

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN MENTAL GELİŞİM, DAVRANIŞ  
SORUNLARI VE OTİZM İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. İlknur UCUZ**

**Tez Yöneticisi**  
**Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN**

**Uzmanlık Tezi**

**2014 - Erzurum**

## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY</b> .....	<b>III</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>V</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)</b> .....	<b>VII</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>IX</b>
<b>SEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>XI</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>XII</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 D VİTAMİNİ</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 D Vitamini Kaynağı, Sentezi ve Metabolizması .....	1
1.1.2 D Vitamini Etki Mekanizması .....	2
1.1.3 Normal D Vitamini Seviyesi ve D Vitamini Eksikliği .....	4
1.1.4 D Vitaminin Vücuttaki Etkileri ve Hastalıklarla İlişkisi .....	5
1.1.4.1 D Vitamini ve Kemik Metabolizması ile İlişkisi .....	6
1.1.5 D Vitamini ve Beyin Gelişimi ile İlişkisi .....	7
1.1.5.1 D Vitamininin Gelişmekte Olan Beyin Üzerine Etkileri ve Bunların Muhtemel Mekanizmaları .....	8
1.1.5.1.1 D Vitamininin Beyin Nöral Gelişim Farklılaşma ve Apoptozis Üzerine Etkileri.....	8
1.1.5.1.2 D Vitamininin Nöroprotektif Etkileri .....	10
1.1.5.1.3 D Vitamininin Dopaminerjik Sistem Üzerine Etkileri .....	11
1.1.5.1.4 D Vitamininin Antienflamatuar Etkileri .....	12
1.1.6 D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi.....	13
1.1.6.1 D Vitamini ve Davranışlarla İlişkisi:.....	15
1.1.6.2 D Vitamini ve Otizm ile İlişkisi.....	15
1.1.6.3 D Vitamini ve Şizofreni ile İlişkisi:.....	19
1.1.6.4 D Vitamininin Depresyon ve Diğer Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi: .....	20
<b>1.2 OTİZM SPEKTURUM BOZUKLUKLARI(OSB)</b> .....	<b>20</b>

1.2.1 OSB Klinik .....	24
1.2.2 OSB Etiyoloji.....	25
<b>1.3 GELİŞİM GERİLİĞİ.....</b>	<b>26</b>
1.3.1 Mental Motor Gelişim .....	27
1.3.2 Bilişsel Gelişim Geriliği .....	28
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>33</b>
<b>3.BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>53</b>
4.1 D vitamini Düzeyinin Gelişim ve Davranış Üzerine Etkisi ve OTİZM Spektrum Bozuklukları ile İlişkisi .....	53
4.2 NGF Düzeylerinin Gelişim Skorları, Otizm Spekturum Bozukluğu ve D Vitamini Seviyesi ile İlişkisi.....	56
4.3 GDNF Düzeylerinin Gelişim Skorları, Otizm Spekturum Bozukluğu ve D Vitamini Seviyesi ile İlişkisi.....	58
4.4 D vitamini, Gelişim Geriliği ve OSB ile NGF ve GDNF Düzeyleri Arasındaki Hipotetik İlişki .....	60
4.5 Çalışmadaki Kısıtlılıklar .....	61
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>62</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>63</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>85</b>
1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu .....	85
2. Denver II Uygulama Formu .....	86
3. CBCL 1,5-5 Davranış Değerlendirme Ölçeği.....	88
4. ABC Ölçeği.....	90
5. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onay Formu .....	92
6. AGTE Uygulama Formu .....	93

**ONAY**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 21.05.2012 tarih ve 169 sayılı yazısı ile "**D vitamini eksikliğinin mental gelişim, davranış sorunları ve otizm ile ilişkisi**" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. İlknur Ucuz tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 24.05.2012 tarih ve 3 sayılı oturumunun 4 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 16.05.2012 tarih ve 2 sayılı oturumunun 26 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

**TEŞEKKÜR**

Eğitim sürecimde, tecrübesi, bilgisi ve hoşgörüsüyle daima bana örnek olan, meslek hayatımın temel taşlarını atmama yardımcı olan her zaman saygı duyduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN'a,

Hem eğitim sürecinde desteğini aldığım hem de her zaman yanımda olduğunu bildiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. İbrahim Esin SELÇUK'a,

Bir süre önce bölümümüzden ayrılan, uzmanlık eğitimimde önemli katkıları bulunan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tülin FİDAN'a,

Rotasyonlarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji kliniği hocalarıma,

Desteklerini benden esirgemeyen, sıcak dostlukları ile hep yanımda olacaklarını bildiğim çalışma arkadaşlarıma, poliklinik sekreterlerimize, psikoloğumuza ve hemşiremize,

Çocuk Hastalıkları A.B.D endokrinoloji bölümü hocaları ve yan dal uzmanlarına

Tabi ki çok özverili bir şekilde beni destekleyen aileme, çok sevdiğim sevgili eşime ve biricik kızıma,

**TEŞEKKÜR EDERİM**

Dr. İlknur UCUZ

Erzurum, 2014

## ÖZET

### D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN MENTAL GELİŞİM, DAVRANIŞ SORUNLARI VE OTİZM İLE İLİŞKİSİ

#### Giriş:

Vitamin D'nin kemik-mineral metabolizması üzerine etkisi uzun yıllardır bilinmekle birlikte son yıllarda iskelet sistemi dışında da farklı etkileri olduğunun tespit edilmesi pekçok hastalığın patogenezinde araştırılmasına neden olmuştur. Bu bağlamda D vitamininin beyin üzerine etkileri gittikçe önem kazanmış; nörotrofik faktörler, dopamin sistemi üzerinden etki, antioksidan mekanizmalar gibi D vitamininin beyin gelişimi üzerindeki etkisine aracılık ettiği düşünülen birçok mekanizma üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

#### Amaç ve Yöntem:

Bu çalışmada klinik pratikte Vitamin D eksikliğinin davranış sorunları, mental gerilik ve otistik bulgularla ilişkisinin olup olmadığı ve bu ilişkiyi açıklayabilecek muhtemel oluş mekanizmalarından Nöral Growth Faktör(NGF), Glial Cell Line-Derived Nörotrofik Faktör(GDNF) düzeylerinin D vitamini düzeyleri ve psikiyatrik bulgularla korelasyonunun sınanması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada örneklem grubu olarak gelişimsel alanda geriliği olan hastalar değerlendirmeye alındı. Çalışma iki aşamada planlandı. İlk aşamada olgular D vitamini seviyesi düşük ve normal olarak iki gruba ayrıldı. Olguların NGF ve GDNF seviyeleri ölçüldü, olgulara Ankara gelişim tarama envanteri(AGTE) ve Denver II gelişim testi uygulandı.Ebeveynlere otizm davranış değerlendirme ölçeği (ABC), çocuklar için davranış değerlendirme ölçeği 1,5-5 (CBCL 1,5-5) doldurtuldu. Olgulara DSM-5'e dayalı psikiyatrik değerlendirme yapılarak Bilişsel gelişim geriliği (BGG) ve Bilişsel gelişim geriliği-Otizm Spekturum Bozukluğu(BGG-OSB) olarak iki tanısal alt kategori oluşturuldu.D vitamini eksikliği tespiti edilen olgulara replasman tedavisi ve özel eğitim, D vitamini normal seviyede olan olgulara ise sadece özel eğitim desteği verildi.

Çalışmanın ikinci aşaması için olguların 6 ay sonra kontrol değerlendirmesi yapıldı. Kontrol değerlendirmede D vitamini tedavisi verilen ve D vitamini almayan gruplar arasında ölçek puanlarındaki ve NGF, GDNF düzeylerindeki değişimler incelendi.

### **Bulgular:**

D vitamini seviyesi normal ve düşük hastalar arasında ölçek puanları, NGF ve GDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. BGG ve BGG-OSB tanısına sahip hastalar arasında NGF, GDNF düzeyleri için fark saptanmadı. D vitamini seviyesi ile NGF düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. Ayrıca sadece BGG tanısına sahip hastalarda AGTE skorları ile GDNF düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Kontrol değerlendirmede; D vitamini replasmanı verilen grupta ABC skorlarında azalma ve Denver II gelişim skorlarında iyileşme daha fazla saptandı. Ayrıca D vitamini verilmesi sonrası BGG-OSB grubunda NGF düzeylerinde daha anlamlı yükselme, BGG grubunda ise GDNF düzeylerinde daha anlamlı artma tespit edildi.

### **Tartışma ve Sonuç:**

Çalışmamızda bilişsel gelişim geriliği olan hastalarda D vitamini eksikliğinin tedavi edilmesinin gelişimdeki iyileşmeyi artırıcı yönde etkisinin olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları BGG ve OSB olan hastalarda rutin değerlendirmede D vitamini seviyesinin ölçülmesi ve düşüklük tespit edilmesi durumunda replasman tedavisi verilmesinin önemini göstermektedir.

Çalışma sonuçları ayrıca OSB tanısına sahip olan hastalarda D vitamini etkisine ön planda NGF'nin aracılık ediyor olabileceğini, BGG tanısına sahip hastalarda ise bu etkinin GDNF aracılığıyla gerçekleşiyor olma olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Yine çalışma sonuçlarına bakılarak NGF'nin otistik bozuklukların seyrinde, GDNF'nin ise bilişsel gelişimdeki defisitlerin seyrinde bir belirteç olarak kullanılabileceği çıkarımı yapılabilir

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini yetersizliği, gelişim geriliği, otizm, NGF, GDNF

## SUMMARY

### **THE RELATION BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND MENTAL DEVELOPMENT, BEHAVIORAL PROBLEM AND AUTISM**

#### **Introduction:**

The effect of Vitamin D on bone-mineral metabolism has long been known but recent detection of its different effects as well as its effect on skeleton system has led the study of pathogenesis of many illnesses. In this context, the effects of vitamin D on human brain has begun to attract more attention; more extensive research has been carried out on a variety of mechanism such as neurotrophic factors, effect through dopamine system and antioxidant that are considered to intervene the effect of Vitamin D on brain development.

#### **Objective and Method:**

The aim of this study is to examine whether Vitamin D deficiency is related to behavioral problem, mental delay and autistic findings and there is a correlation between the levels of present mechanisms such as Neural Growth Factor (NGF), Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) that explain this relation and the levels of vitamin D and psychiatric findings.

Patients with developmental delay were the subjects of this study as a sample group. There were two phases in the study. In the first phase, cases were classified as the ones with low level of vitamin D and normal level of vitamin D. NGF and GDNF levels of cases were measured. Ankara development scanning inventory (ADSI) and Denver II development test were applied to the cases. Parents were asked to fill out autism behavioral checklist (ABC), children behavior checklist (CBCL) 1, 5-5. Psychiatric assessments regarding cases were carried out based on DSM-5. Later, global development delay (GDD) and global development delay- autism spectrum disorder (GDD- ASD) were created as two diagnostic subcategories. Both cases diagnosed with deficiency of vitamin D and cases with normal vitamin D level were provided with



respectively replacement treatment, special education and only special education. After six months, control assessments of cases were carried out for the second phase of the study. Changes of checklist scores and in NGF and GDNF levels between groups receiving and not receiving vitamin D treatment were analyzed in control assessment.

### **Results:**

No significant difference in checklist scores and NGF and GDNF levels between patients with a normal vitamin D level and the ones with deficiency of vitamin D was observed. No difference in NGF and GDNF levels was observed among patients diagnosed with GDD and GDD- ASD. Significant negative relationship was found between vitamin D level and NGF levels. In addition, it was observed that only patients diagnosed with cognitive development delay had a significant positive relationship between ADSI scores and GDNF levels. In control assessment, decrease in scores of ABC and progress in Denver II development scores were determined in the group receiving vitamin D replacement. Besides, more significant increase of NGF levels in GDD- ASD group and of GDNF levels in GDD was determined.

### **Discussion:**

It has been found out in this study that treatment of patients with vitamin D deficiency has a positive effect on increase in development. Findings of this study show that replacement treatment when vitamin D level is measured and low level is diagnosed is important to patients with GDD and ASD in routine evaluation. Findings of this study make us think that NGF can mainly intervene the effects of vitamin D in patients with ASD diagnosis while GDNF has a more probability of intervening this effect in patients with GDD diagnosis and again It can be concluded from these findings that GDNF is an indicator in the course of development in cognitive development whereas NGF is an indicator in the course of autistic disorders.

**Key words:** Vitamin D deficiency, development delay, autism, NGF, GDNF

**KISALTMALAR DİZİNİ**

- Vit D: D vitamini  
UV: Ultraviyole ışını  
DBP: D vitamini bağlayıcı protein  
25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D  
1,25-(OH)<sub>2</sub>D: 1-25 dihidroksi vitamin D  
24,25-(OH)<sub>2</sub>D: 24, 25 dihidroksi vitamin D  
VDR: Vitamin D reseptörü  
Ca: Kalsiyum  
PTH: Parat hormon  
OSB: Otizm Spekturum Bozukluğu  
VDRE: Vitamin D spesifik DNA-response element  
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz  
NT-4: Nörotrofin-4  
NT-3: Nörotrofin-3  
NGF: Nerve growth faktör (Sinir büyüme faktörü)  
GDNF: Glial hücre kökenli nörotrofik faktör  
BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör  
BGG: Bilişsel gelişim geriliği  
OSB: Otizm Spekturum Bozukluğu  
BGG-OSB: Bilişsel Gelişim Geriliği ve Otizm Spekturum Bozukluğu  
AGTE: Ankara gelişim tarama envanteri  
Denver II: Denver gelişim tarama testi II  
ABC: Otizm davranış kontrol listesi  
CBCL: Çocuklar için davranış değerlendirme ölçeği 1,5-5  
YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1:D vitamini kaynakları ve metabolizması.....	4
Şekil 2:Vitamin D eksikliği ilgili risk faktörleri ve hastalıklar (kaynak 5'den alınmıştır). 6	
Şekil 3:Çalışma şeması ve örneklem grubu seçimi aşağıda gösterilmiştir:.....	33
Şekil 4:Çalışma Akış Şeması.....	40

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Serum 25(OH)D düzeylerine göre klinik değerler .....	5
Tablo 2: Vitamin D ve Otizmin beyin üzerinde örtüşen ortak etki mekanizmaları.....	18
Tablo 3:Gelişimsel Geriliği/Mental Retardasyonu olan Hastaların Kapsamlı Değerlendirilmesi (104.kaynaktan uyarlanmıştır) .....	29
Tablo 4: D vitamini düzeylerine göre katılımcıların sosyodemografik özellikleri.....	41
Tablo 5: D vitamini seviyesine göre ölçek toplam puanları ve NGF, GDNF seviyesi.....	42
Tablo 6: BGG ve BGG-OSB grubu arasında ölçek toplam puanları ve NGF, GDNF ilişkisi.....	42
Tablo 7:NGF(pg/mL) düzeyleri ile ölçek total puanları arasındaki korelasyonlar.....	44
Tablo 8: GDNF(pg/mL) düzeyleri ile ölçek total puanları arasındaki korelasyonlar .....	45
Tablo 9: Tüm örneklem grubunun ölçek total skorları ve GDNF düzeylerinin ilk ve kontrol düzeylerinin karşılaştırması.....	46
Tablo 10: D vitaminine göre GDNF düzeylerinin karşılaştırılması .....	46
Tablo 11: D vitamini tedavisi alan ve almayan olgular arasında ABC puanlarının değişimi.....	47
Tablo 12: D vitamini tedavisi alan ve almayan olgular arasında Denver II gelişim skorlarının değişimi .....	47
Tablo 13: BGG-OSB grubunda ölçek toplam skorları ve nörotrofik faktör düzeylerinin ilk ve kontrol karşılaştırılması .....	48
Tablo 14: BGG-OSB grubunda D vitamini seviyesine göre ölçek toplam skorları ve nörotrofik faktör düzeylerinin ilk ve kontrol karşılaştırılması.....	49
Tablo 15-1: BGG-OSB grubunda D vitamini replasman tedavisi alan ve almayan hastaların ABC ilk ve kontrol total skorlarının karşılaştırılması .....	49
Tablo15-2: BGG-OSB grubunda D vitamini replasman tedavisi alan ve almayan hastaların Denver II ilk ve kontrol total skorlarının karşılaştırılması .....	50
Tablo15-3: BGG-OSB grubunda D vitamini replasman tedavisi alan ve almayan hastaların NGF ilk ve kontrol total skorlarının karşılaştırılması .....	50
Tablo 16: BGG grubunda ölçek toplam skorları ve nörotrofik faktör düzeylerinin ilk ve kontrol düzeylerinin karşılaştırılması .....	51
Tablo 17:BGG grubunda GDNF düzeylerinin D vitamini seviyesine göre kıyaslaması.....	51

**GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 1: NGF ile D vitamini seviyesi korelasyonu .....	43
Grafik 2: GDNF ile D vitamini seviyesi korelasyonu .....	44

## GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini yağda eriyen bir vitamindir, vücutta yapılabilmesi ve yapıldığı yerin dışında farklı bölgelerde etki göstermesi nedeniyle günümüzde bir hormon olarak da tanımlanmaktadır. D vitamininin bilinen en temel etki kemik metabolizması ve vücut kalsiyum regülasyonu üzerinedir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörü(VDR) saptanması kemik metabolizması dışında farklı etki bölgelerinin olabileceğini akla getirmiş ve D vitamininin farklı açılardan incelenmesine neden olmuştur.

Çalışmalarda D vitamini türlerinin insanların beyin omurilik sıvısında tespit edilmesi, D vitamini metabolizmasında görev alan enzimlerin beyin dokusunda gösterilmesi, ayrıca diğer steroidler gibi D vitamini metabolitlerinin kan-beyin bariyerinden geçebildiğinin saptanması ile D vitamininin beyin üzerine etkileri gittikçe popülerite kazanan bir konu olmuştur.

D vitamininin beyin gelişimi üzerinde olumlu etkisinin olduğu özellikle D vitamini eksikliği olan annelerden doğan yavruların beyinlerinde anatomik ve hücresel değişiklikler saptanmasıyla desteklenmiştir. Nörotrofik faktörler, dopamin sistemi üzerinden etki, antioksidan mekanizmalar, antiinflamatuvar mekanizmalar gibi D vitamininin beyin gelişimi üzerindeki etkisine aracılık ettiği düşünülen birçok mekanizma üzerinde çalışmalar yapılmıştır. D vitamini eksikliğinin klinik pratikte etkisi ön planda depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarla araştırılmıştır. Bilişsel Gelişim Geriliği ve Otizm Spekturum Bozukluğu üzerine etkisi ve bu etkiye aracılık eden mekanizmalar ise henüz tam olarak netlik kazanmamıştır.

Bu çalışmada vitamin D eksikliğinin davranış sorunları, mental gerilik ve otistik bulgularla ilişkisinin olup olmadığı ve bu ilişkiyi açıklayabilecek muhtemel oluş mekanizmalarından Nöral Growth Faktör(NGF), Glial Cell Line-Derived Nörotrofik Faktör(GDNF) düzeylerinin D vitamini düzeyleri ve psikiyatrik bulgularla korelasyonunun sınılanması amaçlanmıştır. Bu sayede hem D vitamini yetersizliği olan çocukların beyin gelişiminin bu eksiklikten ne kadar etkilendiğini ve bu etkilenmenin hangi mekanizmalarla gerçekleştiğinin saptanması hem de elde edilecek verilerin temelini oluşturacağı bir erken dönem önleme ve tedavi çalışmasıyla uzun vadede psikopatolojik açıdan beyin gelişimlerini korumak suretiyle literatüre katkı sağlanabileceği düşünülmüştür.

## 1.GENEL BİLGİLER

### 1.1 D VİTAMİNİ

D vitamini(vit D) yağda eriyebilen bir vitamindir, steroid yapıda olan vit D vücutta yapılabilmesi ve yapıldığı yerin dışında farklı bölgelerde etki göstermesi nedeniyle aynı zamanda bir hormon olarak da tanımlanmaktadır(3). Vit D'nin kemik-mineral metabolizması üzerine etkisi uzun yıllardır bilinmekle birlikte son yıllarda iskelet sistemi dışında da prodiferansiyatif, anti-proliferatif, proapoptotik ve antiinflamatuvar fonksiyonları olduğunun tespit edilmesi D vitamininin farklı sistemler üzerine etkisi üzerine araştırmaları ivmelendirmiştir(1,2,43,161).

#### 1.1.1 D Vitamininin Kaynağı, Sentezi ve Metabolizması

D vitamininin, güneş ışığı yada ultraviyole(UV) ışını etkisi ile 7-dehidrokolesterol'den deride sentezlenen D<sub>3</sub>(kolekalsiferol) ve besinlerle alınan D<sub>2</sub>(ergokolekalsiferol) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> iki farklı kaynaktan gelmekle birlikte genellikle ortak ara ürünlere dönüştürülerek tek bir son ürün oluştururlar bu nedenle birçok kaynaktan bu iki vitamin 'D vitamini' ortak ismiyle adlandırılırlar(4,5,8). Normal koşullarda vücutta bulunan vit D'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir(12). Amerikan Çocuk Endokrin Birliği tarafından çocuk ve adölesanlarda vit D seviyesini yeterli seviyede tutabilmek için günlük 400IU/gün D vitamini önerilmektedir(6). Ciltteki Vit D sentezi yaşanan bölgenin bulunduğu enlem, mevsimler, Zeinth açısı olarak adlandırılan güneş ışınlarının yeryüzüne gelme açısı, güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, hava kirliliğinin seviyesi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlerden etkilenmektedir(13).

