

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA  
SERUM S100B, NT-3 VE BDNF  
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hüseyin TUNCA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Elvan İŞERİ**

**ANKARA- 2015**



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tez Sınav Tutanağı

|   |   |
|---|---|
| Adı ve Soyadı                               | HÜSEYİN TUNCA   |
| Baba Adı                                    | MEHMET  |
| Doğum Yeri/Tarihi                           | DIYARBAKIR 04.01.1987                                       |
| Diploma Tarihi / Diploma No                 | 2010-150392   |
| Mezun Olduğu Fakülte                        | DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ                            |
| İhtisas Yaptığı<br>Anabilim Dalı/Bilim Dalı | ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE<br>HASTALIKLARI ANABİLİM DALI |
| İhtisas Süresi                              | Yıl: 4 YIL Ay: 6 AY   |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı                   |

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Serum S100B, NT-3 ve BDNF Düzeyleri:

JÜRİ KARARI: BAŞARILI

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE  
Prof.Dr.Yasemen TANER

BAŞKAN  
Prof.Dr.Elvan İŞERİ

ÜYE  
Prof.Dr.Birim GÜNAY KILIÇ

## TEŞEKKÜR

Tezimin ve eğitimimin tüm aşamalarında desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez danışmanım, Prof. Dr. Elvan İşeri hocama,

Uzmanlık eğitimim süresince güler yüzü, bilgi ve deneyimi ile yakınlığını ve desteğini hep hissettiğim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD Başkanımız Prof. Dr. Yasemen Işık hocama,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Emekli Bölüm Başkanı Prof. Dr. Şahnur Şener hocama,

Bilgi ve deneyimlerini abla yakınlığıyla bana aktarıp yol gösteren değerli Yrd. Doç. Dr. Esra Güney hocama,

Tezimin her aşamasında bana destek olan Prof. Dr. Süreyya Barun hocama,

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında üzerimde emeği geçen tüm psikiyatri ve çocuk nöroloji hocalarıma,

Tez çalışmamda desteklerinden dolayı ve eğitimim boyunca kendimi yuvam gibi sıcak bir ortamda hissetmemi sağlayan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Fatih Hilmi Çetin, Dr. Yasemin Taş Torun ve diğer asistan arkadaşlarım ile birlikte, bilgi ve deneyiminden faydalandığım Uz. Psk. Esin Gökçe Sarıpınar ve diğer psikolog arkadaşlarıma,

Anabilim dalımızın tüm çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında bana destek olan aileme, eşim Rukiye'ye, hayatıma renk katan biricik kızım Sümeyye ve doğumunu heyecanla beklediğim kızıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hüseyin TUNCA**  
ANKARA 2015

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

|  |      |
|--|------|
| KABUL ve ONAY .....  | i    |
| TEŞEKKÜR .....   | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....  | iii  |
| KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ .....                         | v    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....  | vii  |
| TABLolar DİZİNİ .....  | viii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                       | viii |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                      | 4    |
| 2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU .....                          | 4    |
| 2.1.1. Tanım ve tarihsel gelişim .....                       | 4    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                                   | 7    |
| 2.1.3. Klinik görünüm .....                                  | 8    |
| 2.1.3.1. Sosyal-İletişimsel Yetersizlik .....                | 8    |
| 2.3.1.2. Tekrarlayıcı İlgiler ve Davranışlar .....           | 11   |
| 2.1.4. Tanı yöntemleri .....                                 | 12   |
| 2.1.5. Tedavi .....  | 13   |
| 2.2. ETİYOLOJİ .....   | 14   |
| 2.2.1. Genetik etmenler .....                                | 14   |
| 2.2.2. Çevresel faktörler .....                              | 15   |
| 2.2.3. İmmünolojik faktörler .....                           | 16   |
| 2.2.4. Nöroanatomik faktörler .....                          | 17   |
| 2.2.5. Nörofizyolojik faktörler .....                        | 18   |
| 2.2.6. Nörotransmitter sistemleri ile ilgili faktörler ..... | 19   |
| 2.2.7. Oksidatif stres .....                                 | 20   |
| 2.2.8. Nörotrofik faktörler .....                            | 21   |
| 2.2.8.1. OSB etiolojisinde BDNF .....                        | 22   |
| 2.2.8.2. OSB etiolojisinde NT-3 .....                        | 27   |

|   |     |
|---|-----|
| 2.2.8.3. OSB etyolojisinde S100B .....  | 30  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                | 36  |
| 4. BULGULAR .....                       | 42  |
| 5. TARTIŞMA.....                        | 61  |
| 5.1. S100B DÜZEYİ VE OSB İLİŞKİSİ ..... | 62  |
| 5.2. NT-3 DÜZEYİ VE OSB İLİŞKİSİ.....   | 68  |
| 5.3. BDNF DÜZEYİ VE OSB İLİŞKİSİ.....   | 71  |
| 6. SONUÇ .....                          | 75  |
| 7. ÖZET .....                           | 78  |
| 8. SUMMARY .....                        | 80  |
| 9. KAYNAKLAR.....                       | 82  |
| 10. EKLER .....                         | 112 |
| EK-1 .....                              | 112 |
| EK-2 .....                              | 115 |
| EK-3 .....                              | 116 |
| EK-4 .....                              | 118 |
| EK-5 .....                              | 120 |
| EK-6 .....                              | 122 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ.....                       | 127 |

## KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

- AB** : Asperger Bozukluğu
- AH** : Alzheimer hastalığı
- BDNF** : Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Fakör)
- BOS** : Beyin omurilik sıvısı
- BTA-YGB** : Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk
- ÇODÖ** : Çocukluk Çağı Otizmi Değerlendirme (Ölçeği Childhood Autism Rating Scale, CARS)
- CDC** : Center for Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezi)
- CREB** : c-AMP response element binding protein
- DEHB** : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
- DB** : Dezintegratif Bozukluk
- DS** : Down sendromu
- DSM** : Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabı
- DSM-IV-TR** : Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı düzeltilmiş metni
- EEG** : Elektroensefalografi
- HİE** : Hipoksik iskemik ensefalopati
- LTP** : Long Term Potentiation
- MeCP2** : Metil-CpG-bağlayıcı protein 2
- MRG** : Magnetik Rezonans Görüntüleme

|               |   |
|---------------|---|
| <b>NF</b>     | : Nörotrofik faktörler  |
| <b>NF-kB</b>  | : Nükleer Faktör-kB   |
| <b>NGF</b>    | : Sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor)  |
| <b>NT-3</b>   | : Nörotrofin-3  |
| <b>OB</b>     | : Otistik bozukluk  |
| <b>OD</b>     | : Optik dansite   |
| <b>OSB</b>    | : Otizm Spektrum Bozukluğu  |
| <b>p75NTR</b> | : Pan-nörotrofik reseptör   |
| <b>RS</b>     | : Rett Sendromu   |
| <b>RAGE</b>   | : İleri glikolizasyon ürünleri reseptörü (Receptor for Advanced Glycation End Products) |
| <b>SPSS</b>   | : Statistical Package for Social Sciences   |
| <b>SSS</b>    | : Santral sinir sistemi   |
| <b>Th1</b>    | : T helper hücre tip 1  |
| <b>Th2</b>    | : T helper hücre tip 2  |
| <b>Trk</b>    | : Tirozin kinaz reseptör  |
| <b>TSC</b>    | : Tuberoz Skleroz   |
| <b>YGB</b>    | : Yaygın Gelişimsel Bozukluk  |
| <b>ZG</b>     | : Zeka geriliği   |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|   |    |
|---|----|
| Şekil 4.1. S100B Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı ..... | 47 |
| Şekil 4.2. BDNF Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı.....   | 48 |
| Şekil 4.3. NT3 Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı .....   | 49 |



## TABLOLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Tablo 4.1.</b>  | OSB ve Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....   | 42 |
| <b>Tablo 4.2.</b>  | OSB ve Kontrol Grupları Arasında S100B, BDNF ve NT-3<br>Değerlerinin Dağılımı.....  | 42 |
| <b>Tablo 4.3.</b>  | Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu<br>Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....  | 43 |
| <b>Tablo 4.4.</b>  | Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu<br>Arasında Anne ve Babanın Yaşı ve Doğumda Komplikasyon<br>Geçirme Durumunun Dağılımı..... | 44 |
| <b>Tablo 4.5.</b>  | Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu<br>Arasında Gebelik Sırasının Dağılımı.....   | 44 |
| <b>Tablo 4.6.</b>  | Tedavisiz ve Tedavili OSB Grupları Arasında ÇODÖ<br>Sonucunun ve OSB Başlangıç Tipinin Dağılımı .....   | 45 |
| <b>Tablo 4.7.</b>  | Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu<br>Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....                                 | 45 |
| <b>Tablo 4.8.</b>  | Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu Arasında S100B, BDNF<br>ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....   | 46 |
| <b>Tablo 4.9.</b>  | Tedavi Tipi ve Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve<br>NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....  | 50 |
| <b>Tablo 4.10.</b> | Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu<br>Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....   | 51 |
| <b>Tablo 4.11.</b> | Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu<br>Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....                                | 51 |
| <b>Tablo 4.12.</b> | Tedavisiz Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol<br>Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....                                       | 52 |
| <b>Tablo 4.13.</b> | Tedavisiz Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol<br>Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin<br>Dağılımı.....                    | 53 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 4.14.</b> Tedavisiz Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....                      | 53 |
| <b>Tablo 4.15.</b> Tedavili Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....                      | 54 |
| <b>Tablo 4.16.</b> Tedavili Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT3 Değerlerinin Dağılımı.....       | 54 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Tedavisiz ve Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....                 | 55 |
| <b>Tablo 4.18.</b> Tedavisiz ve Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı..... | 55 |
| <b>Tablo 4.19.</b> Tedavisiz ve Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....                  | 56 |
| <b>Tablo 4.20.</b> Tedavisiz ve Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....                  | 57 |
| <b>Tablo 4.21.</b> Tedavisiz ve Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı.....  | 57 |
| <b>Tablo 4.22.</b> Tedavisiz ve Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....                   | 57 |
| <b>Tablo 4.23.</b> Doğuştan ve Gerileyen Tip OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı .....           | 58 |
| <b>Tablo 4.24.</b> Tedavisiz Doğuştan ve Gerileyen Tip OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı.....  | 59 |
| <b>Tablo 4.25.</b> Tedavili Doğuştan ve Gerileyen Tip OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı.....   | 60 |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur (1). OSB, etiolojisinde nörobiyolojik etkenlerin ön planda olduğu bir bozukluk olup DSM-5'te çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları içinde yer almaktadır.

OSB etiolojisine yönelik olarak genetik, biyokimyasal, immünolojik, nöroanatomik ve nörobiyolojik pek çok araştırma yapılmış ancak özgün bir etiyoloji henüz belirlenememiş ve altta yatan mekanizmalar kesin olarak aydınlatılamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda OSB'nin yalnızca tek bir etiyolojik nedeninin olmadığı, kompleks ve multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (2). Beyin elektriksel aktivitesinde bozulmaların ve bilişsel işlevlerdeki sorunların OSB'de daha sık görülüyor olması araştırmacıları beyin işlevlerini etkileyen organik temelli nedenlere yöneltmektedir.

S100B, astrositler tarafından sentez edilen ve kalsiyum bağlayan bir proteindir (3). Nörobilim çalışmaları yaygınlaştıkça S100B proteinin fizyolojik ve kognitif patolojiler ile ilgili güvenilir ve erken dönemde beliren bir "marker" olduğu ortaya çıkmıştır (4). S100B düzeylerinin normal bulunması ise santral sinir sistemine (SSS) ait majör bir patolojiyi güvenilir olarak dışlamaktadır (5, 6). S100B düzeyinin, psikiyatrik hastalıklar, travmatik beyin hasarları, serebrovasküler patolojiler ve nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir (7-11). Serum ve BOS'taki (beyin omurilik sıvısı) S100B protein düzeylerinin otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklarda yüksek olduğu ve

glial hücre patolojisi ve devam eden nörolojik hasarı gösterdiği anlaşılmıştır (12). OSB'li çocuklarda S100B proteininin sağlıklı kontrollere göre anlamlı biçimde yüksek olduğu ve OSB'nin şiddeti ile korelasyon gösterdiği ilk kez bildirilmiştir (13). Aynı çalışmada S100B düzeyinin, otoimmünite ile ilişki araştırılmış, antiribozomal P protein antikor düzeyi ile arasında bir korelasyonun mevcut olmadığı bulunmuştur (13). Bu sonuç, OSB etiolojisinde yer alan bir nöropatolojiyi vurgulaması bakımından önemli bir bulgudur.

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) nörotrofin ailesinin bir üyesidir ve hem prenatal hem de postnatal dönemde beyin gelişmesine katkıda bulunur (14, 15). Nöron sağkalımı, nöronal aktiviteler, nörotransmitterlerin saliverilmesi, nöronal plastisite, LTP (uzun-süreli potansiyalizasyon) ve belleğin oluşturulmasında da BDNF'nin önemli rolü vardır (16, 17). Yapılan çalışmalar psikiyatrik hastalığı olan ve OSB'li vakalarda serum BDNF düzeyinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Neonatal dönemdeki OSB'li vakalarında BDNF düzeyinin artmıştır (18). Ancak 18-26 yaş arasındaki erkek OSB'li vakalarda BDNF düzeyi düşük bulunmuştur (19). Sonuçta, düzeyi yüksek veya düşük olsun, BDNF düzeyindeki değişiklikler bozulmuş beyin fonksiyonlarına eşlik etmektedir.

NT-3 (Nörotrofin-3) de nörotrofin ailesinin bir üyesidir ve OSB'de serebellar Purkinje hücrelerindeki anormalliklerden sorumlu tutulmaktadır (20). Çeşitli çalışmalarda NT-3 düzeyinin OSB'li vakalarda değiştiği gösterilmiştir (21, 22).

Bu araştırma OSB'nin etiyolojisinde altta yatan nörobiyolojik temellerin daha iyi anlaşılmasına yönelik olup OSB tanılı çocukların serumlarındaki S100B, BDNF ve NT-3 düzeylerinin ölçülmesi ve S100B, BDNF ve NT-3 düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

#### 2.1.1. Tanım ve tarihsel gelişim

OSB belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur (1). ‘Otizm’ terimi, ilk defa Bleuler tarafından, şizofreninin temel belirtilerinden biri olan ben merkezci düşünmeyi tanımlamak için kullanılmıştır (23). Leo Kanner 1943 yılında yayınlanan ‘Autistic disturbances of affective contact’ adlı 11 olgudan oluşan makalesinde; insanlarla ilişki kurma güçlüğü, zamirlerin tersten söylenmesi, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar, ekolali ve değişime direnç belirtilerini bildirerek ‘infantil otizm’den bahsetmiştir (24). 1944’te de Hans Asperger tarafından yaşlılarıyla empati kuramayan, sözel olmayan iletişim becerisi olmayan, fiziksel olarak sakar olan fakat normal zeka düzeyine sahip olgular tanımlandı (25). Kanner ve Eisenberg ‘infantil otizm’ tanısı için iki ölçüt geliştirmiş ve bu ölçütlerin en geç 24. aydan önce ortaya çıkmış olması gerektiğini belirtmişlerdir: 1) Diğerlerinin farkında olmama ve uzak durma, 2) Rutinlerindeki değişikliğe karşı aşırı direnç (26). ‘Otizm Spektrum Bozuklukları’ ifadesini ilk kez Wing ve Gould (1979) kullanmış ve üç temel alanda (sosyal karşılıklılık, iletişim, sınırlı ilgi alanı veya tekrarlayıcı davranışlar) yer alan belirtilerin birçok farklı şekillerde ve her birinin değişen şiddette ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. Buna göre de üç alt grup önermişlerdir; 1) Soğuk, 2) Pasif ve 3) Aktif fakat tuhaf (27).

Otizm 1943'te tanımlanmasına rağmen DSM (Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabı) sistemine ilk 1980 yılında girmiş, DSM-III içinde Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) başlığı altında Erken Bebeklik Otizmi, Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluk şeklinde sınıflanmıştır (28). Bu sınıflamada Erken Bebeklik Otizmi ile Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluk birbirinden, belirtilerin 30 aydan önce ya da sonra başlamasıyla ayrılmıştır. DSM-III-R'de YGB başlığı altında Otistik Bozukluk (OB) ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (BTA-YGB) olarak iki ayrı grup yer almıştır. DSM-III-R'ye göre OB tanısı için üç kategoriye (sosyal ilişkide bozukluk, iletişim alanında bozukluk, kısıtlı aktivite örüntüsü) ait 16 belirtiden 8 tanesinin karşılanması gerektiği belirtilmiştir (29).

DSM-IV'te ise YGB'ler beş alt gruba ayrılmıştır; OB, Asperger Bozukluğu (AS), Rett Sendromu (RS), Dezintegratif Bozukluk (DB) ve BTA-YGB. OB için DSM-IV-TR de üç temel belirti alanında 12 kriter belirlenmiş ve bunların 6 tanesinin varlığı şart koşulmuştur (30).

DSM 5'te bozukluğun adı 'Yaygın Gelişimsel Bozukluk' yerine Nörogelişimsel Bozukluklar başlığı altında 'Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)' olarak değiştirildi. RS, OSB dışında bırakılarak diğer dört kategori (OB, AS, DB VE BTA-YGB) OSB başlığı altında birleştirildi. DSM 5'te OSB toplumsal iletişim ve kısıtlı, yineleyici davranışlar alanındaki belirti şiddeti ve destek gereksinimine göre üç derece tanımlanmıştır. Birinci derecedeki olgular destek gereksinimi olan, ikinci derecedekiler önemli miktarda destek gereksinimi olan,

üçüncü derecedekiler ise çok önemli miktarda destek gereksinimi olan olgulardır

(1).

**Tablo 2.1.** DSM 5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

|   |
|---|
| <p>A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi ve geçişte farklı şekillerde toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik (ör: olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını ve duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).</li> <li>2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (ör: zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamada ve kullanmada yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı).</li> <li>3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (ör: farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duyamamaya kadar görülen davranışlar).</li> </ol> <p><i>Şuanki şiddeti:</i> Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p>   |
| <p>B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkritik cümleler).</li> <li>2) Anı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya rutinleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme).</li> <li>3) Konu ve yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitleşmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı ve sınırlı ilgiler).</li> <li>4) Duygusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duygusal boyutlarına aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses ve dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık ve hareketle görsel olarak çok meşgul olma).</li> </ol> <p><i>Şuanki şiddeti:</i> Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p> |
| <p>C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırı aşınca dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir).</p>   |
| <p>D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.</p>   |
| <p>E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel yetersizlik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.</p>   |
| <p><b>Not:</b> DSM-IV'e göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,</li> <li>• Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,</li> <li>• Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,</li> <li>• Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,</li> <li>• Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.</li> </ul>   |



### 2.1.2. Epidemiyoloji

Otizm 1990'dan önce nadir karşılaşılan bir hastalık olarak düşünülmekteydi ve genel toplum prevalansının 4-5/10000 olduğunu tahmin edilmekteydi (31). 1990'lardan sonra Japonya, İngiltere ve İsveç'teki okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda otizm prevalansın 21-31/10000 olduğunu bildirildi (32, 33). Fambonne (2009) tarafından da yayınlanan gözden geçirme çalışmasında otizm sıklığı 20/10000, YGB sıklığı ise 60-70/10000 olarak bildirilmiştir (34). İngiltere'de 2,5-6,5 yaşlar arası okul öncesi çocuklarda yapılan bir çalışmada otizm sıklığı 16,8/10.000; tüm YGB'lerin sıklığı ise 62,6 /10.000 olarak bulunmuştur (35).

Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından 2006'da yapılan çalışmada otizm prevalansının 40/10000 ve tüm YGB prevalansının 67/10000 olduğunu bildirildi. CDC (2012) tarafından de yapılan çalışmada ise otizm prevalansı 1/88 olarak bildirilmiştir (36). Yakın zamanda Güney Kore'de 7-12 yaş arası 55 bin çocuk değerlendirilerek yapılan çalışmada OSB prevalansı 2.64/100, erkeklerde OSB prevalansı 3.74/100, kızlarda ise 1.72/100 olarak tespit edilmiştir (37).

OSB prevalansındaki artışı araştıran çalışmalar sebep olarak; 1) Tanı kriterlerindeki değişimler, 2) Az gelişmiş bölgelerde bile hastanelere ulaşılabilirliğin olması, 3) Hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmasını göstermektedir (38).

OSB erkeklerde kızlardan 3-5 kat daha fazla görülmektedir (39). Normal zeka düzeyine sahip OSB'lilerde erkek/kız oranı 5.75/1 iken, zeka seviyesinde düşüklük olanlarda ise erkek/kız oranı 1.9/1 olarak bildirilmektedir (39). OSB

erkeklerde daha sık görülmesine rağmen kızlarda daha ağır seyretmekte ve daha fazla zeka geriliği eşlik etmektedir (40).

OSB'nin değişik etnik grup ve ırklardaki prevalansı ile ilgili veriler kısıtlı olsa da mevcut veriler benzer oranlarda görüldüğü yönündedir (41).

### 2.1.3. Klinik görünüm

OSB'nin temel klinik özellikleri sosyal-iletişimsel alanda kısıtlılık ve sapmalarla birlikte tekrarlayıcı, törensel davranışlar ve ilgiler ile karakterizedir. OSB sıklıkla iki-üç yaş civarında fark edilmektedir. OSB belirtilerinin başlangıcı olguların %70'inde bebeklik döneminde görülmeye başlarken; olguların yaklaşık %30'u 'gerileyici' başlangıca sahiptir. Bu çocuklar normal bir gelişim göstermekteyken 18-24 ay civarında kazanılmış becerilerde gerileme olmakta ve OSB belirtileri başlamaktadır (42).

#### 2.1.3.1. Sosyal-İletişimsel Yetersizlik

OSB'de sosyal-iletişimsel alanda hastalığın şiddetine de bağlı olarak kendini gösteren çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Bu kısıtlılıklar her yaş dilimine göre de değişiklik arz etmektedir. Bu nedenle hastalığa özgü temel belirtiler yaş dilimine göre ele alınacaktır.

*0-1 yaş:* Normal gelişim gösteren bebekler 1-2 aylıkken göz teması kurar, hoşnutluk sesleri çıkarır ve sosyal gülümseme başlar. 3-6 aylıkken karşılıklı etkileşime girer, ismi söylenince tepki verir, gıgılda ve ses oyunu başlar. 6-9 aylıkken 'Ce-e' oyunlarından zevk alır, ismi söylenince bakar, agulama ve hece

çıkarma gelişir ve bu aylardan sonra yabancı ve ayrılık kaygısı başlar. 9-12 aylıkken ortak dikkat, taklide dayalı öğrenme gelişmeye başlar ve ilk anlamlı kelimeler bu aylardan sonra kullanılır.

