 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna yaş açısından hasta grubuyla eşleştirilmiş, gönüllü olan 30 sağlıklı çocuk alınmıştır. Ebeveynlerinden gönüllü onamları alındıktan sonra sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur Olgu grubuna tanısız doğrulamayı takiben klinisyen tarafından belirtilerin klinik gözlemi ve aile bildirimlerinden faydalanarak Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanmıştır.

Çalışmaya katılmasına uygun görülen her iki grubun katılımcılarından bir gece açlık sonrası biyokimya tüpüne 10 cc miktarında venöz kan örnekleri alınmıştır. Katılımcıların çocuklardan oluşmasından dolayı gece uyku saatlerini takiben sabah saatlerinde kan örneklerinin toplanmasına özen gösterilmiştir. Toplanan kan örnekleri plazmanın hücrelerden ayrıştırılması amacıyla bekletilmeden 1000 devir hızında 10 dakika kadar santrifüj edilmiş ve elde edilen plazmalar ayrıldıktan sonra biyokimyasal analize kadar -85°C'de eppendorflar içerisinde muhafaza edilmiştir. Tüm örnekler tek seferde çalışılmıştır. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemle değerlendirilmiştir.

Bulgular:Çalışmamızda, her iki grup serum oksidatif stres (OS) parametrelerinin düzeyleri karşılaştırıldığında, OSB grubunda serum 8OHdG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,041). ÇODÖ alt ölçeklerinden 'Tat koku dokunma' ile 8OHdG arasında(p=0,010) ve 'Entelektüel yanıtın düzeyi ve uygunluğu'ile melatonin

arasında ($p=0,042$) anlamlı negatif yönde bir korelasyon; 'Etkinlik düzeyi' ile MDA arasında anlamlı ($p=0,024$) pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. ÇÖDÖ toplam puanına göre OSB tanılı çocuklar hafif-orta ve ağır şiddette olarak iki grupta değerlendirildiğinde ağır şiddette olan grupta MDA düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.042$).

Sonuç: Otizm Spektrum Bozuklukları'nda oksidatif stres (OS) birçok kez araştırılmış olmasına karşın çalışmamız melatoninin antioksidan olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamız 8OHdG ve PON1'in OSB de kullanıldığı az çalışmalardan biridir. Bu yönleriyle yazına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda OS parametrelerinden 8OHdG kontrol grubunda daha yüksek saptanmış olup diğer oksidan ve antioksidan parametreler arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. OS ve OSB arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi, bulguların genellenebilmesi için daha geniş örneklem ve daha standardize yöntemlerle yapılacak olan daha fazla hayvan ve klinik çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir

Anahtar Kelimeler: OSB, oksidatif stres, NO, MDA, SOD, PON1, 8OHdG, Melatonin

İletişim adresi: suheylatagci.st@yahoo.com

SUMMARY

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Aim and hypothesis: The purpose of this study was to determine the levels of oxidative stress in children diagnosed with autism spectrum disorder (ASD) and to determine whether there is a difference in oxidant and antioxidant parameters with healthy children. We predict that total oxidant and antioxidant levels are different from healthy controls in children with Autism Spectrum Disorder.

Method: 30 patients who fulfill DSM-5 diagnostic criteria for ASD Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Child and Adolescent Psychiatry department who included the study. Participants were between 2 and 10 years old, they don't have any psychiatric comorbidity, chronic disease and they weren't on a drug treatment in the last six months.

The control group consisted of 30 healthy volunteers who were matched with the patient group. Sociodemographic and clinical data form was filled out after obtaining informed consent from parents. Following the diagnostic confirmation to the case group, Childhood Autism Rating Scale (CARS) was applied by the clinician, taking advantage of clinical observation of the symptoms and family notifications.

Venous blood samples of 10 cc were taken from participants of both groups after an overnight fast in the period. Due to the fact that the participants were composed of children, care was taken to collect blood samples during the morning hours after night sleep.

The collected blood samples were centrifuged at 1000 rpm for 10 minutes without waiting to remove the plasma from the cells, and the resulting plasmas were separated and stored in eppendorf tubes at -85°C until biochemical analysis. All samples were studied at once. Obtained data were evaluated by appropriate statistical method.