7-dehidrokolesterol(provitamin D<sub>3</sub>) deride UV-B ışınlarının etki ettiği fotokimyasal dönüşümle önce previtamin D<sub>3</sub>'e dönüşür. Previtamin D<sub>3</sub> ise yine deride hızlıca D<sub>3</sub> vitaminine dönüşür. Deri hücrelerinde sentezlenen D<sub>3</sub> vitamini önce hücre dışı alana ve oradan da cilt kapiller yatağa geçer. D vitamininin vücut için temel kaynağı deride sentezlenen bu endojen formdur. Eğer ihtiyaçtan fazla sentez olursa bu fazla kısım UV-B ışınlarının etkisiyle biyolojik olarak inaktif izomerlerine

dönüştürülür. Böylelikle D vitamini intoksikasyonundan koruyan ve fazla D vitamini sentezini önleyen fizyolojik bir kontrol mekanizması devreye girmiş olur(6,13-15,230). Süt, yeşil soğan, brokoli, yağlı balık ürünleri, yumurta sarısı, maydanoz gibi gıdalar da VitaminD<sub>2</sub> nin başlıca besin kökenli kaynaklarıdır(7).

Ciltte sentezlenen D<sub>3</sub> ve diyetle alınan D<sub>2</sub> vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Vitamin D dolaşımdaki D vitamini bağlayıcı protein(DBP) ile karaciğere taşınır ve Karaciğerde'de mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz enzimi(CYP27A1) ile 25-OHD'ye dönüştürülür. D vitamininin 25-hidroksilasyonunun %90'ı karaciğerde, %10'u diğer dokularda gerçekleşmektedir. 25-hidroksilaz enzimi duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da sentez edilmekte olup birçok işlevi vardır. 25(OH)D dolaşımdaki D vitamininin major formudur, konsantrasyonu 1,25-(OH)<sub>2</sub>D(aktif vitamin D formu)'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir ve kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile bir denge halindedir(4,6,16,17,18). 25-OHD dolaşımda bir alfa-2 globulin olan DBP protein ile bağlanarak böbreğe taşınır, böbreğin proximal tubuli epitellerinde 1 alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile 1,25-(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüştür. 1-25(OH)<sub>2</sub> vitamin D bugün için bilinen en aktif vitamin D metabolitini oluşturur. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir(18). Vitamin D yeterli miktara ulaştığında böbrekte 24,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüşmekte ve ardından katabolize edilmektedir (19). Vücuttaki D vitamini durumunun en iyi göstergesi 25-OHD düzeyi olarak kabul edilmektedir. Çünkü yarı ömrü yaklaşık 20 gündür(9,10,16,17).

### 1.1.2 D Vitaminin Etki Mekanizması

Vitamin D hücre düzeyindeki etkisini nükleer reseptör olan VDR (vitamin D reseptörü) aracılığıyla yapmaktadır(22). Timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, hipofiz, overler, mide, pankreas periferik lökositler gibi birçok dokuda VDR tanımlanmıştır(20). Bu reseptör düzeyinde etki aktif D vitamini sayesinde gerçekleşmektedir. Bu etki iki çeşittir:

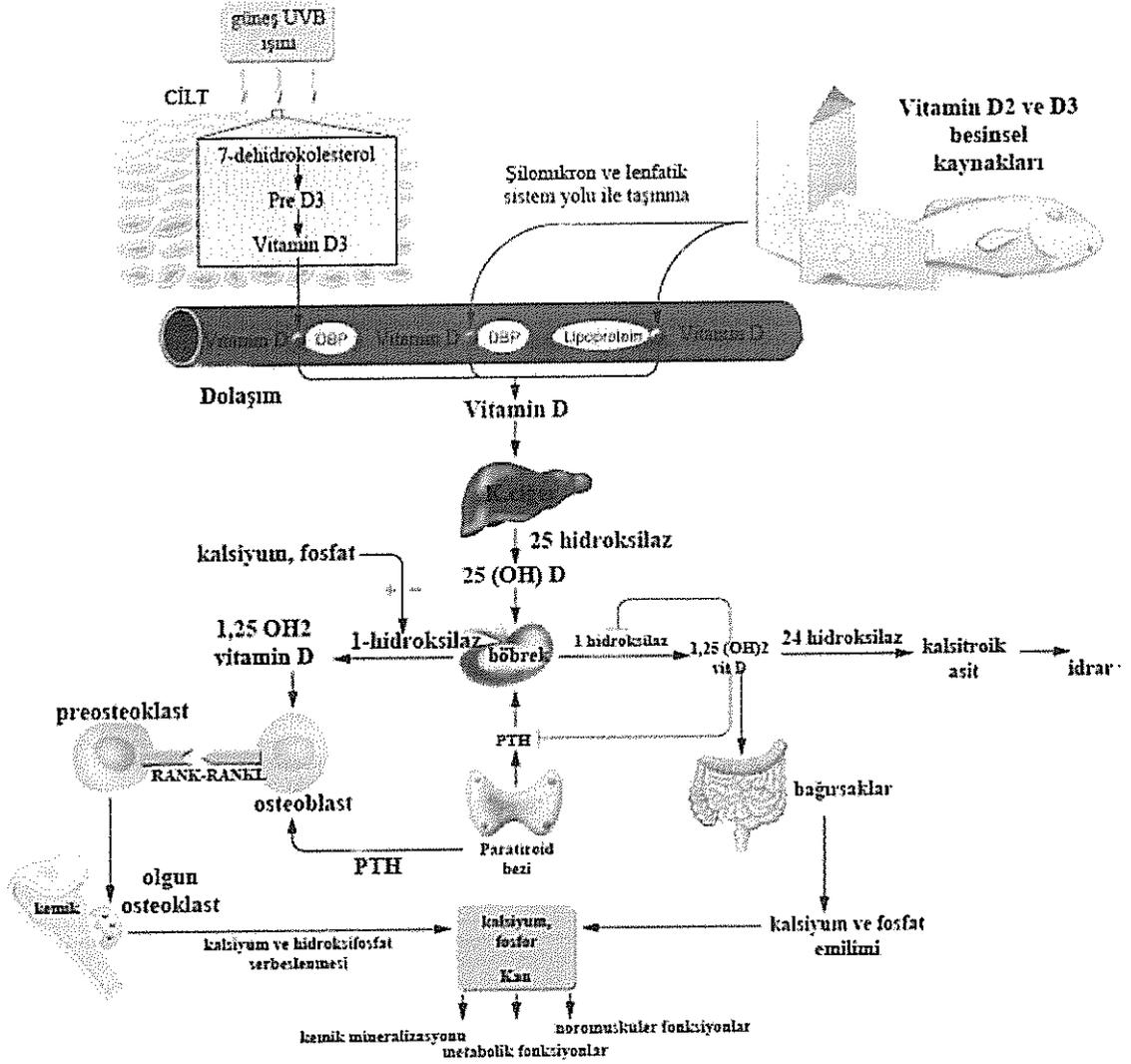
1- Doğrudan(genomik) etki: Saatler veya günler içinde gerçekleşir. D vitamininin Nükleer VDR üzerinden steroid hormonlara benzer şekilde gen



transkripsiyonunu regüle ederek meydana getirdiği etkidir. Genomik etkide 1,25-(OH)<sub>2</sub>D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak "1,25-(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR"üçlü kompleksini yapar. Bu oluşan üçlü kompleks belirli DNA bölgelerine bağlanarak bazı genlerin(osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasını sağlarken, bazı genlerin ise(enflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır.

2-Dolaylı(non-genomik) etki: Dakikalar içerisinde gerçekleşir. Hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların Ca, klorür(Cl) transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini(cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktive ederek gerçekleştirmektedir. Bu yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın Psöriazis, Tip I diyabet, Romatoid Artrit, Multipl Skleroz, Crohn hastalığı, Hipertansiyon, Kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının çoğunluğunda, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun % 0.8-5'ini regüle ettiği vurgulamakta, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres, hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, gibi birçok olayda aktif D vitamini etkisinin bu genom üzerindeki etkisi sayesinde olduğu önerilmektedir(5,6,21,24,25).

Şekil 1:D vitamini kaynakları ve metabolizması



### 1.1.3 Normal D vitamini Seviyesi ve D Vitamini Eksikliği

Vücuttaki D vitamini durumunun en iyi göstergesi 25(OH)D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Çünkü yarı ömrü yaklaşık 20 gündür(9,10,16,17). Normal serum vitamin D seviyesi ile ilgili değerlerin büyük kısmı erişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Diyetteki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen, rikets veya osteomalasi gelişimini ve kemik kırık riskini önleyen serum D vitamini düzeyi 'yeterli düzey' olarak kabul edilmektedir(11,13,21). Erişkinler için 25(OH)D düzeyi için alt sınır 30ng/ml olarak değerlendirilmekte, 30ng/ml'in altındaki değerler yetersiz, 10ng/ml'in altındaki değerler

ise eksik olarak kabul edilmektedir(192,193). Çocuklarda ise D vitamini düşüklüğü için alt sınır 20ng/ml olarak değerlendirilmekte(6,119,218); 15-20 ng/ml arası yetersizlik, <15 ng/ml eksiklik ve < 5 ng/ml şiddetli eksiklik olarak Çocuk Endokrin Birliği tarafından önerilmektedir(6,119). D vitamini düşüklüğünün tedavisi ve önlenmesi için vitamin D<sub>2</sub> veya D<sub>3</sub> kullanımı önerilmektedir(218).

Erişkinlerde 25(OH)D düzeyini 20-32 ng/mL arasında tutabilmek için günlük 800-1000 ünite dışarıdan D vitamini takviyesi gerekirken, çocuklarda 25(OH)D düzeyini 20ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için günlük en az 400 IU/gün D vitamini alımı gerekmektedir. Tüm yaş gruplarında ek olarak 2000 U/gün dozunda alınan D vitamininin intoksikasyona yol açmayacağı saptanmıştır(5,61,218). D vitamini düşüklüğünde serumdaki iyonize kalsiyum miktarı düşer ve PTH salınımında artış olur. Parathormonun artmış düzeyleri kemik minerilizasyonunu etkiler ve osteomalaziye neden olur(14). Serum D vitamini düzeyi 150 ng/mL'nin üzerine çıkınca toksik doz semptomları görülmeye başlanır(11).

Tablo 1: Serum 25(OH)D düzeylerine göre klinik değerler

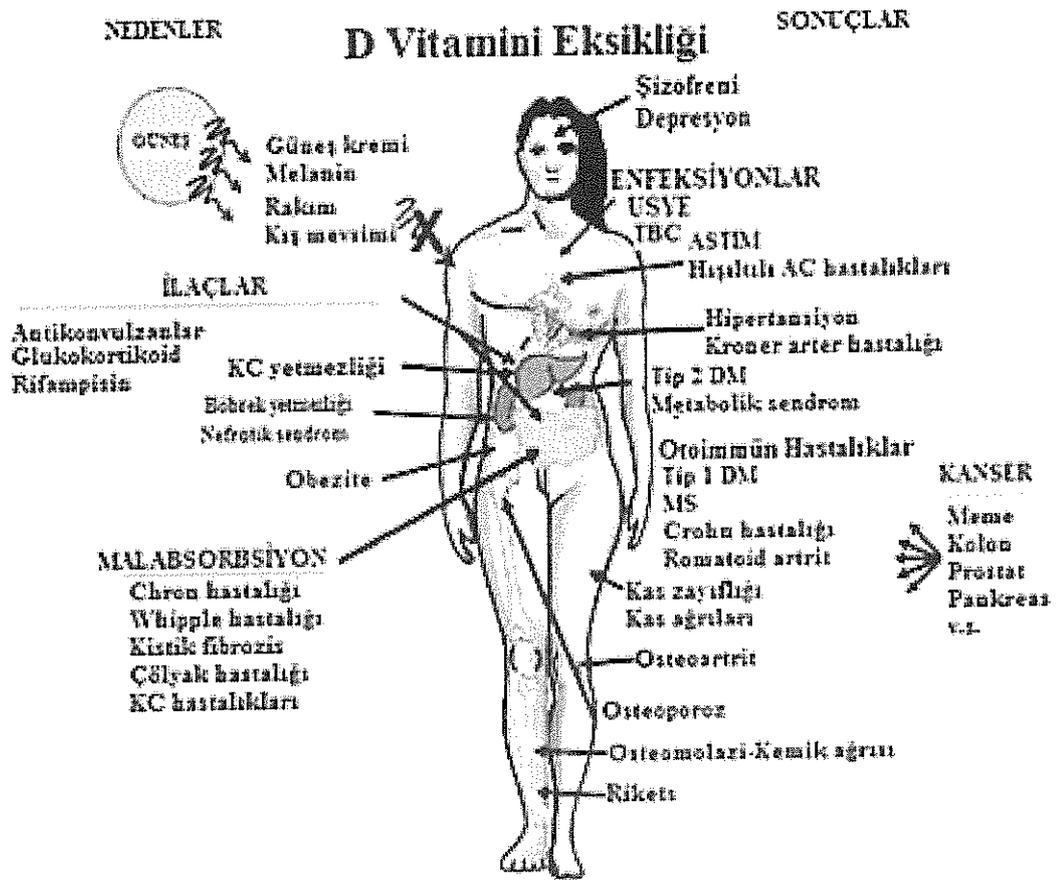
D vitamini düzeyi	Serum 25(OH)D düzeyi (ng/mL)	Serum Ca düzeyi
D vitamini eksikliği	<15	↓, →
D vitamini yetersizliği	<15-20	→
Normal D vitamini seviyesi	20-100	→
D vitamini fazlalığı	>100	↑
D vitamini intoksikasyonu	>150	↑

#### 1.1.4 D vitaminin Vücuttaki Etkileri ve Hastalıklarla İlişkisi

D vitaminin vücutta bilinen en klasik fonksiyonu kalsiyum dengesi ayarlamak ve kemik sağlığını korumaktır. Ancak birçok dokuda VDR'nin saptanmasıyla bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler öne sürülmüştür. D vitamininin beyin, pankreas ve kalbide içeren çeşitli organlarda fonksiyonlara etkisi olduğu da bilinmektedir(23). Aynı zamanda vücutta pek çok doku (kalın barsak, meme, akciğer, prostat vs.) D vitamininin

aktif şekli olan  $1,25(OH)_2D$  yapma kapasitesine de sahiptir(23,26).  $1,25(OH)_2D$  kemik metabolizması etkisi dışında direkt veya indirekt olarak hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, apoptozis ve anjiogenezde görevli genleri de içeren 200'den fazla genin kontrolünü sağlar. D vitamininin hedef genlerinin aktivasyonu için VDR proteinine ihtiyaç vardır. VDR proteininin genlerin promotor bölgelerindeki cevap elemanları adı verilen spesifik DNA zincirlerine bağlanması ile hedef genlerde düzenlemeler olur(23,27).

Şekil 2: Vitamin D eksikliği ilgili risk faktörleri ve hastalıklar (kaynak 5'den alınmıştır)



#### 1.1.4.1 D Vitamini ve Kemik Metabolizması İle İlişkisi

Kemik metabolizması üzerine D vitamininin üç temel etkisi vardır:

1) D vitamini bağırsak kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. D vitamini yetersizliğinde diyetdeki kalsiyumun % 10-15'i emilirken D vitamini varlığında bu oran

%30-40'a çıkar. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini arttırarak kalsiyumun aktif transportunu arttırır.

2) Kan Ca seviyesi azaldığında D vitamini parathormonun(PTH)da etkisiyle kemik dokusu üzerine etki ederek kemikten kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. D vitamininin aktif formu kemikteki osteoblastlardaki reseptörü olan VDR'ye bağlanarak osteoblastlarda NF- $\kappa$ b (RANKL-nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatörü) proteininin sentezini arttırır. RANKL proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar birtakım hidrolitik enzimleri kullanarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bazı minerallerin dolaşıma salınmasını sağlarlar(24,25).

3) D vitamini ayrıca PTH etkisiyle böbreklerin distal tübül hücrelerine etki ederek kalsiyum emilimini arttırır.Kan kalsiyumu düştüğünde ilk olarak D vitamini etkisiyle bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi arttırılır. Eğer bağırsaktan emilim yeterli gelmez ise kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezi arttırılır. Böbreklerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezini arttıran önemli faktörler parathormon ve hipofosfatemidir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde fosfor atılımını arttırırken kalsiyum emilimini arttırır(24,25).

### 1.1.5 D Vitamininin Beyin Gelişimi İle İlişkisi

D vitaminin beyin üzerine etkileri gittikçe popülerite kazanan bir konudur. Erken çalışmalarda D vitamini türleri insanların beyin omurilik sıvısında tespit edilmiş, ayrıca diğer steroidler gibi D vitamini metabolitlerinin kan-beyin bariyerinden geçebildiği gösterilmiştir(33,34). Buna ek olarak 1,25-(OH)<sub>2</sub>D oluşumundan ve vitamin D'nin 24,25-(OH)<sub>2</sub>D'e inaktivasyonundan sorumlu olan CYP27B1(1-alfa hidroksilaz) ve CYP24A1(24-alfa hidroksilaz)sitokrom P450 enzimlerinin beyin hücrelerinde de bulunduğu saptanmıştır(28,29,35,36). Son zamanlarda vitamin D<sub>3</sub> 25 hidroksilaz, 25 hidroksi vitamin D<sub>3</sub>-1 alfa hidroksilaz enzimlerinin beyinde varlığının gösterilmesiyle santral sinir sisteminde vitamin D prohormon biyoaktivasyonunun yapılabildiği de düşünülmüştür(28,38,209). Kültürlerde mikrogial hücrelerin D vitamini prekürsörlerinden aktif D vitamini üretebildiğinin saptanması da bu bulguları destekler niteliktedir(29). Sitokrom P 450 enzimlerinden D vitamini metabolizmasında da rol alan CYP27B1(1-alfa hidroksilaz) fetal insan beyinde de tespit edilmiştir(37). Tüm bu

veriler 1,25(OH)<sub>2</sub>D metabolitlerinin dolaşımından beyne geçebildiğini veya beyin bu aktif ligandı kendi üretebildiğini ve elimine edebildiğini göstermektedir(38).

D vitaminin gelişmekte olan beyin üzerine etkisi ise ayrı bir çalışma konusudur. Gebelik sırasında D vitamini serum düzeyinin beyin gelişimini etkileyebileceği yönünde kanıtlar elde edilmiştir(30,31,194). D vitamininin glukokortikoidler gibi hücre dışı kalsiyum düzeyini düzenlemek, inflamatuvar aracılı sitokinlerin salınımına yol açmak ve stres aracılı ajanların miktarını değiştirmek gibi bilinen endokrin fonksiyonları aracılığıyla gelişmekte olan beyne etkilediği sanılmaktadır. Ancak beyinde doğrudan D vitamini aracılı bir dizi eylem olabileceği de öne sürülmektedir(38).

D vitamini beyin gelişimi ilişkisini gösteren bir başka veri kaynağı da VDR üzerine yapılan çalışmalardır. İlk olarak Johnson ve arkadaşları sıçan fetüs beyinde dorsal kök ganglion hücrelerinde VDR'nin varlığını göstermiştir(32). VDR hem insan hem de kemirgen beyinde hem nöronal hem de glial hücrelerde mevcut olduğu gösterilmiştir(35,39,40,41,42). VDR gestasyonel yaşın farklı embriyonik evrelerinde ratların spinal cord , medulla oblongata, pons, diencephalon, korteks, basal ganglia ve serebellumda gibi beyin bölgelerinde tespit edilmiştir(42). Kemirgen embriyo beyinde VDR ekspresyon artışının zamanlaması hücre çoğalmasında geniş bir azalmanın ve programlı hücre eliminasyonunda artışın olduğu zamanlara denk gelmektedir. Bu veriler doğrudan bir nedensel ilişki kurulmasına imkan tanımasa da, D vitamininin gelişmekte olan beyinde apopitoz ve hücre döngüsünü etkiliyor olabileceği önerilmektedir(38,45).

### **1.1.5.1 D Vitamininin Gelişmekte Olan Beyin Üzerine Etkileri ve Bunların Muhtemel Mekanizmaları**

#### **1.1.5.1.1 D Vitamininin Beyinde Nöral Gelişim, Farklılaşma ve Apopitozis Üzerine Etkileri**

D vitaminin embriyonal yaşamda hücre farklılaşmasında da rol aldığı bulunmuş, bir çalışmada hipokampal hücre kültürlerine D vitamini eklenmesinin proliferen olan hücre sayısını azalttığı, nöronların aksonal uzantılarında(nörit gelişimi) artışa yol açtığı tespit edilmiştir(179). Maternal D vitamini eksikliğinin sıçan korteksinde çeşitli gelişim aşamalarında hücre çoğalması ve apopitozis üzerine etkisinin

incelendiği bir çalışmada vitamin D<sub>3</sub>'ün hem hücresel hem de moleküler seviyede gelişmekte olan beyinde bu süreçleri düzenlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada D vitamini eksikliği olan annelerden doğan yavru ve embriyolarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doğumda daha fazla olmak üzere apoptozisin azaldığı ve mitozun arttığı saptanmıştır(43). D vitamini eksikliği olan annelerden doğan sıçanların beyinlerinde korteksin daha uzun, lateral ventriküllerin genişlemiş, korteksin orantılı daha ince, ve beyne doğru daha fazla hücre proliferasyonu olduğu gösterilmiştir(44,62). Neonatal ratların beyin dokusunda VDR'nin en yoğun olarak lateral ventrikül yüzeyinde bulunduğu Cu i ve ark tarafından gösterilmiştir(45). Bu alanlar post natal beyin dokusunda hücre bölünmesinin en yoğun olduğu yerdir. Bu bilgilere paralel olarak geçici olarak D vitamini oluşturulan annelerden doğan ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha büyük lateral ventriküller, NGF düzeyinde azalma ve nörofilament, nörotransmisyon gibi beyin nöronal yapısında etkili faktörlerin gen ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir(44,161,175). Tüm bu bilgiler D vitamininin direk etki ile nöral büyüme, farklılaşma ve hücre ölümüyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

D vitamininin non-nöronal hücrelerde nörotrofik faktör üretimini değiştirerek dolaylı olarak nöronal gelişimi etkileyebildiği ve NGF başta olmak üzere bir dizi nörotrofik ajanı modüle ettiği gösterilmiştir(176). Ratların Birincil glial hücre kültürlerine 1,25(OH)<sub>2</sub>D eklenmesinin NGF mRNA and proteini, nörotrofin-3(NT-3) mRNA seviyesini arttırdığı, ve nörotrofin-4(NT-4) mRNA sentezini azalttığı gösterilmiştir(180). 1,25-(OH)<sub>2</sub>D ve analoglarının potent bir şekilde bir şekilde NGF'yi düzenlemesine paralel(178,181,182,183) D vitamininin NGF üretimini artırarak hipokampal gelişimi modüle edebildiği düşünülmüştür. 1,25(OH)<sub>2</sub>D eklenmesinin embriyonik hipokampus hücrelerinden oluşan doku kültüründe neurit gelişimini arttırdığını(aksonal uzantılarda büyümeyi arttırdığı), mitoz geçirme oranlarını azalttığı burada en olası bağlantılı etkinin NGF'nin invitro indüksiyonu olduğu gösterilmiştir(179). Yetişkin sıçanlarda D vitamininin intraserebroventriküler uygulanması ile hipokampus içinde NGF ekspresyonun arttığı saptanmıştır(195). NGF'nin beyinde birçok hücrede özellikle de kognitif fonksiyonlarla ilişkili kolinerjik bazal ön beyin ve hipokampal nöronlarda büyüme ve hayatta kalma için esansiyel olduğu saptanmıştır(196). NGF santral sinir sistemi nöronal plastisitesinde de kritik bir

rol oynamaktadır. Ayrıca membran eksitabilitesi gibi nöronal hücrelerin elektriksel özelliklerini de düzenlemektedir. NGF hipotalamus yoluyla hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını aktive edebilmekte ve adaptif fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Ayrıca immün hücrelerin gelişim ve regülasyonunda otokrin/parakrin faktör olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır(122,123). Depresyon ve şizofreniyi içeren psikiyatrik hastalıklarda NGF ekspresyonunda değişiklikler gözlenmiştir(123). Pan-nörotrofin reseptör p75NTR beyinde programlanmış hücre ölümü(197) sırasında önemli bir faktördür. NGF, pan-nörotrofin reseptör p75NTR bağlama yeteneğine sahiptir. Bu reseptörün promotör bölgesi D vitamini için tepki elemanı içerir ve D vitamininin glioma hücrelerinde reseptör p75NTR ekspresyonunu pozitif yönde arttırdığı gösterilmiştir(183,198). Buna göre D vitamininin NGF vasıtasıyla nöronların yaşam süresini düzenleyebildiği düşünülebilir.