OSB'li çocuklar bu dönemde tipik olarak tutulmaya veya kucaklanmaya tepki vermezler ve kucağa alınmak için herhangi bir girişimde bulunmazlar. Sıklıkla zor yatırılırlar, tipik olarak yalnız bırakıldıklarında daha çabuk sakinleşirler. Göz teması başlatmada yetersiz olabilirler, göz temasından kaçınabilirler veya boşluğa bakabilirler. Gülümseme kısıtlı ve azdır. İsmi çağrıldığında çoğunlukla yanıt vermez. Bir yaşına doğru beklenen anlamlı kelime çoğunlukla bu çocuklarda görülmez ve çoğunlukla anlamsız ses çıkarmaları olur. Uyku bozuklukları ve duyuşsal durumlar ilk yılda fark edilebilir (43).

*1-2 yaş:* Yaşlıları ile paralel oyun oynama bu yaşlarda gelişir. İsteklerini işaret ederek ister, basit yönergeleri yerine getirebilir. Yaklaşık 10-20 kelimedenden oluşan kelime dağarcığı vardır.

OSB'li çocuklarda bu dönemde de göz temasında yetersizlik daha belirginleşir ve insan yüzünden ziyade nesnelere bakarlar. Sosyal gülümseme yoktur veya çok azdır. Bye bye yapma ve ce'e yi taklit etme becerileri kısıtlıdır. Olumlu duygu paylaşımında kısıtlılık vardır ve etkileşime girilmeye çalışıldığında sıklıkla tepkisiz kalır. Sıklıkla yalnız ve oyuncaklarla atipik oynarlar. İsteklerini işaret ederek isteyemezler, sıklıkla ağlayarak ifade ederler. Dil becerileri çoğunlukla geridir ve yaşlılarına göre basit yönergeleri anlamada yetersizdirler.

Bu bulgulara rağmen OSB'li çocuklara sıklıkla ikinci yıldan sonra dil gelişim gecikmesi belirgin olduğu zaman tıbbi açıdan fark edilip tanı konabilmektedir (43).

*2-3 yaş:* Bu dönemde yaşlıları ile karşılıklı oyunlar oynama ve senaryolu, hayali oyunlar oynama gelişir. 2-3 kelimelik cümleler kurmaya başlar. Kelime dağarcığı bu dönemde yaklaşık 200'e ulaşır.

Klinisyene sıklıkla konuşma gecikmesi nedeniyle bu yaşlarda başvurulur. Hem diadik ilişkiler ( göz teması, kucağa alınma) hem de triadik ilişkilerde (ortak dikkat) sorun vardır.

Bu dönemde kısıtlı yüz ifadesi, sosyal gülümsemenin olmaması, boş gülme, isme bakmama, çevreden izole görünme, yetişkinlerin ilgisini çekmeye karşı isteksizlik belirtileri bulunmaktadır. Göz temasında kısıtlılık ve nesnelere doğrudan bakmak yerine çevresel (periferik) bakma görülebilir. Yaşlılarıyla oynamaya karşıda çoğunlukla isteksiz ve ilgisizdir. Yaşından beklenen senaryolu ve hayali oyun oynama becerisinde de yetersizlikler söz konusudur. Bu yaştaki çocuktan beklene cümle kurma, yönergeleri anlama ve yaşına uygun kelime dağarcığına sahip olma bu çocuklarda henüz gelişmemiştir (43).

*Okul öncesi dönem:* Sosyal iletişimdeki bozulmalar bu dönemde daha da belirginleşir. Yaşlıları ile ilişki başlatma ve sürdürmede yetersizlik, kısıtlı jest mimikler, başkaları ile etkileşime girmede isteksizlik belirginleşmiştir. Normal gelişim gösteren çocuklarda bu yaşlarda empati becerisi yetişkin düzeyine yaklaşmaktayken, OSB' çocuklarda empati kurma becerisi yoktur. OSB'li çocukların yarısından fazlasında dil gelişimi olmamıştır. Dil gelişimi olanlarda

ise daha kısa cümleler, ekolali (söyleneni tekrarlama), monoton ses tonu, neolijizm (kelime uydurma) göze çarpar. Okul öncesi dönemde normal gelişen yaşlıları zengin hayali oyunlar oynar, çeşitli yetişkin rollerini (evcilik, doktorculuk, öğretmencilik) kurarken, bu çocukların henüz basit taklide dayalı becerilerinde bile kısıtlılıklar görülmektedir. Yabancı bir ortamda tanımadığı kişiler ile yalnız kaldıklarında ayrılık kaygısı göstermeyebilirler.

Okul çağı öncesindeki çocuklarda, başkalarının ya da kendisinin düşüncelerini, inançlarını ve duygularını anlayabilme yetisinin (zihin kuramı) gelişmiş olması beklenir. OSB'li çocuklarda zihin kuramının gelişimindeki yetersizlikler nedeni ile başkalarının ses tonundan ve yüz ifadesinden duygularını, imalarını anlamada kısıtlılıklar görülebilir (43).

### *2.3.1.2. Tekrarlayıcı İlgiler ve Davranışlar*

*0-1 yaş:* Bu dönemde stereotipik davranışlar henüz görülmeye başlamamakla birlikte nadirde olsa el çırpma ve sallanma davranışları görülebilir (43).

*1-2 yaş:* Bu dönemde çoğunlukla yürüme başlar. İnce-kaba motor becerilerinde zayıflık, parmak ucunda yürüme, garip el hareketleri görülebilir. Belli objelerle tekrarlayıcı oyun oynama, bazı objelere veya parçalarına aşırı ilgi duyma gözlenebilir (43).

*2-3 yaş:* Stereotipik davranışlar bu dönemde yoğun olarak artmaktadır. Parmak ucunda yürüme, el çırpma, kol çırpma, dönme, sallanma en sık görülen motor stereotiplerdir. Belirli oyuncaklarla aynı şekilde ve tekrar tekrar oynama,

oyuncakların ve eşyaların bir bölümüyle aşırı uğraşma (örn: oyuncak arabanın sadece tekerleğiyle oynama) sıklıkla görülür. Oyuncak ve nesnelere amaçsız, yaratıcılıktan uzak bir şekilde kendi başlarına oynarlar. Mekanik hareketlere (örn. oyuncakların dönen parçaları, açılır-kapanır kapılar, elektrikli vantilatör ve dönen nesnelere) aşırı ilgi duyabilirler (43).

*Okul öncesi dönem:* Önceki dönemlere ek olarak bu dönemde oyuncakları renk, boy, büyüklüğüne göre dizme, törensel davranışlarda artış olabilmektedir. Hep aynı kıyafeti tercih etme, aynı tarz ve kıvamdaki yemekleri tercih etme, aynı yoldan yürüme, belirli nesnelere koklama ve dokunma gibi davranışlarda görülebilmektedir (43).

#### 2.1.4. Tanı yöntemleri

OSB tanısına yönelik herhangi bir tıbbi belirleyici yoktur. OSB’de tanı ayrıntılı psikiyatrik inceleme, ebeveynlerden gelişimsel öykü ve belirtilerle ilgili alınan bilgiler DSM5 tanı kriterlerini karşılaması halinde konur.

OSB tanısını koymada yardımcı araç olarak Otizm Tanı Görüşmesi-Gözden Geçirilmiş (Autism Diagnostic Interview-R, ADI-R), Otizm Tanı Gözlem Ölçeği (Autism Diagnostic Observation Scale, ADOS), Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Otizm Davranış Listesi (Autism Behavioral Checklist, ABC), Küçük Çocuklarda Otizm Listesi (Checklist for Autism in Toddlers, CHAT) kullanılmaktadır.

### 2.1.5. Tedavi

OSB'nin temel belirtilerini iyileştirebilen kanıtlanmış herhangi bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Ancak bozukluğun temel belirtilerini ve eşlik eden klinik sorunları hafifletmek amacıyla eğitsel ve farmakolojik tedavi yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Eğitsel tedavi yaklaşımlarla temel amaç sosyal iletişimsel alandaki kısıtlılıklarını gidermek, istenmeyen davranışları azalmak ve yeni beceriler kazandırmak hedeflenmektedir. Eğitsel programların uyumsuz davranışların azaltıldığı, dil ve bilişsel alanlarda kazanımlar sağlandığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (44, 45). Bu alanda etkinliği kanıtlanmış eğitsel yöntem davranışçı modellerdir.

OSB'de farmakolojik tedaviler sıklıkla eşlik eden hiperaktivite, dikkat eksikliği, irritabilite, öfke atakları, saldırganlık, kendine zarar verici davranışlar, uykusuzluk, obsesif-kompulsif davranışlar ve stereotipik davranışları azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. En sık antipsikotikler, antidepresanlar ve psikostimülanlar tercih edilmektedir.

Atipik antipsikotik ilaçların kullanımının daha az ekstrapiramidal yan etki riski taşıması nedeniyle daha sık tercih edilmektedir. Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin, Ketiyapin, Paliperidon, Klozapin ve Ziprasidon sıklıkla tercih edilen atipik antipsikotiklerdir. Antipsikotik ilaç tedavisinin uygulaması irritabilite, saldırganlık, öfke atakları, kendine zarar verici davranışlar, hiperaktivite ve stereotipik davranışları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (46-49).

## 2.2. ETİYOLOJİ

Otizm ilk tanımlandığı dönemde yetersiz ebeveynliğe bir tepki olarak ortaya çıktığı iddia edilmiştir. 1960'ların son dönemlerinde otizmin biyolojik temeli daha fazla kabul görmeye başlamış, tıbbi bir hastalık veya obstetrik sorunlardan kaynaklanan beyin hasarı sonucu geliştiği düşünülmüştür. Ancak son 20 yıldır, genetik faktörlerin yanı sıra karmaşık biyolojik işlev bozukluklarının etkileri daha fazla önem kazanmaya başlamıştır

### 2.2.1. Genetik etmenler

OSB multifaktöriyel genetik bir bozukluktur. OSB'li olguların yaklaşık 15-25'inde genetik bir sebep saptanabilmektedir (50). Tek yumurta ikizleri için eş hastalanma oranı %60-%92 olarak bildirilmektedir (51-53). Çift yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı ise %1-30 olarak bildirilmektedir (52, 54-56). İkiz çalışmaları sonucunda OSB'nin kalıtılabilirliğinin %90 olduğu tahmin edilmektedir (57). Ailede OSB'li bir çocuk olduğunda diğer kardeşlerde görülme oranı %5-10'a yükselirken, iki veya daha fazla OSB'li çocukları bulunan aileler için ise bu oran %35'e ulaşmaktadır (58-60).

OSB, tek gen bozuklukları ile birliktelik göstermektedir. OSB ile en sık birliktelik gösteren tek gen bozuklukları Tuberoz Skleroz (TSC1/TSC2; %1) ve Frajil X Sendromudur (%3-5) (61). Konvansiyonel kromozom analizlerinde inversiyon, delesyon, translokasyon ve duplikasyon gibi yapısal kromozom anomalileri OSB'li olguların %3-12'sinde gösterilmiştir (62-66). OSB'de en sık gözlenen kromozomal düzensizlik, maternal kalıtılan 15q11-q13 duplikasyonudur



(55, 67). Bunu kromozom 2q37 ve 7q31'in delesyonları ve 22q13'ün delesyon ve duplikasyonları izlemektedir (61, 68-70). De novo kopya sayısı değişikliklerinin de (Copy Number Variations, CNV) OSB'li olguların %7-28'inde etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (71-73). Bağlantı analizi çalışmalarında ise OSB ile en çok 2q, 3p, 3q, 7q, 11p, 16p, 17q, 19p ve Xq gibi kromozomal bölgeler ilişkilendirilmiştir (74-78).

### 2.2.2. Çevresel faktörler

OSB ile ilişkili çevresel faktörler arasında toksinler (evre kirliliğine yol açan maddeler, böcek ilaçları, aşılardaki thimerosal, kurşun), virüsler (kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşısı; influenza, kızamıkçık ve sitomegalo virüs enfeksiyonlarına prenatal maruziyet) prematüre doğum suçlanmıştır (79, 80). Ancak son dönemde yapılan çalışmalarla kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşılarının OSB'ye neden olmadığı gösterilmiştir (81, 82).

Gebelik sırasında kullanılan talidomid ve antikonvülzanların OSB riskinde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (83-85). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde OSB ilişkisine dair en güçlü kanıtların elde edildiği faktörler arasında ileri anne ve baba yaşı, maternal gestasyonel kanama, gestasyonel diyabet, maternal prenatal ilaç kullanımı (zellikle psikoaktif ilaçlar) ve anne göçü ile doğumun yurtdışında yapılması yer almaktadır (86). Yardımcı reme teknikleri ve terbutalin gibi tokolitik ajanlar da OSB ile ilişkili bulunmaktadır (87, 88).

### 2.2.3. İmmünolojik faktörler

İmmünolojik mekanizmaların nöron hücre göçü, aksonal gelişim ve sinaps oluşumunda rol alması nedeniyle, beyinde immün-aracılı inflamatuvar bir sürecin olabileceği ileri sürülmektedir (89). Sistemik olarak verilen sitokinlerin, hipotalamus, hipokampus ve nükleus akkumbenste noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik aktivitede artışa neden olabileceği, sinaptik plastisiteyi değiştirerek bellek ve öğrenme süreçlerini etkileyebileceği bildirilmektedir (90).

OSB’li çocukların %15-60’ında anormal immün bulguların olduğu saptanmıştır (91). Yapılan çalışmalarda OSB’de CD4 lenfosit sayısında azalma; T helper hücre tip 1 (Th1)/ T helper hücre tip 2 (Th2) dengesinin Th2 yönünde değişmesi ve hücre-aracılı immünitede rol oynayan Th1 yanıtında bozulma; Natural Killer fonksiyonlarında azalma ve azalmış IgA düzeyi tespit edilmiştir (92, 93).

TNF-alfa düzeylerinin OSB’de inflamatuvar hasarın göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (94). Ancak OSB’de serum TNF-alfa düzeylerinde değişikliğin saptanmadığı çalışma da bulunmaktadır (95). Farklı bir çalışmada da serum IL-12 ve IFN-gama düzeylerinde artış, serum IFN-alfa, IL-6, TNF-alfa düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır (96)

OSB’li olguların serumlarında miyelin bazal protein, nöron akson filament protein, glial fibriller asidik protein karşı oto antikolar olduğu bulunmuştur (97).

#### 2.2.4. Nöroanatomik faktörler

OSB'li çocuklarda erişkinlerde beyin hacminde artış saptanmıştır (98). Yaşamın ilk 2 yılında baş çevresindeki atipik büyüme eğrisi OSB'de fenotipik bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (98). Nöropatolojik çalışmalarda beyin korteksi, hipokampus, amigdala, mamiller cisimcik, mediyal septal çekirdek ve anterior singulatta gelişimsel anormallikler bildirilmiştir (99). Bu bölgelerde birim başına düşen hücre sayısının arttığı, hücrelerin daha küçük olduğu ve dentritik dallanmaların azaldığı görülmüştür (100). Birçok çalışmada OSB'li olgularda limbik sistem hücrelerinin boyut olarak azaldığı, ancak hücre yoğunluğunun arttığı belirlenmiştir (98, 101).

Serebellumda, özellikle serebellumun posteriyor, inferiyor bölümlerinde ve posterolateral neoserebellumda olmak üzere, purkinje hücrelerinde kayıp belirlenmiştir (102-104). Serebellumda Purkinje hücre sayısındaki azalma hem çocuk hemde erişkin olgularda saptanmıştır (105). Ayrıca serebellumun VI-VII verman lobüllerinde hacim azalması bildirilmiştir (106).

OSB'li olguların bazılarında anormal nörogenez göstergesi olan subepandimal hücre tabakasında incelme ve subepandimal nodüler displazi saptanmıştır (107). Neokorteksin en önemli işlevsel alt birimi minikolonlardır. OSB'de minikolonların sayısında artma, boyutları küçülme ve yoğunluğu azalma saptanmıştır. Minikolonların boyutundaki bu değişikliklerin bilgi işleme ve organizasyonunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür (103, 104).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yapılan bir çalışmada, en fazla oksipital, temporal ve pariyetal loblarda olmak üzere tüm beynin toplam

boyutunda artma, sağ anterior singulat girus boyutunda azalma, kaudat nukleus hacminde artma, korpus kallosumun ön, gövde ve arka bölgelerinde ise azalma gösterilmiştir (99). Fonksiyonel MRG ile yapılan bir çalışmada yüzü algılama görevleri sırasında sağlıklı kontrollere göre fuziform girusta daha az aktivasyon olduğu gösterilmiş, bu bulgunun da OSB'nin sosyal alandaki bozukluklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca sosyal ve duygusal yargı ile ilgili görevler sırasında amigdala aktivasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (108).

#### 2.2.5. Nörofizyolojik faktörler

OSB'li çocuklarda EEG (Elektroensefalografi) bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Epileptik bozukluklar her yaşta başlayabilmekle birlikte erken çocukluk ve ergenlik döneminde en yüksek düzeylerde izlenir. Normal gelişim gösteren çocuk ve ergenlerde epilepsi sıklığı %0.5 iken OSB'de epileptik sıklığı %4-32 oranında bildirilmiş olup; bu oran normal popülasyona göre oldukça yüksektir (40, 109, 110).

OSB ve epilepsinin eşlik ettiği sendromlarda 15q11-13 kromozom bölgesinde duplikasyon ve inversiyonlara rastlanmaktadır (111). Bununla birlikte OSB vakaların büyük bir kısmında saptanabilir bir neden bulunamamaktadır.

Zeka geriliği olan bireylerde EEG bozukluklarına rastlanma oranı yüksektir. Kognitif bozukluğun derecesi de epilepsi için bir risk faktörüdür. Bir meta-analizde epilepsi yaygınlığı zeka geriliği olan OSB'li olgularda %21.5 iken zeka geriliği olmayan OSB'li olgularda %8 olarak bulunmuştur (112). EEG bozuklukları ve epilepsinin OSB'ye eşlik eden ayrı bozukluklar olmaktan ziyade

otizme yol açan beyin işlev bozukluğunun bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (111, 113).

#### 2.2.6. Nörotransmitter sistemleri ile ilgili faktörler

OSB patofizyolojisine yönelik araştırmalarda birçok nörotransmitter sisteminin gelişiminde bozulmaya ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. OSB patogenezi ile en çok ilişkilendirilen nörotransmitter sistemleri GABA<sub>A</sub>erjik, glutamaterjik ve serotoninerjik sistemlerdir (56).

GABA erken gelişimsel dönemlerde hücre göçünün düzenlenmesi, nöronal farklılaşma ve olgunlaşma aşamalarında anahtar role sahiptir (114). Postmortem çalışmalarda OSB'li olguların çeşitli beyin bölgelerinde GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptör alt ünitelerinde saptanan anlamlı azalma OSB'de GABA<sub>A</sub>erjik transmisyonunda azalma olduğunu göstermektedir (115, 116). GABA<sub>A</sub>erjik transmisyondaki azalmanın aynı zamanda GABA<sub>A</sub> reseptör alt ünitelerinin bazıları (GABRB3, GABRA5 ve GABRG3) kodlayan genlerin bulunduğu kromozom 15q11-q13'deki delesyonel mutasyonlardan da kaynaklanabileceği ve bu mutasyonların OSB için risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir (117).

Beyin dokusunun postmortem incelendiği bir çalışmada, 7 OSB'li olgunun anterior singulat korteksinde glutamat ve glutamin düzeylerinde artış saptanmıştır (118). OSB'li olgularda daha yaygın olduğu bilinen epileptik nöbetler de glutamaterjik aktivite artışına bağlanmaktadır (119, 120).

OSB'li olguların kan serotonin düzeyinde artış ve beyin serotonin düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır (121). Beyinde serotoninin azaldığına dair

bulgulardan biri de triptofan azaltma (düşük triptofan diyeti ile) deneyleri birçok tekrarlayıcı davranışta (dönme, adımlama, kendine çarpma ve vurma gibi) alevlenmenin gözlenmiş olmasıdır (122). Çeşitli PET ve SPECT çalışmalarında OSB'li olguların çeşitli beyin bölgelerinde (frontal korteks, singulat korteks, talamus vb.) serotonin taşıyıcı bağlanmasının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (123, 124).

#### 2.2.7. Oksidatif stres

OSB'li olguların beyinlerinde tanımlanan nöroanatomik değişikliklerin nedenlerinden birinin de oksidatif stres olabileceği düşünülmektedir. Serbest oksijen radikalleri bir hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında genellikle hücre ölümüyle sonuçlanan oksidatif stres meydana gelir.

Çocuklarda çevresel toksinlerin eliminasyonu ve detoksifikasyonu için gerekli antioksidan olan glutatyon düzeylerinin doğal olarak daha düşük olması nedeniyle oksidatif strese yatkınlık daha fazladır (125). OSB'li çocuklarda lipid peroksidasyon ürünü olan plazma malon dialdehit düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (125).

OSB'de antioksidan enzim aktivitelerinde de değişiklik olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubuna göre OSB'li olgularda plazma ve eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesinde ve eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (126, 127).

OSB'li çocuklarda, major antioksidan proteinler olan transferin ve seruloplazmin serum düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Transferrin ve

seruloplazmin düzeylerindeki değişikliklerin demir ve bakır metabolizmasında bozulmalara yol açarak OSB etiyojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (128).

#### 2.2.8. Nörotrofik faktörler

Nörotrofik faktörler (NF) periferik ve SSS'nin gelişiminde önemli rol oynar. Bir nöronun sağkalımının devam etmesi için o nöronun uyarın alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesi gerekmektedir. Aktif nöronlarda işlevselliklerine paralel olarak NF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir. Uyarın almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda ise NF'ler azaltmakta ve sonuç olarak nöronlar apoptoza uğramaktadır. NF'ler, nöronların büyümesi, yenilenmesi, çoğalması ve nöron sağkalımı, aksonal büyüme, dentritik dallanma, sinaps oluşumu ve nöronal plastisitede önemli görevler almaktadır (129, 130). NF'lerin eksikliği, nöron veya nöron grubunun apoptozisi ile sonuçlanmaktadır.

NF'ler nörogenez, nöron göçü, nöron farklılaşması, nöron büyümesi, sinaptogenez, miyelin oluşumu, sinaptik budanma ve apoptozis gibi SSS'nin gelişim basamaklarında da önemli rol oynar. NF'lerde gelişimin erken evrelerinde herhangi bir nedenle patolojik bir değişiklik olması nöron gelişimi, nöron migrasyonu, nöron farklılaşması ve sinaptogenezde bozulmalara neden olabilmektedir. Böylece SSS'de anormal nöronal bağlantılar kurulmasına ve işleyişin bozulmasına sebep olabilmektedir. Gelişimin erken dönemlerinde NF'lerdeki patolojik değişiklik muhtemelen birçok gen ve çevresel faktörlerin

etkileşimi sonucu ortaya çıkarak nörogelişimsel bozuklukların gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (131).

En önemli NF'ler; BDNF, NGF (Nerve Growth Factor), NT-3, NT-4, NT-5'dir (132). NF'ler yüksek bağlanma gösterdikleri Trk (tirozinkinaz reseptör) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri p75NTR (pan-nörotrofik reseptör) üzerinden etki gösterirler. P75NTR, Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF TrkA reseptörüne bağlanırken, BDNF ve NT-4/5 TrkB reseptörüne, NT-3 ise TrkC reseptörüne bağlanır (133).