Results: In our study, when serum oxidative stress (OS) parameters of both groups were compared, serum 8OHdG levels in the ASD group were found to be significantly lower than the control group ($p = 0.041$). There were significant negative correlations between 8OHdG and 'Taste smell' ($p = 0.010$); significant negative correlation between

The level and appropriateness of the intellectual response and melatonin ($p = 0.042$); significant positive correlation was found between 'Activity level' and MDA ($p = 0.024$) from CARS subscales. When the children with ASD were evaluated in two groups as mild-moderate and severe severity according to total CARS total score, MDA level was found to be significantly higher in the group with severe severity ($p = 0.042$).

Conclusion: Although oxidative stress has been investigated many times in the Autism Spectrum Disorders, our study is the first study that evaluated melatonin as an antioxidant. In addition, our study is one of the few studies in which 8OHdG and PON1 are used in OSB. We think that this way will contribute to the writing. In our study, 8OHdG of OS parameters were found to be higher in the control group and no significant difference was found between the other oxidant and antioxidant parameters. It is thought that more animal and clinical studies are needed to determine the relationship between OS and ASD, to be able to generalize the findings, with larger sample and more standardized methods.

Keywords: ASD, oxidative stress, NO, MDA, SOD, PON1, 8OHdG, Melatonin

Contact address: suheylatagci.st@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5). Diagnostic Stat Man Ment Disord 4th Ed TR 2013;280.
2. Mukaddes N. Otizm Spektrum Bozuklukları: Tanı ve Takip. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017,
3. Vojdani A, Campbell AW, Anyanwu E, Kashanian A, Bock K, Vojdani E. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: Possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, Chlamydia pneumoniae and Streptococcus group A. J Neuroimmunol 2002; 129:168–77.
4. Edelson SB, Cantor D. The neurotoxic etiology of the autistic spectrum disorders: A replication study. Toxicol Ind Health 2000; 16:239–47.
5. Napoli E, Wong S, Giulivi C. Evidence of reactive oxygen species-mediated damage to mitochondrial DNA in children with typical autism. Mol Autism 2013; 4
6. Box PO, Arabia S. Mitochondrial Energy-Deficient Endophenotype in Autism J . Jay Gargus and 2 Faiqa Imtiaz Department of Physiology and Biophysics and Department of Pediatrics , Section of Human Genetics , School of Medicine University of California , Irvine Arabian Diagno. Am J Biochem Biotechnol 2008; 4:198–207.
7. Cohly HHP, Panja A. Immunological Findings in Autism. International Review of Neurobiology. 2005, p. 317–41.
8. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. Oxid Med Cell Longev [Internet] 2013; 2013:963520.
9. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. Drugs Aging [Internet] 2001; 18:685–716.
10. Young J, McKinney SB, Ross BM, Wahle KW, Boyle SP. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids [Internet] 2007; 76:73–85.

11. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2009; 33:1070–4.
12. Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jiráček R, Macásek J, Staňková B, Tvrzická E, Žák A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem* 2009; 42:1368–74.
13. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943, p. 217–50.
14. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: Some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord* 1992; 22:459–82.
15. Mukaddes N. Otistik Bozukluk. In Çuhadaroğlu ve ark., editor. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı* Ankara: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, 2008,
16. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®* [Internet]. American Psychiatric Association. 2000, 197-202 p.
17. Faroy M, Meiri G, Arbelle S. [DSM-5 AND AUTISM: DIAGNOSTIC CHANGES AND CLINICAL IMPLICATIONS IN EARLY CHILDHOOD]. *Harefuah* [Internet] 2016; 155:291–5, 322.
18. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003, p. 365–82.
19. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics* [Internet] 2011; 127:1034–42.
20. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Robinson C, Rosenberg, White T, Durkin MS, Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee L-C, Harrington R, Lopez M, Fitzgerald RT, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018;

21. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, Cheon K-A, Kim S-J, Kim Y-K, Lee H, Song D-H, Grinker RR. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample. *Am J Psychiatry* [Internet] 2011; 168:904–12.
22. U.S. Department of Health and Human Services. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* [Internet] 2014; 63:1–21. Av
23. Rutter M. Genetic Influences and Autism. In Volkmar F, Paul R, Klin A CD (eds) JW& S, editor. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* 2005, p. 425–453.
24. 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* [Internet] 2005; 46:963–71.
25. Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, Hillman RE, Farmer JE. Essential versus complex autism: Definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet* 2005; 135 A:171–80.
26. Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychology Review*. 2008, p. 305–19.
27. Fombonne E. Epidemiological Studies of Pervasive Developmental Disorders. In *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* 2005, p. 42–69.
28. Coleman M, Cillberg C. Biology of the Autistic Syndromes. *Pediatr Phys Ther* [Internet] 1994; 6:44??45. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001577-199400610-00026>
29. Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiology of Disease*. 2010, p. 181–91.

30. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, Shago M, Moessner R, Pinto D, Ren Y, Thiruvahindrapuram B, Fiebig A, Schreiber S, Friedman J, Ketelaars CEJ, Vos YJ, Ficicioglu C, Kirkpatrick S, Nicolson R, et al. Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder. *Am J Hum Genet* 2008; 82:477–88.
31. Miles JH, McCathren RB, Stichter J, Shinawi M. Autism Spectrum Disorders. In *GeneReviews* [Internet] 1993,
32. Rybakowski F, Chojnicka I, Dziechciarz P, Horvath A, Janas-Kozik M, Jeziorek A, Pisula E, Piwowarczyk A, Słopeń A, Sykut-Cegielska J, Szajewska H, Szczałuba K, Szymańska K, Waligórska A, Wojciechowska A, Wroniszewski M, Dunajska A. The role of genetic factors and pre- and peri-natal influences in the etiology of autism spectrum disorders – indications for genetic referral. *Psychiatr Pol* [Internet] 2016; 50:543–54.
33. Bernier R, Gerds J, Munson J, Dawson G, Estes A. Evidence for broader autism phenotype characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *Autism Res* 2012; 5:13–20.
34. Piven J. Genetic liability for autism: The behavioural expression in relatives. *International Review of Psychiatry*. 1999, p. 299–308.
35. Fombonne E, Rogé B, Claverie J, Courty S, Frémolle J. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord* 1999; 29:113–9.
36. Dawson G, Munson J, Webb SJ, Nalty T, Abbott R, Toth K. Rate of Head Growth Decelerates and Symptoms Worsen in the Second Year of Life in Autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61:458–64.
37. Dementieva YA, Vance DD, Donnelly SL, Elston LA, Wolpert CM, Ravan SA, Delong GR, Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML. Accelerated head growth in early development of individuals with autism. *Pediatr Neurol* 2005; 32:102–8.
38. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1366–76.

39. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of Brain Overgrowth in the First Year of Life in Autism. *J Am Med Assoc* 2003; 290:337–44.
40. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology [Internet]* 2001; 57:245–54.
41. Jumah F, Ghannam M, Jaber M, Adeeb N, Tubbs RS. Neuroanatomical variation in autism spectrum disorder: A comprehensive review. *Clinical Anatomy*. 2016, p. 454–65.
42. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Lange N, Bakardjiev A, Hodgson J, Adrien KT, Steele S, Makris N, Kennedy D, Harris GJ, Caviness VS. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003; 126:1182–92.
43. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infantile autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7:12–3.
44. Eric Courchesne, Sara Jane Webb and CMS. From Toddlers to Adults: The Changing Landscape of the Brain in Autism. In *Autism Spectrum Disorders* 2011, p. 611–31.
45. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: A review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005, p. 183–7.
46. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Physics of Life Reviews*. 2011, p. 410–37.
47. Minshew NJ. Indices of neural function in autism: clinical and biologic implications. *Am Acad Pediatr* 1991; 87:774–80.
48. Lynn W. Classification of autistic disorders. In Rapin I, editor. *Preschool Children with Inadequate Communication: Developmental language disorder, autism, low IQ* 1996, p. 21–30.

49. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet] 2004; 45:135–70.
50. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006; 47:394–8.
51. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*. 2002, p. 352–8.
52. Meresse IG, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, Laurier L, Brunelle F, Samson Y, Mouren MC, Chabane N. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann Neurol* 2005; 58:466–9.
53. Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, Remy P, Barthelemy C, Syrota A, Lelord G. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995; 152:248–52.
54. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005, p. 125–41.
55. Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatrics*. 1996, p. 348–54.
56. Ghaziuddin M. Mental health aspects of autism and Asperger syndrome. [Internet]. *Mental health aspects of autism and Asperger syndrome*. 2005,
57. Cai J, Ding L, Zhang J-S, Xue J, Wang L-Z. Elevated plasma levels of glutamate in children with autism spectrum disorders. *Neuroreport* [Internet] 2016; 27:272–6.
58. El-Ansary A. Data of multiple regressions analysis between selected biomarkers related to glutamate excitotoxicity and oxidative stress in Saudi autistic patients. *Data Br* 2016; 7:111–6.
59. Tebartz Van Elst L, Maier S, Fangmeier T, Endres D, Mueller GT, Nickel K, Ebert D, Lange T, Hennig J, Biscaldi M, Riedel A, Perlov E. Disturbed cingulate glutamate metabolism in adults with high-functioning autism spectrum disorder: Evidence in support of the excitatory/inhibitory imbalance hypothesis. *Mol Psychiatry* 2014; 19:1314–25.

60. Cochran DM, Sikoglu EM, Hodge SM, Edden RAE, Foley A, Kennedy DN, Moore CM, Frazier JA. Relationship among Glutamine, γ -Aminobutyric Acid, and Social Cognition in Autism Spectrum Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet] 2015; 25:314–22.
61. Joshi G, Biederman J, Wozniak J, Goldin RL, Crowley D, Furtak S, Lukas SE, Gönenc A. Magnetic resonance spectroscopy study of the glutamatergic system in adolescent males with high-functioning autistic disorder: A pilot study at 4T. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263:379–84.
62. Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T, Gillberg C, Rastam M, Gillberg C, Nyden A, Leboyer M, Betancur C, Giros B, Philippe A, Chabane N, Mouren-Siméoni MC, et al. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7:302–10.
63. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2002; 52:805–10.
64. Manning SE, Davin CA, Barfield WD, Kotelchuck M, Clements K, Diop H, Osbahr T, Smith LA. Early Diagnoses of Autism Spectrum Disorders in Massachusetts Birth Cohorts, 2001-2005. *Pediatrics* [Internet] 2011; 127:1043–51.
65. Haglund NG, Kallen KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome: Perinatal factors and migration. *Autism* 2011; 15:163–83.
66. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2009, p. 7–14.
67. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics* 2011;
68. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee L-C, Cunniff CM, Daniels JL, Kirby RS, Leavitt L, Miller L, Zahorodny W, Schieve LA. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008;

69. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniele Fallin M, Hertz-Picciotto I, Nguyen D V., Lee NL, Berry CA, Farzadegan H, Nicole Hess H, Landa RJ, Levy SE, Massolo ML, Meyerer SC, Mohammed SM, Oliver MC, Ozonoff S, Pandey J, Schroeder A, Shedd-Wise KM. Infant siblings and the investigation of autism risk factors. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2012,
70. Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001;
71. Piven J, Simon J, Chase Ga, Wzorek M, Landa R, Gayle J, Folstein S. The Etiology of Autism: Pre-, Peri- and Neonatal Factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;
72. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2009;
73. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991;
74. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research*. 2018,
75. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;
76. Chomiak T, Hu B. Alterations of neocortical development and maturation in autism: Insight from valproic acid exposure and animal models of autism. *Neurotoxicol Teratol* 2013;
77. Goin-Kochel RP, Mire SS, Dempsey AG, Fein RH, Guffey D, Minard CG, Cunningham RM, Sahni LC, Boom JA. Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine* 2016;
78. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N. The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: The first case-control study in Asia. *Vaccine* 2012;

79. Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y. MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: Negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 2007;
80. Muratore CR, Hodgson NW, Trivedi MS, Abdolmaleky HM, Persico AM, Lintas C, De La Monte S, Deth RC. Age-Dependent Decrease and Alternative Splicing of Methionine Synthase mRNA in Human Cerebral Cortex and an Accelerated Decrease in Autism. *PLoS One* 2013;
81. Corrales M, Herbert M. Autism and environmental genomics: synergistic systems approaches to autism complexity. *Autism Spectr Disord* 2011;875–892.
82. Kubota T, Miyake K, Hariya N, Mochizuki K. Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: Challenges and opportunities. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2014,
83. Damodaran LPM, Arumugam G. Urinary oxidative stress markers in children with autism. *Redox Rep* 2011;
84. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2005;
85. Chauhan A, Chauhan V, Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG, Lamb JA, Moore J, Bailey A, Monaco AP, Korvatska E, Water J Van de, Anders TF, Gershwin ME, Keller F, Persico AM, Sung YJ, Dawson G, Munson J, et al. Oxidative stress in autism. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol* 2006;
86. Bechara EG, Didiot MC, Melko M, Davidovic L, Bensaid M, Martin P, Castets M, Pognonec P, Khandjian EW, Moine H, Bardoni B. A novel function for fragile X mental retardation protein in translational activation. *PLoS Biol* 2009;
87. El Bekay R, Romero-Zerbo Y, Decara J, Sanchez-Salido L, Del Arco-Herrera I, Rodríguez-De Fonseca F, De Diego-Otero Y. Enhanced markers of oxidative stress, altered antioxidants and NADPH-oxidase activation in brains from Fragile X mental retardation 1-deficient mice, a pathological model for Fragile X syndrome. *Eur J Neurosci* 2007;

88. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, Bonnot O, Weismann-Arcache C, Botbol M, Lauth B, Ginchat V, Roubertoux P, Barbuoth M, Kovess V, Geoffray MM, Xavier J. Gene × environment interactions in autism spectrum disorders: Role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry* 2014;
89. Yan LJ. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biology*. 2014,
90. Yan L-J, Sohal RS. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci* 1998;
91. Greer A. Christopher Foote ' s Discovery of Oxidation Reactions. Society 2006;
92. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Free Radical Biology and Medicine. 2007,
93. Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2006,
94. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990;
95. Jain SK. The accumulation of malonyldialdehyde, a product of fatty acid peroxidation, can disturb aminophospholipid organization in the membrane bilayer of human erythrocytes. *J Biol Chem* 1984;
96. Hawkins CL, Davies MJ. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2001,
97. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*. 2003,
98. Garcia X, Stein F. Nitric oxide. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;
99. Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radical Biology and Medicine*. 1998,

100. Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good: A personal view of recent controversies. In *Free Radical Research* 1999,
101. Williams GM, Jeffrey a M. Oxidative DNA damage: endogenous and chemically induced. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;
102. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991;
103. De Martinis BS, De Lourdes Pires Bianchi M. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. *Pharmacol Res* 2002;
104. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact* 2005;
105. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol* 1999;
106. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;
107. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995;
108. Jenkins RR, Friedland R, Howald H. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1984;
109. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996;
110. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, Standiford TJ. On the physiological role(s) of the paraoxonases. In *Chemico-Biological Interactions* 1999,

111. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, Du BN La. Human Serum Paraoxonase / Arylesterase ' s Retained Hydrophobic N -Terminal Leader Sequence Associates With HDLs by Binding Phospholipids. *Arter Thromb Vasc Biol* 1999; 9:2214–26.
112. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human Serum Paraoxonase. *Gen Pharmacol Vasc Syst* 1998;
113. Epstein FH, Brzezinski A. Melatonin in Humans. *N Engl J Med* 1997;
114. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1993,
115. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan D -X, Chen L -D, Manchester LC. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: A hypothesis. *J Pineal Res* 1993;
116. Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin--an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* 1998;
117. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: A review. *Journal of Biomedical Science*. 2000,
118. Bettahi I, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C. Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine-induced activation of prostaglandin E2 and cyclic AMP production in rat hypothalamus: a mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. *JPineal Res* 1998;
119. Jesberger JA, Richardson JS. Oxygen free radicals and brain dysfunction. *Int J Neurosci* 1991; 57:1–17.
120. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*. 2014,
121. Juurlink BH, Paterson PG. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J Spinal Cord Med* 1998;
122. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *J Neurochem* 1992; 59:1609–23.