Diğer bir nörotrofik faktör olan GDNF dopaminerjik(199) ve noradrenerjik sistemlerin(200) gelişmesinin önemli bir parçasıdır. GDNF'nin bağımlılık davranışının düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir(174). Bir çalışmada C6 glioma hücrelerine hücrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D ilavesinin glial hücre kökenli nörotrofik faktör(GDNF) mRNA sentezini artırdığı gösterilmiş, başka bir çalışmada ise primer glial hücre kültürlerinde GDNF üretimini düzenlediği gösterilememiştir(185,186).

#### 1.1.5.1.2 D Vitamininin Nöroprotektif Etkileri

Aktif vitamin D'nin nöronlarda antioksidan düzeyini arttırdığı gösterilmiştir(53). Oksidatif stres aerobik metabolizma esnasında üretilen reaktif oksijen türleri ile serbest radikal inaktivasyonunda görevli antioksidan defans mekanizmaları arasında normal hücre içi dengeyi düzenler. Bu durumda etkin enzimatik ve enzimatik olmayan koruyucu mekanizmalar vardır. Süperoksit dismutaz(SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz(GPx) ve Seruloplazmin enzimatik koruyucu mekanizmalara dahildir. Glutasyon ve prekürsörleri, folat, vit B6, A-C-E vitaminleri enzimatik olmayan mekanizmaları içerir(140). D vitamininin aktif formunun eksitator nörotransmitter olan glutamat ve dopaminerjik toksinlerin indüklediği sitotoksositeye karşı beyni koruduğu düşünülmektedir(201). Vit D'nin fizyolojik konsantrasyonlarda glutasyonun formasyonundan sorumlu enzim olan gama-glutamil transpeptidazı ve spesifik



aktivitesini arttırarak glutatyon gibi antioksidan ajanları arttırdığı ayrıca lipopolisakkaritler tarafından indüklenen nitrit miktarını azalttığı ve böylece beyin detoksifikasyon mekanizmalarında rol oynadığı bulunmuştur(202). Fizyolojik konsantrasyonlarda, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D'nin oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikallerinin nöronal alımını da bloke ettiği saptanmıştır(201). Reaktif oksijen radikalleri ile vitamin D arasında daha doğrudan ve geri dönüşümlü bir ilişki olduğuna dair kanıtlarda vardır. Nitrik oksit, hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri doza bağımlı bir şekilde VDR ve ko-reseptör RXR ile bağlanmasını engellemek suretiyle D vitamininin nükleer sinyalini inhibe ettiği ve bu inhibisyonun 100 nM 1,25(OH)<sub>2</sub>D ilavesi ile büyük ölçüde tersine çevrilebildiği önerilmiştir. Bu nedenle, gelişmekte olan beyinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin potansiyel olarak nöroprotektif etkisinin önemli bir mekanizmalarından birinin de nitrik oksit etkinliğini düzenlemek olduğu söylenebilir(38,46,47).

#### 1.1.5.1.3 D Vitamininin Dopaminerjik Sistem Üzerine Etkileri

D vitamininin aynı zamanda beyin dopaminerjik yolları üzerinde nöroprotektif etkiye sahip olduğunu gösteren sınırlı miktarda data bulunmaktadır. Tekrarlayan bir şekilde nörotoksik dozlarda metamfetamin eklenen hayvanların beyinlerinde D vitamininin dopamin ve serotonin içeriğinin korunmasını sağladığı gösterilmiştir(203). Dopaminerjik nöronlar için seçici olan GDNF gibi nörotrofinlerin upregülasyonundan başka D vitaminin tirozin hidroksilazı arttırmak yoluyla dopamin sentezini arttırdığı da gösterilmiştir(204). Dopaminerjik nöron oluşumu ve olgunlaşması için önemli post-mitotik faktörlerin incelendiği bir çalışmada gelişimsel vitamin D eksikliği olan ratların embriyonik beyinlerinde mezensefalik dopamin nöronlarının Nurr1 ve p57kip2 fenotipli olanlarında bir azalma ortaya konmuştur(54). Gelişimsel vitamin D eksikliği olan yenidoğan ratların önbeyinlerinde dopamin düzeylerini ölçen bir çalışmada dopamin düzeyi normal olarak bulunmuş ancak dopamin metabolizmasının major metabolitlerinden olan 3,4-dihidroksifenil asetik asit/homovanililik asit(DOPAC/HVA) oranının arttığı saptanmış ve buna bağlı olarak DOPAC'ı HVA'a çeviren katekol-O-metiltransferaz(COMT) enziminde bir azalma olduğu gösterilmiştir(55). Bu bulgularla deney hayvanlarındaki farklı davranış şekillerinin dopaminle ilişkili olabileceği

düşünülmüştür. D vitamini eksikliği olan annelerden doğan ratlarda aşırı hareketlilik gözlenmiştir(175).

#### 1.1.5.1.4 D Vitamininin Antienflamatuar Etkileri

D vitamininin gelişmekte olan beyin üzerine antiinflamatuar etkileri de vardır(51). D vitamininin lipopolisakkaritlerin indüklediği beyin inflamasyonu sonrası beyinde makrofaj aktivitesini bastırabildiği gösterilmiştir(52). Oluşturulan bir deneysel otoimmün ensefalit modelinde uyarılan inflammatuar mekanizmaların D vitamini ile azaldığı gösterilmiştir(205). Aktif vitamin  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sentezini yapan enzim 1 alfa hidroksilazın, insan glia hücrelerinde mevcut olduğu gösterilmiştir(35). Bu nedenle beyindeki glial hücrelerin lokal D vitamini sentezi yaparak D vitamininin anti-inflamatuar etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Pratikte D vitamininin bu etkisinin hamilelik sırasındaki enfeksiyonlarla ilişkilendirilen gelişimsel bozukluklarda rolü olabileceği düşünülmektedir. İnflamatuar sitokinlerin, kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçtiği ve gelişmekte olan beyinde viral ya da bakteriyel enfeksiyonların olumsuz etkilere aracılık ettiği kabul edilmektedir(50). İzole lipopolisakkaridler gibi bakteri hücre zarı da beyinde belirgin bir inflammatuar sitokin yanıt ortaya çıkarmaktadır. Deneysel modellerde D vitamininin inflammatuar cevabı sınırlandırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir(52) ve şizofreni ve otizm gibi inflammatuar mekanizmaların suçlandığı psikiyatrik bozukluklarda koruyucu olabileceği düşünülmektedir(48,49).

D vitamini güçlü bir immünsüpresan olduğu ile ilgili bir görüş birliği vardır(206). Çok çeşitli mekanizmalar ortaya atılmış olsa da D vitamininin bu etkisini T-hücresi fonksiyonu üzerinden gerçekleştirdiği kabul edilir(176,211,212). D vitamininin bakteriyel membran gibi akut inflammatuar ajanlar veya yabancı miyeloid bileşenlere karşı koruyucu olduğunun tanımlanmasıyla beyinde potansiyel immünomodulatör etkisi dikkat çekmiştir(213). Ancak, her ne kadar D vitamininin enfekte olmayan beyinde sitokin üretimini düzenlediği(212) bilirse de bu durumun beyin fonksiyonları ve davranışları nasıl etkilediği açık değildir. Oysa  $\text{IL}1\beta$  ve  $\text{IL}2$  gibi proinflamatuar sitokinlerin arama, hareket ve şartlı öğrenme gibi davranışları olumsuz etkilediği bilinmektedir(176,214,215,216,217). Beyin gelişiminde etkili faktörlerden birinin de glukokortikoidler olduğu düşünülmektedir(56). Moore ve arkadaşları ratların

hipokampusunda yaptıkları çalışmada vitamin D<sub>3</sub> ve deksametazonun beyinde antiinflamatuvar süreçlerde etkilerinin olduğu, bu etkinin mikroglia aktivasyonunu azaltmak aracılığıyla olduğunu önermişlerdir(207). D vitamini ile glukokortikoidlerin birbirine zıt etki ettiği ve bu durumun beyin dokusunda da olduğu düşünülmektedir(175). Obradovic ve arkadaşlarının çalışmalarında embriyonik hipokampus hücrelerine 1,25(OH)<sub>2</sub>D eklenmesinin deksametazonun hücrel farklılaşma üzerine olan inhibitör etkisini tamamen tersine çevirdiği gösterilmiş, bu durum glikokortikoid reseptör etkileşimiyle ilişkilendirilmiştir(57,175).

Hücre içi serbest kalsiyum dengesizliğinin hem embriyonel hem de erişkin beyin dokusunda nörotoksik olduğu bilinmektedir. D vitamininin hücre içi kalsiyum bağlayan proteinlerin ekspresyonunu arttırarak hücre içi kalsiyum miktarını dengelediği ve böylece nöronları kalsiyum aracılı toksisiteden koruduğu düşünülmektedir(38). Ancak bu koruyucu etkinin mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. Birkaç çalışmada 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin kortikal ve hipokampal embriyonik nöronlarda L-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını regüle ettiği gösterilmiştir(58,59,60). Bu sonuçlar D vitamininin kalsiyumun hücre içine alınmasını düzenlenmesiyle koruyucu etki gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca D vitamininin parvalbumin ve kalbindinin gibi hücre içi kalsiyum bağlayıcı proteinler ekspresyonunu stimüle ettiği de saptanmıştır(208). Hücre içi kalsiyumun bu proteinler tutulmasının kalsiyum kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Ancak embriyonik beyin hücrelerinde bu mekanizmanın bulunduğu için dair kanıtlar zayıftır.

Tüm bu bulgular D vitamini seviyelerinin gelişmekte olan beyin için önemli etkilere neden olduğunu göstermekte ve vitamin D eksikliğinin mental gelişimi olumsuz etkileyebileceğini ve davranışsal sorunlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

### **1.1.6. D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi**

Perinatal dönemde belirli bir süre D vitamini eksikliği geliştirilen sıçanlarda prefrontal ve hipokampal bölgede hücrel fonksiyonları etkileyen 30'a yakın proteinin sentezinde disregülasyon geliştiği saptanmıştır. Bu proteinlerin otizm, şizofreni, multipl skleroz gibi hastalıkların etyopatogenezesinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir(5). Gelişimsel D vitamini eksikliğinin uzun dönemde kalıcı hafıza ve öğrenme

bozukluklarına neden olduğu hayvan çalışmalarında saptanmıştır(61). Doğumda veya doğum sonrası dönemlerde D vitamini düzeyi düşüklüğü dolaylı olarak bir dizi gelişimsel beyin bozukluklarında etiyolojik faktör olarak suçlanmıştır. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde şizofreni geliştiren bireylerde kış/sonbaharda doğumda hafif bir artış olduğunu gösteren epidemiyolojik kanıtlar vardır(67). Ayrıca D Vit eksikliği olan annelerden doğan sıçanların beyinlerinde korteksin daha uzun, lateral ventriküllerin genişlemiş, korteksin orantılı daha ince, ve beyne doğru daha fazla hücre proliferasyonu olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular vitamin D seviyelerinin gelişmekte olan beyin için önemli etkilere neden olduğunu düşündürmekte ve vitamin D eksikliğinin mental gelişimi olumsuz etkileyebileceğini ve davranışsal sorunlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(44,62). Psikiyatrik hastalıklarla D vitamini ilişkisine işaret eden veriler arasında(219):

1.D vitamini eksikliği olan hayvanlardan doğan yavrularda ciddi beyin anomalilerinin tespit edilmesi

2.Beyinde Vitamin D reseptörü(VDR) nün saptanması ve nörotrofik faktörlerin biyosentezi, nitrik oksit sentetazın sentezi ve glutasyon düzeylerinin artışında rolü olduğunun gösterilmesi

3.Psikiyatrik hastalıkların vitamin D eksikliği ile ortaya çıktığı düşünülen diyabet, osteoporoz, kalp hastalığı, hipertansiyon, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi hastalıklarla birliktelik göstermesi

4.Daha az güneş ışığına maruz kalmakla psikiyatrik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu gösteren epidemiyolojik verilerin olması

5.Psikiyatrik hastalıklar ile 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] düzeylerinde yetersizlik arasında ilişki tespit edilmesi

6.Güneş ışığının daha az olduğu bölgelere göç eden insanlarda psikiyatrik hastalıkların arttığının gösterilmesi

7.İnvitro çalışmalar ve hayvan modellerinde psikiyatrik hastalıklara D vitamininin nasıl yol açtığının saptanabilmesi

8.D vitamini tedavisiyle bazı psikiyatrik olguların iyileşebildiğinin bazı çalışmalarda gösterilmesi sayılmaktadır.

#### **1.1.6.1 D vitamini ve davranışlarla ilişkisi:**

D vitamini düzeyi ile davranış arasında ilişki olup olmadığının tespitine yönelik veriler çoğunlukla hayvan deneylerine dayanmaktadır. D vitamini eksikliği oluşturulan farelerin yeni bir ortamda spontan aşırı hareketlilik gösterdiği saptanmıştır(63,64). Yeni çıkan duruma yanıt olarak aşırı hareketlilik, subkortikal dopamin düzeyi ile ilişkilendirilmekte(65,66), bu nedenle vitamin D eksikliğinin farelerde dopamin sinyalindeki değişikliklerle ilişkili olabileceğini öne sürülmektedir. Burne ve arkadaşları yaptıkları araştırmada erken D vitamini eksikliğinin holeboard testinde gelişmiş lokomasyonu arttırdığını ve yükseltilmiş artı labirent aktivitesini arttırdığını, böylece geçici prenatal D vitamini eksikliğinin ciddi motor anomaliler olmadan, yetişkinlikte hiperlokomasyonu uyardığını önermişlerdir(63). 25(OH)D'nin yüksek serum konsantrasyonları daha iyi bilişsel işlevin de dahil olduğu daha sağlıklı mental ve kognitif fenotipler, şizofreni ve depresyon riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur, ancak çalışmalar arasında tutarsızlıklar mevcuttur(135). Hayvan deneylerinde D vitamini eksikliği ve anormal davranış, sosyal işlevsellik arasında ilişki bulunmuştur(135). Bu konuda yapılan az sayıdaki klinik çalışmada ise çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>D konsantrasyonları ile sosyal davranışlar ve dil gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte davranışsal değişkenlerle bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (136,137,138,139).

#### **1.1.6.2 D vitamini ve Otizm ile ilişkisi**

D vitamini eksikliği ile otizm etiyopatogenezi üzerine yapılan çalışmalar etiyolojik benzerlikler, çalışılan sistemler ve biyomarkırlar açısından paralellik gösterse de direk olarak otizm ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar nadirdir. Örneğin, Otizmin kentsel alanlarda, daha az güneş ışığının görülebildiği iklimlerde, yüksek enlemlerde ve yüksek hava kirliliği alanlarında daha yaygın olduğu yönündeki bulgular otizm etyolojisinde D vitamini eksikliğinin rol oynayabileceği yönünde

değerlendirilmiştir(124,125,146,147,148). Gebelik veya erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliğinin Otizm Spekturum Bozukluğu(OSB) için olası bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür(125). 2006 yılında yapılan 5-13 yaş arası otizmliler çocukların besin alımının sorgulandığı bir prospektif çalışmada otizmliler çocukların % 50'sinin D vitamininden yetersiz beslendiği saptanmıştır(133). Otizmliler çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun plazma vitamin D seviyelerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışmada ise çelişkili sonuçlar bulunmuştur; Meguid ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Otizm Spekturum Bozukluğu olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre serum kalsiyum, kalcidiol ve kalsitriol seviyelerinin anlamlı oranda düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşın serum D vitamini düzeyleri için OSB'li çocuklarla farklı kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır(127,128,129,132). Ancak yapılan tüm çalışmalarda OSB'li çocuklar sağlıklı ya da psikiyatrik hastalığı bulunan çocuklarla karşılaştırılmış olup bildiğimiz kadarıyla gelişim geriliği olup OSB olmayan çocuklarla karşılaştırma yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu durumda D vitamini eksikliğinin OSB'ye mi yoksa genel bir Bilişsel Gelişim Geriliğine mi yol açtığı ile ilgili veri elde edilememektedir.

Otizm Spekturum Bozukluğunda rol aldığı düşünülen biyolojik mekanizmalarla D vitamininin görev aldığı mekanizmalar arasında ki örtüşmeler dikkat çekicidir(Tablo 2). Özetle dendritik çıkıntılarının gelişimini içeren sinaptik fonksiyon ve hücreler arası etkileşimde sorunlar, nöronal göç ve büyüme defektleri, ekstatör ve inhibitör sinir iletimi fonksiyonlarına dahil olan genlerdeki mutasyonlar veya ortak varyasyonlar OSB'nin olası nedenleri arasında sayılmaktadır(126,130). Hayvan araştırmaları vitamin D'nin bu beyin süreçlerinin her birinde rolü olduğunu göstermektedir(38,152). Taniura ve arkadaşlarının ratlarla yaptığı bir çalışmada OSB ve diğer nörogelişimsel bozukluklarla sıklıkla ilişkilendirilen beyin bölgesi olan serebellumda vitamin D spesifik DNA-response element(VDRE)'nin çok yüksek seviyede aktivite gösterdiği saptanmıştır(131). Yine D vitamini rol oynadığı immün sistem, otizm etiolojisinde de sıkça suçlanmaktadır. Vit D reseptörleri lenfositlerde tespit edilmiş, aktif D vitamini formunun aktive T yardımcı hücreleri, regülatör T hücreleri, aktive edilmiş B hücreleri ve dendritik hücreler üzerinde direk etkisinin olduğu tanımlanmıştır(148). Otizmde de benzer T hücre disfonksiyonları gösterilmiştir(120). Ayrıca allerji ve otoimmün reaksiyonlarda vitamin D eksikliğinin rolü olduğunu gösteren çalışmalar gün geçtikçe

artmaktadır(148). Son zamanlarda, D vitamini eksikliğinin Multipl Skleroz , Sistemik Lupus Eritematozus gibi bazı otoimmün bozukluklar için potansiyel bir tetikleyici faktör olduğu düşünölmektedir(134,149,150,151). Benzer şekilde Otizm Spektrum Bozuklukluđu tanılı çocukların aileleri arasında otoimmün bozuklukların normal popölasyondan daha sık göröldüğu bilinmektedir(134). D vitamini-otizm-immünite ilişkisi üzerine yapılan direk çalışmalarda bulunmaktadır. Otistik çocuklarda serum 25-hidroksi vitamin D ve anti-myelin-associated glycoprotein(anti-MAG) otoantikoru arasındaki ilişki inceleyen bir çalışmada otistik çocuklarda sağlıklı gruba göre anlamlı ölçüde daha düşük vitamin D seviyeleri saptanmış, serum 25-hidroksi D vitamini seviyesi arttıkça otizm bulgularının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca Serum anti-MAG otoantikorların artan seviyeleri otistik hastaların% 70 olarak bulunmuş, serum 25-hidroksi D vitamini düzeyleri ile anti-MAG otoantikorlarının serum düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir(134).

2012 yılında yapılan bir çalışmada belirli beyin bölgelerinde glutatyon antioksidan defans sistemindeki defisitlerle otizm arasında ilişki olabileceği öne sürölmüştür(141). Birçok çalışmada otistik bireylerin glutatyon redox sisteminde defisit ve azalma tespit edilmiştir(142,143,144,145). D vitamininin de antioksidan sistemler üzerine etkisinin olduğu, aktif formunun eksitatör nörotransmitter olan glutamat ve dopaminerjik toksinlerin indüklediği sitotoksositeye karşı beyni koruduğu düşünölmektedir(201). Vitamin D'nin fizyolojik konsantrasyonlarda glutatyonun formasyonundan sorumlu enzim olan gama-glutamil transpeptidazı ve spesifik aktivitesini arttırarak glutatyon gibi antioksidan ajanları arttırdığı ayrıca lipopolisakkaritler tarafından indüklenen nitrit miktarını azalttığı ve böylece beyin detoksifikasyon mekanizmalarında rol oynadığı bulunmuştur(202). OSB olan hastalarda kontrol grubuna göre nitrik oksit seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(153,154). Nitrik oksit indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından üretilir, yüksek seviyelerde üretildiğinde nöronları ve oligodentrositleri hasara uğratur(47). Vitamin D nin aktif formunun iNOS'u inhibe ettiği tespit edilmiştir(155).