#### *2.2.8.1. OSB etiolojisinde BDNF*

BDNF beyinde en fazla bulunan ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenen nörotrofik faktördür. Yoğun olarak hipokampus ve serebral kortekste bulunmakla birlikte, serebellum, amigdala, hipotalamik çekirdekler ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde de bulunmaktadır (134, 135). Ayrıca BDNF'nin, SSS dışında vasküler endotel hücreleri, lenfosit, trombosit, lökosit, monosit, T ve B hücrelerinden de sentezlendiği belirlenmiştir (136, 137).

SSS'deki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (138). Dolaşımdaki BDNF'nin çoğunlukla trombositlerde depo edildiği ve buna bağlı olarak serum BDNF düzeyinin plazmadaki düzeyinden 100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (139, 140). Serumda ölçülen BDNF'nin büyük bir kısmı trombositlerden kaynaklanmaktadır. Ancak BDNF trombositler tarafından sentezlenmeyip dışsal kaynaklardan sekrete edilen BDNF trombositler tarafından alınarak depo



edilmektedir (141). Dışsal kaynaklı BDNF'nin önemli bir kısmı SSS'den köken aldığı varsayılmaktadır (138, 142). Bazı kaynaklarca trombositten fakir plazmanın trombositlerde depolanan BDNF'den daha az etkilenecek santral ve periferik BDNF değişimlerini daha duyarlı ve güvenilir yansıttığını öne sürmektedir (139, 143).

BDNF TrkB reseptörüne yüksek affinite, p75NTR reseptörüne ise düşük affinite göstermektedir (144). BDNF TrkB'ye bağlandığında öncelikle reseptör dimerize olur. Daha sonra sitoplazmik bölgedeki tirozinin fosforillenmesi ile nöronal farklılaşma ve sağkalımı ile sinaptik plastisitede önemli rol oynayan MAPK/ERK, fosfotidil inozitol 3 kinaz (PI3K)/AKT ve fosfolipaz C gama (PLC $\gamma$ ) hücre içi sinyal yolları aktifleşir (145). MAPK'nin aktive olması proapoptotik protein olan BAD (Bcl-2 associated death promotor protein) üretiminin durmasına ve antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artmasına neden olarak apoptozu inhibe etmektedir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında CREB (c-AMP response element binding protein) önemli role sahiptir. CREB nöronal farklılaşma, nöron sağkalımı ve sinaptik plastisite ile ilişkili genleri düzenleyen transkripsiyon faktörüdür. CREB fosforillendiğinde aktifleşir ve uyarılara karşı cevap oluşturur (146). Ayrıca CREB Bcl-2 seviyesini de arttırarak apoptozisin önlenmesine destek olur(146).

BDNF nörogenez, nöron migrasyonu, nöronların büyümesi ve sağkalımı, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi ve nöroplastisite gibi pek çok aşamada fonksiyon göstermektedir (147). BDNF'nin LTP (Long Term Potentiation) ve öğrenmeye bağlı sinaptik plastisitede önemli rol oynadığı

gösterilmiştir (144). Bununla birlikte nöron aktivitesinin de BDNF'nin transkripsiyon, translasyon ve salınımını kontrol ettiği bildirilmiştir (146).

Prelinik çalışmalarda BDNF'nin kolinerjik, serotoninerjik ve dopaminerjik nöronların gelişim ve sağkalımını desteklediği gösterilmiştir (148-150). Ayrıca mezensefalik dopaminerjik nöron kültüründe hücrelerin spontan ölümünü engellediği ve nörotoksik etkilerden koruduğu, nigral, striatal dopaminerjik nöronları ve serotoninerjik nöronları nörotoksiteden koruduğu gösterilmiştir (150-154). BDNF yüksek bilişsel fonksiyonların gerçekleştiği hipokampus, korteks ve bazal ön beyinde de aktif rol oynamaktadır (155).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, ratlara haloperidol ve risperidon verildikten sonra hipotalamus, striatum, hipokampus frontal ve oksipital korteksteki BDNF düzeyindeki değişiklikler araştırılmıştır. Hipotalamus ve striatumda tedavi ile BDNF düzeyinde değişiklik olmazken, yüksek doz risperidon (2,30 mg/100 mg yiyecek/ gün) verilen ratlarda hipokampus frontal ve oksipital kortekste BDNF düzeyinin azaldığı, ancak düşük doz risperidon (1,15 mg/100 mg yiyecek/ gün) verilen ratlarda herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (156).

Birçok çalışmada OSB ile BDNF geni arasındaki ilişki incelenmiştir. OSB'li olgularda artmış BDNF ekspresyonu tespit edilmiştir (157). Başka bir çalışmada OSB patogeneğinde BDNF gen mutasyonunun olası rolü ortaya konmuştur (158). BDNF kan düzeyi yüksek saptanan OSB'li olgularda yapılan bir çalışmada, BDNF gen varyasyonlarının OSB oluşunda belirgin bir risk

oluşturmadığı ancak Trk tip 2 reseptörünün OSB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (159).

OSB'li çocuklarda serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) NF düzeylerinde farklılık olup olmadığı da birçok çalışmada araştırılmıştır. OSB'li çocuklar ve OSB'nin eşlik etmediği zeka geriliği (ZG) olan çocuklar ile yapılan bir çalışmada NF'lerin neonatal kan düzeyleri araştırılmış, kontrol grubuna göre her iki grupta da BDNF ve nörotrofin 4/5'in neonatal kan düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, NGF ve NT-3 düzeyi normal saptanmıştır (18). OSB'li grupta, bebekliğin ilk günlerinde alınmış kanda belirli NF'lerin aşırı düzeyde eksprese edildiğini göstermesi bakımından önemlidir. Ancak bu NF'lerin prenatal yaşamda da yüksek olup olmadığı ya da postnatal dönemde ne kadar süre yüksek seyrettiği aydınlatılamamıştır. Yine OSB'li çocuklar ve OSB'nin eşlik etmediği MR'si olan çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da serum BDNF (TrkB) ve NT-4 (TrkB) düzeyinin yüksek olduğu ancak NGF (TrkA) ve NT-3 (TrkC) düzeylerinde fark olmadığı gösterilmiştir (18, 160). Bu çalışmalardan yola çıkarak, bebeklik döneminde OSB ve MR'si olan olgularda TrkB reseptörünün aşırı eksprese edildiği veya salındığı öne sürülmüştür (161). OSB'li bebeklerde gözlenen geçici beyin büyümesinin bu dönemde yüksek düzeyde eksprese edilen BDNF ve NT-4 aktivitesi sonucu artmış dentritik büyüme ve dallanmaya bağlı olabileceği iddia edilmektedir (161-164).

BDNF transkripsiyonundaki rolü nedeniyle BDNF ekspresyonu ve/veya salınımindaki bu artışın, Metil-CpG-bağlayıcı protein 2 (MeCP2) geni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (165). MeCP2 geni transkripsiyonel reseptör gibi

işlev gören bir proteini kodlar. MeCP2 genindeki mutasyon Rett Sendromundan sorumludur. MeCP2 seçici olarak BDNF promotor III' e bağlanarak BDNF geninin ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur (166). Xq28 lokusunda yerleşim gösteren MeCP2 gen mutasyonlarının, kortekste BDNF ekspresyonunu ve dentritik büyüme ve dallanmayı etkileyerek OSB için risk faktörü oluşturabileceği ileri sürülmektedir. OSB'li bireylerde MeCP2 gen mutasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, 2 kız olguda de novo gen mutasyonu saptanmıştır (167).

OSB olan çocuklarda BDNF düzeyinde artışla birlikte serumlarında BDNF'ye karşı oto antikorların varlığı gösterilmiştir (168). BDNF ve NT-4 düzeylerindeki artışın Purkinje hücre sayısında azalmayla sonuçlandığı bildirilmiştir (169).

OSB' de saptanan BDNF düzeyindeki değişimlerin, OSB için biyolojik bir belirteç olup olamayacağının araştırıldığı bir çalışmada; gebeliğin ortalarında ve erken bebeklik döneminde alınan kan örneklerinde BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak OSB'li grup ile sağlıklı kontrol ve ZG olan grup arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada BDNF kan düzeyinin OSB'de belirteç olarak kullanılamayacağı vurgulanmıştır (170).

OSB'de serum BDNF düzeylerinin yaşa bağlı değişimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubunda BDNF düzeyinin yaşamın ilk birkaç yılında hızla artıp erişkin düzeye ulaştıktan sonra bir miktar düştüğü gösterilmiştir. Buna karşın OSB'li grupta ise 0-9 yaş arasında BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrole göre daha düşük olduğu ve erişkin düzeye daha geç ulaştığı tespit edilmiştir (171).

Çocukluk çağında geçirilen SSS enfeksiyonları sırasında BDNF'nin SSS fonksiyonlarını etkilediği ortaya konulmuştur. Pediatrik hastalarda SSS enfeksiyonlarının (menenjit, ensefalit, ensefalopati olgular) değerlendirildiği bir çalışmada, bakteriyel menenjitli hastaların serebrospinal sıvılarında BDNF düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek saptanırken, serum BDNF düzeyi SSS enfeksiyonlarının tüm alt gruplarında yüksek olarak saptanmıştır (172).

OSB olan bireylerde NF düzeylerindeki değişikliklerinin OSB gelişiminde birincil faktör mü, yoksa kortikal değişikliklere karşı tepki olarak mı ortaya çıktığı henüz aydınlatılamamıştır (173).

#### 2.2.8.2. OSB etiyolojisinde NT-3

NT-3 nörotrofin ailesinin bir üyesidir. NT-3, SSS'de başlıca serebellum, serebral korteks ve hipokampustan eksprese olmaktadır (174). NT-3 etkisini yüksek affinite ile bağlandığı TrkC reseptörü aracılığı ile gösterir ve nöronların çoğalması, maturasyonu, farklılaşması, sağkalımı ve nöroplastisitede görev alır (175, 176). NT-3 düşük affinite gösterdiği TrkA ve TrkB reseptörlerine de bağlanarak nöronların sağkalımına destek olur (176). Ayrıca NT-3'ün embriyonik dönemde sempatik nöronların sağkalımında da rol almaktadır (175). Ancak NT-3, SSS'nin gelişimi aşamasında nöron maturasyonu ve sağkalımını desteklerken patolojik koşullarda hücre ölümünü artırabilmektedir (177).

NT-3'ün kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçtiği, serum seviyesi ile beyindeki seviyesi arasında yüksek korelasyon olduğu ve serumda tespit edilen seviye değişikliklerin beyindeki değişiklikleri yansıttığı gösterilmiştir (142).

OSB'li olgularda yapılan birçok çalışmada serum NT-3 düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (21, 22). OSB'li çocuklarda tespit edilen düşük NT-3 seviyelerinin nörotrofin genlerindeki değişmiş ekspresyonu yansıttığı öne sürülmüştür (178). OSB'li çocuklar, OSB'nin eşlik etmediği MR'si olan çocuklar ve sağlıklı kontrol grubundan neonatal dönemde alınan kanlarla yapılan bir çalışmada ise, NT-3 düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (18). OSB'li çocukların serumunda BDNF, NGF, NT-3, NT4/5 düzeyinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise kontrol grubu ile OSB'li grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (179). Çalışmalar arasındaki bu farkın kullanılan yöntemden (ELISA, recycling immunoaffinity chromatography vb.) kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (22).

NT-3 özellikle serebellar Purkinje hücreleri ve inferior olive çekirdek hücrelerinin gelişim, migrasyonu, dentritik dallanmasında ve hipokampal glutamaterjik nöronların maturasyonunda önemli rol oynamaktadır (180-182). Ayrıca NT-3'ün hipokampusta bazal sinyal iletimini ve LTP'yi modüle ettiği bildirilmiştir (183). NT-3 ekspresyonundaki azalma hipokampal nöronların yapısını ve fonksiyonunu değiştirmektedir (184). NT-3 ekspresyonundaki azalmaya sekonder olarak glutamaterjik sinapslarda azalmaya yol açmakta ve bu durum gelişim aşamasındaki nöral devrelerin uyarımında azalmaya, sinaps yapı ve fonksiyonunda bozulmaya yol açarak nöron maturasyonu ve sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Doğal süreç içinde düşük aktivite gösteren nöron ve sinapslar ortadan kaldırılacağından dolayı bu mekanizmanın OSB gelişmesinde bir etken olabileceği öne sürülmüştür (21, 22, 185).

NT-3'ün ayrıca, bir grup nöronda BDNF kaybına sekonder geçici olarak artmış düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir (186). NT-3 infüzyonunun serebral kortekste BDNF mRNA ekspresyonunu arttırdığı ve BDNF benzeri etki ile TrkB'yi fosforlayarak aktivelediği bildirilmektedir (187, 188). OSB'de tespit edilen azalmış NT-3 düzeyinin, BDNF ekspresyonda da azalmaya yol açtığı ve böylece beyin gelişimini etkileyerek OSB gelişimine zemin hazırlayabileceği ileri sürülmüştür (22).

Kronik antipsikotik (haloperidol, risperidon, klozapin) kullanımı olan şizofrenili erkek olgular ile kontrol grubunun serum NT-3 düzeyleri açısından aralarındaki farkı araştıran bir çalışmada: antipsikotik kullanımı olan hastaların serum NT-3 düzeyi kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Ancak şizofrenili olgularda tespit edilen düşük serum NT-3 düzeyinin antipsikotik kullanımından mı, kronik hastalık sürecinden mi kaynaklandığı anlaşılamadığı ifade edilmiştir (189)

OSB'li çocuklarda yapılan postmortem çalışmalarda, özellikle serebellumda artmış NT-3 ekspresyonu tespit edilmiştir (20, 190). Serebellumda artmış NT-3 düzeyi ile serebellumda artmış oksidatif stresin birbiri ile yakından ilişkili olduğu ve serebellumda artmış oksidatif stresin NT-3 ekspresyonundaki artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (190). Ratlarda yapılan bir çalışmada ise artmış NT-3 ekspresyonu ile azalmış Purkinje hücre sayısı arasında ilişki saptanmıştır (191). OSB'li olgularda da azalmış Purkinje hücre sayısı bildirilmiştir (192). Artmış NT-3 ekspresyonunu sinaps yapı ve fonksiyonlarında

bozulmaya neden olduğu ve bu durumun OSB altında yatan patolojik bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (185, 193).

Bazı OSB'li vakalarda tespit edilen artmış serebellar hacmin, artmış NT-3 ekspresyonunun serebellumdaki granüler ve glial hücrelerin çoğalması ve sağkalımını desteklemesinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (190, 194).

### 2.2.8.3. OSB etyolojisinde S100B

S100B, astrositler tarafından sentez edilen intraselüler bir glikoproteindir. Asidik yapıda olup özellikle hücre içi kalsiyumu bağlar (3). Ayrıca çinko ve bakır bağlayıcı özelliği de vardır. Amonyum Sülfatta %100 çözünmeleri sebebiyle S-100 olarak adlandırılmıştır. S100 protein ailesinin şimdiye kadar 25 üyesi saptanmıştır. S100B beyinde en çok bulunan S100 proteini tipidir. S100B hücrelerde dimer şeklinde bulunur ve iki kalsiyum bağlama bölgesine sahiptir. Kalsiyum C terminal bölgesine yüksek afinite ile bağlanırken, N terminal bölgesine düşük afinite ile bağlanır (195).

S100B 21. kromozomun 22.3 lokusunda kodlanır. Bu nedenle Down sendromlu (DS) bireylerde S100B ekspresyonu artar (9). S100B Schwann hücreleri, mikroglia, kolinerjik nöronlar, kondrositler, melanositler, adipositler, myoepitelial hücreler, makrofajlar, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositlerde bulunur (196). Ancak en çok beyinde astrositlerden eksprese edilir. S100B dejenere olmuş astrositler tarafından salgınır (197). S100B salınımını risperidon, 5HT1A reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosforik asit



artırmaktadır (198-200). S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır.

*S-100 proteinlerinin hücre içi aktiviteleri:* S100B, sinyal transdüksiyonu, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve motilitesi, protein transkripsiyonu, kalsiyum hemostazı ve çeşitli hücre iskelet elemanlarının polimerizasyonu gibi birçok hücre içi aktivitede görev alır (195, 197, 201). S100B kinaz substratlarını ve tümör supresör protein olan P53'ü fosforilasyona uğratarak inhibe eder (197, 201). Ayrıca S100B, fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz gibi enzimlerin aktivitelerini düzenleyerek enerji metabolizmasında rol alır (202). S100B, sitozolik kalsiyumun tamponlanmasında görev aldığından dolayı yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde bozulmalar meydana gelir (203).

*S-100 proteinlerinin ekstraselüler aktiviteleri:* S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve nöroepitelyal destek hücreleri olan glialar ve nöronlar üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (204). S100B düşük (nanomolar) konsantrasyonda nöroprotektif, yüksek (mikromolar) konsantrasyonda ise nörotoksik etkisinin olduğu ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırarak apoptozu tetiklediği bildirilmiştir (205-207).

S100B nanomolar konsantrasyonda RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products, ileri glikolizasyon ürünleri reseptörü) ile etkileşime girdikten sonra hem Ras-MAP kinaz-NFκB yolu aracılığıyla NF-κB (Nükleer Faktör-κB)'nin nükleer translokasyonu ve antiapoptotik faktör olan Bcl-2'nin

salınımını artırarak hem de Cdc42/Rac1 yolunun aktivasyonu aracılığıyla nörotrofik etki göstermektedir (208, 209).

S100B, nanomolar konsantrasyonda nöron gelişimini ve nöronların sağkalımına destek olduğu, yeni doğmuş ratlarda travma sonrası motor nöron dejenerasyonunu önlediği gösterilmiştir (210, 211). Ayrıca S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev almaktadır (212). Ratlarda yapılan bir çalışmada S100B'nin hipokampus dentritlerinde yüksek konsantrasyonda olduğu ve nörofibriller ağların oluşması için özellikle yaşamın ilk bir yılında gerekli olduğu bildirilmiştir (213).

S100B mikromolar konsantrasyonlarında RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açtığı, bunun da sitokrom-C salınımına neden olarak cas-pas kaskadını aktiflediği ve apoptozis yoluyla nöronal ölümü gerçekleştirdiği gösterilmiştir (209). Diğer bir çalışmada ise, S100B L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini artırarak ve bir dizi apoptozis geninin (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) ekspresyonunu artırarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir (214, 215).

S100B serum düzeyinin yaş ve cinsiyete göre değişiminin araştırıldığı çalışmalarda, yaşamın ilk yılında ve 7-13 yaşlarında S100B'nin serum düzeyinin erişkinlere oranla daha yüksek olduğu ve yaşamın ilk iki dekadında azalarak erişkin dönemde sabit miktarda kaldığı gözlenmiştir. Ayrıca kız çocuklarında S100B'nin serum düzeyinin erkek çocuklara göre daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir. SSS'nin gelişim sürecinin halen devam ettiği yaşamın ilk yılında S100B'nin serumda yüksek düzeyde bulunması, SSS'nin matürasyonunda; 7-13

yaş arasındaki yükselmesinin ise nöron büyümesi, dentritik dallanma ve sinaptogeneizde önemli rol oynadığı fikrini vermektedir (216, 217).

S100 protein ailesinin birçok üyesinin ve/veya özel antikörlerinin birçok hastalığın tanı, takip ve evrelemesinde güvenilir bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Gastrik kanser, akciğer kanseri, özefajial squamoz hücreli karsinomunda S100A4; laringeal kanserde S100A2; hipoksik beyin hasarı, yeni ortaya çıkan melanom metastazı ve kardiyak arrestte S100B; akut miyokard infarktüsünde S100A1; amiyotrofik lateral sklerozda S100A6'nın hastalığın takibinde, astrositom ve glioblastomun sınıflandırılmasında güvenilir bir belirteçler olduğu savunulmuştur (218). Ayrıca S100B düzeyi ile tümör kütlesi ve tedavinin etkisini belirlenebilmektedir. S100B düzeyinin azalması tedaviye yanıt alındığını, S100B düzeyinin artması ise tümörün büyüdüğünü gösterir. S100B'nin serum düzeyi melanoma gibi kanserlerde tedavinin etkisinin belirlenmesinde kullanılabilir (219). S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir (218). S100B düzeyinin yükselmesi kan-beyin bariyerindeki bozulmayı yansıttığından primer ve metastatik beyin tümörlerinin erken evrede tespitinde belirteç olarak kullanılabilir (220).

Nörobilim çalışmaları yaygınlaştıkça S100B proteinin fizyolojik ve kognitif patolojiler ile ilgili güvenilir ve erken dönemde beliren bir 'marker' olduğu ortaya çıkmıştır (4). S100B düzeylerinin normal bulunması ise SSS'ye ait majör bir patolojiyi güvenilir bir şekilde elimine etmektedir (5, 6). S100B düzeyinin, psikiyatrik hastalıklar, travmatik beyin hasarları, serebrovasküler patolojiler ve nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir

(7-11). Serum ve BOS'taki S100B protein düzeylerinin otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklarda yüksek olduğu, glial hücre patolojisi ve devam eden nörolojik hasarını gösterdiği anlaşılmıştır (12).

Yeni doğanlarda yapılan çalışmalarda, serum, idrar veya BOS'ta ölçülen S100B düzeyinin asfiksili yeni doğanlarda beyin hasarının erken göstergesi olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (221-223). Preterm bebeklerde beyin kanaması; term bebeklerde ise hipoksik iskemik ensefalopati'nin (HİE) klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları oluşmadan önce 48-72 saat içinde S100B düzeyinin serumda arttığı tespit edilmiştir (224). Birkaç çalışmada HİE'li yeni doğanlarda idrar S100B düzeyinin ölçülmesinin tanı açısından yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur (225, 226). İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) olan gebelerde kord kanında S100B düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda, S100B düzeyi yüksek saptanmış ve yüksek S100B düzeyinin bozulmuş fetoplasental perfüzyona sekonder gelişen beyin hasarını gösterdiği öne sürülmüştür (227, 228).

Down sendromu (DS), Alzheimer hastalığı (AH) ve epilepsisi olan hastalarda S100B düzeyi yüksek saptanmıştır (9, 206, 229). S100B'nin kromozom 21q22.3'de bulunması ve astrosit kültürlerinde  $\beta$ -amiloidin S100B mRNA'sını ve S100B protein sentezini artırması nedeniyle S100B'nin AH ve DS ile ilişkili beyin hasarlarının patogenezinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (230).

Migren hastalarında yapılan bir çalışmada, atak sırasında serum S100B düzeyinin yükseldiği ve ağrısız dönemden 2-4 gün sonra en yüksek düzeye ulaştığı bulunmuştur. Migren patogenezinde anahtar rol oynayan inflamatuvar süreci S100B'nin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyerek başlatabileceği

ve nörotoksik etki yapabileceği düşünülmüş; migrenin tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür (231).

Major depresyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, depresyonun en biyolojik tipi olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde S100B düzeyi yüksek saptanırken, non-melankolik tipte normal serum S100B düzeyleri saptanmıştır (232). Başka bir çalışmada ise sağlıklı kişilere göre depresif hastaların BOS'unda S100B miktarlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir (233).