123. Gümüştaş K, Atukeren P. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2008;
124. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 2012;
125. Communication S. Plasma nitrate values in patients with obsessive- compulsive disorder. 2005;621–3.
126. Erden-Inal M, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct* 2002;
127. Ono H, Sakamoto A, Sakura N. Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects. *Clin Chim Acta* 2001;
128. Paşca SP, Dronca E, Nemeş B, Kaucsár T, Endreffy E, Iftene F, Benga I, Cornean R, Dronca M. Paraoxonase 1 activities and polymorphisms in autism spectrum disorders. *J Cell Mol Med* 2010;
129. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980;
130. Schopler Reichler, R.J., & Renner, B.R. E. Childhood Autism Rating Scale (CARS). Los Angeles West Psychol Serv 1988;
131. Hergüner S, B. Özbaran. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği. In Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler 2010, p. 37–40.
132. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord* 2004;
133. Teal MB, Wiebe MJ. A validity analysis of selected instruments used to assess autism. *J Autism Dev Disord* 1986;
134. MESIBOV GB, SCHOPLER E, SCHAFFER B, MICHAL N. Use of the Childhood Autism Rating Scale with Autistic Adolescents and Adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;

135. Sucuoğlu B, et al. A study of the scales for the assessment of the children with autism. *Psikiyatır Psikoloji, Psikofarmakol* 1996;116–21.
136. İncekaş Gassaloğlu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatır Derg* 2016; 27:1–10.
137. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;
138. Gurrieri F. Working up autism: The practical role of medical genetics. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012;
139. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can* 2010;
140. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord* 2007;
141. Cidav Z, Marcus SC, Mandell DS. Implications of Childhood Autism for Parental Employment and Earnings. *Pediatrics* 2012;
142. Bishop DVM, 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. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2004;
143. Gong Y, Du YS, Li HL, Zhang XY, An Y, Wu BL. Parenting stress and affective symptoms in parents of autistic children. *Sci China Life Sci* 2015;
144. Davis NO, Carter AS. Parenting stress in mothers and fathers of toddlers with autism spectrum disorders: Associations with child characteristics. *J Autism Dev Disord* 2008;
145. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord* 2011;

146. González-fraguela ME, Hung MD, Vera H. Oxidative Stress Markers in Children with Autism Spectrum Disorders. 2013;
147. Sweeten TL, Posey DJ, Shankar S, Mcdougale CJ. High Nitric Oxide Production in Autistic Disorder : A Possible Role for Interferon- γ . 2004;434–7.
148. Söğüt S, Zoroğlu SS, Özyurt H, Yılmaz HR, Özüğurlu F, Sivasli E, Yetkin Ö, Yanik M, Tutkun H, Savaş HA, Tarakçıoğlu M, Akyol Ö. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. Clin Chim Acta 2003;
149. Özgür BG, Aksu H, Yılmaz M, Karakoç S. The probable role of adrenomedullin and nitric oxide in childhood attention deficit hyperactivity disorder. 2017; 9488
150. Meguid NA, Dardir AA. Evaluation of Oxidative Stress in Autism : Defective Antioxidant Enzymes and Increased Lipid Peroxidation. 2011;58–65.
151. Yorbik O, Sayal A, Akay C, Akbiyik DI, Sohmen T. Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. 2002; 67:341–3.
152. Al-gadani Y, El-ansary A, Attas O, Al-ayadhi L. Metabolic biomarkers related to oxidative stress and antioxidant status in Saudi autistic children. Clin Biochem [Internet] The Canadian Society of Clinical Chemists, 2009; 42:1032–40.
153. Moreira EG, Correia DG, Bonifácio KL, Moraes JB de, Cavicchioli FL, Nunes CS, Nunes SOV, Vargas HO, Barbosa DS, Maes M. Lowered PON1 activities are strongly associated with depression and bipolar disorder, recurrence of (hypo)mania and depression, increased disability and lowered quality of life. World Journal of Biological Psychiatry 2017;
154. Pas SP, Vlase L, Gagyı CE, Dronca E, Miu AC, Dronca M. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. 2006; 78:2244–8.
155. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barburoth M, Cohen D, Jaafari N, Schischmanoff O, Fagard R, Lagdas E, Kermarrec S, Ribardiere S, Botbol M, Fougrou C, Bronsard G, Vernay-Leconte J. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: Literature review and new perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 2013,

156. D.A. R. Melatonin in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* [Internet] 2011; 53:783–92.
157. Kulman G, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Brivio F, Sequeri P. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinol Lett* 2000;