Nörotrofik faktörler D vitamini, otizm ilişkisine bakıldığında; Otizm, Mental retardasyon, Serebral palsi ve kontrol grubu neonatal kanlarında nörotrofin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada otizm ve mental retardasyonlu bireylerde nörotrofin-

4(NT-4)seviyelerinde anlamlı artış saptanmış, nörotrofin-3(NT-3) düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(157). Miyazaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise otizm, mental retardasyon ve kontrol grubu karşılaştırılmış, NT-4 'ü mental retarde bireylerde daha yüksek saptanmış, otistik bireylerde artış saptanmış ancak değişim aralığı geniş olduğu için istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır(158). Nelson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise otistik hastalarda daha düşük NT-3 düzeyleri saptanmıştır(210). Ratların birincil glial hücre kültürlerine 1,25(OH)<sub>2</sub>D eklenmesinin NGF mRNA and proteini, nörotrofin-3(NT-3) mRNA seviyesini arttırdığı ve nörotrofin-4(NT-4) mRNA sentezini azalttığı gösterilmiştir(180). Yine yapılan çalışmalarda otizm spektrum bozukluğu olan kişilerde kontrol grubuna göre daha yüksek BDNF seviyeleri tespit edilmiştir(157,158,159). Vitamin D BDNF ilişkisi ise bilinmemektedir. BDNF nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir, memeli beyinde yaygın bir şekilde eksprese edilir, nöronal hayatta kalım, fonksiyonel sinapsların formasyonu, sinaptik bağlantıların plastisitesinde ve olgun nöronların farklılaşmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynar(156). Otizm, Mental retardasyon ve kontrol grubunun NGF düzeylerinin incelendiği çalışmalarda gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır(157,159). D vitamininin NGF düzeylerini arttırdığı farklı çalışmalarda öne sürülmüştür(47). D vitamininin GDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir(47). Ancak bildiğimiz kadarıyla otizm GDNF ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 2: Vitamin D ve Otizmin beyin üzerinde örtüşen ortak etki mekanizmaları

Vitamin D	Otizm
Glutasyonu artırır ve beyinde antioksidan etkileri vardır	Glutasyon redoks sistemlerinde defisitler
D vitamini eksikliğinde beyinde hücresele düzeyde değişiklikler bildirilmiş	Otizm de beyinde hücresele düzeyde değişiklikler bildirilmiş
İNOS'u azaltır.....>NO azalır	NO artmış



Çalışma bulunmamaktadır	BDNF artmış
NGF(mRNA) arttırır	Sağlıklı kontrollerle anlamlı fark yok
GDNF(mRNA) arttırır	Çalışma bulunmamaktadır
NT-3(mRNA) arttırır	NT-3 azalmış
NT-4(mRNA) azaltır	NT-4 artmış
D vitamini eksikliğinde T hücre disfonksiyonu	T hücre disfonksiyonu
D vitamini eksikliği otoimmün hastalıkların etyolojisinde suçlanmıştır	Otistik bireylerin ailelerinde otoimmün hastalıklar daha sık saptanmıştır

### 1.1.6.3 D vitamini ve Şizofreni ile ilişkisi:

Şizofreni gerçeği algılama, düşünce içeriğinde bozulma ile giden bir bozukluktur. Ön planda nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Etiyolojik nedenler arasında gelişim dönemleri hatta anne karnında maruz kalınan bazı durumlar da olduğu düşünülmektedir(219). Sonbahar kış mevsiminde doğanlar da bipolar bozukluk ve şizofreninin daha fazla görüldüğü saptanmıştır(67,68,69). Yine yüksek enlemlerde yaşayanlarda şizofreni için artmış risk saptanmıştır(70). Ayrıca şizofreni insidansı koyu tenli doğan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur(71). Analitik epidemiyoloji çalışmalardan elde edilen ilk kanıtlar da doğum öncesi düşük D vitamini seviyesinin şizofreni gelişme riskini arttırdığına işaret etmektedir(176). Yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada erkek çocuklarında bildirilen D vitamini takviyesi ve şizofreni riskinin azalması arasında doğrudan bir bağlantı bulunmuştur(72). Yaşamın erken yıllarında D vitamini hipovitaminozunun önlenmesi şizofreni insidansını azaltıyor gibi görünmektedir. Kırsal ve kentsel bölgelerde doğan bölgelerdeki şizofreni insadansı birkaç çalışmada incelenmiş kentsel alanda yaşayanlarda psikotik bozukluklarda kapalı mekanlarda gün ışığından uzak yaşamakla ilişkilendirilen doğrusal artış ilişkisine benzer bir ilişki

bahsedilmiştir(73,74,75). Yine sınırlı olgu sayısı ile yapılan başka bir çalışmada 3. trimesterde anne kanında 25(OH)D düzeyine bakılmış ve doğan bebekler 30 yaşlarına kadar izlenmiş, şizofreni gelişen çocukların annelerinde gelişmeyenlere oranla 25(OH)D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur(44).

#### **1.1.6.4 D vitamininin Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi:**

Depresyon bir duygudurum bozukluğudur ve etyopatogenezinde depresyona yatkınlık yaratan genler, bazı nörokimyasalların beyinde yeterli düzeyde olmaması, psikolojik faktörler, sosyal faktörler gibi pek çok durum tartışılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda düşük vitamin D seviyesi ile depresyon arasında ilişkiye işaret edilmiştir. Norveçte yapılan bir çalışmada depresyon olasılığı 25(OH)D düzeyi 16ng/mL den daha düşük olanlarda daha fazla bulunmuştur, bu çalışmadaki kişilere plasebo ile karşılıklı D vitamini verilmiş, D vitamini verilen grupta depresyon oranları daha düşük saptanmıştır(219). Mevsimsel duygulanım bozukluğu da depresif bozuklukların bir çeşididir. Bu durum güneşin daha yetersiz ve kısıtlı olduğu özellikle de kışın görülür. Kış depresyonu olarak da tanımlanır. Özellikle yüksek rakımlı bölgelerde daha sık görülür. Kış mevsimi ve yüksek rakım düşük D vitamini seviyesi ile sonuçlandığından bu durum depresyon patofizyolojisinde D vitamini eksikliğinin rolü olabileceğini düşündürmüştür(219). Depresyonda ortaya çıkan endokrin değişiklikler nedeniyle osteoporoz gelişebileceği bildirilmektedir(121). Psikolojik stresin kemik yapımını gösteren osteokalsin düzeyini azalttığı ve bunun paralelinde kronik stresin büyümeyi olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir(121).

Ancak bilimsel yazında D vitamini eksikliği ile çocuklarda davranış sorunları ve mental gelişim düzeyi arasında ilişki olup olmadığını ve bunun muhtemel mekanizmasını açıklamaya yönelik yapılmış çalışma henüz bulunmamaktadır.

## **1.2 OTİZM SPEKTURUM BOZUKLUKLARI**

Otizm Spektrum Bozuklukları(OSB) kendine özgü dil bozuklukları, sosyal ve iletişim alanında belirgin bozulma ve sınırlı ve tekrarlayıcı ilgi alanları-davranış örüntüleri ile karakterize nörogelişimsel bozukluklardır(116). Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) prevalansının 1/110 olduğu tahmin edilmekte, en sık görülen nörogelişimsel

bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir(113). Bireysel epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen tahminler %2.64 gibi yüksek oranlar arasında değişmektedir. Bugünkü tahminler önceki tahminlere göre bir artışa işaret etmektedir ancak bu değişimin niteliği belirsizdir. İnsidansında gerçek bir artış dışında OSB'nin büyüyen kamu ve profesyonel bilinci nedeniyle daha fazla tanınması, uygun eğitim programlarına yönelik etiketin düzenlenmesi, kesin otistik bozukluk tanısının ötesinde tanı yapısının genişletilmesi gibi birçok faktöründe bu sayıyı etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca tanı kriterlerindeki değişiklikler de bu artışta rol oynamaktadır(114).

Leo Kanner ilk kez 1943 yılında 11 olgu sunumuyla infantil otizm den bahsetmiş, bu olgularda insanlarla ilişki kurma güçlüğü, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar ve değişime direnç bildirilmiştir. Otizmden psikiyatri sınıflandırma sisteminde ise ilk kez DSM III'te bahsedilmiş, tanı için ikisi sosyal yetersizlikle ilgili, ikisi dil alanında, biri başlangıç yaşı, diğeri psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulgunun olmaması şeklinde altı ölçütün gerektiği belirtilmiş, tanı için klinik tablonun 30 aydan önce başlamasının şart olduğu vurgulanmıştır. DSM III-R'de ölçütlerde başlangıç yaşı belirtilmemiş üç temel alandaki 16 belirtiden sekizinin tanı için gerekli olduğu vurgulanmış, iletişimsel bozukluk terimi yerine dil bozukluğu terimi kullanılmıştır. DSM IV'te ise sosyal iletişimde belirgin yetersizlik, iletişimde kalitatif yetersizlik, kısıtlı tekrarlayıcı davranışlar ilgi ve etkinlikler başlığı altında üç temel alan belirtilmiştir. DSM IV'te tanı için; 1) Sosyal iletişimde kalitatif yetersizlik alanında a)Sözel olmayan davranışlarda yetersizlik (göz ilişkisi, yüz ifadesi, beden postürü ve sosyal etkileşim için gerekli jestler), b)Gelişim düzeyine uygun arkadaş ilişkisi geliştirememesi, c)Başkalarının sevincini-duygularını paylaşmakta eksiklik, d)Sosyal-duygusal karşılık verememe maddelerinden en az ikisinin görülmesi; 2) İletişimde kalitatif yetersizlik alanında a)Konuşma dilinin gelişmesinde gecikme yada tam yokluğu ve bunun sözel olmayan(jest, mimik) yollardan alternatif iletişim yolları ile telafi edilememesi, b)Konuşması gelişen bireylerde konuşmayı başlatma ve sürdürmede eksiklik, c)Dilin tekrarlayıcı yada idiyosenkratik kullanımı, d)Gelişim düzeyine uygun, kendiliğinden olabilecek taklide dayalı(senaryolu) oyunların olmayışı bulgularından en az bir ölçütün olması; 3) Kısıtlayıcı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgi ve etkinlikler alanında a)Bir yada daha fazla

kısıtlayıcı tekrarlayıcı ilgi alanı ile aşırı uğraş, b)Bariz değişmez tutkulu, işlevsel olmayan rutin yada rituellere bağlılık c)Tekrarlayıcı, stereotipik el, parmak, tüm bedeni kapsayan motor mannerismler d)Nesnelerin bir bölümü ile ilgilenme madelerinden en az bir ölçütün tanı için gerekli olduğu belirtilmiş, bu belirtilerin en az bir grubunda üç yaş öncesi başlangıç olması gerektiği vurgulanmıştır(220). Son çıkarılan DSM 5'te ise Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısı yerine tek alt başlıkta Otizm Spekturum Bozukluğu(OSB) tanısı önerilmiştir. OSB'nin taksonomik yapısının değiştirilmesinin yanı sıra kendi yapısal tanımlanması da değiştirilmiştir. Daha önceden sosyal, iletişim ve atipik davranış olarak tanımlanan üç temel semptom alanı; sosyal ve iletişim alanındaki bozukluklar olarak tek bir alanda birleştirilmiş, tanı için iki temel alan belirtilmiştir. İkinci alan olan kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgi veya etkinlikler alanına DSM-IV-TR de ihmal edilen duyuşsal bozukluklar da dahil edilmiştir(114). Deneyimli bir klinisyen tarafından anamnez ve davranışsal belirtiler temel alınarak yapılan değerlendirme tanı için altın standarttır(229).

DSM-IV-TR'de(221) Yaygın Gelişimsel Bozukluklar(YGB); Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu, Rett Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk olarak beş katagoride sınıflandırılmıştır. Günümüzde Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) terimi YGB teriminin yerini almış ve daha sık kullanılmaya başlanmıştır(222). OSB terimi farklı bir etyolojisi olduğu düşünülen ve diğer YGB'lerden farklı bir klinik seyri olan Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve MECP2 lokusunda mutasyonla ilişkili olduğu gösterilen ve klinik seyri diğer YGB'lerden farklılık gösteren Rett Bozukluğu dışındaki diğer Yaygın Gelişimsel Bozuklukları tanımlamak için kullanılmaktadır(115). Otistik Bozukluk OSB'lerin prototipi olarak görülmekte, Asperger Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk belirtilerin şiddeti ve seyri açısından otizmden bazı farklılıklar göstermektedir(222). Ancak yine de YGB alt tipleri arasındaki tanısal sınırlar belirsizdir, semptomlar ve davranışlar klinik süreklilik gösterir ve bu semptom ve davranışlarda belirgin bir heterojenite vardır(116). Son yıllarda daha hafif düzeyde sosyal iletişim bozukluğu gösteren olgularında aynı yelpazeye dahil edilmesi ile OSB kavramı geliştirilmiş, tanımlama yeni bir boyut kazanmıştır(222).

DSM-5 Otizm Spekturum Bozuklukları Tanı Ölçütleri(kaynak 232'den alınmıştır);

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

1)Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik (örn: olağandışı toplumsal yaklaşımdan diyalog yürütmekte çekilen güçlüğe; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap vermeye kadar olan yetersizlikler)

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

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

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

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

2)Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme)

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

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

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

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

E)Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebiyle olmamalıdır.

### 1.2.1 Otizm Spekturum Bozukluğu Klinik Bulgular

Yaşamın birinci yılındaki klinik bulgular: İlk bir yaştaki OSB belirtileri ile ilgili ilk bilgiler ebeveyn gözlemleri ve olgu sunumlarından elde edilmiş, sonraki dönemde bebeklik döneminde çekilmiş ev ortamındaki kayıtlarla yapılan analitik çalışmalarla desteklenmiştir(117,118). Yapılan incelemelerde sonraki yıllarda OSB tanısı konulan bebeklerin yaşamın ilk altı ayında çevresindeki bireylere daha az baktığını ve onları daha az aramakta olduklarını göstermiştir. Yine otizm tanısı konan bebeklerin daha az ses çıkardıkları ve sosyal gülümsemelerinin daha az olduğu saptanmıştır. İkinci altı ayda ise normal gelişim gösteren veya gelişim geriliği olan bebeklere göre isimleri çağrıldığında daha az tepki verdikleri gözlenmiştir. İsmine seslenildiğinde dönüp bakmamanın OSB'li çocukları bu tanının olmadığı çocuklardan sekizinci aydan itibaren ayırt etmede yardımcı olduğu bildirilmektedir.

Yine OSB'li çocukların normal gelişim gösteren yaşlıları ile kıyaslandığında daha az olumlu duygudurum gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu çocuklardaki göz ile takip etmede ve göz teması kurmadaki yetersizlikleri çevreye olan sosyal ilgisizliklerinin en temel göstergesidir. Bu konudaki temel sorunun ortak dikkat problemi nedeniyle olduğu saptanmıştır. Ortak dikkat sağlıklı bireylerde yaşamın ilk yılından itibaren saptanabilmektedir. Görsel dikkatin farklı bir alana çevrilememesi de bu dönemde görülen özelliklerdendir. OSB'li çocukların babıldamaları ve kelime kullanımları daha kısıtlıdır. Ayrıca ses çıkarma veya sözcük kullanma esnasındaki tonlamaları da farklıdır. Sözel olmayan etkileşimleri, jest mimikleri kullanımlar yaşlılarından geridir. İletişim ve konuşma alanında ki gecikmelerin de ortak dikkat sorunu nedeniyle ilişkili olduğu, bu nedenle bakışları, jest ve mimikleri, işaret dili ve sesleri koordineli bir şekilde bütünleştiremedikleri düşünülmektedir(222).

Yaşamın ikinci ve üçüncü yılındaki klinik bulgular: Klinik çalışmalar bu dönemde sosyal etkileşim ve iletişim alanlarındaki belirtilerin belirgin olduğunu, bu belirtilere sözel olmayan bilişsel gelişim alanları ve motor gelişimde geriliği de kapsayan genel bir gelişim geriliğinin eşlik ettiğini göstermektedir. Göz temasının kısıtlılığı sosyal oyunlara ve karşılıklı sosyal etkileşime olan ilgi azlığı, yalnız kalmaya eğilimli olma sosyal alanda en sık saptanan belirtilerdir. Sözel ve motor taklit ve sembolik oyunlar çocuğun yaşına göre yetersizdir. Görsel dikkat daha çok cansız

nesnelere dir. Başka insanlarla duygu paylaşımı ve kendi duygularını dışarı yansıtmaya kısıtlıdır. Erken gelişim dönemlerinde ki iletişim alanında ki belirtiler sosyal etkileşim alanındaki semptomlarla ilişkilidir. Alıcı ve ifade edici dil alanında çoğunlukla belirgin gerilik görülmektedir. Vücut postüründe kollarda ellerde yada parmaklarda tekrarlayıcı hareketler zıplama ellerini kanat çırpar gibi yapma parmak ucunda yürüme gibi stereotipik ve motor mannerizmalar bu yaşlarda belirginleşmektedir(222).

### 1.2.2 Otizm Spekturum Bozukluğu ve Etyolojik Faktörler

OSB'nin etiyolojisini aydınlatmak için birçok çalışma yapılmış, bazı teoriler öne sürülmüştür. Ancak henüz etiyolojisi tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. İkiz çalışmalarında monozigotlar arasında %36-91 eş hastalanma tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında etiyolojide pek çok yeni etkileşim olduğu düşünülmüştür. Aile çalışmalarında otizmin ailesel yatkınlığı özellikle geniş fenotip kavramı ile desteklenmiştir. IQ su 60 dan yüksek olan ve özellikle ailesel olarak çoğul etkilenme olan otistiklerin ailelerinde geniş fenotip oranı daha da yüksektir. Kromozom anomalilerini inceleyen çalışmalarda % 10 ile %37 arasında oranlar bildirilmiştir. Otizmin daha çok delesyonla birliktelik gösteren pek çok kromozomal anomaliye eşlik ettiği öne sürülmüştür. Kromozomlar arasında 15q, X kromozomu, 22q, 11-q13 öne çıkmaktadır. Ayrıca yine otistiklerde X kromozomu üzerinde yerleşik neurologin, NLGN3 ve NLGN4 mutasyonu saptanmıştır(220).

Nöropatolojik çalışmalar alanında bir çalışmada özellikle hipokampus, subikulum, septal nukleuslar ve bazı amigdala çekirdeklerinde küçük yoğunlaşmış nöronlar, ayrıca purkinje hücre yoğunluğunda azalma ve beyin ağırlığında artıştan bahsedilmiştir. Başka bir çalışmada ise geniş nörogelişimsel anormalliklerin varlığı ve fokal kortikal disgenezi otistik patolojinin şiddeti ile bağlantılandırılmıştır. Beyin görüntüleme çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiş hipokampus amigdala boyutun küçülmesi ve büyümesi tespit edilmiş, baş çevresi büyüklüğü bildirilmiş bunun daha çok ailevi bir eğilim olabileceği belirtilmiştir. Beyin hacmi artışı bildirilmiş ancak bu artışın frontal alan için geçerli olmadığı vurgulanmıştır. Nörokimyasal alanda en tutarlı bulgular serotonerjik sistemle ilişkilendirilmiştir(220). OSB'yi etiyolojisini aydınlatmaya yönelik birkaç teori üzerinde durulmuştur. Bu konuda üç teori ön plana

çıkıştır. Otizm çocuğun sağlıklı bir zihin teorisine sahip olmaması ile ilişkilendirilmiştir. Zihin teorisi(theory of mind); kişinin kendisinin ve çevresindeki bireylerin düşünce inanç niyetleri konusunda farkındalığın olmaması olarak kısaca tanımlanabilir(222). Bu teoriye göre OSB'li çocukların çevreleriyle empati kurma güçlükleri vardır olayları kurallar ve sınıflamalar çerçevesinde anlamaya eğilimlidirler(220). Diğer bir teori Otizimli bireylerde yürütücü işlevlerde bozukluk olduğu yönündedir. Özellikle tekrarlayıcı davranışlar, ayrımcılıkta ısrar yürütücü işlev bozukluğu ile açıklanmaktadır. Üçüncü teori ise zayıf merkezi birleştirme(the weak central coherence) teorisidir. Normal bireylerde bilginin bütünü algılanıp entegrasyon başlatılırken zayıf merkezi birleştirme olan bireylerde bilgilerin ayrıntısı üzerinde durulur, organize bilgi edinme sürecinde detaya odaklı bir bilgi işleme süreci vardır ve yüksek düzey bütünleştirme ihmal edilir(220).

Son yıllarda etiyojolojiyi aydınlatmak üzere ortaya atılan hipotezlerden birisi de D vitamininin beyinde tespit edilen etkileri ve D vitamini eksikliği kliniğinin, otizmde tespit edilen bazı biyokimyasal markerlar ve klinik özelliklerle örtüşmesi üzerine dayanmaktadır. Örneğin D vitamini eksikliği ile otizmde benzer T hücre disfonksiyonları gösterilmiştir(120). Yine D vitamininden zengin gıdalarla beslenen toplumlarda otizm sıklığı daha az bulunurken, hem D vitamini yetersizliğinin hem de otizmin güneş ışığına yetersiz maruziyet olan daha yükseklik rakımlı ve atmosfer kirliliği daha fazla olan bölgelerde daha sık görüldüğü saptanmıştır(124,125,126,146,147). D vitamini hayvan modellerine paralel olarak otistik çocuklarda Nöral Growth Faktör(NGF), Glial Cell Line-Derived Nörotrofik Faktör(GDNF) düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(120). Bilimsel yazında D vitamini eksikliği olan çocuklarda otistik bulguların daha sık görülüp görülmediğini gösteren çalışma ise bulunmamaktadır.