OSB'li çocuklarda S100B proteininin sağlıklı kontrollere göre anlamlı biçimde yüksek olduğu ve OSB belirti şiddeti ile arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmada S100B düzeyinin, otoimmünite ile ilişkisi araştırıldığından, antiribozomal P antikor düzeyi ile arasında bir korelasyonun mevcut olmadığı bulunmuştur. Ancak S100B düzeyinin OSB'li çocuklarda yüksek olduğu ilk kez gösterilmiştir. Bu sonuç, OSB'de altta yatan nöropatolojik bir sürecin varlığını göstermesi bakımından önemli bir bulgudur.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ**

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Mart 2014 - Mayıs 2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve yapılan değerlendirmede OSB olduğundan şüphelenilen tüm olgular daha kapsamlı olarak değerlendirmeye alınmış, iki ayrı çocuk psikiyatristi tarafından DSM 5 tanı ölçütleri esas alınarak klinik muayeneleri yapılmıştır. OSB tanısı konulan ve işleme kriterlerini sağlayan her iki cinsiyetten 0-6 yaş aralığında 52 çocuk bu çalışmaya hasta grubu olarak dahil edilmiştir. Kontrol grubu hastalarını da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı'nın Sağlam Çocuk Polikliniğine gelen OSB tanısı olmayan ve dışlama kriterlerine uygun benzer yaş ve cinsiyette 29 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın finansal kaynağını Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi sağlamıştır. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Etik kurul onay tarihi: 20.01.2014, etik kurul onay numarası: 25901600-713'tür.

#### **3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME/EDİLMEME ÖLÇÜTLERİ**

Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı konmuş 0-6 yaş arasındaki kız ve erkek olgular,

2. Nörolojik hastalığı olmayan olgular (serebral palsi, tuberoz skleroz v.b.)
3. Metabolik hastalığı olmayan olgular (fenilketonüri v.b.)
4. Allerjik, inflamatuvar ve otoimmün hastalık tanısı almamış olan olgular

#### Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Nörolojik hastalığı olan olgular (serebral palsi, tuberoz skleroz v.b.)
3. Metabolik hastalığı olan olgular (fenilketonüri v.b.)
4. Allerjik, inflamatuvar ve otoimmün hastalık tanısı almış olan olgular
5. Rutin ilaç kullanımı (antikonvülzan, kortikosteroid, diüretikler) olanlar

#### Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı bulunmayan 0-6 yaş arasındaki kız ve erkek çocuklar,
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
3. Nörolojik hastalığı olmayan çocuklar (serebral palsi, tuberoz skleroz vb),
4. Metabolik hastalığı olmayan çocuklar (fenilketonüri vb),
5. Allerjik, inflamatuvar ve otoimmün hastalık tanısı almamış olan çocuklar.

#### Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı bulunan çocuklar
3. Nörolojik hastalığı olan olgular (serebral palsi, tuberoz skleroz vb)

4. Metabolik hastalığı olan olgular (fenilketonüri vb)
5. Allerjik, inflamatuvar ve otoimmün hastalık tanısı almış olan olgular
6. Rutin ilaç kullanımı (antikonvülzan, antipsikotik, kortikosteroid, diüretikler) olanlar

### 3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

#### 3.3.1. Klinikte uygulanan formlar ve testler

##### 3.3.1.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu

Çocuk ve anne-babalara ait sosyodemografik özellikleri sorgulanmak amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Çalışmaya alınan tüm katılımcılar için bu form doldurulmuştur.

##### 3.3.1.2. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)(CARS: Childhood Autism Rating Scale)

Schopler ve arkadaşları tarafından 1971'de geliştirilmiş otizm tanısında ve diğer gelişimsel bozuklukların ayırt edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (234). Ölçeğin Türkçe uyarlaması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996'da yapılmıştır (235). Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmaktadır. Ölçek ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmakta, ölçeğin doldurulmasıyla otizm belirtileri ile ilgili bir derecelendirme yapılabilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler, kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücudun kullanımı, değişikliğe tepki, görsel tepkiler, dinlenme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanılması,



korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ve genel izlenimler başlığı altında toplanmakta ve her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. Burada çocuğun yaşına göre normal olarak değerlendirilen davranışları için 1, normalden en çok sapan davranışları içinse 4 puan verilmektedir. ÇODÖ'den en düşük 15, en yüksek 60 puan alınmaktadır ve 15-29,5 arasında puan alanların otizm olmadığı, 30-36,5 arasında puan alan çocuklarda hafif derecede otizm, 37-60 puan arasında alanlarda ise orta-ağır düzeyde otizm bulunduğu kabul edilmektedir.

### 3.3.2. Laboratuvar testleri

#### Serum S100B, BDNF, NT-3 düzeylerinin ölçümü

Serum Ayrılması: Hasta ve kontrol grubundan antikoagülan içermeyen tüplere 2-3 cc kan alınıp hızla laboratuvara gönderilerek oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir. Ardından 3000 g'de 7 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ependorf tüplerine pipetle aktarılmıştır. Örnekler analiz gününe kadar -80 °C'lik derin dondurucuda saklanmıştır.

Serum S100B, BDNF, NT3 düzeylerinin belirlenmesinde Diametra S100B (lot:20140728), RayBio Human BDNF (lot:3610116113) ve NT-3 Human ELİSA (lot:19110128113) kitleri kullanılmıştır. Sandviç enzim immünassay prensibine dayalı olan bu yöntemde, S100B, BDNF, NT-3'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlarla kaplı mikro kuyucuklar bulunmaktadır. Numune ve standartlar kuyucuklara ilave edildikten sonra numune kuyucuklarına S100B, BDNF, NT-3'e spesifik olan ve biyotin ile konjuge poliklonal antikor ilave edilmiştir. Ardından

kuyucuklara avidin ile konjuge horse radish peroxidase (HRP) enzimi eklenmiştir. İnkübasyon sonunda antikorlarla bağlanmayan moleküller, kuyucuklar yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Daha sonra kuyucuklara HRP enzim substratı eklenmiştir. Takiben kuyucuklara reaksiyonu sonlandırıcı solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Kuyucuklarda oluşan renk değişimi, spektro fotometrik olarak ELISA okuyucusunda ölçülmüştür. Oluşan renk değişikliğinin derecesi örneklerdeki Serum S100B, BDNF, NT-3 miktarıyla doğru orantılıdır. Numunelerdeki S100B, BDNF, NT-3 miktarları, ELISA okuyucusunda ölçülen numune optik dansitelerinin (OD) standartların OD'leriyle karşılaştırılarak hesaplanmıştır. Bunun için farklı konsantrasyonda S100B, BDNF, NT-3 standartları kullanılarak standart eğriler çizilmiştir. Numune absorbansları (OD), standart eğri eşitliğinde yerine konarak, numune konsantrasyonları hesaplanmıştır.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Olgu ve kontrol grubu arasında yapılacak karşılaştırmaların yanı sıra olgu grubu içinden tedavi alan ve almayanlar arasında da karşılaştırma yapılacaktır.

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal

dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) uygulandı. Anlamlı fark saptandığında anlamlı farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda Tanhane T2 Testi uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik bonferroni düzeltmesiyle yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 52'si (%64,2) OSB tanısı almış olgular, 29'u (%37,8) kontrol grubu olmak üzere toplam 81 çocuk incelendi.

OSB ve kontrol grubunu oluşturan çocukların cinsiyet ve yaşları tablo 4.1'de sunuldu.

**Tablo 4.1.** OSB ve Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

|                 | OSB Grubu (n=52) | Kontrol Grubu (n=29) | P*    |
|-----------------|------------------|----------------------|-------|
|                 | Ortalama±S       | Ortalama±S           |       |
| <b>Yaş (ay)</b> | 43,25±8,62       | 46,17±12,68          | 0,411 |
| <b>Cinsiyet</b> | <b>Sayı (%)</b>  | <b>Sayı (%)</b>      |       |
| Kız             | 7 (13,5)         | 7 (24,1)             | 0,362 |
| Erkek           | 45 (86,5)        | 22 (75,9)            |       |

\*Kruskall Wallis Testi

Yaş "ortalama±standart sapma", cinsiyet "sayı (sütun yüzdesi)" olarak sunuldu

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.1).

OSB ve kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.2'de sunuldu.

**Tablo 4.2.** OSB ve Kontrol Grupları Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | OSB Grubu (n=52) | Kontrol Grubu (n=29) | p*     |
|---------------------|------------------|----------------------|--------|
|                     | Ortalama±S       | Ortalama±S           |        |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1272,85±1141,73  | 595,90±814,88        | <0,001 |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3752,77±1913,60  | 3295,24±1858,71      | 0,301  |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 130,38±59,47     | 116,38±82,94         | 0,126  |

\*Kruskal Wallis testi

OSB ve kontrol grubu arasında serum S100B değerleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda yer alanların serum S100B düzeyleri OSB grubundan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.2). OSB grubu ile kontrol grubu arasında BDNF ve NT-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.2).

OSB olgularından oluşan çalışma grubu tedavi alan ve almayan olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında, OSB olgularının 28'inin (%34,6) tedavisiz, 24'ünün (%29,6) tedavili olduğu belirlenmiştir.

Tedavisiz ve tedavili OSB grubu ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.3'te sunuldu.

**Tablo 4.3.** Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

|                 | <b>Tedavisiz OSB Grubu (n=28)</b> | <b>Tedavili OSB Grubu (n=24)</b> | <b>Kontrol Grubu (n=29)</b> | <b>p*</b> |
|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------|
|                 | <b>Ortalama±S</b>                 | <b>Ortalama±S</b>                | <b>Ortalama±S</b>           |           |
| <b>Yaş (ay)</b> | 44,35±9,02                        | 43,25±8,27                       | 46,17±12,68                 | 0,727     |
| <b>Cinsiyet</b> | <b>Sayı (%)</b>                   | <b>Sayı (%)</b>                  | <b>Sayı (%)</b>             |           |
| Kız             | 3 (10,7)                          | 4 (17,6)                         | 7 (24,1)                    | 0,406     |
| Erkek           | 25 (89,3)                         | 20 (83,3)                        | 22 (75,9)                   |           |

\*Kruskall Wallis Testi

Yaş "ortalama±standart sapma", cinsiyet "sayı (sütun yüzdesi)" olarak sunuldu

Tedavisiz ve tedavili OSB grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.3).

Anne ve babanın yaşı ve doğumda komplikasyon geçirme durumunun bu gruplar arası dağılımı Tablo 4.4'de sunuldu.

**Tablo 4.4.** Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Anne ve Babanın Yaşı ve Doğumda Komplikasyon Geçirme Durumunun Dağılımı

|  | Tedavisiz OSB Grubu (n=28) | Tedavili OSB Grubu (n=24) | Kontrol Grubu (n=29) | p     |
|--|----------------------------|---------------------------|----------------------|-------|
|  | Sayı (%*)                  | Sayı (%*)                 | Sayı (%*)            |       |
| <b>Annenin Yaşı</b>                          |                            |                           |                      |       |
| ≤25 yaş                                      | 6 (21,4)                   | 5 (20,8)                  | 8 (27,6)             | 0,844 |
| 26-30 yaş                                    | 13 (46,4)                  | 11 (45,8)                 | 15 (51,7)            |       |
| ≥31 yaş                                      | 9 (32,2)                   | 8 (33,4)                  | 6 (20,7)             |       |
| <b>Babanın Yaşı</b>                          |                            |                           |                      |       |
| ≤30 yaş                                      | 11 (39,3)                  | 7 (29,2)                  | 16 (55,2)            | 0,373 |
| 31-35 yaş                                    | 11 (39,3)                  | 12 (50,0)                 | 10 (34,5)            |       |
| ≥36 yaş                                      | 6 (21,4)                   | 5 (20,8)                  | 3 (10,3)             |       |
| <b>Doğumda Komplikasyon Geçirme Durumu**</b> |                            |                           |                      |       |
| Geçirmemiş                                   | 20 (71,4)                  | 17 (70,8)                 | 25 (86,2)            | 0,308 |
| Geçirmiş                                     | 8 (28,6)                   | 7 (29,2)                  | 4 (13,8)             |       |

\*Sütun yüzdesi

\*\*Komplikasyonlar: Preterm doğum, hipoksi, fototerapi tedavisi alma

Anne ve babanın yaşı ve doğumda komplikasyon geçirme durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

(Tablo 4.4)

Gruplar arasında gebelik sırasının dağılımı Tablo 4.5’de sunuldu.

**Tablo 4.5.** Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Gebelik Sırasının Dağılımı

|                       | Tedavisiz OSB Grubu (n=28) | Tedavili OSB Grubu (n=24) | Kontrol Grubu (n=29) | p*    |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------|-------|
|                       | Ortalama±S                 | Ortalama±S                | Ortalama±S           |       |
| <b>Gebelik Sırası</b> | 1,82±1,02                  | 1,92±1,25                 | 1,48±0,58            | 0,595 |

\*Kruskal Wallis testi

Gebelik sırası açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.5).

Tedavisiz ve tedavi OSB grupları arasında ÇODÖ sonucu ve OSB başlangıç tipinin dağılımı Tablo 4.6’te sunuldu.

**Tablo 4.6.** Tedavisiz ve Tedavili OSB Grupları Arasında ÇODÖ Sonucunun ve OSB Başlangıç Tipinin Dağılımı

|                           | Tedavisiz OSB Grubu (n=28) | Tedavili OSB Grubu (n=24) | p     |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
|                           | Sayı (%*)                  | Sayı (%*)                 |       |
| <b>ÇODÖ Sonucu</b>        |                            |                           |       |
| Hafif Otizm               | 18 (64,3)                  | 14 (58,3)                 | 0,660 |
| Ağır Otizm                | 10 (35,7)                  | 10 (41,7)                 |       |
| <b>OSB Başlangıç Tipi</b> |                            |                           |       |
| Doğuştan                  | 20 (71,4)                  | 17 (70,8)                 | 0,962 |
| Sonradan                  | 8 (28,6)                   | 7 (29,2)                  |       |

\*Sütun yüzdesi

Tedavili ve tedavisiz OSB grupları arasında ÇODÖ sonucu ve OSB başlangıç tipi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.6).

Gruplar arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.7 ve Tablo 4.8’de sunuldu.

**Tablo 4.7.** Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz OSB Grubu (n=28)    | Tedavili OSB Grubu (n=24)  | Kontrol Grubu (n=29) | p*               |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------|------------------|
|                     | Ortalama±S                    | Ortalama±S                 | Ortalama±S           |                  |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1688,89±1278,99 <sup>bc</sup> | 787,46±716,66              | 595,90±814,88        | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3540,71±1502,93               | 4000,17±2312,91            | 3295,24±1858,71      | 0,576            |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 111,00±57,28                  | 153,00±54,77 <sup>ac</sup> | 116,38±82,94         | <b>0,012</b>     |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>a</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “tedavisiz OSB grubuyla” anlamlı fark saptandı

<sup>b</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “tedavili OSB grubuyla” anlamlı fark saptandı

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “kontrol” grubuyla anlamlı fark saptandı

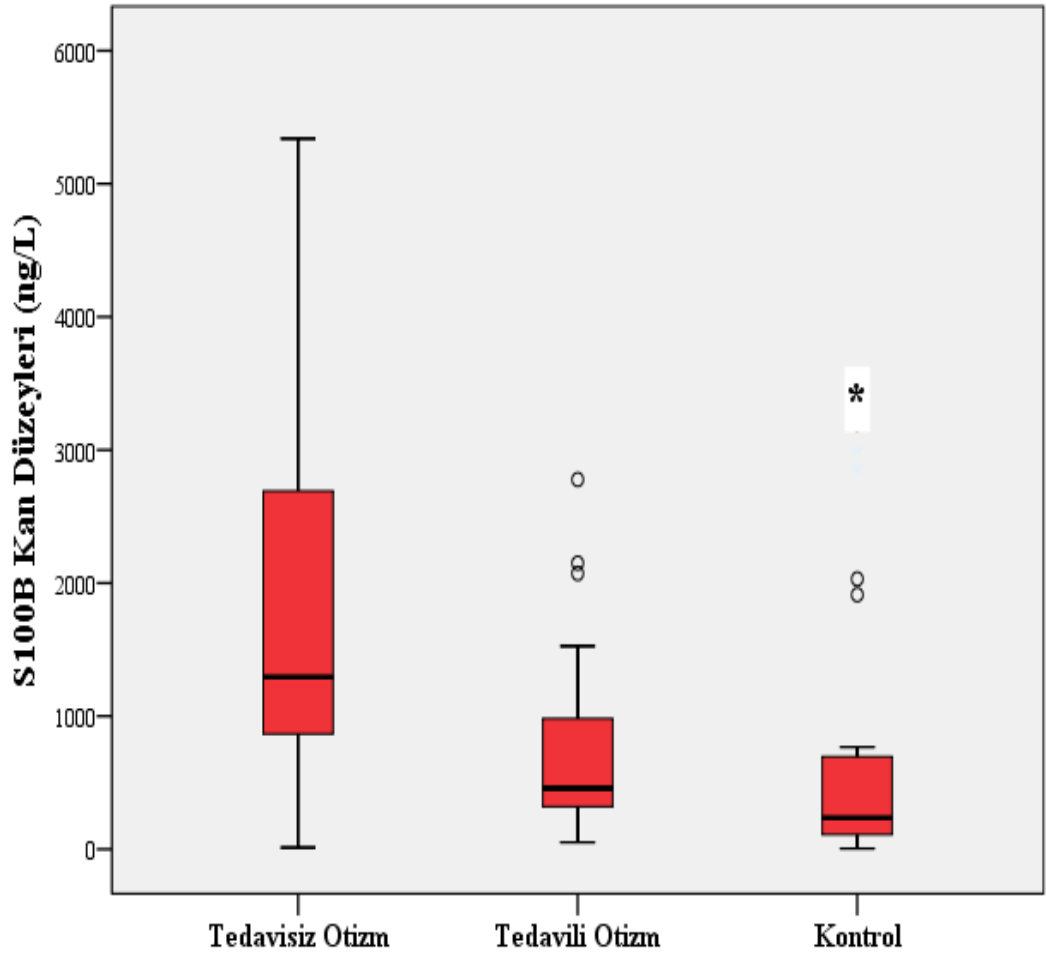
**Tablo 4.8.** Tedavisiz ve Tedavili OSB Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz OSB Grubu (n=28) | Tedavili OSB Grubu (n=24) | p*           |
|---------------------|----------------------------|---------------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S                 | Ortalama±S                |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1688,89±1278,99            | 787,46±716,66             | <b>0,006</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3540,71±1502,93            | 4000,17±2312,91           | 0,538        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 111,00±57,28               | 153,00±54,77              | <b>0,007</b> |

\*Kruskal Wallis testi

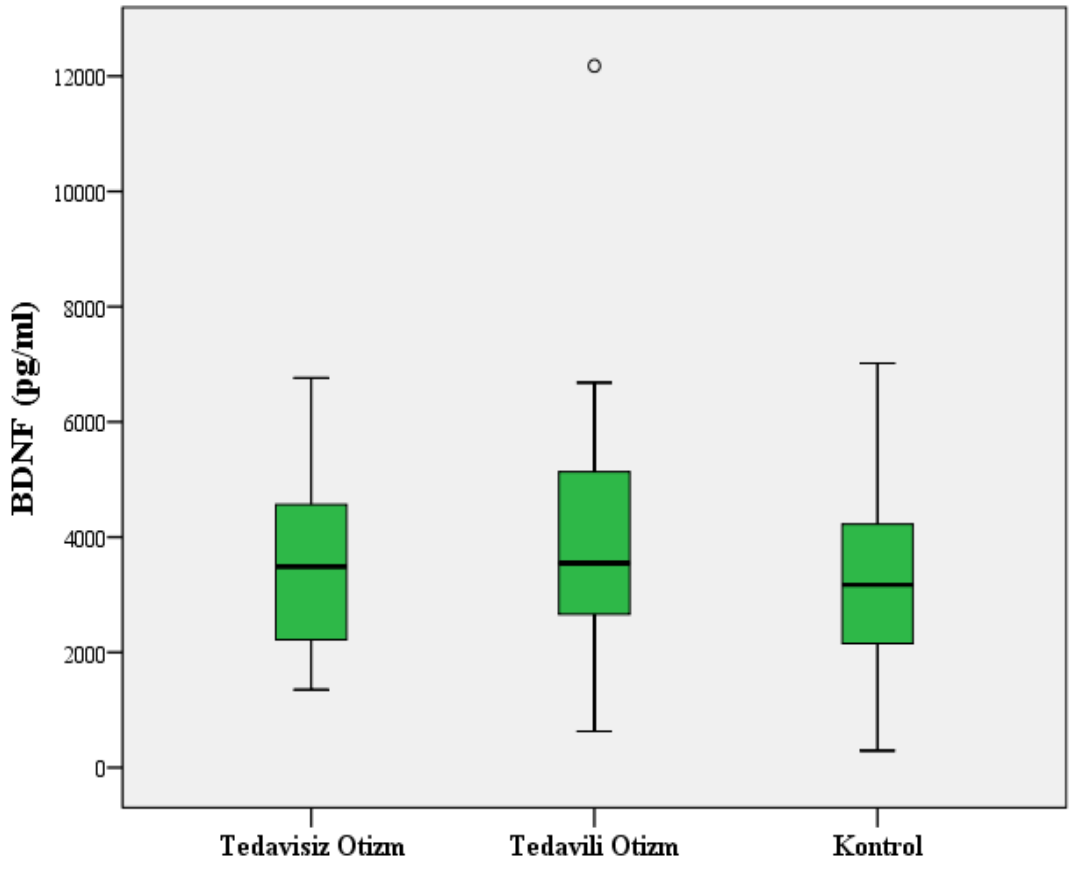
Grupları arasında S100B ve NT-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu S100B'deki anlamlı farkın tedavisiz OSB grubundan, NT-3'teki anlamlı farkın ise tedavili OSB grubundan kaynaklandığı görüldü. Tedavisiz OSB grubunun S100B düzeyi tedavili OSB grubu ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken, tedavili OSB grubunun NT-3 düzeyi tedavisiz OSB grubu ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.7, Tablo 4.8). Gruplar arasında BDNF değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ), (Tablo 4.7, Tablo 4.8).