EKLER

Ek 1: Sosyodemografik Veri Formu

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi

(Olgu Rapor Formu/Veri Takip Raporu).(Form 9)(Araştırmacı tarafından doldurulacak)

Tarih:	Telefon:
--------	----------

1-Adı-Soyadı

Grup

Olgu <input type="radio"/>	Kontrol <input type="radio"/>
----------------------------	-------------------------------

2-Cinsiyet

Erkek <input type="checkbox"/> ¹	Kız <input type="checkbox"/> ²
---	---

3- Yaş

4.Kardeş sayısı:

5.Gebelik öyküsü (hastalık, kanama, ilaç kullanımı, düşük tehdidi):

6.Doğum şekli:

7.Doğum zamanı:

8.Doğum kilosu:

--

9.Doğum sonrası küvözde kalma: Var _____ Yok

10.Sınıfı?

11. Çocuğun eşlik eden hastalığı: Var _____ Yok

12.Çocuk herhangi bir tedavi alıyor mu?

ilaç <input type="checkbox"/> ¹ Kullandığı ilaçlar:	Diğer (belirtiniz) <input type="checkbox"/>
---	---

13.Zeka: normal sınır hafif orta

14.Anne yaş: _____ Baba yaş: _____

15.Anne iş: _____ Baba iş: _____

16. Anne baba;

birlikte	
boşanmış	
ebeveyn vefatı	
evlatlık	

17. gelir düzeyi

1000 tl' nin altında	
1000-2000 tl arasında	
2000-3000 tl arası	
3000 tl ve üzeri	

18.Ailede psikiyatrik hastalık var mı?Var _____ Yok

19.Ailede kronik fiziksel hastalık var mı? Var _____ Yok

Ek 2: Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği

ÇOCUKLUK OTİZMİ PUANLAMA ÖLÇEĞİ

Yönergeler: ölçeğin her bir maddesi ile ilişkili davranışları puanlayın. 15 puan ekleyin ve sondaki ölçeği kullanın.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı yok-Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızızlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal ilişkiler-çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetişkinden kaçınabilir veya mızızlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetişkine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlık gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler-çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetişkinin farkında değilmiş gibi gözüktür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede ilişki çocukla yapılabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal ilişkiler-Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetişkinin yaptıkları şeylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetişkine yanıt vermez veya ilişki başlatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir şekilde çekilemez.

II. TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit-Çocuk yalnızca yetişkinin büyük ısrarı ve yardımını olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal taklit-Yetişkinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

III. DUYGUSAL TEPKİ

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler- Çocuk, yüz ifadesi, duruş ve tarzında bir değişikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya olaylarla ilişkisizdir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçınan veya aşırı ve durumla ilişkisiz olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma

uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Tersini olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. VÜCUT KULLANIMI

1 Yaşa uygun vücut kullanımı-çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal vücut kullanımı- bazı minör tuhafliklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal vücut kullanımı-Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut postürü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Orta derecede anormal vücut kullanımı-yukarıda sayılan

davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgilenme ve uygun kullanma-beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk-çocuk bir oyuncuğa atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncuğu etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk-çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncuğun önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada aşırı derece uygunsuzluk-çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

1 Değişikliklere yaşına uygun tepki-günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik-çocuk rutinden olan değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik-çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir. Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

1 yaşına uygun görsel tepki-çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal görsel tepki-yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal görsel tepki- çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhafılıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşına uygun dinleme tepkisi- çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine

bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

1 Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki-çocuk yeni nesnelere yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesnelere ağızına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesnelere koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

1 Normal korku veya ürkeklik-çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletişim-konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhafliklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel iletişim-anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir veya bazı anlaşılabilir kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-sözel olmayan iletişimin immatur kullanımı çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözükür.