### 1.3 BİLİŞSEL GELİŞİM GERİLİĞİ (BGG)

Çocukluk dönemi gelişimi kişinin tüm yaşamı boyu sağlık durumunun önemli bir belirleyicisidir(76). Yaşamın ilk yılları hem gelişim hem de hasarlara karşı zedelenmeler için önemli bir zamandır. Tek bir risk faktörü veya koruyucu faktörlerden ziyade tüm koruyucu faktörler veya zararların toplamını çocukların gelişiminde iyi



olmanın daha güçlü bir belirleyicisidir(77). Erken gelişim özellikleri çocukların akademik başarı, sağlık,ve genel iyilik hali için kritik bir temel oluşturmaktadır(78). Çocuk gelişiminin önemli boyutları kendi kendini kontrol, erken ilişkiler kurabilme, bilgi edinebilme ve belirli becerilerin geliştirilmesidir. Bu boyutlar bireysel nörobiyoloji, bakım veren ile kurulan ilişkinin düzeyi ve çocuğun yaşadığı ortamdaki fiziksel ve psikososyal maruziyetlerden etkilenir(77). Biyoloji ve sosyal çevre arasındaki etkileşim sonraki yaşamında sağlık durumu için öncül olan çocuğun öğrenmeye hazır olması ve okul başarısı üzerinde güçlü bir etki oluşturur(79,80).

### 1.3.1 Mental Motor Gelişim

Gelişme; anlama, ifade, hareket, günlük yaşam becerileri gibi alanlarda işlev kazanma süreci olarak tanımlanabilir. Gelişimde beceri-fonksiyonların kazanılma sırası genel kaba hareketlerden amaca yönelik ince hareketlere, baştan ayağa(önce baş tutma, sonra gövdeyi tutma ve elleri kullanma, en son yürüme) ve merkezden çevreye doğrudur. Mental-motor gelişim intrauterin dönemde başlar, erişkin yaşa kadar devam eder. Genel olarak gelişim sırası tüm çocuklarda aynıdır. Ancak bu becerilerin kazanılması normal çocuklar arasında da belirli bir dönem içerisinde bazı farklılıklar gösterir. Bu farklılıkların oluşmasında yapısal özellikler, çevresel özellikler, kalıtım, sosyokültürel düzey, çocuğun kişilik özellikleri, aile içi ortamı gibi pek çok faktör etkili olmakta, bu durumların etki derecesi çalışmalara konu olmaktadır. Çevresel uyaranların zenginleştirilmesi daha küçük yaşta olumsuz koşulların etkilerini dahi giderebilmektedir. Çevresel etkenler arasında duyu organları ile edinilen deneyimler ve beslenme ön sırada gelmektedir. Gelişimde yapısal ve çevresel faktörler birbirini etkilemektedir(99).

Çocukta birtakım anatomik-histolojik değişikliklere paralel gelişim basamakları kazanılır. Beyin sapına inen inhibitör yolların gelişimi ile hayatın 2.-3. ayında endojen ağlama azalır, yenidoğan refleksleri kaybolur, çevreye ilgi artar, melatonin sentezinin artması ile uyku düzene girer, 7-10 ayda prefrontal korteks tabakaları arasındaki yatay bağlantıların artışı ile işlevsel bellek(working memory) gelişir(100). Öğrenme sürecinde uzun süreli bellek yeni mRNA ve protein sentezi ile sağlanırken, kısa süreli bellek sık aktive olan nöronlarda aktivasyon eşliğinin düşmesi ve mevcut proteinlerin

modifikasyonu ile sağlanır(99). Sinapsların nöronal aktiviteye bağlı olarak yeniden yapılanması, aynı zamanda depolarize olan nöronların aralarındaki sinaptik bağlantıların artması gibi beyindeki kalıcı değişikliklerle gelişimsel basamaklar kazanılır. Bu düzenlemelerin oluşmasında büyüme faktörleri ve ekstatatör nörotransmitterler etkilidir. Büyüme faktörlerinin yapımı nöronal uyarım sırasında presinaptik uçtan glutamat salınımı tarafından artırılır. Aktif olmayan nöronlar büyüme faktörü almadığı için küçülürler. Beynin gelişimi yaptığı etkinliklerin derecesi ve türüne bağlı olarak gelişir(99).

Erken yaşlarda beyinde daha fazla plastisite olduğunu gösteren gelişimsel nörobilim alanındaki çalışmalar müdahale çalışmalarının mümkün olduğunca erken başlaması gerektiğini vurgulamaktadır. Nöronların büyümesi doğumdan sonra önemli ölçüde artmaz iken hücreler arasındaki sinirsel bağlantılar(sinaps) üç yaşına kadar hızla oluşur(93). Çocuğun beyin dokusunun doğumda maturasyondan uzak olması ve belirgin şekilde deneyimlerle değiştirilebilir olduğunun gösterilmesiyle hem erken müdahalenin hem de bu deneyimlerinin zamanlamasının önemi ortaya çıkmıştır(94). Özellikle, "hassas dönemler" veya bazı gelişmelerin oluşması için 'fırsat pencereleri' adı verilen dönemler tespit edilmiştir(95).Örneğin, fonoloji için hassas dönemler fetal hayatın altıncı ayından bir yaşa kadar olan zamandır(96), dili öğrenme için 1-7 yaş, sosyal-emosyonel gelişimde 0-2 yaş kritik dönemler olarak kabul edilir(96). Sıfır-üç yaş dönemi sinapsın üretimi ve sonraki dönemde korunması için hayati önem taşımaktadır, bu nedenle bu dönemde yetersiz stimülasyonun sonraki gelişim dönemleri üzerinde büyük ve kalıcı olumsuz etkileri olabilir(97). Bir çalışmada gelişimin erken dönemlerinde çevresel faktörlerin beyin ve sinir sisteminin gelişimini kontrol eden genlerin ekspresyonu direk olarak etkilediğini gösterilmiştir(98).

### 1.3.2 Bilişsel Gelişim Geriliği

Gelişimsel bozukluklar çocukların %1.5 ile %10'nu etkilediği tahmin edilen erken başlangıçlı kronik hastalıklar grubundan bir tablodur(81). Zeka geriliği, Dil Bozukluğu(izole konuşma ve dil gecikmesi), Bilişsel Gelişim Geriliği, Motor Gecikme, Serebral Palsi, Yaygın Gelişimsel Bozukluklar ve Primer Duyusal Bozukluklar(sağırılık ve körlük) gelişimsel bozukluklar ortak başlığı altında toplanmaktadır(85,89). Bilişsel

Gelişim Geriliği(BGG) ince/kaba motor alan, konuşma/dil alanı, kavrama, sosyal/kişisel alan ve günlük yaşam aktiviteleri gibi iki veya daha fazla gelişim alanında belirgin seviyede gecikmenin olduğu gelişimsel bozuklukların bir alt sınıfıdır(82,83,84). BGG ve zihinsel engellilik genel nüfusun % 3 kadarını etkilemektedir(86). BGG heterojen bir etyolojik profili olan ve adaptasyon ve öğrenme becerilerinde yaşa spesifik gerilik ile ilişkili klinik bir tablodur. Belirli alanlardaki gecikmeler kronolojik olarak aynı yaştaki akranlarının beceri düzeyi ile karşılaştırıldığında belirgin geridir. Belirgin seviyede gecikme yaşa uygun standardize edilmiş klinik testlerde iki standart sapma veya daha fazla altında olma olarak tanımlanır. BGG tanımı genellikle gelişimin birkaç alanında belirgin derecede gecikmesi olan 6 yaştan küçük çocukları tanımlamak için kullanılır. Bu çocukların çoğu yaşamlarının sonraki dönemlerinde adaptif fonksiyonlarda bozulmaya ek olarak zeka bölümünde 75 puanın altında puana sahip olan zihinsel engelli bireyler olarak tanımlanmaktadır(86,87,88). Zihinsel engelli terimi genellikle IQ testlerinin daha geçerli ve güvenilir olarak yapılabildiği 6 yaşından büyük çocuklar için kullanılır(85).

Gelişme geriliği veya zihinsel engelli olan çocuklar genellikle konuşmada gecikme yakınması ile başvururlar. Komutlara uymama, yaşlıları ile uyum sağlayamama, tuvalet eğitiminde sorunlar gibi diğer gelişimsel belirtilerle başvurabilir veya davranış sorunları veya nöbet geçirme gibi direk gelişim geriliği ile değil de bu durumun nedeni ile ilişkili sorunlarla başvurabilirler. Özellikle bebeklik çağında mental motor alandaki hafif orta derecedeki gecikmeler sistematik bir değerlendirme yapmadan ayırt etmek zor olmaktadır ve ancak çoğunlukla yürüme, konuşma gibi temel alanlarda gecikme olduğunda fark edilmektedir(101). Bu nedenle erken çocukluk döneminden itibaren belirli gelişim tarama ölçeklerini kullanarak gelişimin düzenli aralıklarla takibinin yapılması; hem erken dönemdeki sapmaların yakalanması hem de etyolojik nedenlerin tespiti ve erken dönemdeki önleme çalışmaları açısından önemlidir.

Gelişim geriliği tespit edildikten sonraki adım altta yatan etyolojik nedenin aydınlatılmasıdır. BGG için altta yatan etyolojik bir neden tespit etme oranları %22-72 arasında değişmektedir(92). Gelişim geriliği altta yatan çok sayıda nedensel faktöre bağlı oluşan klinik tablodur. Olası altta yatan nedenlerin belirlenmesi gelişimsel gecikmesi olan çocuğun değerlendirilmesinde önemli faktörlerden biridir. Etiyolojik

faktörlerin kesin tanısı prognoz, nüks riskinin tahmini, olası ilişkili durumların yönetimi, önleme programlarının düzenlenmesinde önemli bir yer tutar(90). Etiyolojinin belirlenmesi önemli zorluklar teşkil etmekte ve bazen çok sayıda pahalı laboratuvar incelemesi gerekmektedir. Bu nedenle gelişme geriliği olan bir hastanın değerlendirilmesi için bir algoritma takip edilmesi önerilmektedir(81).

BGG olan 247 çocukta etiyolojik değerlendirmeye yönelik yapılan bir çalışmada; olguların %64'ünde etiyolojik bir neden(%21'inde perinatal komplikasyonlar, %18'inde serebral diskinezi, %9'unda kromozomal anomaliler, %3'ünde genetik/dismorfik sendromlar, %4'ünde metabolik hastalık,%4'ünde hipotroidi, %3'ünde nörokutanöz sendromlar, %2'sinde intrauterin enfeksiyonlar) saptanmış, %34'ünde ise herhangi bir etiyolojik neden tespit edilememiştir(91).

BGG ve zihinsel engelli bireylerde hastalığı neden olan faktörler son derece heterojen olduğundan, tanı için çoğu kez multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Orta ve ağır zihinsel engelli grubunda çevresel ve genetik faktörler ayrı ayrı ya da birbiriyle ilişkili olarak daha ön planda etiyolojide rol oynarken hafif düzeyde zihinsel engelli olan bireylerde etiyolojisinin önemli bölümü halen aydınlatılamamıştır (102). Etiyolojik faktörlerin belirlenmesinde genetik ve çevresel faktörlerin kendi içinde ve birbirleriyle olan etkileşimlerinin ortaya çıkarılması önemlidir(103).

Tablo 3:Gelişimsel Geriliği/Mental Retardasyonu olan Hastaların Kapsamlı Değerlendirilmesi (104.kaynaktan uyarlanmıştır)

- Üç nesil soyağacı
- Pre-peri-postnatal öykü
- Anomalilerin varlığına odaklanmış fizik muayene(minör anomaliler dahil)
- Nörolojik muayene
- Laboratuvar incelemeleri(kromozom analizi, metabolik değerlendirme, endokrinolojik değerlendirme, kalp/abdominal EKO, EEG / EMG, CT /MR)
- Odyolojik değerlendirme
- Oftalmolojik değerlendirme
- IQ testini de içeren nörofizyolojik değerlendirme
- Gelişim basamaklarını içeren psikiyatrik değerlendirme
- Dili kullanma ve anlamının değerlendirilmesi

-Başarı testleri de dahil olmak üzere eğitimin değerlendirilmesi aşamalarını kapsamalıdır.

Teratojenler ve prematürite komplikasyonları vb. durumların sayılabileceği prenatal/perinatal/postnatal etkenler, kromozom anomalileri, tanınabilir sendromlar, tek gen hastalıkları, yapısal santral sinir sistemi anomalileri, hipoksik-iskemik ensefalopati, intrauterin enfeksiyonlar, toksinler, çevresel/teratojenik nedenler, ailesel/kültürel nedenler, genetik sendromlar, metabolik/endokrin nedenler bilinen gelişim geriliği ve mental retardasyon nedenleridir(105). Çoğunluğu ağır etkilenmiş kurum hastaları olmak üzere yaklaşık 11000 hastayı içeren bir tarama çalışmasında; olguların %11'inde kromozom hastalıkları, %8'inde tek gen hastalıkları, %6'sında ailesel retardasyon, %5'inde prematürite, %5'inde enfeksiyon hastalıkları, %5'inde travma, %2'sinde metabolik hastalıklar, %2'sinde multifaktöriyel hastalıklar, %2'sinde genetik olduğu bilinen veya kabul edilen hastalıklar, %1'inden azında da diğer çevresel etkenlerin rol oynadığı saptanmış, hastaların %56'sında altta yatan nedenin saptanamadığını belirtmiştir(106).

Etiyolojiye yönelik nedenler arasında;

#### 1: Çevresel ve Edinilmiş Nedenler

Bu grupta prenatal, perinatal ve postnatal etkilenmeler ve ailesel mental retardasyon bulunur. Düşük doğum ağırlığı bilinen en önemli risk faktörü olup, prematürite ve prematüritenin diğer komplikasyonları ikinci sırada gelir. TORCH vb. intrauterin enfeksiyonlar, antenatal dönemdeki maternal veya postnatal dönemdeki besin eksiklikleri, antenatal dönemde alkol veya diğer ilaçlarla maternal entoksikasyon, postnatal enfeksiyonlar bu grupta etken olarak karşımıza çıkmaktadır(107,108). Ağır seviyedeki gelişimsel geriliklerde daha büyük olasılıkla biyolojik nedenlerin etken olduğu, çevresel ve edinilmiş nedenlerin ise daha çok hafif seviyedeki gelişimsel geriliklerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Ebeveynlerinde sınırda veya hafif mental retardasyon bulunan çocuklarda gelişim geriliği 4 kat daha fazla oranda görülmektedir. Burada etken olarak hem sosyoekonomik düzeyin daha kötü olmasının hem de multifaktöriyel genetik özelliklerin etkisinin olduğu düşünülmektedir(107). Ailesel/sosyokültürel zihinsel engellilik beslenme eksiklikleri, kültürel yoksunluk, uyaran eksikliği veya temel sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi pek çok faktörü içine

almaktadır. Gelişim geriliği/Zihinsel engellilik çevresel ve edinilmiş nedenlere bağlı olduğunda çoğunlukla eşlik eden fiziksel anomaliler bulunmamaktadır(106).

## 2:Genetik Nedenler

Genetik nedenler arasında poligenik kalıtıma bağlı olan hastalıklar, Frajil X sendromu, kromozom bozuklukları, tek genle kalıtım gösteren metabolik hastalıklar, deri bulguları ile giden nörokutanöz hastalıklar, beyin gelişim anomalileri(girus anomalileri, heterotipiler..) bulunmaktadır(101). Etyolojik neden olarak kromozom anomalileri farklı çalışmalarda %22(110), %11(106), %2,93-%11,6(ortalama %3,7) (81) oranlarında tespit edilmiştir. Battaglia ve Carey'nin 1977-2000 arasında yapılmış 16 çalışmadan derledikleri sonuçlara göre zihinsel engellilik(mental retardasyon) etyolojisinde kromozomal bozukluk sıklığı %4-34.1 arasında değişmektedir(109). Kromozomal bozukluklarda anomaliler sayısal veya yapısal olabilir. En sık Down sendromu olmak üzere otozomal kromozomları ilgilendiren anöploidiler özellikle orta-ağır şiddetteki zihinsel engelli bireylerde sık görülür(81). Delesyonlar (interstisyel/terminal), yapısal olarak anormal ekstra kromozomlar ve mozaizm, dengesiz translokasyonlar, duplikasyonlar, otozomal kromozomlarda görülen diğer anomaliler arasında sayılabilir. Cinsiyet kromozomu anöploidileri daha nadir sebeplerdendir, hafif düzeydeki zihinsel engellilik durumlarında daha sık görülmektedir (111). Bu durumlar nedeniyle her düzeyde zihinsel engelli/gelişim geriliği olan bireylerde kromozom analizi mutlaka planlanmalıdır(112).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamininin beyin gelişimi üzerine etkisi olduğu ve gelişimin erken dönemlerinde D vitamini eksikliğinin beyinde yapısal değişikliklere neden olabileceği önerilmektedir(38). Ancak bu eksikliğinin çocukların bilişsel gelişimini nasıl etkilediği netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada D vitamini eksikliğinde beyinde meydana gelen değişikliklerin klinik pratikte gelişimi ne oranda etkilediğinin sınanması amaçlanmıştır.

## 2:GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1 Örneklem Seçimi:

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24.05.2012 tarihli, 3 nolu oturum toplantısında, 4 karar no'lu etik kurul onamı doğrultusunda yürütüldü.

Çalışma 2 aşama da yapıldı. İlk aşamanın örneklem grubunu Mart 2013 – Haziran 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine gelişme geriliği şikayetiyle başvuran 2-5 yaş arası olgular oluşturdu.

Gelişim geriliği nedeniyle Üniversitemiz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran tüm olgular rutin bir değerlendirme sürecinden geçmektedir. Bu değerlendirme ayrıntılı gelişimsel öykü alınması ve psikiyatrik muayene; tiroid fonksiyon testleri ve hemogram tetkiki; ayrıntılı nörolojik muayene ve bu muayenede gerekli görülmesi halinde ek tetkikler ve beyin Manyetik rezonans görüntülemesini içermektedir.

Bu çalışmaya 2-5 yaş arası bilişsel gelişim geriliği olan ancak öykü, muayene ve tetkiklerde zihinsel gelişim geriliği ile direk ilişkilendirilebilecek herhangi bir organik neden tespit edilmeyen olguların dahil edilmesi planlandı.

Örneklem grubu seçilirken zihinsel gelişimi direk olarak olumsuz etkileyebileceği yazında gösterilmiş faktörlere maruz kalmış çocukların çalışma dışı bırakılması öngörüldü. Bu bağlamda ;

1:Büyüme ve gelişim geriliğine yol açacak kronik fiziksel hastalığı olan

2:Prenatal-natal-postnatal hipoksik doğum öyküsü, uzamış sarılık, konjenital hipotroidi, yeni doğan tarama testlerinde herhangi bir bozukluk gibi ilerleyen yaşlarda çocuğun mental gelişimine etkisi olabileceği bilinen risk faktörü öyküsü olan

3:Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olan

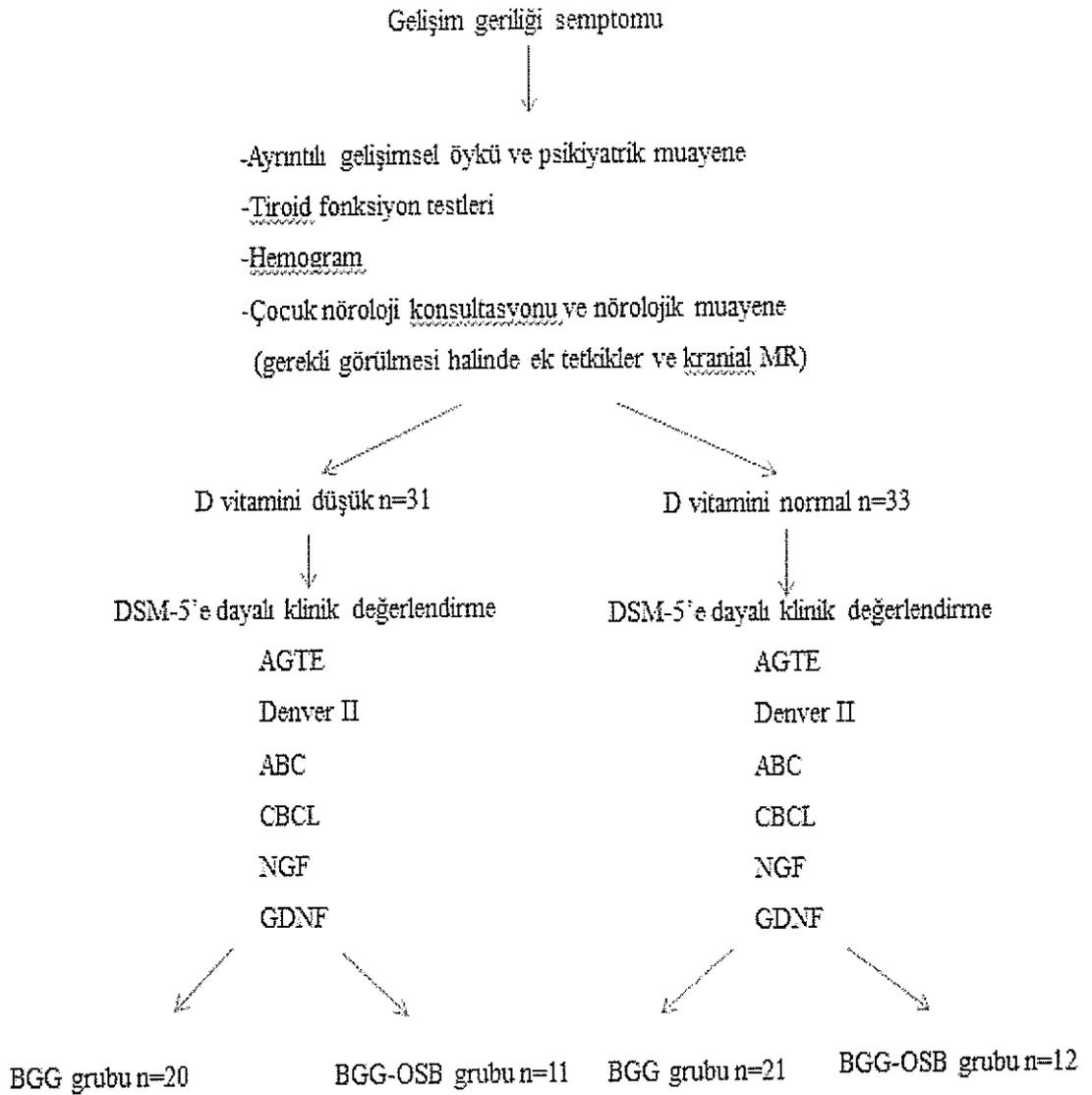
4:Demir eksikliği anemisi olan

5:MR, Tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinde beyinde mental süreçle ilgili herhangi bir lezyon tespit edilen

6:Bilinen ailesel genetik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

## 2.2.Yöntem

Şekil 3:Çalışma şeması ve örneklem grubu seçimi aşağıda gösterilmiştir:



**BGG:** Bilişsel Gelişim Geriliği, **OSB:** Otizm Spektrum Bozukluğu, **NGF:** Nerve Growth Faktör, **GDNF:** Glial Cell Derived Nörotrofik Faktör, **AGTE:** Ankara Gelişim Tarama Envanteri, **Denver II:** Denver Gelişim Tarama Testi II, **ABC:** Otizm Davranış Kontrol Listesi, **CBCL:** Çocuklar İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği 1,5-5



### **Birinci Aşama:**

Çalışma işleme kriterlerini karşılayan olguların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Tüm olguların ayrıntılı ruhsal muayenesi deneyimli çocuk ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı ve araştırma görevlisi tarafından yapıldı. Ruhsal bozukluklar DSM-5' e dayalı olarak değerlendirildi. Olgulara Denver II gelişim tarama testi ve Ankara Gelişim Tarama Envanteri(AGTE) uygulandı. Ayrıca olguların ailelerinden otizm davranış kontrol listesi(ABC), çocuklar için davranış değerlendirme ölçeği 1,5-5 yaş(CBCL 1,5-5) doldurmaları istendi. Tanısal değerlendirme ruhsal muayene, gelişim testleri ve ölçekler birlikte değerlendirilerek yapıldı. Bu değerlendirme sonucunda yalnızca Bilişsel Gelişim Geriliği(BGG) olanlar ve Bilişsel Gelişim Geriliği ve Otizm Spektrum Bozuklukları birlikteliği(BGG-OSB) olanlar olmak üzere başlıca iki tanısal sınıf oluşturuldu.