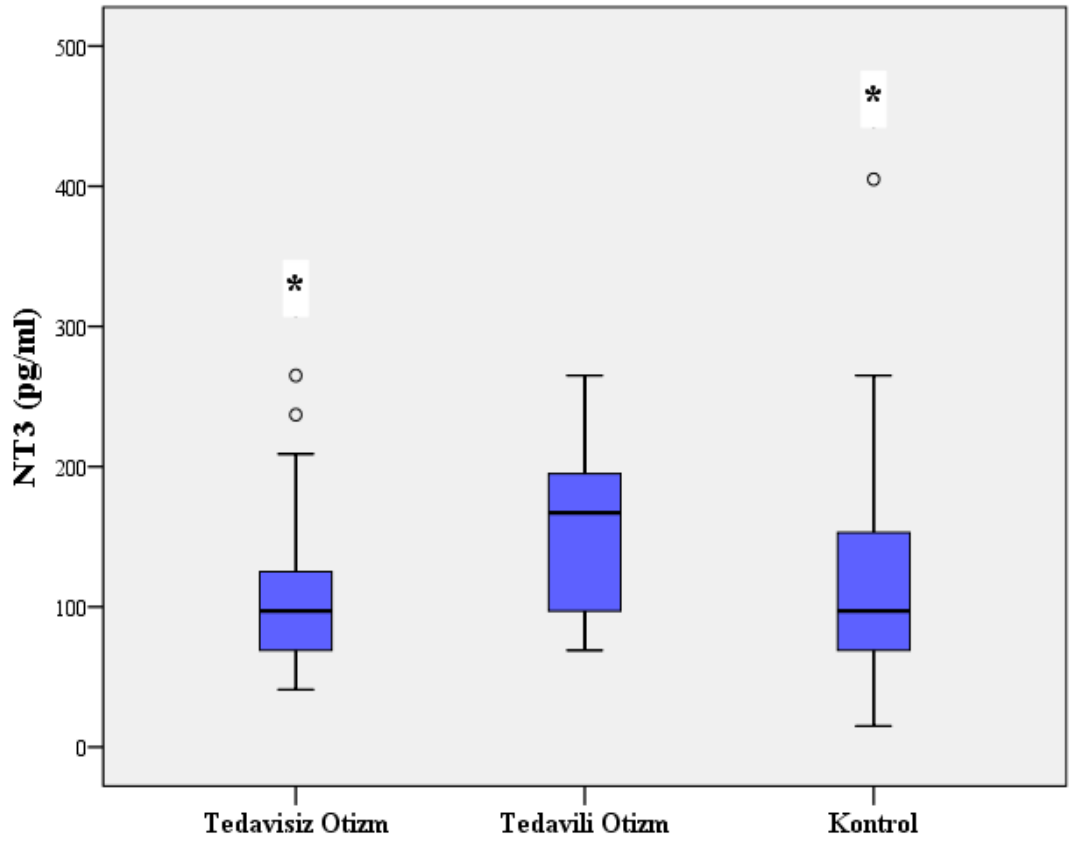


**Şekil 4.1.** S100B Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı

\*Tedavisiz otizm grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ( $p=0,001$ )



Şekil 4.2. BDNF Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı



**Şekil 4.3.** NT3 Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı

\* Tedavili otizm grubuyla tedavisiz otizm grubu ve kontrol grubu arasındaki fark (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,013$ )

Tedavi alan OSB'li olgular tedavi tipine göre sadece özel eğitim (ÖE) alanlar ve ÖE + Risperidon alan grubuna ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tedavi tipi ve kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.9'da sunuldu.

**Tablo 4.9.** Tedavi Tipi ve Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Sadece ÖE (n=17) | ÖE + Risperidon (n=7)       | Kontrol Grubu (n=29) | p*           |
|---------------------|------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S       | Ortalama±S                  | Ortalama±S           |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 623,53±640,5     | 1185,57±783,41 <sup>c</sup> | 595,9±814,88         | <b>0,022</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 4168,24±2514,99  | 3592±1834,41                | 3295,24±1858,71      | 0,561        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 146,41±51,94     | 169±62,31 <sup>c</sup>      | 116,38±82,94         | <b>0,032</b> |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “kontrol” grubuyla anlamlı fark saptandı

Gruplar arasında S100B ve NT-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu S100B ve NT-3'teki anlamlı farkın ÖE + Risperidon alan OSB grubundan kaynaklandığı görüldü. ÖE + Risperidon alan OSB grubunun serum S100B ve NT-3 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.9). Sadece ÖE alan OSB grubunun serum S100B ve NT-3 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar arasında BDNF düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ), (Tablo 4.9).

Sadece ÖE alan grupta ÖE alma süresi  $16,59 \pm 9,41$  ay, ÖE + Risperidon alan grubun ÖE alma süresi  $23,43 \pm 17,02$  ve Risperidon alma süresi  $5,14 \pm 3,43$  aydır. Risperidon kullanan olguların günlük kullanım dozu ise  $0,026$  mg/kg/gün'dür.

Hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.10’da sunuldu.

**Tablo 4.10.** Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

|                 | Hafif Derecede OSB Grubu (n=32) | Ağır Derecede OSB Grubu (n=20) | Kontrol Grubu (n=29) | p*    |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------|
| Yaş (ay)        | 44,61±9,02                      | 43,25±8,27                     | 46,17±12,68          | 0,727 |
| <b>Cinsiyet</b> |                                 |                                |                      |       |
| Kız             | 3 (10,7)                        | 4 (16,7)                       | 7 (24,1)             | 0,406 |
| Erkek           | 25 (89,3)                       | 20 (83,3)                      | 22 (75,9)            |       |

\*Kruskall Wallis Testi

Yaş “ortalama±standart sapma”, cinsiyet “sayı (sütun yüzdesi)” olarak sunuldu

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.10).

Hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.11’de sunuldu.

**Tablo 4.11.** Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|              | Hafif Derecede OSB Grubu (n=32) | Ağır Derecede OSB Grubu (n=20) | Kontrol Grubu (n=29)        | p*           |
|--------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------|
|              | Ortalama±S                      | Ortalama±S                     | Ortalama±S                  |              |
| S100B (ng/L) | 1043,13±912,37                  | 1640,40±1381,94                | 595,90±814,88 <sup>ab</sup> | <b>0,001</b> |
| BDNF (pg/ml) | 4134,75±2034,08                 | 3141,60±1561,95                | 3295,24±1858,71             | 0,204        |
| NT-3 (pg/ml) | 132,88±55,19                    | 126,40±67,05                   | 116,38±82,94                | 0,261        |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>a</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “hafif derecede OSB grubu” ile anlamlı fark saptandı

<sup>b</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “ağır derecede OSB grubu” ile anlamlı fark saptandı

Hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili

karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görüldü. Kontrol grubunda yer alanların serum S100B düzeyleri hafif ve ağır derecede OSB grubundan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.11). Ağır derecede OSB grubunun serum S100B değerinin hafif derecede OSB grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubunun BDNF ve NT-3 değerleri benzerdi ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.11).

Tedavisiz hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.12’de sunuldu.

**Tablo 4.12.** Tedavisiz Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

|                 | Tedavisiz Hafif Derecede OSB Grubu (n=18) | Tedavisiz Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Kontrol Grubu (n=29) | p*    |
|-----------------|---|--|----------------------|-------|
| Yaş (ay)        | 46,17±9,93                                | 41,80±6,65                               | 46,17±12,68          | 0,501 |
| <b>Cinsiyet</b> |   |  |                      |       |
| Kız             | 2 (11,1)                                  | 1 (10,0)                                 | 7 (24,1)             | 0,411 |
| Erkek           | 16 (88,9)                                 | 9 (90,0)                                 | 22 (75,9)            |       |

\*Kruskall Wallis Testi

Yaş “ortalama±standart sapma”, cinsiyet “sayı(sütun yüzdesi)” olarak sunuldu

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.12).

Tedavisiz hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’de sunuldu.

**Tablo 4.13.** Tedavisiz Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz Hafif Derecede OSB Grubu (n=18) | Tedavisiz Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Kontrol Grubu (n=29)        | p*               |
|---------------------|---|--|-----------------------------|------------------|
|                     | Ortalama±S                                | Ortalama±S                               | Ortalama±S                  |                  |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1257,56±950,80                            | 2465,30±1469,01                          | 595,90±814,88 <sup>ab</sup> | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3859,89±1494,47                           | 2966,20±1409,68                          | 3295,24±1858,71             | 0,343            |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 117,22±56,66                              | 99,80±59,69                              | 116,38±82,94                | 0,652            |

**Tablo 4.14.** Tedavisiz Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz Hafif Derecede OSB Grubu (n=18) | Tedavisiz Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | p*           |
|---------------------|---|--|--------------|
|                     | Ortalama±S                                | Ortalama±S                               |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1257,56±950,80                            | 2465,30±1469,01                          | <b>0,029</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3859,89±1494,47                           | 2966,20±1409,68                          | 0,125        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 117,22±56,66                              | 99,80±59,69                              | 0,316        |

\*Kruskal Wallis testi

Tedavisiz hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum S100B değerleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görüldü. Kontrol grubunda yer alanların serum S100B düzeyleri tedavisiz hafif ve ağır derecede OSB grubundan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.13). Ayrıca tedavisiz ağır derecede OSB grubunun serum S100B değeri tedavisiz hafif derecede OSB grubundan anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.14). Tedavisiz hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında BDNF ve NT-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ), (Tablo 4.13, Tablo 4.14).

Tedavili hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.15’de sunuldu.

**Tablo 4.15.** Tedavili Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

|                 | Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu (n=14) | Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Kontrol Grubu (n=29) | p*    |
|-----------------|--|---|----------------------|-------|
| Yaş (ay)        | 43,36±8,73                               | 43,10±8,05                              | 46,17±12,68          | 0,789 |
| <b>Cinsiyet</b> |  |   |                      |       |
| Kız             | 1 (7,1)                                  | 3 (30,0)                                | 7 (24,1)             | 0,317 |
| Erkek           | 13 (92,9)                                | 7 (70,0)                                | 22 (75,9)            |       |

\*Kruskall Wallis Testi

Yaş “ortalama±standart sapma”, cinsiyet “sayı(sütun yüzdesi)” olarak sunuldu

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.15).

Tedavili hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.16’da sunuldu.

**Tablo 4.16.** Tedavili Hafif ve Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu (n=14) | Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Kontrol Grubu (n=29) | p*           |
|---------------------|--|---|----------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S                               | Ortalama±S                              | Ortalama±S           |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 767,43±810,74                            | 815,50±601,33                           | 595,90±814,88        | 0,125        |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 4488,14±2589,70                          | 3317,00±1759,23                         | 3295,24±1858,71      | 0,398        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 153,00±47,87 <sup>c</sup>                | 153,00±65,99 <sup>c</sup>               | 116,38±82,94         | <b>0,041</b> |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “kontrol” grubuyla anlamlı fark saptandı

Tedavili hafif ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum NT-3 değerleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görüldü. Kontrol grubunda yer alanların serum NT-3 düzeyleri tedavili hafif ve ağır derecede OSB grubundan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.16). Tedavili hafif



ve ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında BDNF ve S100B değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.16).

Tedavisiz ve tedavi hafif derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.17’de sunuldu.

**Tablo 4.17.** Tedavisiz ve Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

|                 | Tedavisiz Hafif Derecede OSB Grubu (n=18) | Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu (n=14) | Kontrol Grubu (n=29) | p*    |
|-----------------|---|--|----------------------|-------|
| Yaş (ay)        | 46,17±9,93                                | 43,36±8,73                               | 46,17±12,68          | 0,856 |
| <b>Cinsiyet</b> |   |  |                      |       |
| Kız             | 2 (11,1)                                  | 1 (7,1)                                  | 7 (24,1)             | 0,285 |
| Erkek           | 16 (88,9)                                 | 13 (92,9)                                | 22 (75,9)            |       |

\*Kruskall Wallis Testi

Yaş “ortalama±standart sapma”, cinsiyet “sayı (sütun yüzdesi)” olarak sunuldu

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.17).

Tedavisiz ve tedavi hafif derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.18 ve Tablo 4.19’de sunuldu.

**Tablo 4.18.** Tedavisiz ve Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz Hafif Derecede OSB Grubu (n=18) | Tedavili Hafif Derecede OSB H Grubu (n=14) | Kontrol Grubu (n=29) | p*           |
|---------------------|---|--|----------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S                                | Ortalama±S                                 | Ortalama±S           |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1257,56±950,80 <sup>c</sup>               | 767,43±810,74                              | 595,90±814,88        | <b>0,010</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3859,89±1494,47                           | 4488,14±2589,70                            | 3295,24±1858,71      | 0,355        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 117,22±56,66                              | 153,00±47,87                               | 116,38±82,94         | 0,052        |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “kontrol” grubuyla anlamlı fark saptandı

**Tablo 4.19.** Tedavisiz ve Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz Hafif Derecede OSB Grubu (n=18) | Tedavili Hafif Derecede OSB Grubu (n=14) | p*           |
|---------------------|---|--|--------------|
|                     | Ortalama±S                                | Ortalama±S                               |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1257,56±950,80                            | 767,43±810,74                            | 0,098        |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3859,89±1494,47                           | 4488,14±2589,70                          | 0,790        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 117,22±56,66                              | 153,00±47,87                             | <b>0,045</b> |

\*Kruskal Wallis testi

Tedavisiz ve tedavili hafif derecede OSB grubu ile kontrol grubunda yer alanlar arasında serum S100B düzeyi açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu S100B'deki anlamlı farkın tedavisiz hafif derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında olduğu görüldü. Tedavisiz hafif derecede OSB grubunun S100B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.18). Tedavili hafif derecede OSB grubunun NT-3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavisiz OSB grubu ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksekti (Tablo 4.18). Ancak tedavisiz ve tedavili hafif derecede OSB grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında, tedavili hafif derecede OSB grubunun serum NT-3 düzeyi tedavisiz hafif derecede OSB grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ), (Tablo 4.19). Tedavisiz ve tedavili hafif derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında BDNF değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.18, Tablo 4.19).

Tedavisiz ve tedavili ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.20'de sunuldu.

**Tablo 4.20.** Tedavisiz ve Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

|                 | Tedavisiz Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Kontrol Grubu (n=29) | p*    |
|-----------------|--|---|----------------------|-------|
| Yaş (ay)        | 41,80±6,65                               | 43,10±8,05                              | 46,17±12,68          | 0,600 |
| <b>Cinsiyet</b> |  |   |                      |       |
| Kız             | 1 (10,0)                                 | 3 (30,0)                                | 7 (24,1)             | 0,531 |
| Erkek           | 9 (90,0)                                 | 7 (70,0)                                | 22 (75,9)            |       |

\*Kruskall Wallis Testi

Yaş “ortalama±standart sapma”, cinsiyet “sayı (sütun yüzdesi)” olarak sunuldu

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.20).

Tedavisiz ve tedavili ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.21 ve Tablo 4.22’de sunuldu.

**Tablo 4.21.** Tedavisiz ve Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Kontrol Grubu (n=29) | p*           |
|---------------------|--|---|----------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S                               | Ortalama±S                              | Ortalama±S           |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 2465,30±1469,01 <sup>c</sup>             | 815,50±601,33                           | 595,90±814,88        | <b>0,001</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 2966,20±1409,68                          | 3317,00±1759,23                         | 3295,24±1858,71      | 0,857        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 99,80±59,69                              | 153,00±65,99                            | 116,38±82,94         | 0,135        |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “kontrol” grubuyla anlamlı fark saptandı

**Tablo 4.22.** Tedavisiz ve Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | Tedavili Ağır Derecede OSB Grubu (n=10) | p*           |
|---------------------|--|---|--------------|
|                     | Ortalama±S                               | Ortalama±S                              |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 2465,30±1469,01                          | 815,50±601,33                           | <b>0,010</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 2966,20±1409,68                          | 3317,00±1759,23                         | 0,677        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 99,80±59,69                              | 153,00±65,99                            | 0,066        |

\*Kruskal Wallis testi

Tedavisiz ve tedavi ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın tedavisiz ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında olduğu görüldü. Tedavisiz ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.21). Ayrıca tedavisiz ve tedavi ağır derecede OSB grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında, tedavisiz ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi tedavi ağır derecede OSB grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ), (Tablo 4.22). Tedavisiz ve tedavi ağır derecede OSB grubu ile kontrol grubu arasında BDNF ve NT-3 değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.21, Tablo 4.22).

Doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.23’de sunuldu.

**Tablo 4.23.** Doğuştan ve Gerileyen Tip OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Doğuştan Tip OSB Grubu (n=37) | Gerileyen Tip OSB Grubu (n=15) | Kontrol Grubu (n=29) | p*           |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S                    | Ortalama±S                     | Ortalama±S           |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1278,86±1069,63 <sup>c</sup>  | 1258,00±1343,99                | 595,90±814,88        | <b>0,003</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3891,08±1519,96               | 3411,60±2687,69                | 3295,24±1858,71      | 0,213        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 135,59±58,42                  | 117,53±62,13                   | 116,38±82,94         | 0,174        |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “kontrol” grubuyla anlamlı fark saptandı

Doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın doğuştan tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında olduğu görüldü. Doğuştan tip OSB grubunun

serum S100B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.23). Ayrıca gerileyen tip OSB grubun serum S100B düzeyi kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubunun serum BDNF ve NT-3 düzeyi benzerdi ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.23).

Tedavisiz doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımı Tablo 4.24’de sunuldu.

**Tablo 4.24.** Tedavisiz Doğuştan ve Gerileyen Tip OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımı

|                     | Tedavisiz Doğuştan<br>Tip OSB Grubu<br>(n=20) | Tedavisiz Gerileyen<br>Tip OSB Grubu<br>(n=8) | Kontrol Grubu<br>(n=29) | p*           |
|---------------------|---|---|-------------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S                                    | Ortalama±S                                    | Ortalama±S              |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 1698,05±1143,93 <sup>c</sup>                  | 1666,00±1660,39                               | 595,90±814,88           | <b>0,001</b> |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 3744,40±1639,60                               | 3031,50±1000,41                               | 3295,24±1858,71         | 0,625        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 112,40±53,34                                  | 107,50±70,10                                  | 116,38±82,94            | 0,875        |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada “kontrol” grubuyla anlamlı fark saptandı

Tedavisiz doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın tedavisiz doğuştan tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında olduğu görüldü. Tedavisiz doğuştan tip OSB grubunun serum S100B düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.24). Tedavisiz doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum BDNF ve NT-3 düzeyi benzerdi ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.24).

Tedavili doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında S100B, BDNF ve NT-3 değerlerinin dağılımını Tablo 4.25'te sunuldu.

**Tablo 4.25.** Tedavili Doğuştan ve Gerileyen Tip OSB Grubu ile Kontrol Grubu Arasında S100B, BDNF ve NT-3 Değerlerinin Dağılımını

|                     | Tedavili Doğuştan Tip OSB Grubu (n=17) | Tedavili Gerileyen Tip OSB Grubu (n=7) | Kontrol Grubu (n=29) | p*           |
|---------------------|--|--|----------------------|--------------|
|                     | Ortalama±S                             | Ortalama±S                             | Ortalama±S           |              |
| <b>S100B (ng/L)</b> | 785,71±736,38                          | 791,71±723,01                          | 595,90±814,88        | 0,160        |
| <b>BDNF (pg/ml)</b> | 4063,65±1395,44                        | 3846,00±3908,31                        | 3295,24±1858,71      | 0,258        |
| <b>NT-3 (pg/ml)</b> | 162,88±53,26 <sup>c</sup>              | 129,00±54,65                           | 116,38±82,94         | <b>0,021</b> |

\*Kruskal Wallis testi

<sup>c</sup>Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmada "kontrol" grubuyla anlamlı fark saptandı

Tedavili doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum NT-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın tedavili doğuştan tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında olduğu görüldü. Tedavili doğuştan tip OSB grubunun serum NT-3 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.25). Tedavili doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubunun serum S100B ve BDNF düzeyi benzerdi ( $p > 0,05$ ), (Tablo 4.25).

## 5. TARTIŞMA

OSB nörobiyolojik etkenlerin ön planda olduğu nörogelişimsel bir bozukluk olarak kabul edilmiş olmakla birlikte bozukluğa yol açan nedenler henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Son yıllarda yapılan araştırmaların altta yatan nöropatoloji ortaya çıkarabilmek amacıyla beyin işlevlerini etkileyen organik etmenlere yöneldiği dikkati çekmektedir.

Bu çalışma OSB ile ilişkili nöropatolojiyi araştırmak amacı ile planlanmış olup OSB tanılı çocuklarda serum S100B, BDNF ve NT3 düzeyleri çalışılmıştır. S100B psikiyatrik hastalıklar, travmatik beyin hasarları, serebrovasküler patolojiler ve nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiş ancak OSB ile ilişkisi yeterince çalışılmamış bir proteindir. BDNF ve NT3 ise nörotrofin ailesinin üyeleri olup hem sağlıklı beyin gelişimi hem de bozulmuş beyin fonksiyonları ile ilişkilendirilebilen faktörlerdir ancak OSB ile bağlantıları yeterince açık değildir.

Çalışmamızda OSB'nin etiolojisinde altta yatan nörobiyolojik temellerin daha iyi anlaşılmasına yönelik olarak, OSB olan çocukların ve sağlıklı kontrollerin kan serumlarındaki S100B, BDNF ve NT-3 düzeyleri ölçülmüş, bu değerlerin gruplar arası karşılaştırılması yapılmış, OSB tedavisi, belirti şiddeti ve bozukluğun başlangıç tipi ile ilişkisi çalışılmıştır.

OSB ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar; yaş, cinsiyet, anne ve baba yaşı, doğum komplikasyonu ve gebelik sırası gibi değişkenler açısından farklılık göstermemektedir. S100B, BDNF, NT-3 düzeyinin yaş ve cinsiyetten

etkilendiğini saptamış literatür bilgileri olduğundan bu değişkenler açısından gruplar arası farklılığın olmaması sonuçların yorumlanmasını kolaylaştıracaktır (171, 216, 217).

### **5.1. S100B DÜZEYİ VE OSB İLİŞKİSİ**

Çalışmamızda OSB olan çocuklarda serum S100B düzeyi sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında OSB'li çocukların serum S100B düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

S100B astrositler tarafından sentez edilen kalsiyum bağlayıcı intraselüler bir glikoproteindir. Gelişmekte olan merkezi sinir sisteminde nörotrofik faktör ve nöronal sağkalımı destekleyen bir protein olarak görev yapar. S100B'nin akut ve kronik nörolojik hastalıklarda beyin hasarı ve disfonksiyonu gösteren biyolojik bir belirteç olduğu da ileri sürülmektedir (3, 4, 12).

S100B'nin intrasellüler ve ekstrasellüler aktiviteleri bulunmaktadır. İntrasellüler aktiviteleri; sinyal transdüksiyonu, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve motilitesi, protein transkripsiyonu, kalsiyum hemostazı, enerji metabolizması ve çeşitli hücre iskelet elemanlarının polimerizasyonu gibi birçok hücre içi aktivitede görev alır (195, 197, 201). Ekstrasellüler aktiviteleri nanomolar konsantrasyonda nöron gelişimini ve nöronların sağkalımına yardımcı olurken, mikromolar konsantrasyonlarda inflamatuvar hücrelerin aktivitesinin regülasyonunda, nöron ölümü ve apoptozisine neden olmaktadır (205, 207, 214, 215, 236).



S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmekte ve bozulmuş kan-beyin bariyerini göstermektedir (218, 220). S100B düzeyinin yüksek olması, travmatik beyin hasarları, psikiyatrik hastalıklar, serebrovasküler patolojiler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi nöropatolojik bir durumun varlığını ve devam eden glial ve nörolojik hasara işaret etmektedir (7-12). S100B düzeylerinin normal bulunması ise santral sinir sistemine ait majör bir patolojiyi güvenilir bir şekilde dışlamaktadır (5, 6).