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer

durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Ters olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XIV. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

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 (Bu puanlar arasında ise)

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 (Bu puanlar arasında ise)

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 (Bu puanlar arasında ise)

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

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otizm

38-60 Ağır Derecede Otizm

Ek 3: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 3) -OLGU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız.Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur Oksidatif stres, vücut metabolizması sırasında üretilen serbest radikaller ve bunların vücuttan temizlenmesi ile ilgili antioksidan sistem elemanları arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması durumudur. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre “oksidatif stres” davranış değişikliklerine ve beyin dokusunda bir takım olumsuz değişikliklere yol açabilmektedir.Bu çalışmada otizm spektrum bozukluğunda oksidatif stresin hastalıkla bağlantılı olup olmadığı araştırılacaktır

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmada **otizm spektrum bozukluğu olan ve sağlıklı çocuk** olmak üzere iki grup yer alacaktır. Bu çalışmada çocuğunuzun hasta grubuna dahil edilebilmesi için otizm spektrum bozukluğu tanısının olması, ek bir hastalığının olmaması ve herhangi bir ilaç kullanmıyor olması gerekmektedir. Ayrıca bilgilendirilmiş olur formunu okuyup imzalamış olması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çocuk psikiyatriste tarafından hem siz ebeveynler ile hem de çocuk ile görüşülüp çocuğunuzun psikiyatrik tanılarını saptamaya yönelik bir görüşme yapılacaktır. Bunun için doktorunuz tarafından size ve çocuğunuza sorular sorulacaktır. Çalışma kapsamında siz ve çocuğunuz kabul ettiği takdirde çocuğunuzun kolundan bir tüp kan alınacak ve oksidan-antoksidan seviyelerinin çalışılması için biyokimya laboratuvarına götürülecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak çocuğunuza otizm spektrum bozukluğu değerlendirmesi yapılmış olması ve kan örneklerinden oksidatif stres faktörlerine bakılmasına sözlü ve yazılı rıza göstermeniz çocuğunuzun bu çalışmaya katılması için yeterlidir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60 çocuktur.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırma için öngörülen süre 1 yıldır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen zamanınız 1 saattir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar; “oksidatif stres dengesi” ve hastalığın patogenezi hakkında bilgi sahibi olunacaktır. Diğer taraftan elde edilecek bilimsel sonuçlar başka çocukların tedavileri için oldukça yararlı bilgiler edinmemizi sağlayacak, sizlerin çabaları ile de gerek ülkemiz gerekse dünya literatürüne bilimsel katkı sağlayacağız.

ÇALIşMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

ocuğunuzdan bu araştırmada 2 cc kan alınacaktır. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek herhangi bir istenmeyen etki yoktur. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Ancak bunlar olası beklenen durumlardır ve kalıcı bir yan etkisi yoktur. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır

KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul’a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

() Kan ve DNA rneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

() Kan ve DNA rnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

ARAşTIRMA SREİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur. Çalışmaya alınma koşulları içinde bulunan ek bir hastalığın olmaması ve ilaç kullanmıyor olması önemlidir. Tek bir seferde kan alınacağı için o aşamadan sonra ek ilaç kullanacak olursan bu çalışmanın sonuçlarını etkilemeyecektir.

HANGİ KOşULLARDA ARAşTIRMA DIşI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan çocuğunuzu çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Bu tanının tedavisinde uygulanabilecek yöntemleri sizi takip eden hekiminiz bilgilendirecektir. Bu çalışmanın kapsamı yeni bir ilaç ya da yöntem denemek değildir. Çocuğunuz ek bir uygulamaya tabii tutulmayacaksınız

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Süheyla Tağcı tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (lm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı’ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir).

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05543923265 no.lu telefondan Dr Süheyla Tağcı'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3(üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 4: Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 08/12/2017-E.69014



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Yrd.Doç.Dr. Sibelnur AVCİL
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.12.2017 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızı ilgili alınan 6 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-İmzalıdır

Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK
Kurul Başkanı

KARAR 6

Protokol No : 2017/1275
Sorumlu Yürütücü : Yrd.Doç.Dr. Sibelnur AVCİL
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tıp Fakültesi Çocuk, Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Sibel Nur AVCİL'in "**Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda oksidatif stresin değerlendirilmesi**" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin alınıp dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen **çalışma bittikten sonra nihai raporun**, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] **gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına** ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrakı Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/en/Vision/Dogrula/8A3HPBH>

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüs Tıp Fakültesi Merkez Kampüs Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:
<http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/>

Bilgi İçin: Necla Yıldız

Unvan: Memur