Psikiyatrik değerlendirme sonrası olgulardan 5 dakika rahatlama için beklendikten sonra çocuğun yaşına göre kendisi oturarak veya ebeveynin kucağında oturtularak aynı pozisyonda kalması sağlandıktan sonra deneyimli laboratuvar hemşirelerince antekubital fossadaki uygun venden 2-5 cc kan örneği alındı. Vakalardan alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine konuldu ve oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar iki ayrı tüpe kondu. İlki 25(OH)D düzeylerinin ölçümünde kullanıldı. 25(OH)D düzeyleri Modular analytisc E170 cihazıyla electrochemiluminescence immunassey ECLIA Elesys ve Cobase immunolojik test ile Roche (İsviçre-2011) marka kit ile çalışıldı. İkinci tüp NGF ve GDNF düzeylerinin ölçümü için ayrıldı. Bu amaçla elde edilen serumlar alikotlanarak, NGF,GDNF düzeylerini ölçmek için analiz edilinceye kadar -80 0C' de donduruldu. Analiz öncesi tüm örnekler bir gece -20 0C ' de bekletildikten sonra + 4 0C' ye konularak çözülmeleri sağlandı.NGF ve GDNF düzeyleri Boster(Catalog No. EK0469) marka ticari ELISA kit ile BIO-TEK/ Power Wave XS marka mikropate okuyucu ile ölçüm yapıldı.

Çalışmanın ilk aşaması için değerlendirmelerin tamamlanmasının ardından tüm olgulara psikiyatrik tanısına göre evde sorun alanlarını destekleme ve dış uyaranı

arttırmak üzere önerilerde bulunuldu ve özel eğitim raporu düzenlenerek özel eğitim kurumlarına yönlendirildi.

Bu çalışmanın ikinci aşaması için; serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL' nin üstünde olan olgular; 'normal D vitamini seviyesi grubu'; serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL olanlar; 'düşük D vitamini seviyesi grubu' olarak iki gruba ayrıldı. Serum 25(OH)D düzeyleri düşük tespit edilen olgular çocuk endokrinoloji bölümüne yönlendirilerek Lawson Wilkins Çocuk Endokrin Derneğinin 2008 yılında yayınladığı 'D vitamini eksikliği ve tedavisi kılavuzu'na göre replasman tedavisi almaları sağlandı. Replasman tedavisi için serum 25(OH)D düzeyi <15 olan hastalara 5,000 IU / gün vitamin D<sub>3</sub>(kolekalsiferol), serum 25 (OH) D düzeyleri 15-20 ng / ml olan hastalara ise 400 IU / gün vitamin D<sub>3</sub>(kolekalsiferol) uygulandı. Hastalarda tedavinin başlamasından 1 ay sonra kontrol 25 (OH) D düzeyleri bakıldı. D vitamini normale gelen olgulardan 25(OH)D düzeyi 50ng/ ml'nin üstünde olan hastaların tedavisi sonlandırıldı. 25(OH)D düzeyi 20-50 ng/ml arasında olan hastalara ise 2 ay daha idameden 400IU/gün vitamin D<sub>3</sub> verildi.

İlk değerlendirmeden 6 ay sonra olgular yeniden psikiyatrik değerlendirme için davet edildi. Bu değerlendirmede olguların serum D vitamini düzeyleri, serum NGF ve GDNF düzeylerinin incelenmesi amacıyla tüm olgulardan 2-5 cc arası kan örneği alınarak biyokimya laboratuvarına gönderildi. Ayrıca olgulara otizm davranış kontrol listesi(ABC), AGTE, Denver II gelişim testi ve çocuklar için davranış değerlendirme ölçeği(CBCL) 1,5-5 formu yeniden uygulandı.

### 2.3 Ölçekler:

**Otizm Davranış Kontrol Listesi(ABC):** Pek çok ülkede otizmde tarama ve eğitimin değerlendirilmesi için sık başvuru olan ölçeklerden biridir. Toplam beş alt ölçekten oluşan 9 duyuşal, 12 ilişki kurma, 12 beden ve nesne kullanımı, 13 dil becerileri ve 11 sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan ise 159, en düşük puan ise 0'dır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Irmak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(223,224). ABC'nin belirgin avantajlarından biri, hem öğretmenlerden hem de ebeveynlerden bilgi almayı olanaklı kılan kolay uygulanabilir bir araç olmasıdır. Ölçeğin Türkçe uygulanmasında

kesme puanı 39 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada da ölçeğin kesme puanı 39 olarak alındı. İstatistiksel analiz yapılırken ölçeğin toplam puanı kullanıldı.

**Denver II Gelişimsel Tarama Testi(DGTT-2):** 0-6 yaşları arasında olan çocuklara uygulanmak üzere geliştirilmiştir. Çocuklarda gelişimsel sorunları taramak, kuşkulu durumları objektif bir ölçütle doğrulamak ve gelişimsel açıdan risk altındaki çocukları izlemek açısından değerlidir. İlk kez 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından yayınlanmıştır(225). Çocuğun bir takım işlevlerdeki becerisini yaşlıları ile karşılaştırır. Kişisel-sosyal, ince motor, dil, kaba motor gelişimsel alanlarını taramak üzere 4 bölümde toplanmış 134 maddeden oluşmaktadır. Bir çocuğu doğumdan 6 yaşına kadar taramada tekrar tekrar kullanılabilir. Türk çocuklarına uyarlaması ve standardizasyonu yapılmıştır(226). Testteki her madde çocuğun davranışına göre kalır, geçer, red veya olanak dışı olarak değerlendirilmektedir. Test değerlendirmesine başlarken öncelikle test kağıdının üzerine yaşına uygun yaş çizgisi çizilir. Yaş çizgisinin tamamen solunda kalan maddelerdeki ‘ kalır’ maddeleri gecikme, yaş çizgisini %75-90 aralığında kesen maddelerdeki kalır ifadesi uyarı olarak nitelendirilir. Test sonucunun yorumlanmasında testin tamamında hiç gecikme maddesi yoksa veya en fazla bir uyarı maddesi varsa test sonucu ‘normal’; tüm testte iki ve/veya daha fazla gecikme maddesi varsa, uyarı maddesi olsun olmasın test sonucu ‘anormal’; yalnızca bir gecikme maddesi, iki yada daha fazla uyarı maddesi, bir gecikme, bir gecikmeye ek olarak bir veya daha fazla uyarı durumlarından herhangi biri varsa test sonucu ‘şüpheli’ olarak yorumlanabilmektedir. Bu çalışmada gecikme durumları çalışmaya dahil edildi, uyarı durumları çalışmaya alınmadı. Ayrıca hastanın ilk vizit ve kontrol durumu arasında her gelişim alanı için istatistiksel bir fark olup olmadığını değerlendirmek için gelişim skoru hesaplandı. Gelişim skoru hastanın yaşına göre yapabildiği madde sayısının, yaşına göre yapması gereken madde sayısına bölümünün 100 ile çarpılmasıyla elde edildi. İstatistiksel analiz için tüm alt alanların beraber hesaplandığı total gelişim skoru kullanıldı.

Gelişim skoru:  $\frac{\text{hastanın yapabildiği madde sayısı}}{\text{Yaşına göre yapması gereken madde sayısı}} \times 100$

Yaşına göre yapması gereken madde sayısı

**Çocuklar İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği 1,5-5(CBCL 1,5-5 ):** Çocukların gösterdiği davranış problemleri ve sosyal uyum becerilerini değerlendirmek amacıyla ebeveynler tarafından doldurulan bir ölçektir(227). İlk 99 madde de belirtilen problem davranışların her biri son iki ay içindeki görülme düzeyine göre; 0 = doğru değil, 1= biraz ya da bazen doğru ve 2 = çok ya da sıklıkla doğru olarak derecelendirilir. 100. madde de listede yer almayan problemler varsa eklenir. Ölçek alt test puanlarına göre, içe yönelim puanı, dışa yönelim puanı ve DSM IV alt alanların(Affektif problemler, Anksiyete problemleri, Yaygın Gelişimsel Bozukluğu ait sorunlar, Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite problemleri, Karşıt Gelme problemleri) ait değerlendirme yapılabilir. Ölçekten alınan puanların yükselmesi, sorun davranışların şiddetinin arttığını göstermektedir Bu çalışmada istatistiksel değerlendirme için ölçek toplam puanı kullanıldı.

**Ankara Gelişim Tarama Envanteri(AGTE):** Ülkemizde 0-6 yaş bebek ve çocukların gelişimlerini nesnel olarak değerlendirmek amacıyla, Türk kültürüne uygun olarak geliştirilmiş bir gelişim tarama envanteridir(228). Envanter gelişme geriliği riski taşıyan grupların saptanabilmesi amacıyla geliştirilmesi nedeniyle anne ya da bakıcılardan alınan bilgilere dayanan maddelerden oluşturulmuştur. Uzman psikologlar, pediatri uzmanları ve pediatri hemşireleri, çocuk psikiyatristleri tarafından da kısa sürede kolaylıkla uygulanabilmektedir. Ankara Gelişim Tarama Envanteri(AGTE) Dil-Bilişsel, Sosyal Beceri-Öz bakım, İnce Motor ve Kaba Motor Gelişimini ölçen soruları içeren 4 alt testten oluşan toplam 154 madde içermektedir. Denver Gelişim Tarama Testi ile paralel sonuçlar verir. Çocuğun yaşına uygun dilimden başlayarak anneye ya da çocuğa temel bakım veren kişiye sorular sırayla sorulur.

Gelişim puanlarının yorumlanması amacıyla iki çeşit profil kâğıdı vardır. İlk profil, gelişim ve alt test ham puan ortalamalarının yaşa göre %20'nin altındaki yaş ve %30'un altındaki yaşa göre hesaplanması temeline dayanmaktadır. Diğerisi ise yine yaşlara göre toplam ham puanların ortalaması 50, standart sapması 10 olan T değerine dönüştürüldüğü T puanı tablosudur. Tüm parametrelerde elde edilen skorlar aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{Gelişim skoru} = \frac{\text{Elde edilen puan}}{\text{Yaşa uyan puan}} \times 100$$

Bu çalışmada total gelişim skorları istatistiksel analiz amaçlı kullanıldı.

### 3.4 İstatistiksel Analiz:

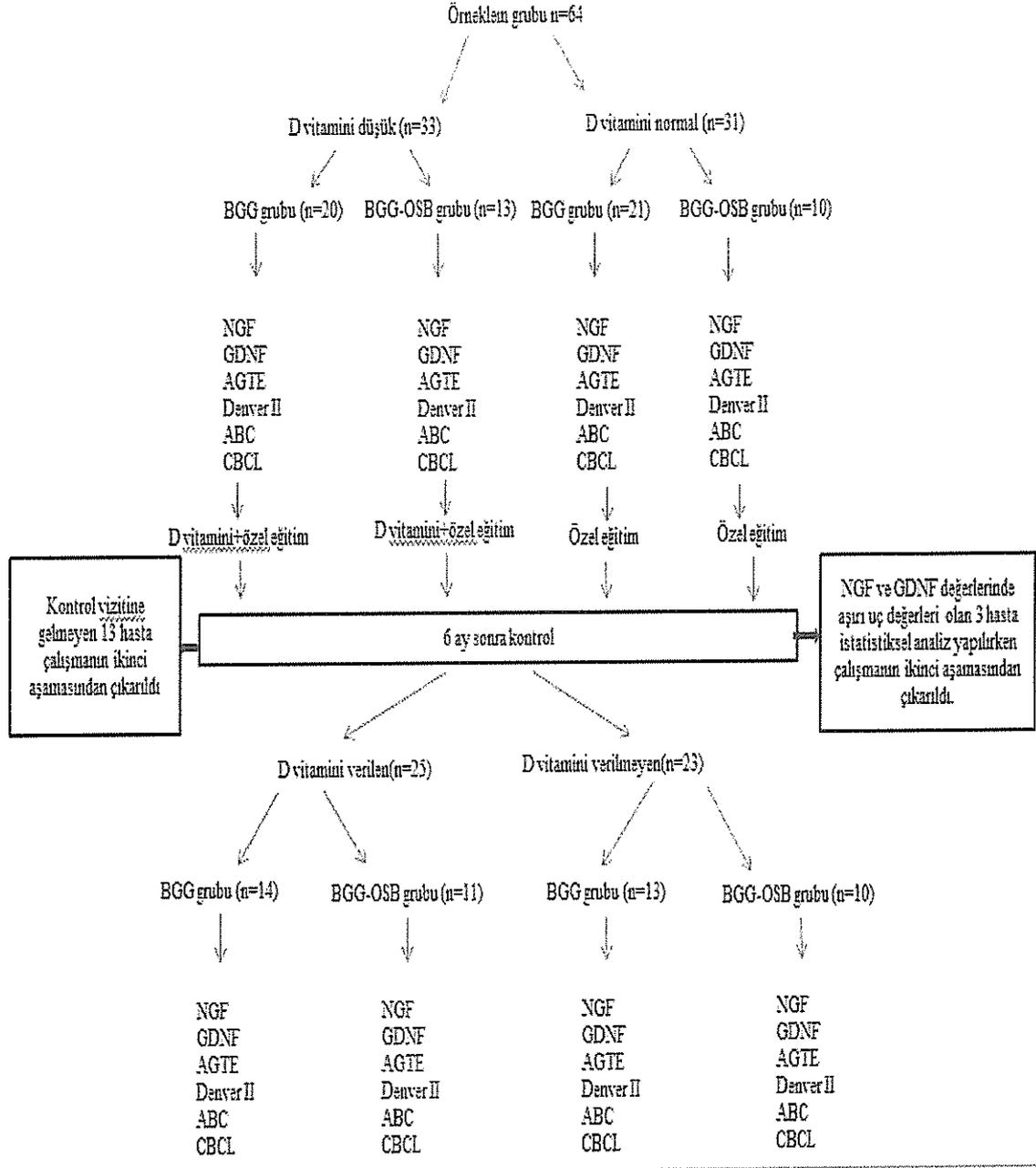
Verilerin istatistiği SPSS for Windows 16.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenler Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım göstermediğinden bağımsız gruplar için non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplar için Wilcoxon testi uygulandı. Numerik verilerin birbirleri ilişkisi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Bütün değerler ortalama ve artı-eksi standart sapma ile verildi. İstatistiksel analiz yapılırken NGF ve GDNF kan düzeylerinde Boxplot grafiğine göre uç değerlerde olan hastalar istatistiğe dahil edilmedi İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  anlamlı,  $p < 0.001$  değerleri ise çok anlamlı kabul edildi. İlk ve kontrol değerlendirme de NGF ve GDNF düzeylerindeki uç değerler çıkarıldıktan sonra istatistiksel analiz yapıldı.

### 3.BULGULAR

#### Birinci Aşama Sonuçları

Çalışmanın ilk aşamasına 64 hasta dahil edildi. 64 hastanın %64.1'i Bilişsel Gelişim Geriliği (n=41), %35.9'u Bilişsel Gelişim Geriliği ve Otizm Spekturum Bozukluğu (n=23) tanısına sahipti. Tanıdan bağımsız olarak hastaların %51.5'inde(n=33) D vitamini normal seviyede( $\geq 20$ ng/mL), %48.5'inde (n=31) ise D vitamini düşük seviyede( $< 20$ ng/mL) tespit edildi. Bilişsel Gelişim Geriliği(BGG) olan hastaların %51.3'ü, Bilişsel Gelişim Geriliği ve Otizm Spekturum Bozukluğu(BGG-OSB) olan hastaların %45.8'i normal D vitamini( $\geq 20$ ng/mL) seviyesine sahipti. D vitamini seviyesi düşük ve normal olan hastaların cinsiyet, yaş, anne-baba yaşı, anne eğitim düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çalışma akış şeması şekil 3'de, çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri ise tablo 4'de gösterilmiştir.

Şekil 4: Çalışma Akış Şeması



**BGG:**Bilişsel Gelişim Geriliği, **OSB:** Otizm Spektrum Bozukluğu, **NGF:** Nerve Growth Faktör, **GDNF:** Glial Cell Derived Nörotrofik Faktör, **AGTE:** Ankara Gelişim Tarama Envanteri, **Denver II:** Denver Gelişim Tarama Testi II, **ABC:** Otizm Davranış Kontrol Listesi, **CBCL:** Çocuklar İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği 1,5-5

Tablo 4: D vitamini düzeylerine göre katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	D vitamini düşük olan grup (<20ng/mL) (n=33)Ort ±SD	D vitamini normal olan grup (≥20ng/mL) (n=31)Ort ±SD	P değeri
D vitamini ortalaması	14,1 ± 3,6	31,8 ± 12,6	<b>0.000**</b>
Yaş (ay olarak)	37 ± 12	33 ± 15	0,238
Cinsiyet			0.605
kız	%26,6	%29,4	
erkek	%73,4	%70,6	
Anne yaşı	31,6 ± 6,0	31,7 ± 6,4	0.946
Baba yaşı	36,0 ± 6,1	35,6 ± 7,0	0,572
Anne eğitimi			0.348
1. okuma yazma yok	% 14,7	% 20,6	
2. ilköğretim	% 67,6	% 67,6	
3. lise	% 8,8	% 5,9	
4. üniversite	% 8,8	% 5,9	
Baba eğitimi			<b>0.031*</b>
1. okuma yazma yok	% 0	% 5,9	
2. ilköğretim	% 26,4	% 52,9	
3. lise	% 47,1	% 20,6	
4. üniversite	% 26,5	% 20,6	
BGG-OSB tanısı olan hastalar	n=13 %56,5	n=10 %43,5	n=23 %100
BGG tanısı olan hastalar	n=20 %48,7	n=21 %51,3	n=41 %100
Toplam	n=33	n=31	n=64

\*p&lt;0.05

\*\*p&lt;0.001



### D vitamini ve gelişimsel parametrelerin korelasyonu ile ilgili sonuçlar:

-D vitamini seviyesi normal ve düşük olan grupta AGTE, Denver II, CBCL ve ABC total puanları ve NGF, GDNF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 5).