S100B proteini polimorfonükleer nötrofil migrasyonunda anahtar mediatördür (237). Akut iskemik inmede saptanan sistemik inflamasyon ile S100B protein konsantrasyonu arasında ilişki saptanmıştır (238). Birçok çalışmada Multipl Skleroz ve Sistemik Lupus Eritematozis gibi otoimmün hastalıkların patogeneziinde S100B proteinin rol oynadığı ileri sürülmüştür (12, 239, 240). S100B proteini bir stokin gibi hareket edebilmektedir. İn vitro çalışmalarda yüksek konsantrasyondaki S100B, proinflamatuvar IL6'nın nöronal ekspresyon ve sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (236, 241, 242). Multipl Skleroz'un akut ve alevlenme dönemlerinde S100B'nin BOS'ta yükseldiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde migren hastalarında yapılan bir çalışmada, atak sırasında serum S100B düzeyinin yükseldiği bulunmuştur. Migren patogeneziinde anahtar rol oynayan inflamatuvar süreci S100B'nin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyerek başlatabileceği ve nörotoksik etki yapabileceği düşünülmüş; migrenin tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür (231).

Serum ve BOS'taki S100B protein düzeylerinin otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklarda yüksek olduğunu ve glial hücre patolojisi ve devam eden nörolojik hasarı vurgulayan araştırma sonuçları vardır (12).

OSB'li çocuklarda yapılan çalışmalarda, bu çocukların %15-60'ında anormal immün bulguların olduğu saptanmıştır (91). OSB'de CD4 lenfosit sayısında azalma; T helper hücre tip 1 (Th1)/ T helper hücre tip 2 (Th2) dengesinin Th2 yönünde değişmesi ve hücre-aracılı immünitede rol oynayan Th1 yanıtında bozulma; Natural Killer fonksiyonlarında azalma ve azalmış IgA düzeyi tespit edilmiştir (92, 93).

Otizm ve otoimmünite ilişkisinin çalışıldığı bir araştırmada antiribozomal P protein antikor düzeyi ile farklılık göstermezken S100B düzeyinin otistik çocuklarda yüksek olduğu ilk kez gösterilmiştir (13). Bu sonuç, otizmde otoimmünitenin gücünü azaltırken dikkatleri S100B'ye çekmiştir OSB olan çocuklarda serum S100B düzeyinin yüksek olması altta yatan nöropatolojik durumun varlığını ve nöron hasarını gösteriyor olabilir. Bizim çalışmamızda S100B ile ilgili bulgularımız bu araştırma sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamızda tedavisiz OSB'li çocukların serum S100B düzeyi, tedavili OSB'li çocuklar ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu tedavinin OSB'nin altında yatan muhtemel nöropatolojik süreci önleyerek serum S100B düzeylerinde azalma yol açtığı fikrini vermektedir.

S100B düzeyi ile tümör kütlesi ve tedavinin etkisini belirlenebilmektedir. S100B düzeyinin azalması tedaviye yanıt alındığını, S100B düzeyinin artması ise tümörün büyüdüğünü göstermektedir. Bu nedenle S100B'nin serum düzeyi

melanoma gibi kanserlerde tedavinin etkisinin belirlenmesinde kullanılabilir (219). Çalışmamızda tedavi grubunda saptanan S100B grubunda düşüklük, OSB tedavisine yanıtın takibinde S100B'nin kullanılabileceği fikrini doğrulamaktadır. Bu alanda daha geniş örneklemli takip çalışmaları yol gösterici olacaktır.

OSB'de tedavi tipinin serum S100B düzeylerine etkisi belirlemek amacıyla tedavi alan OSB grubu sadece özel eğitim (ÖE) alan ve ÖE + Risperidon alan OSB grubuna ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. ÖE + Risperidon alan OSB grubunun serum S100B düzeyi, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. C6 astrosit hücre kültüründe risperidon tedavisinin, S100B sekresyonu ve hücre yapısı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, risperidon tedaviden 24 saat sonraki S100B düzeyinin tedavi öncesine göre yaklaşık %80 arttığı, nükleer yapı ve hücre permeabilitesini değiştirmeden hücre adezyonunu ve morfolojisini modüle ettiği tespit edilmiştir (200). Aynı çalışmada araştırmacılar risperidon tedavisinden sonra artan S100B düzeyinin hücrelerde apoptotik değişikliklere yol açmadığından dolayı bu artışın, beyin hasarı ve iyileşme döneminde nöron aktivitesi ve sağkalımına yardımcı olabileceğini ve OSB'de semptomları iyileştirmek için verilen risperidonun glial hücreleri hedef alarak iyileştirici etkilerinin olduğunu öne sürmüşlerdir (200). Bizim çalışmamızda ÖE+ Risperidon kullanan grupta, diğer gruplara göre S100B düzeyinin daha yüksek saptanması, bu hastalarda risperidon kullanımının S100B sekresyonunu uyarımasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Hafif ve ağır derecede OSB'li çocukların serum S100B düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu, ayrıca ağır derecede OSB'li çocukların serum S100B değerinin hafif derecede OSB'li çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu gözlemlendi. Al-Aydari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ağır derecede OSB'li grupta daha yüksek S100B düzeyi saptanmış ve OSB'de belirti şiddetinin artmasıyla ilişkili olarak nöron hasarının da artabileceği ve bunun da serum S100B düzeylerindeki artışa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir [13]. Bizim çalışma sonuçlarımız da bu çalışma ile uyumludur.

Tedavisiz hafif ve ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu, ayrıca tedavisiz ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyinin tedavisiz hafif derecede OSB grubundan da anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu da OSB'de belirti şiddetinin artmasıyla S100B düzeyinin arttığını göstermekte ve bunun da altında yatan sebebin belirti şiddeti ile orantılı olarak artan nöron hasarından kaynaklanabileceği fikrini güçlendirmektedir.

Tedavili hafif ve ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu OSB'de belirti şiddetinden bağımsız olarak tedavinin altında yatan nöropatolojik süreci önleyerek serum S100B düzeyini normal düzeye çektiğini düşüncesini doğrulamaktadır.

Tedavisiz hafif derecede OSB grubunun serum S100B değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, ayrıca tedavisiz hafif derecede OSB grubunun serum S100B düzeyinin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine

ulaşmasa da tedavili hafif derecede OSB grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Tedavisiz ağır derecede OSB grubu, tedavili ağır derecede OSB ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise tedavisiz ağır derecede OSB grubunun serum S100B değeri tedavili ağır derecede OSB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu benzer belirti şiddetine sahip OSB'li çocuklarda tedavinin belirgin bir şekilde serum S100B düzeyini azalttığını göstermektedir.

Doğuştan tip OSB gruplarının serum S100B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken, doğuştan tip OSB grubu ile gerileyen tip OSB grubu arasında serum S100B düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca gerileyen tip OSB grubun serum S100B düzeyi kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Doğuştan tip OSB grubunun S100B düzeyinin tedavisiz gerileyen tipe göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olması; gerileyen tipe göre nöropatolojik durumum daha uzun süredir var olmasından kaynaklanabileceği düşüncesini doğurmaktadır.

Tedavisiz doğuştan tip OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Tedavisiz gerileyen tip OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavisiz doğuştan tip OSB grubunun S100B düzeyinin tedavisiz gerileyen tipe göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olması; tedavisiz gerileyen tipe göre nöropatolojik durumum daha uzun süredir var olmasından kaynaklanabileceği düşüncesini güçlendirmektedir. Ayrıca klinik pratikte OSB'li olguların ilk tanı anında

doğuştan ve gerileyen tip ayrımında kullanışlı bir belirteç olabileceği fikrini vermektedir. Belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş örneklem gruplarında çalışılmanın yapılması yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Tedavili doğuştan ve gerileyen tip OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum S100B düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu tedavinin OSB'nin başlangıç tipinden bağımsız olarak altta yatan nöropatolojik süreci önleyip S100B düzeyi normal seviyeye gerilettiğini düşündürmektedir.

## **5.2. NT-3 DÜZEYİ VE OSB İLİŞKİSİ**

Çalışmamızda OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum NT-3 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

NT-3, SSS'de başlıca serebellum, serebral korteks ve hipokampustan eksprese olmaktadır (174). NT-3 özellikle serebellar Purkinje hücreleri ve inferior olive çekirdek hücrelerinin gelişim, migrasyonu, dentritik dallanmasında ve hipokampal glutamerjik nöronların maturasyonunda önemli rol oynamaktadır (180-182).

NT-3 ekspresyonundaki azalma hipokampal nöronların yapısını ve fonksiyonunu değiştirmektedir (184). NT-3 ekspresyonundaki azalmanın, sekonder olarak glutamaterjik sinapslarda azalmaya yol açtığı belirtilmektedir. Bu durumda gelişim aşamasındaki nöral devrelerin uyarımında azalma, sinaps yapı ve fonksiyonunda bozulma olmakta ve sonuç olarak nöron maturasyonu ve sağkalımı olumsuz etkilenmektedir. Bu mekanizmanın OSB gelişmesinde bir etken olabileceği öne sürülmüştür (21, 22, 185).

NT-3, SSS'nin gelişimi aşamasında nöron maturasyonu ve sağkalımını desteklerken patolojik koşullarda hücre ölümünü artırabilmektedir (177). OSB'li çocuklarda yapılan postmortem çalışmalarda, özellikle serebellumda artmış NT-3 ekspresyonu tespit edilmiştir (20, 190). Serebellumda artmış NT-3 düzeyi ile serebellumda artmış oksidatif stresin birbiri ile yakından ilişkili olduğu ve serebellumda artmış oksidatif stresin NT-3 ekspresyonundaki artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (190). Ratlarda yapılan bir çalışmada ise artmış NT-3 ekspresyonu ile azalmış Purkinje hücre sayısı arasında ilişki saptanmıştır (191). OSB'li bireylerde de azalmış Purkinje hücre sayısı bildirilmiştir (192). Bir başka araştırmada da artmış NT-3 ekspresyonunu sinaps yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu ve bu durumun OSB'nin altında yatan patolojik bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (185, 193).

OSB'li olgularda yapılan bazı çalışmalarda serum NT-3 düzeyinin düşük olduğu bildirilse de, farklı sonuçlar bildiren araştırma bulguları da vardır (21, 22). OSB'li çocukların serumunda BDNF, NGF, NT-3, NT4/5 düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubu ile OSB'li grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (179). Çalışma sonuçlarımız OSB olguları ve kontrol grubu arasında NT-3 açısından farklılık göstermemiş olup bu literatür bilgileri ile uyumludur.

Çalışmamızda tedavinin NT-3 üzerine etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla OSB grubu tedavisiz ve tedavili olarak iki alt grupta analiz edildiğinde tedavili OSB grubunun serum NT-3 düzeyi, tedavisiz OSB grubu ve kontrol

grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OSB de tedavinin NT-3 ile ilişkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

NT-3'ün nöron hücre gelişimi ve dentritik dallanmayı arttığı düşünüldüğünde, tedavili olgularda saptanan serum NT-3 düzeyi yüksekliği, tedavi ile uyarılan nörorejeneratif süreçlerden kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamızda tedavili OSB grubunda serum S100B düzeyinde de düşüklük saptamıştık. Tedavili OSB grubunda serum NT-3 düzeyinde yükselme ve serum S100B düzeyindeki düşüş; tedavinin OSB'nin altında yatan nöropatolojik süreci önlemekle kalmayıp, aynı zamanda nöron rejenerasyonuna da yardımcı olduğu fikrini vermektedir.

ÖE + Risperidon alan OSB grubunun serum NT-3 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Sadece ÖE alan OSB grubunun serum NT-3 düzeyi kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İlaç tedavisi ve özel eğitimin OSB'li olgularda NT-3 üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. NT-3 düzeyindeki yükselme ÖE ve Risperidon tedavisi ile ilişkili olabilecek rejeneratif nöronal süreçleri yansıtır olabilir. Bu alanda daha geniş örneklem grubuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hafif ve ağır derecede OSB grubunun serum NT-3 düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu NT-3'ün OSB belirti şiddeti açısından yordayıcılığının olmadığını düşünülmüştür. Bu alanda yapılmış başka bir çalışma olmadığından daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Doğuştan ve gerileyen tip OSB grupları ile kontrol grubu arasında serum NT-3 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak tedavili doğuştan tip OSB grubunun serum NT-3 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Tedavili gerileyen tip OSB grubunun serum NT-3 düzeyi kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. NT-3 nöronların çoğalmasu, maturasyonu, farklılaşması, sağkalımı ve nöroplastisitede görev alır (175, 176). Tedavili doğuştan tip OSB grubunun serum NT-3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavili gerileyen tip OSB grubundan daha yüksek olması, doğuştan tip OSB grubunun tedaviye daha iyi yanıt verdiğini ve nöron rejenerasyonu daha çok uyararak serum NT-3 artışına yol açıyor olabileceğini düşündürmüştür.

### **5.3. BDNF DÜZEYİ VE OSB İLİŞKİSİ**

Çalışmamızda OSB ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda serum BDNF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

BDNF nörogenez, nöron migrasyonu, nöronların büyümesi ve sağkalımı, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi ve nöroplastisite gibi pek çok aşamada fonksiyon göstermektedir (147). Preklinik çalışmalarda BDNF'nin kolinerjik, serotoninerjik ve dopaminerjik nöronların gelişim ve sağkalımını desteklediği gösterilmiştir (148-150). Ayrıca mezensefalik dopaminerjik nöron kültüründe hücrelerin spontan ölümünü engellediği ve nörotoksik etkilerden koruduğu, nigral, striatal dopaminerjik nöronları ve serotonerjik nöronları nörotoksiteden koruduğu gösterilmiştir (150-154). BDNF yüksek bilişsel

fonksiyonların gerçekleştiği hipokampus, korteks ve bazal ön beyinde de aktif rol oynamaktadır (155).

Literatürde BDNF ve OSB ilişkisi ile ilgili çalışma bulguları farklılık göstermektedir. OSB'li çocuklar ve OSB'nin eşlik etmediği zeka geriliği (ZG) olan çocuklar ile yapılan bir çalışmada NF'lerin neonatal kan düzeyleri araştırılmış, kontrol grubuna göre her iki grupta da BDNF ve nörotrofin 4/5'in neonatal kan düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (18). OSB'li grupta, bebekliğin ilk günlerinde alınmış kanda belirli NF'lerin aşırı düzeyde eksprese edildiğini göstermesi bakımından önemlidir. Ancak bu NF'lerin prenatal yaşamda da yüksek olup olmadığı ya da postnatal dönemde ne kadar süre yüksek seyrettiği aydınlatılamamıştır. Yine OSB'li çocuklar ve OSB'nin eşlik etmediği ZG'si olan çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da serum BDNF (TrkB) ve NT-4 (TrkB) düzeyinin yüksek olduğu ancak NGF (TrkA) ve NT-3 (TrkC) düzeylerinde fark olmadığı gösterilmiştir (18, 160). Bu çalışmalardan yola çıkarak, bebeklik döneminde OSB ve ZG'si olan olgularda TrkB reseptörünün aşırı eksprese edildiği veya salındığı öne sürülmüştür (161).

OSB'de saptanan BDNF düzeyindeki değişimlerin, OSB için biyolojik bir belirteç olup olamayacağının araştırıldığı bir çalışmada; gebeliğin ortalarında ve erken bebeklik döneminde alınan kan örneklerinde BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak OSB'li grup ile sağlıklı kontrol ve ZG olan grup arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada BDNF kan düzeyinin OSB'de belirteç olarak kullanılamayacağı vurgulanmıştır (170). OSB'li

çocukların serumunda BDNF, NGF, NT-3, NT4/5 düzeyinin araştırıldığı başka bir çalışmada da kontrol grubu ile OSB'li grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (179). Çalışma sonuçlarımız OSB ve BDNF arasında ilişkinin gösterilemediği bu literatür bilgileri ile uyumludur.

Ratlarda yapılan bir çalışmada, ratlara haloperidol ve risperidon verildikten sonra hipotalamus, striatum, hipokampus frontal ve oksipital korteksteki BDNF düzeyindeki değişiklikler araştırılmıştır. Hipotalamus ve striatumda tedavi ile BDNF düzeyinde değişiklik olmazken, yüksek doz risperidon (2,30 mg/100 mg yiyecek/ gün) verilen ratlarda hipokampus frontal ve oksipital kortekste BDNF düzeyinin azaldığı, ancak düşük doz risperidon (1,15 mg/100 mg yiyecek/ gün) verilen ratlarda herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (156). Çalışmamızda risperidon tedavisi alan OSB olgularında düşük doz Risperidon kullanıldığı için sonuçların etkilenmediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda OSB tedavisi, belirti şiddeti ve başlangıç tipi ile BDNF ilişkisinin araştırıldığı gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu OSB ile BDNF arasında ilişkinin gösterilemediği çalışma sonuçları ile uyumludur.

OSB'de cinsiyet dağılımı incelendiğinde, erkeklerde kızlardan 3-5 kat daha fazla görülmektedir (39). Normal zekaya düzeyine sahip OSB'lilerde erkek/kız oranı 5.75/1 iken, zeka seviyesinde düşüklük olanlarda ise erkek/kız oranı 1.9/1 olarak bildirilmektedir (39). Bizim çalışmamızda yer alan olguların erkek/kız oranı 6,4/1 olarak tespit edildi. Bu oran önceki çalışmalar ile uyumludur.

OSB’de gebelik sırasının etkisinin incelendiği çalışmalarda, ailenin ilk çocuğunda OSB gelişme riskinin yüksek olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi herhangi bir fark olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (243-245). Bizim çalışmamızda da gebelik sırası ile OSB grupları arasında ilişki bulunamamıştır.

OSB ile doğumda anne ve baba yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, ileri anne yaşı ile OSB gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, ileri baba yaşının OSB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (86, 243, 245-247). Ancak ebeveyn yaşı, çocuğun doğum sıralaması ile OSB ilişkisini vurgulayan sonuçlar birbirinden farklı ve tutarsız bulunmuştur (244). Bizim çalışmamızda ise doğum sırasındaki anne- baba yaşı ile OSB grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda OSB grupları ve kontrol grubu çocuklarının doğumda komplikasyon geçirme durumları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmamıştır. Ancak literatürde OSB de perinatal komplikasyonların yüksek olduğu bildirilmektedir (86). Bu nedenle bizim bulgumuz literatürle uyumlu değildir. Örneklemin küçük olmasından dolayı literatürle uyumsuz bulguların elde edildiğini düşündürmektedir.

OSB belirtilerinin başlangıcı olguların %70’inde bebeklik döneminde görülmeye başlarken; olguların yaklaşık %30’u "gerileyici" başlangıca sahiptir. Gerileyici başlangıca sahip çocuklar normal bir gelişim göstermekteyken 18-24 ay civarında kazanılmış becerilerde gerileme olmakta ve OSB belirtileri başlamaktadır (42). Bizin çalışmamızda da olguların %71,4 ‘ünde erken bebeklik döneminden itibaren belirtiler mevcutken, %28,6’sında belirtiler 18 aydan sonra başlamıştır. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

## 6. SONUÇ

OSB olan çocuklarda serum S100B, BDNF, NT-3 düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırılarak S100B, BDNF, NT-3 düzeyleri ile OSB tedavisi, belirti şiddeti ve bozukluğun başlangıç tipi gibi değişkenler arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
2. Tedavisiz OSB grubunun serum S100B düzeyi tedavili OSB ve kontrol grubundan yüksek saptanırken, tedavili OSB grubunun serum NT-3 düzeyi tedavisiz OSB ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
3. ÖE + Risperidon tedavisi alan OSB grubunun serum S100B ve NT-3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
4. Hafif ve Ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
5. Tedavisiz ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi tedavisiz hafif derecede OSB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
6. Tedavili hafif ve ağır derecede OSB grubunun serum NT-3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
7. Tedavisiz hafif derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi tedavili hafif derecede OSB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha

yüksek saptanırken, tedavili hafif derecede OSB grubunun serum NT-3 düzeyi tedavisiz hafif derecede OSB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

8. Tedavisiz ağır derecede OSB grubunun serum S100B düzeyi tedavili ağır derecede OSB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
9. Doğuştan tip OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
10. Tedavisiz doğuştan tip OSB grubunun serum S100B düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
11. Tedavili doğuştan tip OSB grubunun serum NT-3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
12. OSB grupları ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, doğum sırasında anne ve baba yaşı, gebelik sırası, doğumda komplikasyon geçirme durumu ve belirtilerin başlangıç tipi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OSB belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur. OSB etiyojisine yönelik olarak genetik, biyokimyasal, immünolojik, nöroanatomik ve nörobiyolojik pek çok araştırma yapılmış ancak özgün bir etiyoji henüz belirlenememiş ve altta yatan mekanizmalar kesin olarak aydınlatılamamıştır. S100B, NT3 ve BDNF'nin OSB etiyojisinde rol oynayabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (13, 18, 20).

Çalışmamızda OSB, tedavisiz OSB, ağır derecede OSB ve doğuştan tip OSB gruplarında serum S100B düzeyi yüksek saptanırken, tedavili OSB grubunda serum NT-3 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgular OSB’de altta yatan nöropatolojik süreci göstermesi ve tedavi ile nörojenaratif süreçlerin başladığını göstermesi açısından önemlidir. Bu bulgular OSB’nin altında yatan nöropatolojik süreçlerin aydınlatılmasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve takibinde yararlı katkılarının olacağını düşündürmüştür. Geniş örneklemli izlem çalışmaları bu konuda daha aydınlatıcı verileri ortaya koyabilir.

## 7. ÖZET

### **OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA SERUM S100B, NT-3 VE BDNF DÜZEYLERİ**

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklarda serum S100B, BDNF, NT-3 düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırılarak S100B, BDNF, NT-3 düzeyleri ile OSB tedavisi, belirti şiddeti ve bozukluğun başlangıç tipi gibi değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Tüm katılımcılar iki çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından DSM 5 tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Mart 2014 - Mayıs 2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, işleme kriterlerini sağlayan ve dışlama kriterlerini sağlamayan 0-6 yaş arası OSB hastalarından 52 olgu ve kontrol grubundan 29 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. OSB tanısı konulan ve kontrol grubu olarak çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara kendi hazırladığımız sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Ayrıca OSB belirti şiddetini belirlemek amacıyla Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi, Tanhane T2 testi ve Kruskal Wallis testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı.

Çalışmamızda OSB, tedavisiz OSB, ağır derecede OSB ve doğuştan tip OSB gruplarında serum S100B düzeyi yüksek saptanırken, tedavili OSB grubunda serum NT-3 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.



Bu bulgular OSB’de altta yatan nöropatolojik süreci göstermesi ve tedavi ile nörorejenaratif süreçlerin başladığını göstermesi açısından önemlidir. Bu bulgular OSB’nin altında yatan nöropatolojik süreçlerin aydınlatılmasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve takibinde yararlı katkılarının olacağını düşündürmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Otizm spektrum bozukluğu, S100B, NT-3, BDNF

## **8. SUMMARY**

### **SERUM S100B, NT-3 AND BDNF LEVELS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER**

In this study we aims to comparison serum S100B, BDNF, NT-3 levels between the children with autism spectrum disorder (ASD) and normal controls, also determine the relationship in serum S100B, BDNF, NT-3 levels with variables such as symptom severity, initial type of the disorder and treatment types (special education, pharmacological therapy).

All participants were evaluated according to two child and adolescent psychiatrist diagnosed by DSM-5 criteria. We evaluated 52 cases with ASD and 26 individuals with healthy control group between the ages of 0-6 which provide the criteria for inclusion and do not provide the criteria for exclusion from all participants that applied to the outpatient clinic between the time period March 2014 - May 2015. The sociodemographic data form which own prepared were applied to all individuals who agreed to participate in this study. Childhood Autism Rating Scale (CARS) were also applied to ASD group to determine the severity of ASD symptoms. Written informed consent was obtained from all the parents who agreed to participate. In the evaluation of the data obtained Pearson Chi-Square test, Tamhane T2 test and Kruskal-Wallis test were used as statistical methods.

In our study, detected high levels of serum S100B at ASD group, untreated ASD group, severely ASD group and congenital type ASD group. Serum NT-3 levels were found to be significantly higher in treated ASD group than others.

These findings are important to demonstrate that underlying neuropathologic process at ASD and to show the effect of the treatment that initiate nörorejenaratif process. These findings would be useful to contribute in understanding the underlying neuropathological processes at ASD and evaluate response to therapy and follow-up.

**Key words:** Autism spectrum disorder, S100B, NT-3, BDNF

## 9. KAYNAKLAR

1. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC, London England: American Psychiatric Publishing; 2013.*
2. *Cannell JJ. On the aetiology of autism. Acta Paediatrica. 2010;99:1128-1130.*
3. *Tu C-L, Chang W, Bikle DD. The extracellular calcium-sensing receptor is required for calcium-induced differentiation in human keratinocytes. Journal of Biological Chemistry. 2001;276:41079-41085.*
4. *Lippi G, Aloe R, Numeroso F, Cervellin G. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients. Clinical biochemistry. 2011;44:567-575.*
5. *Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz K-G, Koelsch M, Gippner-Steppert C, et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. World journal of surgery. 2001;25:93-97.*
6. *Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. Neurosurgery. 1999;45:468.*
7. *Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer K-J, Kroetz M, Mussack T, Kanz K-G, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. Shock. 2006;25:446-453.*

8. Blyth BJ, Farhavar A, Gee C, Hawthorn B, He H, Nayak A, et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2009;26:1497-1507.
9. Griffin W, Stanley L, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot L, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86:7611-7615.
10. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restorative neurology and neuroscience*. 2003;21:109-121.
11. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:1956-1960.
12. Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9:164-166.
13. Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. A lack of association between elevated serum levels of S100B protein and autoimmunity in autistic children. *J Neuroinflammation*. 2012;9:54.
14. Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain research*. 1998;812:200-208.
15. Lewin GR, Barde Y-A. Physiology of the neurotrophins. *Annual review of neuroscience*. 1996;19:289-317.

16. *Castrén E, Pitkänen M, Sirviö J, Parsadonian A, Lindholm D, Thoenen H, et al. The induction of LTP increases BDNF and NGF mRNA but decreases NT-3 mRNA in the dentate gyrus. Neuroreport. 1993;4:895-898.*
17. *Jankowsky JL, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in long-term potentiation. Molecular and Cellular Neuroscience. 1999;14:273-286.*
18. *Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. Annals of neurology. 2001;49:597-606.*
19. *Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, et al. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2006;30:1529-1531.*
20. *Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, Koibuchi N. Increase in cerebellar neurotrophin-3 and oxidative stress markers in autism. The Cerebellum. 2009;8:366-372.*
21. *Nelson PG, Kuddo T, Song EY, Dambrosia JM, Kohler S, Satyanarayana G, et al. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. International journal of developmental neuroscience. 2006;24:73-80.*
22. *Tostes M, Teixeira H, Gattaz W, Brandão M, Raposo N. Altered neurotrophin, neuropeptide, cytokines and nitric oxide levels in autism. Pharmacopsychiatry. 2012;45:241-243.*
23. *Gillberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. Mac Keith Press; 1992.*

24. Kanner L. *Autistic disturbances of affective contact. Nervous child.* 1943;2:217-250.
25. Asperger H. *Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 1944;117:76-136.
26. Kanner L, Eisenberg L. *Early infantile autism, 1943-1955. Psychiatric research reports.* 1957:55-65.
27. Wing L, Gould J. *Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. Journal of autism and developmental disorders.* 1979;9:11-29.
28. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: APA Press; 1980.*
29. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: APA Press; 1987.*
30. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC: APA Press; 1994.*
31. Fombonne E. *Is there an epidemic of autism? Pediatrics.* 2001;107:411-412.
32. Arvidsson T, Danielsson B, Forsberg P, Gillberg C, Johansson M, Kjellgren G. *Autism in 3-6-year-old children in a suburb of Goteborg, Sweden. Autism.* 1997;1:163-173.
33. Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, et al. *A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2000;39:694-702.

34. Fombonne E. *Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatric research.* 2009;65:591-598.
35. Chakrabarti S, Fombonne E. *Pervasive developmental disorders in preschool children. Jama.* 2001;285:3093-3099.
36. Baio J. *Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries. Volume 61, Number 3. Centers for Disease Control and Prevention.* 2012.
37. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, et al. *Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. American Journal of Psychiatry.* 2011;168:904-912.
38. Troyb E, Knoch K, Barton M. *Phenomenology of ASD: Definition, syndromes, and major features. The neuropsychology of autism.* 2011:9-34.
39. Fombonne E. *Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. The Journal of clinical psychiatry.* 2004;66:3-8.
40. Volkmar FR, Lord C, Klin A, Schultz R, Cook EH. *Autism and The Pervasive Developmental Disorders, in Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook. Philadelphia.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.*
41. Bishop SL, Richler J, Lord C. *Association between restricted and repetitive behaviors and nonverbal IQ in children with autism spectrum disorders. Child neuropsychology.* 2006;12:247-267.
42. Stefanatos GA. *Regression in autistic spectrum disorders. Neuropsychology review.* 2008;18:305-319.
43. Mukaddes NM. *Klinik Özellikler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013.*



44. Bellini S, Akullian J. A meta-analysis of video modeling and video self-modeling interventions for children and adolescents with autism spectrum disorders. *Exceptional children*. 2007;73:264-287.
45. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2008;37:8-38.
46. Arnold LE, Vitiello B, Mcdougale C, Scahill L, Shah B, Gonzalez NM, et al. Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003;42:1443-1450.
47. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72:1270-1276.
48. McDougale CJ, Scahill L, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, Davies M, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *American Journal of Psychiatry*. 2005.
49. Scahill L, McDougale CJ, Aman MG, Johnson C, Handen B, Bearss K, et al. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51:136-146.
50. Gurrieri F. Working up autism: the practical role of medical genetics. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics: Wiley Online Library*; 2012:104-110.

51. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological medicine*. 1995;25:63-77.
52. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child psychology and Psychiatry*. 1977;18:297-321.
53. Folstein SE, Piven J. Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics*. 1991;87:767-773.
54. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9:341-355.
55. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular psychiatry*. 2007;12:2-22.
56. Trottier G, Srivastava L, Walker C-D. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1999;24:103.
57. Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167:1357-1363.
58. Miles J, Takahashi T, Bagby S, Sahota P, Vaslow D, Wang C, et al. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;135:171-180.
59. Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, Freeman B, Pingree C. The UCLA-University of Utah epidemiological survey of autism: Recurrence risk estimates and genetic counseling. *The American journal of psychiatry*. 1989;146:1032.

60. Selkirk CG, Veach PM, Lian F, Schimmenti L, LeRoy BS. Parents' perceptions of autism spectrum disorder etiology and recurrence risk and effects of their perceptions on family planning: Recommendations for genetic counselors. *Journal of genetic counseling*. 2009;18:507-519.
61. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19:169-178.
62. Bugge M, Bruun-Petersen G, Brøndum-Nielsen K, Friedrich U, Hansen J, Jensen G, et al. Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype-phenotype delineation in man. *Journal of medical genetics*. 2000;37:858-865.
63. Chien WH, Gau SF, Wu YY, Huang YS, Fang JS, Chen YJ, et al. Identification and molecular characterization of two novel chromosomal deletions associated with autism. *Clinical genetics*. 2010;78:449-456.
64. Martin CL, Ledbetter DH. Autism and cytogenetic abnormalities: solving autism one chromosome at a time. *Current psychiatry reports*. 2007;9:141-147.
65. Reddy KS. Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder. *BMC medical genetics*. 2005;6:3.
66. Vorstman J, Staal W, Van Daalen E, Van Engeland H, Hochstenbach P, Franke L. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular psychiatry*. 2006;11:18-28.
67. Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, Bouteiller D, Gennetier A, Delorme R, et al. Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2009;66:349-359.

68. Berg JS, Brunetti-Pierri N, Peters SU, Kang S-HL, Fong C-T, Salamone J, et al. Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of the 7q11. 23 Williams-Beuren syndrome region. *Genetics in Medicine*. 2007;9:427-441.
69. van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38:1634-1641.
70. Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, BEEMER FA, SWAAB H, et al. The 22q11. 2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45:1104-1113.
71. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Current opinion in genetics & development*. 2012;22:229-237.
72. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82:477-488.
73. Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*. 2014;535:70-78.
74. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E, et al. Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68:1514-1520.
75. Cantor RM, Kono N, Duvall JA, Alvarez-Retuerto A, Stone JL, Alarcón M, et al. Replication of autism linkage: fine-mapping peak at 17q21. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;76:1050-1056.

76. Lamb J, Barnby G, Bonora E, Sykes N, Bacchelli E, Blasi F, et al. Analysis of IMGSAC autism susceptibility loci: evidence for sex limited and parent of origin specific effects. *Journal of medical genetics*. 2005;42:132-137.
77. Shao Y, Raiford KL, Wolpert CM, Cope HA, Ravan SA, Ashley-Koch AA, et al. Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;70:1058-1061.
78. Yonan AL, Alarcon M, Cheng R, Magnusson PK, Spence SJ, Palmer AA, et al. A genomewide screen of 345 families for autism-susceptibility loci. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73:886-897.
79. Miles JH, Takahashi TN. Lack of association between Rh status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143:1397-1407.
80. Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Iwata Y, Tsujii M, Sekine Y, Sugihara G, et al. Decreased serum levels of platelet-endothelial adhesion molecule (PECAM-1) in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth. *Biological psychiatry*. 2007;62:1056-1058.
81. Grether JK, Anderson MC, Croen LA, Smith D, Windham GC. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *American Journal of Epidemiology*. 2009:kwp247.
82. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008;121:758-765.
83. DeLong GR. Autism New data suggest a new hypothesis. *Neurology*. 1999;52:911-911.

84. Rasalam A, Hailey H, Williams J, Moore S, Turnpenny P, Lloyd D, et al. *Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. Developmental Medicine & Child Neurology.* 2005;47:551-555.
85. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, Maclean JE, Mahoney WJ, et al. *Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2002;41:572-579.
86. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. *Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. The British journal of psychiatry.* 2009;195:7-14.
87. Connors SL, Crowell DE, Eberhart CG, Copeland J, Newschaffer CJ, Spence SJ, et al.  *$\beta$  2-Adrenergic receptor activation and genetic polymorphisms in autism: data from dizygotic twins. Journal of child neurology.* 2005;20:876-884.
88. Knoester M, Helmerhorst FM, van der WESTERLAKEN LA, Walther FJ, Veen S. *Matched follow-up study of 5–8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life. Human Reproduction.* 2007;22:3098-3107.
89. Bradstreet JJ, Smith S, Granpeesheh D, El-Dahr JM, Rossignol D. *Spironolactone might be a desirable immunologic and hormonal intervention in autism spectrum disorders. Medical hypotheses.* 2007;68:979-987.
90. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. *The immune response in autism: a new frontier for autism research. Journal of leukocyte biology.* 2006;80:1-15.
91. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. *Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. International Review of Psychiatry.* 2005;17:485-495.

92. Careaga M, Van de Water J, Ashwood P. *Immune dysfunction in autism: a pathway to treatment. Neurotherapeutics.* 2010;7:283-292.
93. Cohly HHP, Panja A. *Immunological findings in autism. International review of neurobiology.* 2005;71:317-341.
94. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. *Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. Pediatric neurology.* 2007;36:361-365.
95. Güneş E, İşeri E, Atak A, Aral A, Bodur Ş, Şener Ş. *Otistik bozukluğu olan çocuklarda TNF-alfa düzeyi. Türkiye’de Psikiyatri.* 2008;10:52-56.
96. Singh VK. *Plasma increase of interleukin-12 and interferon-gamma. Pathological significance in autism. Journal of neuroimmunology.* 1996;66:143-145.
97. Schmitz C, Rezaie P. *The neuropathology of autism: where do we stand? Neuropathology and applied neurobiology.* 2008;34:4-11.
98. Redcay E, Courchesne E. *When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. Biological psychiatry.* 2005;58:1-9.
99. Gillberg C, Coleman M. *The biology of the autistic syndromes. Cambridge University Press; 2000.*
100. Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. *The autistic brain: birth through adulthood. Current opinion in neurology.* 2004;17:489-496.
101. Courchesne E, Pierce K. *Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. International journal of developmental neuroscience.* 2005;23:153-170.

102. Bauman ML. *Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. Pediatrics.* 1991;87:791-796.
103. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Brown C. *Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. Journal of Child Neurology.* 2002;17:692-695.
104. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. *Minicolumnar pathology in autism. Neurology.* 2002;58:428-432.
105. Bauman M, Kemper T. *Observations on the Purkinje cells in the cerebellar vermis in autism. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 1996;55:613.
106. Courchesne E, Karns C, Davis H, Ziccardi R, Carper R, Tigue Z, et al. *Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder an MRI study. Neurology.* 2001;57:245-254.
107. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, et al. *The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. Acta neuropathologica.* 2010;119:755-770.
108. Schultz RT. *Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. International Journal of Developmental Neuroscience.* 2005;23:125-141.
109. Lord C, Bailey A. *Autism Spectrum Disorders. In: M. Rutter, E. Taylor (eds): Child and Adolescent Psychiatry, 4th edition. Oxford, Blackwell Publishing; 636-663. . 2002.*
110. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. *Autism and pervasive developmental disorders. Journal of child psychology and psychiatry.* 2004;45:135-170.



111. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *Journal of child neurology*. 2005;20:27-31.
112. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biological psychiatry*. 2008;64:577-582.
113. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1990;29:127-129.
114. Ben-Ari Y, Woodin MA, Sernagor E, Cancedda L, Vinay L, Rivera C, et al. Refuting the challenges of the developmental shift of polarity of GABA actions: GABA more exciting than ever! *Frontiers in cellular neuroscience*. 2012;6.
115. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Thuras PD. GABAA receptor downregulation in brains of subjects with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39:223-230.
116. Oblak AL, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABAB receptors in the cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Journal of neurochemistry*. 2010;114:1414-1423.
117. Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, Nutt DJ. GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36:2044-2055.
118. Shimmura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, et al. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Mol Autism*. 2013;4:6.

119. Gatto CL, Broadie K. Genetic controls balancing excitatory and inhibitory synaptogenesis in neurodevelopmental disorder models. *Frontiers in synaptic neuroscience*. 2010;2.
120. Hussman JP. Letters to the editor: suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2001;31:247-248.
121. Yang C-J, Tan H-P, Du Y-J. The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development. *Neuroscience*. 2014;267:1-10.
122. McDougle C, Naylor ST, Cohen DJ, Aghajanian GK, Heninger GR, Price LH. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder. *Archives of general psychiatry*. 1996;53:993-1000.
123. Makkonen I, Riikonen R, Kokki H, Airaksinen MM, Kuikka JT. Serotonin and dopamine transporter binding in children with autism determined by SPECT. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;50:593-597.
124. Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, Tsujii M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, et al. Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Archives of general psychiatry*. 2010;67:59-68.
125. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*. 2006;13:171-181.
126. Yorbik O, Sayal A, Akay C, Akbiyik D, Sohmen T. Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 2002;67:341-343.
127. Zoroglu SS, Armutcu F, Ozen S, Gurel A, Sivasli E, Yetkin O, et al. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical

*scavenging enzymes in autism. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2004;254:143-147.*

128. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life sciences. 2004;75:2539-2549.*
129. Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, DiStefano PS. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends in neurosciences. 1994;17:182-190.*
130. Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharmaceutica acta Helvetiae. 2000;74:253-260.*
131. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2012.*
132. Stahl SM. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications 2nd edition. Taylor & Francis; 2000.*
133. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. *Current opinion in neurobiology. 1995;5:579-587.*
134. Fawcett JP, Aloyz R, McLean JH, Pareek S, Miller FD, McPherson PS, et al. Detection of brain-derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. *Journal of Biological Chemistry. 1997;272:8837-8840.*
135. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde Y. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *The EMBO journal. 1990;9:2459.*
136. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *The Journal of experimental medicine. 1999;189:865-870.*

137. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of neuroscience*. 1990;10:3469-3478.
138. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience letters*. 2002;328:261-264.
139. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*. 2005;26:115-123.
140. Radka SF, Hoist PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain research*. 1996;709:122-130.
141. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J-i, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*. 2002;87:728-734.
142. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37:1553-1561.
143. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *European Neuropsychopharmacology*. 2009;19:349-355.
144. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in molecular neuroscience*. 2010;3.

145. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews*. 2012;64:238-258.
146. Jeon SJ, Rhee SY, Seo JE, Bak HR, Lee SH, Ryu JH, et al. Oroxylin A increases BDNF production by activation of MAPK–CREB pathway in rat primary cortical neuronal culture. *Neuroscience research*. 2011;69:214-222.
147. Diniz BS, Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular medicine*. 2011;13:217-222.
148. Alderson RF, Alterman AL, Barde Y-A, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*. 1990;5:297-306.
149. Eaton MJ, Whitemore SR. Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS. *Experimental neurology*. 1996;140:105-114.
150. Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*. 1991;350:230-232.
151. Hung H-C, Lee EH. The mesolimbic dopaminergic pathway is more resistant than the nigrostriatal dopaminergic pathway to MPTP and MPP+ toxicity: role of BDNF gene expression. *Molecular brain research*. 1996;41:16-26.
152. Hyman C, Juhasz M, Jackson C, Wright P, Ip NY, Lindsay RM. Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT-3, and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *The Journal of neuroscience*. 1994;14:335-347.

153. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *The Journal of neuroscience*. 1995;15:7929-7939.
154. Shults CW, Kimber T, Altar CA. BDNF attenuates the effects of intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroreport*. 1995;6:1109-1112.
155. Zhang F, Kang Z, Li W, Xiao Z, Zhou X. Roles of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B (BDNF/TrkB) signalling in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19:946-949.
156. Angelucci F, Mathé AA, Aloe L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *Journal of neuroscience research*. 2000;60:783-794.
157. Nishimura K, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, et al. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;356:200-206.
158. Cheng L, Ge Q, Xiao P, Sun B, Ke X, Bai Y, et al. Association study between BDNF gene polymorphisms and autism by three-dimensional gel-based microarray. *International journal of molecular sciences*. 2009;10:2487-2500.
159. Correia C, Coutinho A, Sequeira A, Sousa I, Lourenco Venda L, Almeida J, et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes, Brain and behavior*. 2010;9:841-848.
160. Miyazaki K, Narita N, Sakuta R, Miyahara T, Naruse H, Okado N, et al. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain and Development*. 2004;26:292-295.

161. Polleux F, Lauder JM. *Toward a developmental neurobiology of autism. Mental retardation and developmental disabilities research reviews.* 2004;10:303-317.
162. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. *Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. Jama.* 2003;290:337-344.
163. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. *Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. Neuron.* 1996;17:1057-1064.
164. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. *Opposing roles for endogenous BDNF and NT-3 in regulating cortical dendritic growth. Neuron.* 1997;18:767-778.
165. Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, et al. *Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. Science.* 2003;302:885-889.
166. Shahbazian MD, Young JI, Yuva-Paylor LA, Spencer CM, Antalffy BA, Noebels JL, et al. *Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. Neuron.* 2002;35:243-254.
167. Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, et al. *Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. Pediatric neurology.* 2003;28:205-211.
168. Connolly AM, Chez M, Streif EM, Keeling RM, Golumbek PT, Kwon JM, et al. *Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. Biological psychiatry.* 2006;59:354-363.
169. Morrison ME, Mason CA. *Granule neuron regulation of Purkinje cell development: striking a balance between neurotrophin and glutamate signaling. The Journal of neuroscience.* 1998;18:3563-3573.

170. Croen LA, Goines P, Braunschweig D, Yolken R, Yoshida CK, Grether JK, et al. Brain-derived neurotrophic factor and autism: maternal and infant peripheral blood levels in the Early Markers for Autism (EMA) study. *Autism Research*. 2008;1:130-137.
171. Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T, Shigemi H, Miyazaki N, Ito H, et al. Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2007;25:367-372.
172. Morichi S, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Kawashima H. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy. *International Journal of Neuroscience*. 2012;123:17-23.
173. Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathology*. 2007;17:434-447.
174. Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, et al. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. 1990;247:1446-1451.
175. Brodski C, Schnürch H, Dechant G. Neurotrophin-3 promotes the cholinergic differentiation of sympathetic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97:9683-9688.
176. Cristofaro B, Stone OA, Caporali A, Dawbarn D, Ieronimakis N, Reyes M, et al. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30:1143-1150.



177. Behrens MM, Strasser U, Lobner D, Dugan LL. Neurotrophin-mediated potentiation of neuronal injury. *Microscopy research and technique*. 1999;45:276-284.
178. Sajdel-Sulkowska EM. *Oxidative Stress and Neurotrophin Signaling in Autism*. New York CRC Press; 2010.
179. Rodrigues DH, Rocha NP, da Cunha Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Circulating levels of neurotrophic factors in autism spectrum disorders. *NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS*. 2014;35:380-384.
180. Blondel O, Collin C, McCarran WJ, Zhu S, Zamostiano R, Gozes I, et al. A glia-derived signal regulating neuronal differentiation. *The Journal of Neuroscience*. 2000;20:8012-8020.
181. Li S, Qiu F, Xu A, Price SM, Xiang M. Barhl1 regulates migration and survival of cerebellar granule cells by controlling expression of the neurotrophin-3 gene. *The Journal of neuroscience*. 2004;24:3104-3114.
182. Sherrard RM, Bower AJ. Climbing fiber development: do neurotrophins have a part to play? *The Cerebellum*. 2002;1:265-275.
183. Kato A, Fukazawa Y, Ozawa F, Inokuchi K, Sugiyama H. Activation of ERK cascade promotes accumulation of Ves1-1S/Homer-1a immunoreactivity at synapses. *Molecular brain research*. 2003;118:33-44.
184. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*. 2006;59:1116-1127.
185. Baudouin SJ, Gaudias J, Gerharz S, Hatstatt L, Zhou K, Punnakkal P, et al. Shared synaptic pathophysiology in syndromic and nonsyndromic rodent models of autism. *Science*. 2012;338:128-132.