Tablo 5: D vitamini seviyesine göre ölçek toplam puanları ve NGF, GDNF seviyesi

	D vitamini düşük olan grup (n=33) Ortalama, $\pm$ SD	D vitamini normal olan grup (n=31) Ortalama, $\pm$ SD	P değeri
AGTE	81,7 $\pm$ 15,1	77,8 $\pm$ 13,3	0.119
CBCL	54,6 $\pm$ 27,4	65,0 $\pm$ 40,5	0.218
Denver II	76,7 $\pm$ 15,1	78,7 $\pm$ 15,2	0.577
ABC	53,9 $\pm$ 33,5	49,7 $\pm$ 31,2	0.615
NGF(pg/mL)	26,2 $\pm$ 24,2	22,0 $\pm$ 25,3	0.465
GDNF(pg/mL)	15,0 $\pm$ 13,7	14,0 $\pm$ 16,1	0.651

-Alt gruplar olarak BGG ve BGG-OSB grubu hastaları arasında; D vitamini seviyeleri, NGF ve GDNF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. BGG-OSB grubunda AGTE ve Denver puanları BGG grubuna göre anlamlı oranda düşük;CBCL ve ABC total puanları ise anlamlı oranda daha yüksekti(Tablo 6)

Tablo 6: BGG ve BGG-OSB grubu arasında ölçek toplam puanları ve NGF, GDNF ilişkisi

	BGG grubu (n=41) Ort $\pm$ SD	BGG-OSB grubu(n=23) Ort $\pm$ SD	P değeri
AGTE	82,5 $\pm$ 13,3	74,7 $\pm$ 14,8	<b>0.014*</b>
CBCL	53,7 $\pm$ 36,8	70,9 $\pm$ 28,0	<b>0.013*</b>
Denver II	82,7 $\pm$ 14,2	68,5 $\pm$ 12,1	<b>0.000**</b>
ABC	35,9 $\pm$ 25,3	80,9 $\pm$ 21,5	<b>0.000**</b>
NGF(pg/mL)	24,0 $\pm$ 23,3	24,0 $\pm$ 27,8	0.445
GDNF(pg/mL)	12,5 $\pm$ 13,8	18,5 $\pm$ 16,7	0.122
D vitamini (ng/mL)	24,1 $\pm$ 13,6	22,6 $\pm$ 12,3	0.480

\*p<0.05

\*\*p<0.001

-Tanı alt grupları(BGG ve BGG-OSB) kendi içlerinde D vitamini seviyesi düşük ve normal olarak ikiye ayrılarak bu iki grup karşılaştırıldığında; gerek BGG tanılı grupta gerekse BGG-OSB birlikteliği olan grupta D vitamini düşük ve normal olan olgular arasında AGTE ve Denver toplam skorları, NGF ve GDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı( $p>0.05$ ).

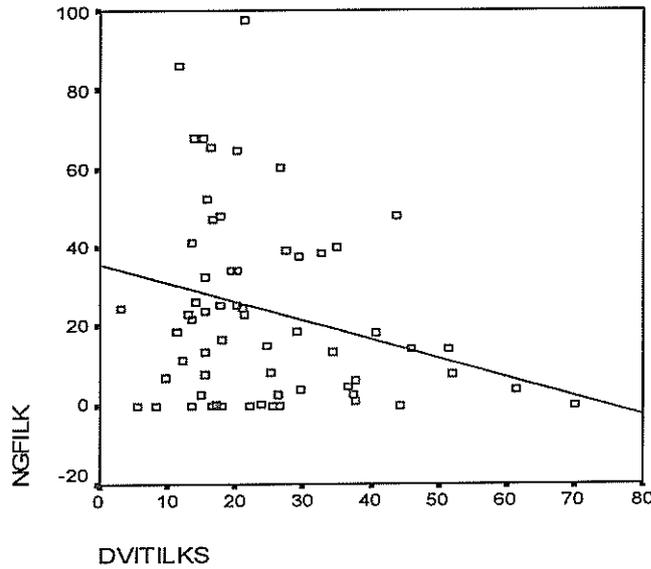
D vitamini seviyesi normal olan olgular tanı kategorilerine sınıflanarak karşılaştırıldığında BGG ve BGG-OSB hastalarının NGF ve GDNF düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi( $p>0.05$ ). Aynı şekilde D vitamini seviyesi düşük olan olgularda da tanı kategorileri için NGF ve GDNF düzeyleri arasında herhangi bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### NGF ve gelişimsel parametrelerin korelasyonu ile ilgili sonuçlar:

Tüm örneklem grubu birlikte değerlendirildiğinde ( $n=64$ );

- NGF düzeyleri ile D vitamini seviyesi arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (korelasyon katsayısı:  $-0.258$ ,  $p=0.041^*$ ). (Grafik 1)

Grafik 1: NGF ile D vitamini seviyesi korelasyonu



-ABC genel puanları ile NGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. NGF(pg/mL) düzeyleri ile ölçek total puanları arasındaki korelasyon katsayısı ve p değerleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7:NGF(pg/mL) düzeyleri ile ölçek total puanları arasındaki korelasyonlar

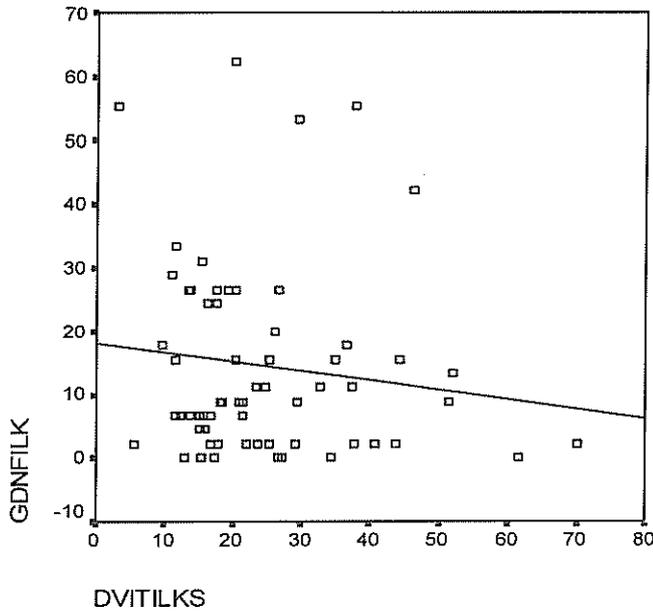
	Korelasyon katsayısı	p değeri
NGF-AGTE	0.044	0,732
NGF-Denver II	-0.077	0,548
NGF-ABC	0.150	0,240
NGF-CBCL	0.162	0,205

#### **GDNF ve gelişimsel parametrelerin korelasyonu ile ilgili sonuçlar:**

Tüm örneklem grubu birlikte değerlendirildiğinde (n=64);

-GDNF düzeyleri ile D vitamini seviyesi arasında negatif korelasyon bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(\*p<0.05) (Grafik 2).

Grafik 2: GDNF ile D vitamini seviyesi korelasyonu



-GDNF düzeyleri ve AGTE total skorları arasında istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan pozitif korelasyon gösteriyordu. GDNF(pg/mL) düzeyleri ile ölçek total puanları arasındaki korelasyon katsayısı ve p değerleri tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: GDNF(pg/mL) düzeyleri ile ölçek total puanları arasındaki korelasyonlar

	Korelasyon katsayısı	P değeri
GDNF-AGTE	0.155	0,221
GDNF-Denver II	0.006	0,960
GDNF-ABC	0.048	0,709
GDNF-CBCL	0.002	0,986

-BGG grubu hastaları kendi içerisinde değerlendirildiğinde; AGTE skorları ile GDNF düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu(pearson korelasyon katsayısı:0.302,  $p=0.049^*$ ). Denver II skorları ile GDNF düzeyleri arasında ise hafif artan korelasyon bulundu. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı(pearson korelasyon katsayısı:0.086,  $p=0.585$ ). ( $*p<0.05$ )

-BGG-OSB grubu hastaları kendi içerisinde değerlendirildiğinde AGTE skorları ile GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı(pearson korelasyon katsayısı:0.058,  $p=0.804$ ). Aynı şekilde Denver II skorları ile GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı(pearson korelasyon katsayısı:0.133,  $p=0.566$ ).

### **İkinci Aşama Sonuçları:**

İlk değerlendirmeye katılan 64 hastadan; kontrol vizitine gelmeyen 13 hasta çalışmanın ikinci aşamasına dahil edilmedi. İstatistiksel analiz yapılırken aşırı uç değerlerde NGF ve GDNF düzeyleri saptanan 3 hastanın verileri analize dahil edilmedi. Bu nedenle çalışmanın ikinci aşamasına 48 hasta alındı. Bu hastaların n=27'si BGG, n=21'i BGG-OSB tanısına sahipti. BGG grubu hastaların n=14'üne, BGG-OSB grubu hastaların ise n=11'ine ilk vizitte D vitamini düşük olduğu için replasman tedavisi verildi.

-Tüm örneklem grubunun beraber değerlendirildiği hastaların kontrol değerlendirmesinde; Denver gelişim testi skorları ve GDNF düzeylerinde ilk

değerlendirmeye göre anlamlı artış, ABC skorlarında ise anlamlı azalma saptandı. NGF düzeylerinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan yükselme bulundu. AGTE ve CBCL skorlarında ise herhangi anlamlı bir değişim tespit edilmedi(Tablo 9).

Tablo 9: Tüm örneklem grubunun ölçek total skorları ve GDNF düzeylerinin ilk ve kontrol düzeylerinin karşılaştırması

(n=48)	İlk değerlendirme Ort. ± SD	Kontrol değerlendirme Ort. ± SD	P değeri
Denver total skoru	76,1 ± 14,0	80,3 ± 14,0	<b>0.000**</b>
GDNF düzeyi(pg/mL)	12,4 ± 14,2	17,2 ± 16,3	<b>0.014*</b>
AGTE total skoru	78,4 ± 13,5	80,0 ± 12,9	0.248
CBCL total skoru	63,8 ± 32,0	60,5 ± 25,0	0.348
ABC total skoru	59,5 ± 31,5	46,9 ± 25,7	<b>0.000**</b>
NGF total skoru	22,7 ± 23,9	32,8 ± 33,7	0.091

\*p<0.05

\*\*p<0.001

#### **D vitamini düşük olup replasman tedavisi alan grupla D vitamini normal olup replasman tedavisi almayan olguların karşılaştırılması:**

-D vitamini düşük olup replasman tedavisi ve özel eğitim alan grupla D vitamini normal olup yalnız özel eğitim alan grup karşılaştırıldığında her iki grupta da GDNF düzeylerinde artış saptandı ancak D vitamini normal olup replasman tedavisi almayan grupta bu artışın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gözlemlendi(Tablo 10).

Tablo 10: D vitaminine göre GDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	GDNF ilk düzeyi (pg/mL) Ort. ± SD	GDNF kontrol düzeyi (pg/mL) Ort. ± SD	P değeri
D vit tedavisi almayan (n=23)	13,9 ± 17,0	19,6 ± 17,8	<b>0.039</b>
D vit tedavisi alan (n=25)	10,7 ± 10,9	14,8 ± 14,7	0.139
P değeri	p>0.05	p>0.05	

\*p<0.05

-ABC skorlarında her iki grupta da anlamlı düzeyde azalma tespit edilmekle birlikte D vitamini düşük olup replasman tedavisi alan hastalarda düzelmenin daha belirgin olduğu ( $p=0.001$ ) saptandı(Tablo 11).

Tablo 11: D vitamini tedavisi alan ve almayan olgular arasında ABC puanlarının değişimi

Gruplar	ABC ilk düzeyi Ort. $\pm$ SD	ABC kontrol düzeyi Ort. $\pm$ SD	P değeri
D vit tedavisi almayan (n=23)	57,4 $\pm$ 31,7	48,4 $\pm$ 31,1	<b>0,019*</b>
D vit tedavisi alan (n=25)	61,2 $\pm$ 31,7	45,5 $\pm$ 20,6	<b>0,001*</b>
P değeri	$p>0.05$	$p>0.05$	

\* $p<0.05$

-Denver II total skorları incelendiğinde, kontrol değerlendirmede her iki grupta da anlamlı artış olduğu tespit edildi. Bu farkın özellikle D vitamini tedavisi alan hastalarda daha fazla olduğu saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: D vitamini tedavisi alan ve almayan olgular arasında Denver II gelişim skorlarının değişimi

Gruplar	Denver ilk düzeyi Ort. $\pm$ SD	Denver kontrol düzeyi Ort. $\pm$ SD	P değeri
D vit tedavisi almayan (n=23)	77,0 $\pm$ 11,8	81,6 $\pm$ 12,4	<b>0,007*</b>
D vit tedavisi alan (n=25)	75,3 $\pm$ 15,9	79,1 $\pm$ 15,4	<b>0,002*</b>
P değeri	$p>0.05$	$p>0.05$	

\* $p<0.05$

-İlk ve kontrol AGTE ve CBCL total skorları ve NGF düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

-D vitamini düşük olup replasman tedavisi verilen hastalar ile D vitamini normal seyreden hastalar arasında tanıya göre BGG ve BGG-OSB grupları kıyaslandığında; ilk ve kontrol CBCL skorları arasında anlamlı bir fark bulunmadı( $p>0.05$ )

### Otizm Spektrum Bozukluğu eş tanılı hastaların ilk ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması:

-BGG-OSB grubu hastaların kontrol değerlendirmesinde; Denver II skorlarında anlamlı yükselme, ABC skorlarında ise anlamlı azalma bulundu. NGF düzeylerinde gelişim testlerine paralel şekilde artma bulundu. Ancak istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. AGTE ve CBCL skorlarında ve GDNF düzeylerinde ise anlamlı bir değişim saptanmadı(Tablo 13).

Tablo 13: BGG-OSB grubunda ölçek toplam skorları ve nörotrofik faktör düzeylerinin ilk ve kontrol karşılaştırılması

(n=21)	İlk değerlendirme (n=21) Ort. ± SD	Kontrol değerlendirme (n=21) Ort. ± SD	P değeri
Denver total skoru	68,3 ± 12,8	75,5 ± 15,2	<b>0.000**</b>
ABC total skoru	84,1 ± 20,9	61,2 ± 22,6	<b>0.000**</b>
AGTE total skoru	73,3 ± 14,7	76,4 ± 13,8	0.088
CBCL total skoru	72,1 ± 29,4	65,1 ± 28,0	0.313
GDNF (pg/mL)	16,4 ± 15,4	18,8 ± 20,1	0.530
NGF (pg/mL)	22,5 ± 27,5	40,6 ± 41,7	0.173

\*\*p<0.001

-Alt grup olarak BGG-OSB hastaları kendi içinde D vitamini seviyesine göre kıyaslandığında; hem D vitamini tedavisi alan hem de D vitamini seviyesi normal olup tedavi verilmeyen hastaların kontrol değerlendirmesinde, ABC puanlarında anlamlı azalma ve Denver skorlarında anlamlı artış saptandı. İlk değerlendirmede gruplar arasında ABC puanları ve Denver skorları arasında fark yokken; kontrol değerlendirmede ABC puanlarındaki azalma ve Denver düzeylerindeki artma D vitamini tedavisi verilen grupta daha fazla bulundu. Ayrıca ilk değerlendirmede gruplar arasında NGF ve GDNF düzeyleri için fark yokken; kontrol değerlendirmesinde D vitamini replasmanı verilen hastalarda NGF düzeylerinde anlamlı yükselme bulundu, GDNF seviyelerinde anlamlı bir değişim tespit edilmedi. D vitamini seviyesi normal seyreden hastaların, NGF ve GDNF düzeylerinde ise herhangi anlamlı bir değişim saptanmadı(Tablo 14, 15-1,15-2,15-3).

Tablo 14: BGG-OSB grubunda D vitamini seviyesine göre ölçek toplam skorları ve nörotrofik faktör düzeylerinin ilk ve kontrol karşılaştırılması

D vit tedavisi alan (n=11)	İlk değerlendirme Ort. ± SD	Kontrol değerlendirme Ort. ± SD	P değeri
Denver total skoru	64,3 ± 13,4	71,8 ± 17,5	<b>0.008*</b>
GDNF düzeyi(pg/mL)	16,1 ± 12,3	15,8 ± 20,3	0.735
ABC total skoru	90,4 ± 18,7	58,9 ± 15,5	<b>0.008*</b>
NGF düzeyi(pg/mL)	24,1 ± 27,3	58,6 ± 52,6	<b>0.037*</b>
D vit tedavisi almayan (n=10)	İlk değerlendirme Ort. ± SD	Kontrol değerlendirme Ort. ± SD	P değeri
Denver total skoru	72,7 ± 11,0	79,7 ± 11,7	<b>0.012*</b>
GDNF düzeyi(pg/mL)	16,7 ± 18,6	21,5 ± 20,8	0.176
ABC total skoru	77,3 ± 21,9	63,8 ± 29,2	<b>0.037*</b>
NGF düzeyi(pg/mL)	21,2 ± 29,0	26,2 ± 24,8	0.345

\*p<0.05

Tablo 15-1: BGG-OSB grubunda D vitamini replasman tedavisi alan ve almayan hastaların ABC ilk ve kontrol total skorlarının karşılaştırılması

Gruplar	ABC ilk düzeyi Ort. ± SD	ABC kontrol düzeyi Ort. ± SD	P değeri
D vit tedavisi almayan (n=10)	77,3 ± 21,9	63,8 ± 29,2	<b>0,037*</b>
D vit tedavisi alan (n=11)	90,4 ± 18,7	58,9 ± 15,5	<b>0,008*</b>
P değeri	p>0.05	p>0.05	

\*p<0.05



Tablo15-2: BGG-OSB grubunda D vitamini replasman tedavisi alan ve almayan hastaların Denver II ilk ve kontrol total skorlarının karşılaştırılması

Gruplar	Denver ilk düzeyi Ort. $\pm$ SD	Denver kontrol düzeyi Ort. $\pm$ SD	P değeri
D vit tedavisi almayan (n=10)	72,7 $\pm$ 11,0	79,7 $\pm$ 11,7	<b>0,012*</b>
D vit tedavisi alan (n=11)	64,3 $\pm$ 13,4	71,8 $\pm$ 17,5	<b>0,008*</b>
P değeri	p>0.05	p>0.05	

\*p<0.05

Tablo15-3: BGG-OSB grubunda D vitamini replasman tedavisi alan ve almayan hastaların NGF ilk ve kontrol total skorlarının karşılaştırılması

Gruplar	NGF ilk düzeyi (pg/mL) Ort. $\pm$ SD	NGF kontrol düzeyi (pg/mL) Ort. $\pm$ SD	P değeri
D vit tedavisi almayan (n=10)	21,2 $\pm$ 29,0	26,2 $\pm$ 24,8	0.0345
D vit tedavisi alan (n=11)	24,1 $\pm$ 27,3	58,6 $\pm$ 52,6	<b>0.037*</b>
P değeri	p>0.05	p>0.05	

\*p<0.05

#### **Yalnız Bilişsel Gelişim Geriliği olan hastaların ilk ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması:**

-BGG grubu hastaların kontrol değerlendirmesinde; Denver II skorlarında anlamlı yükselme, ABC skorlarında anlamlı azalma ve gelişim testlerindeki iyileşmeye paralel şekilde GDNF düzeylerinde anlamlı artış saptandı. AGTE ve CBCL skorlarında ve NGF düzeylerinde ise anlamlı değişim bulunmadı(Tablo 16).

Tablo 16: BGG grubunda ölçek toplam skorları ve nörotrofik faktör düzeylerinin ilk ve kontrol düzeylerinin karşılaştırılması

(n=27)	İlk değerlendirme (n=27) Ort. ± SD	Kontrol değerlendirme (n=27) Ort. ± SD	P değeri
Denver total skoru	81,7 ± 12,3	83,7 ± 12,3	<b>0.034*</b>
GDNF düzeyi(pg/mL)	10,0 ± 13,0	16,2 ± 13,6	<b>0.007*</b>
NGF düzeyi(pg/mL)	22,8 ± 21,4	26,9 ± 25,6	0.445
ABC total skoru	41,6 ± 25,2	36,5 ± 23,0	<b>0.025*</b>
AGTE total skoru	82,1 ± 11,4	82,6 ± 11,8	0.903
CBCL total skoru	57,7 ± 32,9	57,2 ± 22,5	0.820

\*p<0.05

-Alt grup olarak BGG hastaları kendi içinde D vitamini seviyesine göre kıyaslandığında; hem D vitamini tedavisi alan hem de D vitamini seviyesi normal olup tedavi verilmeyen hastaların kontrol değerlendirmesinde Denver skorlarında artma tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p>0.05). NGF düzeyleri, AGTE ve CBCL puanları karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim saptanmadı(p>0.05). GDNF düzeyleri karşılaştırıldığında ise her iki grupta da GDNF düzeylerinde artış saptandı. Bu yükselme D vitamini tedavisi verilen hastalarda daha fazla oldu ve istatistiksel olarak anlamlıydı(Tablo 17).

Tablo 17:BGG grubunda GDNF düzeylerinin D vitamini seviyesine göre kıyaslaması

Gruplar (n=27)	GDNF ilk düzeyi (pg/mL) Ort. ± SD	GDNF kontrol düzeyi (pg/mL) Ort. ± SD	P değeri
D vit tedavisi almayan (n=13)	11,9 ± 16,3	18,2 ± 16,2	0.091
D vit tedavisi alan (n=14)	7,5 ± 8,9	14,1 ± 10,9	<b>0.021*</b>
P değeri	p>0.05	p>0.05	

\*p<0.05

## TARTIŞMA

### 4.1 D Vitamini Düzeyinin Gelişim ve Davranış üzerine etkisi ve Otizm Spektrum Bozuklukları ile İlişkisi

Bu çalışmada, başlangıçta D vitamini düzeyleri ile gelişim geriliği ve otizm bulguları arasında direk bir ilişki saptanmamıştır. Ancak kontrol değerlendirmede tüm grubun otistik belirtilerin şiddetini ölçmek için kullanılan ABC ölçek skorlarında anlamlı azalma bulunmuş, bu azalmanın D vitamini replasman tedavisi verilen grupta daha fazla olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde BGG-OSB grubu hastaları arasında da D vitamini replasman tedavisi alan grupta ABC skorlarında azalma ve otistik belirtilerde iyileşme anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır.