186. Agerman K, Ernfors P. Differential influence of BDNF and NT3 on the expression of calcium binding proteins and neuropeptide Y in vivo. *Neuroreport*. 2003;14:2183-2187.
187. Giehl KM, Röhrig S, Bonatz H, Gutjahr M, Leiner B, Bartke I, et al. Endogenous brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 antagonistically regulate survival of axotomized corticospinal neurons in vivo. *The Journal of Neuroscience*. 2001;21:3492-3502.
188. Schütte A, Yan Q, Mestres P, Giehl KM. The endogenous survival promotion of axotomized rat corticospinal neurons by brain-derived neurotrophic factor is mediated via paracrine, rather than autocrine mechanisms. *Neuroscience letters*. 2000;290:185-188.
189. Vargas HE, Gama CS, Andreatza AC, Medeiros D, Stertz L, Fries G, et al. Decreased serum neurotrophin 3 in chronically medicated schizophrenic males. *Neuroscience letters*. 2008;440:197-201.
190. Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, McGinnis W, Koibuchi N. Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD). *The Cerebellum*. 2011;10:43-48.
191. Kawakami H, Nitta A, Matsuyama Y, Kamiya M, Satake K, Sato K, et al. Increase in neurotrophin-3 expression followed by purkinje cell degeneration in the adult rat cerebellum after spinal cord transection. *Journal of neuroscience research*. 2000;62:668-674.
192. Whitney ER, Kemper TL, Bauman ML, Rosene DL, Blatt GJ. Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-D28k. *The Cerebellum*. 2008;7:406-416.

193. Xu M, Sajdel-Sulkowska EM, Iwasaki T, Koibuchi N. Aberrant cerebellar neurotrophin-3 expression induced by lipopolysaccharide exposure during brain development. *The Cerebellum*. 2013;12:316-318.
194. Lu H, Li M, Song T, Qian Y, Xiao X, Chen X, et al. Retrovirus delivered neurotrophin-3 promotes survival, proliferation and neuronal differentiation of human fetal neural stem cells in vitro. *Brain research bulletin*. 2008;77:158-164.
195. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1999;1450:191-231.
196. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2009;1793:1008-1022.
197. Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S100B (betabeta) inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca<sup>2+</sup>-dependent manner. *Protein science: a publication of the Protein Society*. 1998;7:794.
198. Ciccarelli R, Di Iorio P, Bruno V, Battaglia G, D'alimonte I, D'onofrio M, et al. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S-100 $\beta$  protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999;27:275-281.
199. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Gonçalves D, Karl J, Gonçalves CA, et al. Immunocontent and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. *FEBS letters*. 2000;486:203-207.
200. Quincozes-Santos A, Abib RT, Leite MC, Bobermin D, Bambini-Junior V, Gonçalves C-A, et al. Effect of the atypical neuroleptic risperidone on

- morphology and S100B secretion in C6 astroglial lineage cells. Molecular and cellular biochemistry. 2008;314:59-63.*
201. Scotto C, Deloulme JC, Rousseau D, Chambaz E, Baudier J. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Molecular and cellular biology. 1998;18:4272-4281.*
202. Zimmer D, Van Eldik L. Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100. Fructose-1, 6-bisphosphate aldolase. *Journal of Biological Chemistry. 1996;261:11424-11428.*
203. Xiong Z-g, O'Hanlon D, Becker LE, Roder J, MacDonald JF, Marks A. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Experimental cell research. 2000;257:281-289.*
204. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B expression in and effects on microglia. *Glia. 2001;33:131-142.*
205. da Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR, André C, Grivicich I, Zanoni C, et al. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clinical Chemical Laboratory Medicine. 2006;44:1234-1242.*
206. Mikkonen K, Pekkala N, Pokka T, Romner B, Uhari M, Rantala H. S100B proteins in febrile seizures. *Seizure. 2012;21:144-146.*
207. Sandler SJ, Figaji AA, Adelson PD. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Child's Nervous System. 2010;26:205-213.*
208. ALEXANIAN AR, BAMBURG JR. Neuronal survival activity of S100 $\beta$  is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF- $\kappa$ B. *The FASEB journal. 1999;13:1611-1620.*

209. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275:40096-40105.
210. Iwasaki Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 $\beta$  prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *Journal of the neurological sciences*. 1997;151:7-12.
211. Van Eldik LJ, Christie-Pope B, Bolin LM, Shooter EM, Whetsell WO. Neurotrophic activity of S-100 $\beta$  in cultures of dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain research*. 1991;542:280-285.
212. O'dowd BS, Zhao WQ, Ng KT, Robinson SR. Chicks injected with antisera to either S-100 $\alpha$  or S-100 $\beta$  protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiology of learning and memory*. 1997;67:197-206.
213. Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A, Gerlai R, Roder J, Azmitia EC. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 $\beta$  show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Research*. 1997;776:51-60.
214. Fulle S, Pietrangelo T, Mariggio MA, Lorenzon P, Racanicchi L, Mozrzymas J, et al. Calcium and Fos Involvement in Brain-Derived Ca<sup>2+</sup>-Binding Protein (S100)-Dependent Apoptosis in Rat Phaeochromocytoma Cells. *Experimental physiology*. 2000;85:243-253.
215. Mariggio M, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fano G. The brain protein S-100 $\alpha$  induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience*. 1994;60:29-35.

216. Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, Marchese N, Lituania M, Mangraviti S, et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age-and sex-related changes. *Clinical chemistry*. 2003;49:967-970.
217. Portela LV, Tort AB, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clinical Chemistry*. 2002;48:950-952.
218. Heizmann CW, Fritz G, Schafer B. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002;7:1356-1368.
219. Harpio R, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clinical biochemistry*. 2004;37:512-518.
220. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, et al. Serum S100 $\beta$  A noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer*. 2003;97:2806-2813.
221. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschetti M, Kornacka M, Lituania M, et al. Measurement of urinary S100B protein concentrations for the early identification of brain damage in asphyxiated full-term infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157:1163-1168.
222. Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, Makimoto M, Hosono S, Masaoka N, et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. *Pediatrics international*. 2008;50:17-22.
223. Nagdyman N, Kömen W, Ko H-K, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatric research*. 2001;49:502-506.
224. Martins RO, Rotta NT, Portela LV, Souza DO. S100B protein related neonatal hypoxia. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2006;64:24-29.

225. Berger RP, Kochanek PM. Urinary S100B concentrations are increased after brain injury in children: A preliminary study\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2006;7:557-561.
226. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. *Clinical chemistry*. 2001;47:1836-1838.
227. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Lituania M, Bruschetti PL, Michetti F. Circulating S100 $\beta$  Protein Is Increased in Intrauterine Growth-Retarded Fetuses. *Pediatric research*. 2002;51:215-219.
228. Gazzolo D, Vinesi P, Marinoni E, Di Iorio R, Marras M, Lituania M, et al. S100B protein concentrations in cord blood: correlations with gestational age in term and preterm deliveries. *Clinical chemistry*. 2000;46:998-1000.
229. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WST. Glial-Neuronal Interactions in Alzheimer Disease: Progressive Association of IL-1 [alpha]+ Microglia and S100 [beta]+ Astrocytes with Neurofibrillary Tangle Stages. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1997;56:285-290.
230. Peña LA, Brecher CW, Marshak DR.  $\beta$ -amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 $\beta$  in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Molecular brain research*. 1995;34:118-126.
231. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Möller JC, Oertel WH, et al. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49:245-252.
232. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of affective disorders*. 2001;66:89-93.

233. Grabe HJ, rgen o, Ahrens N, Rose H-J, Kessler C, Freyberger HJ, et al. *Neurotrophic factor S100beta in major depression. Neuropsychobiology.* 2001;44:88-90.
234. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. *Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). Journal of autism and developmental disorders.* 1980;10:91-103.
235. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F. *A study of assesment tools in children with autism. Psychiatry Psychol Psychopharmacol.* 1996;4:116-121.
236. Donato R. *S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. The international journal of biochemistry & cell biology.* 2001;33:637-668.
237. Yano J, Lilly E, Barousse M, Fidel PL. *Epithelial cell-derived S100 calcium-binding proteins as key mediators in the hallmark acute neutrophil response during Candida vaginitis. Infection and immunity.* 2010;78:5126-5137.
238. Beer C, Blacker D, Bynevelt M, Hankey GJ, Puddey IB. *Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. J Neuroinflammation.* 2010;7:71.
239. Bartosik-Psujek H, Psujek M, Jaworski J, Stelmasiak Z. *Total tau and S100b proteins in different types of multiple sclerosis and during immunosuppressive treatment with mitoxantrone. Acta Neurologica Scandinavica.* 2011;123:252-256.
240. Schenatto C, Xavier R, Bredemeier M, Portela L, Tort A, e Silva TD, et al. *Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. Annals of the rheumatic diseases.* 2006;65:829-831.



241. Massaro A, Michetti F, Laudisio A, Bergonzi P. Myelin basic protein and S-100 antigen in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis in the acute phase. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1985;6:53-56.
242. Michetti F, Massaro A, Russo G, Rigon G. The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. *Journal of the neurological sciences*. 1980;44:259-263.
243. 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. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005;46:963-971.
244. Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, Bourke J, et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PloS one*. 2011;6:e17875.
245. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Archives of general psychiatry*. 2006;63:1026-1032.
246. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37:667-677.
247. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*. 2005;161:916-925.

## 10. EKLER

### EK-1

#### **Hasta Grubu (Hasta Grubu/ Veli) İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

Araştırma Projesinin Adı: Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda serum S100B, NT-3 (Nörotrofin-3) ve BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) düzeyleri

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof.Dr. Elvan İŞERİ

Diğer Araştırıcıların Adı: Araş.Gör.Dr. Hüseyin TUNCA

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan ‘‘Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda serum S100B, NT-3 (Nörotrofin-3) ve BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) düzeyleri’’ isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda Otizm Spektrum Bozukluğu hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu alışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

#### **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, ocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Otizm Spektrum Bozukluğu erken çocukluk çağından itibaren görülmeye başlanılan ve 2-3 yaş civarında tanı konulan beyin ile ilgili bir rahatsızlıktır. İlk tanı çocukluk yaşlarında konulduğundan bizde bu çalışmamızı 0-6 yaş arasında Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan çocuklarla yapmaya karar verdik. Bu çalışmaya sizin çocuğunuz gibi 50 hasta ocuk alınacaktır. Çalışmamızda amaç Otizm Spektrum Bozukluğunun olası sebebini ortaya koymaya yöneliktir.

#### **Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

**Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?**

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma tedavisi sırasında zaten ondan alınacak olan kandan yürütülecektir. Çocuğunuzun hastalığı nedeni ile yapılan rutin tetkik işlemleri sırasında ondan alınan kanda BDNF, NT-3, S100B isimli maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.

**Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?**

Çalışma çocuğunuzun hastalığı nedeni ile yapılan rutin tetkik işlemleri sırasında ondan alınan kandan yapılacağı için herhangi bir risk barındırmamaktadır. Kan alma sırasında oluşabilecek herhangi bir durumda (durmayan kanama, morarma, damar zedelenmesi vb.) gerekli müdahale yapılacak ve bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

**Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?**

Amacımız, bu hastalığın sebebini araştırarak yeni tedavi yöntemlerine bulunmasına yardımcı olmaktır.

**Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

**Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Hüseyin Tunca

GÖREVİ: Araş.Gör.

TELEFON: 0312 202 44 14

**(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)**

GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Hüseyin Tunca tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Hüseyin Tunca'ya GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı adresinden ve 0312 202 44 14 telefonu arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Tarih:

Velisinin imzası:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Araş.Gör.Dr. Hüseyin TUNCA

Adres: GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Tel: 0312 202 44 14

İmza:

Tarih:

**EK-2****Sağlıklı Kontrol Grubu (Sağlıklı Kontrol/ Veli) İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

Araştırma Projesinin Adı: Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda serum S100B, NT-3 (Nörotrofin-3) ve BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) düzeyleri

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr Elvan İşeri

Diğer Araştırmacıların Adı: Araş.Gör.Dr. Hüseyin Tunca

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Dr Hüseyin Tunca sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da Otizm Spektrum Bozukluğu hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın sebebini araştırarak yeni tedavi yöntemlerine bulunmasına yardımcı olmaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben, Dr. Hüseyin Tunca ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz çocuğunuzdan tecrübeli bir çocuk hemşiresi tarafından bir tüp kan (yaklaşık 3 cc) alınacak. Bunun dışında da çocuğunuzla doktor tarafından bir görüşme yapılacaktır. Çocuğunuza uygulanacak bütün işlemler bununla sınırlıdır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız. Bu çalışma için velilere herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca çocuklara ve velilere de bu çalışmaya katıldıkları için herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz Otizm Spektrum Bozukluğu isimli hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklımıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Araş.Gör. Hüseyin Tunca

Adres: GÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD

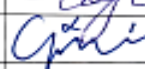
Tel: 0312 202 44 14




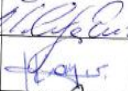





İmza:

## EK-3

## Etik Kurul Onayı

‘Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda serum S100B, BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) ve NT-3 (Nörotrofin-3) düzeyleri’ isimli çalışma G.Ü.T.F klinik araştırmalar etik kurul komitesinden 2014 yılında onay almıştır.

| GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU<br>GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU  |  |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|--|--|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ   | ETİK KURULUNUN ADI   | Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | AÇIK ADRES   | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | TELEFON  | 0312 202 69 58   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | FAKS   | 0312 202 46 73   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | E-POSTA  | tipeetikkurulu@gazi.edu.tr   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
| BAŞVURU BİLGİLERİ  | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI  | Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) hastalarında serum S100B, BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) ve NT-3 (Nörotrofin-3) düzeylerinin araştırılması   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof.Dr.Elvan İŞERİ  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI BULUNDUĞU MERKEZ                        | Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast. AD./G.Ü.T.F  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | DESTEKLEYİCİ (Varsa)   |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ  | Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin mayone tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (büncesiz) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Uzmanlık Tezi |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/>            | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |                                       |                                       |                                       |   |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER   | Belge Adı  | Tarihi   | Ver.No                                | Dili                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  | 09.01.2014   | 0.1                                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>    | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |                                       |   |
|  | AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU   | 09.01.2014   | 0.1                                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>    | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |                                       |   |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER   | Belge Adı  | Açıklama   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU<br>DİĞER   | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
| KARAR BİLGİLERİ  | Karar No:  | 40   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|  | Toplantı tarihi:   | 20.01.2014   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
| <p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amacı, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve “bütçesi dışında” uygun bulunmuş olup araştırmanın dosyasında belirtilen merkez/merkezlere gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına G.Ü.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulunun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p> |  |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
| GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  |  |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI   | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
| BAŞKANIN UNVANI/ADI/ SOYADI:   | Prof.Dr.Canan ULUOĞLU  |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
| Unvanı/Adı/Soyadı  | Ünvanlık Alanı   | Kurumu   | Cinsiyet                              |  | Araştırma ile ilgili                  |                                       | Katılım *                             | İmza                                  |   |
| Prof.Dr.Canan ULUOĞLU<br>BAŞKAN  | Tıbbi Farmakoloji A.D  | G.Ü.T.F  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |  |
| Ünvanlı Dr.Canan GÜVERCİN<br>BAŞKAN YARD.  | Tip Etiği  | Y. med. Prof.Dr. Yavuz MEHİR AÇS/AP Merk.  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |  |
| Prof.Dr. Gonca AKIBULUT<br>RAPORTÖR  | Fizyoloji A.D  | G.Ü.T.F  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı   |

|                                    |                                      |         |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |   |
|------------------------------------|--------------------------------------|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Prof.Dr.Bülent BOYACI<br>ÜYE       | Kardiyoloji A.D                      | G.Ü.T.F | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı   |
| Prof.Dr.Sefer AYCAN<br>ÜYE         | Halk Sağlığı A.D                     | G.Ü.T.F | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |    |
| Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK<br>ÜYE  | İç Hastalıkları A.D                  | G.Ü.T.F | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |    |
| Prof.Dr.Elvan İŞERİ<br>ÜYE         | Çocuk Psikiyatrisi<br>A.D            | G.Ü.T.F | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı   |
| Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ<br>ÜYE       | Çocuk Sağlığı ve<br>Hast.A.D         | G.Ü.T.F | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |    |
| Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL<br>ÜYE | Farmakoloji A.D                      | G.Ü.E.F | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |    |
| Doç.Dr.Hakan KAYIR<br>ÜYE          | Tibbi Farmakoloji<br>A.D             | G.A.T.A | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |    |
| Doç.Dr.Mustafa ARSLAN<br>ÜYE       | Anesteziyoloji ve<br>Reanimasyon A.D | G.Ü.T.F | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |    |
| Doç.Dr.Murat AKIN<br>ÜYE           | Genel Cerrahi A.D                    | G.Ü.T.F | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |   |
| Doç.Dr.Sercan AKSOY<br>ÜYE         | İç Hastalıkları AD.                  | H.Ü.T.F | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |  |
| Av.Arzu BUZKIRAN KAYA<br>ÜYE       | Avukat                               | G.Ü.    | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı   |
| Emine ŞEKER<br>ÜYE                 | Sivil Temsilci                       | -       | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |  |

\* :Araştırma ile İlişki

\*\* :Toplantıda Bulunma

**EK-4**

'Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda serum S100B, BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) ve NT-3 (Nörotrofin-3) düzeyleri' isimli çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi tarafından 2014 yılında finanse edilmiştir.

| <b>GAZİ ÜNİVERSİTESİ<br/>BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ İHTİYAÇ FORMU</b>  |   |            |             |         |
|--|---|------------|-------------|---------|
| BİRİMİ ve BÖLÜMÜ   | PROJE YÖNETİCİSİNİN ADI SOYADI            | TARİHİ     | NO          |         |
| Tıp Fakültesi<br>Dahili Tıp Bilimleri  | PROF.DR. ELVAN İŞERİ<br>TEL : 03122025131 | 07/11/2014 | 1           |         |
| <b>GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ'NE</b><br>(Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi)  |   |            |             |         |
| <p>'01/2014-21' kodlu ve 'Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) hastalarında serum S100B, BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) ve NT-3 (Nörotrofin-3) düzeylerinin araştırılması' konulu projem için zorunlu olan aşağıda cinsi, miktarı ve özellikleri yazılı toplam 3 kalem hizmetin / malzemenin / teçhizatın tahsis edilen ödenekten temin edilmesi için bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">İmza:</p> |   |            |             |         |
| Sıra No  | Malzemenin Cinsi                          | Miktarı    | Ölçü Birimi | Özellği |
| 1  | BDNF ELISA KİTİ                           | 1          | 1 ADET      |         |
| 2  | NÖROTROFIN 3 ELISA KİTİ                   | 1          | 1 ADET      |         |
| 3  | S100B ELISA KİTİ                          | 1          | 1 ADET      |         |





**EK-5****Sosyodemografik Veri Formu**

| Sosyodemografik Bilgiler                  |             |   |                 |
|---|-------------|---|-----------------|
| Başvuru Tarihi:                           |             | Tlf:  |                 |
| Hastanın                                  |             | Hastanın Gebelik Öyküsü                                 |                 |
| Adı:                                      |             | Dğm Haftası:  | Dğm Kilosu/Boy: |
| Yaş:                                      | Dosya No:   | Dğm Komplikasyonu/Sarılık:                              |                 |
| Tanı:                                     | Tanı Yaşı:  | Gebelikte Geçirilen Hastalıklar:                        |                 |
| Tedavi:                                   |             | Gebelikte İlaç/Alkol/Madde/Sigara:                      |                 |
| Boynu Tutma:                              | Oturma:     | Annenin Toplam Gravida/Parite/Abortus:                  |                 |
| Emekleme:                                 | Yürüme:     | Hasta Kaçınıcı Gebelikte Doğdu:                         |                 |
| Agulama:                                  | İlk Kelime: | Doğum Anında Anne/Baba Yaşı:                            |                 |
| İki Kelime:<br>Sayısı:                    | Kelime      | Gebelik ve Çocuklukta İkamet Yeri (Otoyol,<br>Fabrika): |                 |
| Primer Bakım Veren:                       |             | Kiminle Yaşar:  |                 |
| Tv/Tablet/Bilgisayarda Geçirdiği<br>Süre: |             |   |                 |

| Anne   |                | Baba   |                |
|--|----------------|--|----------------|
| Ad:  |                | Ad:  |                |
| Yaş:   | Eğitim Düzeyi: | Yaş:   | Eğitim Düzeyi: |
| Gebelik Sırasında ve Şuan ki İş:                 |                | Gebelik Sırasında ve Şuan ki İş:                 |                |
| Hastalık/ Premorbid Öy/ Alkol/ Madde/<br>Sigara: |                | Hastalık/ Premorbid Öy/ Alkol/ Madde/<br>Sigara: |                |
| Yakınlarının Hastalık Öy:                        |                | Yakınlarının Hastalık Öy:                        |                |
| Ölçekler:  |                | Ölçekler:  |                |
| Aile Yapısı (A-B Ayrı/Birlikte):                 |                | Sosyoekonomik Düzey:                             |                |

| Kardeş Öyküsü                      |                    |
|------------------------------------|--------------------|
| Kardeş Sayısı:                     | Hastalık Öyküleri: |
| Cinsiyet, Yaş ve Eğitim Durumları: |                    |

| Hastanın Takip Formu       |              |
|----------------------------|--------------|
| Takipte Uygulanan Ölçekler | Klinik İzlem |
| Takipteki Lab Sonuçları    |              |
|                            |              |

## EK-6

### Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

#### I. İnsanlarla İlişki

**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. Taklit

**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 yardımı 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 Tepki

**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. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

#### IV. Vücut Kullanımı

**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 Kullanımı**

**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 oyuncakça atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncakçı 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. Oyuncakın 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. Değişikliklere 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 Tepki**

**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 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 tuhaflıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

### VIII. Dinleme Tepkisi

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 Tepkileri Ve Kullanımı

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 Ürkeklik

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 İletişim**

**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 İletişim**

**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 immatür 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. Etkinlik Düzeyi**

**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 Yanıtın Düzeyi 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.

**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.

**3.5** (Bu puanlar arasında ise)

### **XV. Genel İzlenimler**

**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**



## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Hüseyin

**Soyadı** : Tunca

**Doğum Yeri ve Tarihi** : Diyarbakır/1987

**Eğitim** :

- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (Lisans)-2010
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (Tıpta Uzmanlık)- Halen devam ediyor

**Yabancı Dil** : 62,5 (YDS)

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:** Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği

Türkiye Psikiyatri Derneği

### **Bilimsel Etkinlikleri:**

1. Çetin FH, İşeri E, Ayraller Taner H, Taş Y, Tunca H. Ergenlerde Siber Zorbalık, Siber Zorbalığa İlişkin Duyarlılık Ve Psikiyatrik Tani Arasındaki İlişki. 17.Ergen Günleri Özet Kitabı, 2012; p:66-67
2. Çetin FH, Işık Taner Y, Taş Torun Y, Tunca H. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Atomoksetin Ve Metilfenidat: Etkinlik ve Yan Etki Profilinin Değerlendirildiği 6 Aylık İzlem Çalışması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2013;23 (Ek 1):S90-S1
3. Tunca H, Işık Taner Y, Gençlerde Bipolar Bozukluk ve Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Birlikteliğinin Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2014;7(2) p:80-84
4. Cetin, F. H., Tunca, H., Guney, E. and Iseri, E., Neurotransmitter Systems in Autism Spectrum Disorder. in Autism Spectrum Disorder - Recent Advances. 2015; p:15-30
5. Iseri, E., Tunca, H., Pediatrik Hastalarda Yeme Bozukluklarına Yaklaşım. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2015; 7(4) p:35-38