Bilimsel yazında OSB ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça az ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ise çelişkilidir. Meguid ve arkadaşları yaptıkları çalışmada OSB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre serum kalsiyum, kalcidiol, kalsitriol seviyelerinin anlamlı oranda düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada D vitamini ve otizm ile ilgili olarak doğum sezonu da dikkate alınmış, ancak iki grup arasında doğum ayı veya sezonu için anlamlı bir fark bulunamamıştır(127). Molly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4-8 yaş grubu OSB olan erkek çocuklarla normal gelişim gösteren tonsillektomi için intravenöz kateter yerleştirilen olguların plazma kalcidiol seviyeleri karşılaştırılmış; OSB'li çocuklar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı kontrol grubunu oluşturan çocukların potansiyel plazma D vitamini sonuçlarını etkileyebilecek akut inflamasyona sahip olmalarıdır(128). Humble ve arkadaşları ayaktan tedavi gören çeşitli psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda D vitamini seviyesini araştırdıkları çalışmalarında, otizm ya da şizofreni tanısı alan kişilerde diğer gruplara göre belirgin derecede daha düşük düzeyde D vitamini seviyesi tespit etmişlerdir. Bu çalışmada psikiyatrik hastalıklarda D vitamini eksikliğinin sık olduğunu, psikoz ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlarda D vitamini eksikliğinin tedavisinin düzelmeye etkisinin olabileceği önerilmiştir(129). Otistik olan ve olmayan çocuk sahibi annelerin 25(OH)D serum düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada otistik çocukların annelerinde düşük D vitamini seviyeleri tespit edilmiştir. Otistik bir

çocuğu olan ve olmayan annelerin D vitamini seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak otizmlı çocuğu olmayanlara göre otistik bir çocuğa sahip olan annelerde ilkbahar aylarında(D vitamini en düşük olduğu zaman) D vitamini yaklaşık% 30 daha düşük ortalama değeri saptanmıştır(129). 2008 yılında yapılan bir çalışmada gebeliği esnasında antiepileptik alan anneden doğan infantlarda daha düşük vitamin D seviyeleri ve otizm insidansında artış rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmanın da kısıtlılığı annelerin ilaç tedavisi almış olmalarıdır(132). Gebelik veya erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliği OSB için olası çevresel risk faktörü olarak ileri sürülmüştür(125). Otizmin kentsel alanlarda, daha az güneş ışığının görülebildiği iklimlerde, yüksek enlemlerde ve yüksek hava kirliliği alanlarında daha yaygın olduğu yönündeki bulgular otizm etyolojisinde D vitamini eksikliğinin rol oynayabileceği yönünde değerlendirilmiştir(124,125,126,146,147). 2006 yılında yapılan bir prospektif çalışmada 5-13 yaş arası otizmlı çocukların besin alımı anketle sorgulanmıştır. Bu anket çalışmasının sonuçları otizmlı çocukların % 50'sinin yetersiz D vitamini alımı olma olasılığının olduğunu önermiştir(133). Bizim çalışmamızın sonuçları OSB olan hastalarda D vitamini ölçümlerinin yapılmasını, eksiklik tespit edilip replasman tedavisi ile D vitamini seviyesinin normale getirilmesinin de otistik semptomlar üzerinde ek iyileştirici etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen bir başka sonuçta, D vitamini seviyesi düşük ve normal olan hastalar arasındaki ilk değerlendirmede AGTE ve Denver gelişim skorlarında anlamlı fark olmamasına rağmen kontrol değerlendirmede D vitamini replasmanı alan grupta Denver skorlarında ve gelişim seviyelerinde daha anlamlı artma saptanmıştır. Bu iyileşmenin özellikle BGG-OSB grubunda daha belirgin olduğu görülmüştür.

D vitamini beyin gelişimi üzerine olan etkisi ve bu etkiye aracılık eden mekanizmalar üzerine ilgi giderek artmakta ve bu konudaki çalışmalar gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Gelişimsel D vitamini eksikliğinin uzun dönemde kalıcı hafıza ve öğrenme bozukluklarına neden olduğu hayvan çalışmalarında saptanmıştır(61). D vitamini eksikliği olan annelerden doğan sıçanların beyinlerinde korteksin daha uzun, lateral ventriküllerin genişlemiş, korteksin orantılı daha ince, ve beyne doğru daha fazla hücre proliferasyonu olduğu gösterilmiştir(44,62). Başka bir hayvan çalışmasında geçici

olarak D vitamini oluşturulan annelerden doğan ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha büyük lateral ventriküller, NGF düzeyinde azalma ve nöroflament, nörotransmisyon gibi beynin nöronal yapısında etkili faktörlerin gen ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yaşamın erken dönemindeki geçici vitamin D<sub>3</sub> eksikliğinin erişkin beyninde kalıcı değişikliklere yol açtığı, bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlardaki hipovitaminoz D<sub>3</sub>'ün yüksek insidansı varlığında, bu bulguların toplum sağlığı üzerindeki etkilerinin önemi vurgulanmıştır(161). D vitaminin embriyonal yaşamda hücre farklılaşmasında rol aldığı bulunmuş, hipokampus hücrelerinden elde edilen kültür ortamına D vitamini eklenmesinin nöronların aksonal uzantılarında artışa yol açtığı tespit edilmiştir(175). D vitamininin nöronal gelişim, hayatta kalma, ölüm, rejenerasyon ve plastisite de etkili yapısal proteinler olan nörotrofinlerin(231) sentezini düzenleme, antioksidan ve nöroprotektif mekanizmalara etki gibi beyin gelişimi üzerine olan etkisi ve aracılık eden birçok farklı mekanizma üzerinde durulmuştur(176). Zihinsel engelli bireylerin daha az güneş ışığına maruziyetleri (özellikle kurumlarda yaşayanlarda, beslenme güçlükleri ve buna bağlı beslenme yetersizlikleri) sebebiyle D vitamini yetersizliği için daha fazla risk altında olduğu düşünülmektedir(4,177). Ancak D vitamini eksikliğinde beyinde meydana gelen değişikliklerin normal gelişim seyrini nasıl etkilediği, gelişimde aksaklıklara ve gerilemelere neden olup olmadığı ile ilgili klinik araştırma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu çalışmanın sonuçları D vitamininin beyin gelişimi üzerine etkili faktörlerden biri olabileceğini söyleyen çalışmaları desteklemekte; özellikle BGG-OSB olan hastalarda D vitamini eksikliği tespit edilirse replasman tedavisi ile yerine konan D vitamininin bilişsel gelişimi artırıcı yönde olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Vitamin D düzeylerinin davranış ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Burne ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada erken D vitamini eksikliğinin holeboard testinde gelişmiş lokomosyonu arttırdığını ve yükseltilmiş artı labirent aktivitesini arttırdığını, böylece geçici prenatal D vitamini eksikliğinin ciddi motor anomaliler olmadan, yetişkinlikte hiperlokomosyonu uyardığını önermişlerdir(63). Hayvan deneylerinde D vitamini eksikliği ve anormal davranış, sosyal işlevsellik arasında ilişki bulunmuştur(135). 2011 yılında erişkinlerde yapılan bir çalışmada(n = 206) daha yüksek serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>D konsantrasyonları ile daha dışa

dönük ve açık davranış kişilik özellikleri arasında ilişki bulunmuştur(136). Gebelikte maternal serum 25(OH)D düzeyleri ile yavruların davranışsal, emosyonel ve dil gelişimlerini içeren nörokognitif gelişim arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada maternal serum 25-(OH)D düzeyleri ile çocukların emosyonel davranışsal problemleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ancak bu çalışmada gebelik sırasında maternal D vitamini yetersizliği çocuklardaki dil bozukluğu ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur(137). 2008 yılında Gale ve arkadaşlarının gebelikte 25(OH)D vitamini maternal konsantrasyonlarının çocukta herhangi bir risk teşkil edip etmediğini araştırdığı çalışmada 25(OH)D vitamini maternal konsantrasyonları ile çocuklardaki zeka düzeyleri ve davranışsal problemler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır(138). Serum 25(OH)D seviyeleri ve kognitif performans arasındaki inceleyen bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir(139). Bizim çalışmamızda da D vitamini seviyesinin davranışlarla ilişkisini ölçmek için kullanılan CBCL ölçeğinde D vitamini düşük ve normal olan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca D vitamini replasmanı sonrası gruplar tekrar karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark tespit edilmemiş, D vitamininin davranışlar üzerine belirgin bir etkisi saptanmamıştır.

#### **4.2 NGF Düzeylerinin Gelişim Skorları, Otizm Spekturum Bozukluğu ve D Vitamini Seviyesi ile İlişkisi**

NGF'nin gelişim ve otizm ile ilişkisi alanında yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Otizm Spekturum Bozukluğu ve Bilişsel Gelişim Geriliği tanısına sahip hastalarda NGF düzeylerinin seyri ve gelişim skorları ile ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Nelson ve arkadaşlarının Otizm, Mental retardasyon, Serebral palsi ve kontrol grubu nöropeptid ve nörotrofin düzeylerini inceledikleri çalışmalarında gruplar arasında NGF düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada NGF düzeylerinin ortalaması ve standart sapması Otistik bozukluk için 17.9 ( $\pm 12.6$ ), Mental retardasyon için 18.8 ( $\pm 12.2$ ), Serebral palsi için 18.9 ( $\pm 12.1$ ) ve kontrol grubu için 16.8 ( $\pm 9.5$ ) olarak bulunmuştur(199). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar BGG-OSB grupta 24,0 ( $\pm 27,8$ ); sadece BGG olan grupta (24,0  $\pm$  23,3) olarak tespit edilmiştir. 2001 yılında yapılan bir çalışmada Otizm, Mental retardasyon ve kontrol grubu olguların otopsi dokusu bazal ön beyin NGF düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık

bulunmamıştır(159). İntrauterin gelişim geriliği ve gestasyonel yaşa uygun kontrol grubunda nörotrofin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada NGF düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır(160).

Bizim çalışmamızda ise örneklem grubunda BGG ve BGG-OSB grupları arasında NGF düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca gelişim skorları ile NGF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. BGG-OSB grubunda BGG grubuna göre gelişim skorları daha düşük olmasına rağmen NGF düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. BGG hastalarının kontrol değerlendirmesinde gelişim skorlarında iyileşme olmasına rağmen NGF düzeylerinde bir değişim tespit edilmemiştir. BGG-OSB hastalarında ise gelişim skorlarında artmaya ve otistik bulgulardaki azalmaya paralel şekilde NGF düzeylerinde artma tespit edilmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak NGF' nin OSB tanısına sahip olan hastalarda otistik belirtilerin klinik seyri ile ilişkili olabileceği; daha geniş örneklemlerle çalışmalarda bu sonuçların desteklenmesi halinde klinik takipte kullanılacak bir biyomarkır olarak önem kazanabileceği yorumu yapılabilir.

NGF ve D vitamini ilişkisi inceleyen çalışmalarda ratların birincil glial hücre kültürlerine 1,25(OH)<sub>2</sub>D eklenmesinin NGF mRNA ve protein sentezini arttırdığı gösterilmiştir(178). Embriyonik hipokampal hücre kültürüne 1,25(OH)<sub>2</sub>D eklenmesinin kültüre hipokampal hücrelerde NGF protein miktarında artışla bağlantılı olarak mitoz geçirme oranlarını azalttığı gösterilmiştir(179). Depresyon ve şizofreniyi içeren psikiyatrik hastalıklarda NGF ekspresyonunda değişiklikler gözlenmiştir(156). 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve analoglarının potent bir şekilde bir şekilde NGF'yi düzenlemesine paralel(178,180,181,182) D vitamininin NGF üretimini artırarak hipokampal gelişimi modüle edebildiği düşünülmüştür. 1,25(OH)<sub>2</sub>D eklenmesinin embriyonik hipokampüs hücrelerinden oluşan doku kültüründe neurit gelişimini arttığı (aksonal uzantılarda büyümeyi arttırdığı) burada en olası bağlantılı etkinin NGF'nin invitro indüksiyonu olduğu gösterilmiştir(179). Pan-nörotrofin reseptör p75NTR'in NGF etkisine aracılık ettiği önerilmiştir(184). Bu reseptörün promotör bölgesi, D vitamini için tepki elemanı içerdiği ve D vitamininin glioma hücrelerinde reseptör p75NTR ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir(41,183). Geçici olarak erken dönem vitamin D eksikliğine

maruz kalan hayvanlarda kontrol grubuna göre NGF düzeylerinde azalma bulunmuştur(161).

Bu çalışmadaki örnekleme grubunda ise D vitamini düşük ve normal grupta NGF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak ilginç bir şekilde D vitamini seviyeleri ile NGF düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Tanıya göre NGF-D vitamini ilişkisine bakıldığında; BGG tanısı olan hastalarda D vitamini seviyeleri ile NGF düzeyleri arasında hem ilk değerlendirme de hem de replasman tedavisi sonrası anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. BGG-OSB grubunda ise D vitamini replasmanı yapılan hastalarda NGF düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. D vitamini normal seyreden grupta ise herhangi bir anlamlı değişim gözlenmemiştir. Ayrıca BGG-OSB tanısına sahip hastalarda kontrol ABC puanlarındaki azalma ve Denver düzeylerindeki artma D vitamini tedavisi alan grupta daha fazla tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bakarak NGF'nin otistik bozukluklar için daha ön planda bir belirteç olduğu, D vitamininin NGF aracılığıyla gelişime olumlu etkisinin OSB olan hastalarda daha belirgin olduğu düşünülebilir.

### **4.3 GDNF Düzeylerinin Gelişim Skorları, Otizm Spekturum Bozukluğu ve D Vitamini Seviyesi ile İlişkisi**

GDNF omurilik ve orta beyin dopamin nöronları üzerine etkili bir trofik faktördür(169), orta beyin dopaminerjik nöronların gelişimini, hayatta kalmasını ve aktivite/uyarılabilirliğini etkileyen en güçlü nörotrofik faktörlerden biridir. Mezolimbik dopaminerjik devre depresyon, uyuşturucu bağımlılığı, şizofreni gibi birçok durumun patofizyolojik süreçlerine katkıda bulunan önemli bir ortak yoldur(174). Nörotrofik faktörlerin kan-beyin bariyerini aşma yeteneği Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir(167). Bu durum nörotrofinlerin serum düzeylerinin beyindeki seviyesini yansıtacak olabileceğini düşündürmektedir(162). Nörotrofinler içerisinde GDNF ile ilgili çalışmalar nispeten daha azdır ve ön planda nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkisi üzerine kurulmuştur. Sensorimotor davranışları ve şizofreniyi içeren çeşitli davranış modelleri mekanizmasında GDNF'nin de rolü olduğunu düşündüren veriler vardır(169,170,171,172). Ergenlik döneminde depresyon klinik şiddeti ve serum nörotrofin seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre depresyonu



olan hastalarda daha düşük NGF, GDNF(158.8 (min 77.2, max 240.4)) ve BDNF seviyeleri bulunmuştur. Yine bu çalışmada özellikle erkek cinsiyette depresyon ölçek puanları ve nörotrofin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur(162). Birkaç çalışmada bipolar bozukluğu ve majör depresyonu olan hastalarda dolaşımdaki GDNF seviyelerinde değişiklikler rapor edilmiştir(163,164,165). Bir başka çalışmada geç başlangıçlı depresyon olgularında artmış GDNF düzeyleri bulunmuştur(166). Obsesif kompulsif bozukluk(OKB) ve kontrol grubu NGF, GDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise OKB grubunda artmış NGF seviyeleri ve yıkama semptomlarının şiddeti ile NGF ve GDNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(168). Hayvan deneylerinde azalmış GDNF seviyelerinin depresyon varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(173). 2013 yılında yapılan bir çalışmada GDNF düzeylerindeki down-regulasyonun bağımlılığa duyarlılığı arttırabileceği önerilmiştir(174). Ekzojen GDNF uygulanmasının nörotoksinler, iskemi veya hipoksi kaynaklı nöronal hasarı hafifletebileceği bildirilmiştir(190,191). Ancak bildiğimiz kadarıyla OSB ve gelişimsel geriliği olan hastalarda GDNF düzeylerinin seyri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda ise BGG ve BGG-OSB tanısına sahip hastaların GDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çalışma genelinde hastaların takibinde Denver skorlarında artma ve gelişim seviyelerindeki iyileşmeye paralel bir şekilde GDNF düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca BGG tanısına sahip hastalarda; gelişim skorları ile GDNF düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu hasta grubunda takipte tüm çalışma grubuna paralel şekilde Denver skorlarında artışla birlikte GDNF düzeyinde yükselme saptanmıştır. BGG-OSB tanısına sahip hastalarda ise; gelişim skorları ile GDNF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Kontrol değerlendirmesinde hastaların hem bilişsel gelişimlerinde hem de otistik belirtilerde iyileşme tespit edilmesine rağmen GDNF düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre OSB ile GDNF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. GDNF 'nin gelişim süreçlerinden etkilendiği ve sadece bilişsel gelişim geriliği olan ek komorbid tanısı olmayan hastalarda gelişimsel iyileşmenin bir göstergesi olabileceği düşünülebilir.

D vitamininin GDNF üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalarda; C6 glioma hücrelerine 1,25(OH)<sub>2</sub>D ilavesinin GDNF mRNA sentezini artırdığı gösterilmiştir(185). 2001 yılında Remy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ratların primer glial hücre kültürlerine D vitamininin eklenmesinin GDNF üretimini düzenlediği gösterilememiştir(186). Geçici olarak erken dönem vitamin D eksikliğine maruz kalan hayvanların GDNF düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır(161). Verity ve arkadaşlarının çalışmasında vitamin D<sub>3</sub>'ün insan U-87 MG glioblastoma hücrelerinden GDNF salınımını artırdığı gösterilmiştir(187). Ratlarda yapılan başka bir çalışmada vitamin D<sub>3</sub>'ün kortekste GDNF düzeylerinin up-regülasyonu yoluyla iskemi kaynaklı beyin hasarını azaltabileceği önerilmiştir(188). Bu çalışmaya paralel şekilde GDNF'nin 6-hidroksi dopaminin indüklediği lezyonlara karşı nöroprotektif bir ajan olduğu, vitamin D<sub>3</sub>'ün de aynı şekilde 6-hidroksi dopaminin indüklediği dopamin nöronal toksisitesini azalttığı, vitamin D<sub>3</sub> ile sağlanan bu korumanın GDNF aracılığıyla olmuş olabileceği önerilmiştir(189).

Bu çalışmada ise D vitamini seviyesi düşük ve normal hastalar arasında GDNF düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol değerlendirmede GDNF seviyelerinde yükselme saptanmış ancak bu durum D vitamini replasmanı ile ilişkilendirilememiştir. Ayrıca D vitamini ve GDNF arasında negatif korelasyon bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir. Literatüre bakıldığında ise genel olarak D vitamini GDNF ilişkisi ile ilgili çalışmalar arasındaki sonuçlar çelişkilidir ve hayvan deneylerine dayanmaktadır. Bizim çalışmamızda D vitamini seviyesi ile GDNF düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Klinik alanda gelişimsel defisitleri olan hastalarda D vitamini GDNF ilişkisini ve etkilerini inceleyen çalışma ise bulunmamaktadır ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **4.4 D vitamini, Gelişim Geriliği ve OSB ile NGF ve GDNF Düzeyleri Arasındaki Hipotetiksel İlişki**

Bu çalışmada BGG ve BGG-OSB tanısına sahip hastalar arasında D vitamini seviyesi ile NGF ve GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

BGG tanısına sahip hastalarda; gelişim düzeylerindeki iyileşmeye paralel GDNF düzeylerinde yükselme tespit edilmiş, bu durum özellikle D vitamini replasmanı verilen

hastalarda gözlenmiştir. Hastaların ilk değerlendirmesinde D vitamini seviyeleri ile GDNF düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen özellikle D vitamini tedavisi verilen grupta GDNF düzeylerinde artış olması D vitamininin GDNF düzeyleri üzerine arttırıcı etkisi olduğunu ve belki de eksik olan D vitamininin yerine konmasının GDNF aracılığıyla gelişimi arttırıcı yönde etki edebileceğini düşündürmektedir.

BGG-OSB tanısına sahip hastalarda ise; D vitamini replasmanı verilen grupta hem gelişim skorları ve otistik belirtilerde daha anlamlı iyileşme, hem de NGF düzeylerinde anlamlı yükselme bulunmuştur. Bu sonuçlar D vitamininin gelişimi arttırıcı etkisine aracılık eden mekanizmalardan birinin NGF olduğunu düşündürmüştür.

D vitamini düzeyleri ile davranış ilişkisine bakıldığında hem D vitamini düzeyleri hem de tanı grupları arasında CBCL skorlarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Literatüre bakıldığında ise gelişimsel defisitleri olan hastalarda D vitamini ile NGF, GDNF ilişkisi ve bu ilişkinin gelişim düzeylerini nasıl etkilediği henüz açıklığı kavuşmamıştır ve bu alanda çalışılmaya ihtiyaç vardır

#### **4.5 Çalışmadaki kısıtlılıklar**

Bu çalışma D vitamininin beyin gelişimi üzerine etkisi konusunda değerli bilgiler vermekle birlikte sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın ilk kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün görece dar olmasıdır. Çalışma sonuçlarından genel çıkarımlar yaparken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın bir başka kısıtlılığı, çalışmanın ilk aşamasında bilişsel gelişim geriliği olan çocukların davranışsal ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılacağı bir sağlıklı kontrol grubunun bulunmamasıdır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma bilimsel yazında D vitamini beyin gelişimi ilişkisini inceleyen nadir çalışmalardan birisidir ve bu çalışmadan önemli çıkarımlar elde edilmiştir. Çalışmamızda bilişsel gelişim geriliği olan hastalarda D vitamini eksikliğinin tedavi edilmesinin gelişimdeki iyileşmeyi arttırıcı yönde etkisinin olduğu bulunmuş; hem yalnızca BGG olan hem de OSB BGG birlikteliği olan hastaların otistik belirtilerinde D vitamini tedavisi sonrası anlamlı düzelme saptanmıştır. Bu sonuçlar D vitamininin BGG ve OSB olan hastalarda rutin değerlendirmede D vitamini seviyesinin ölçülmesi ve düşüklük tespit edilmesi durumunda replasman tedavisi verilmesinin önemini göstermektedir.

Bilimsel yazında, D vitamininin davranışlarla olan ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da D vitamininin davranışlar üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Bu alanda daha büyük örneklem sayısıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma D vitamini NGF ve GDNF arasındaki ilişkinin birlikte araştırıldığı ilk klinik çalışmadır ve çalışma sonuçları bu açıdan da değerlidir. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile NGF düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş; ayrıca D vitamini normal olan grupta GDNF düzeylerinde daha anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar NGF ve GDNF'nin beyin gelişimine etkisi olduğunu gösteren ender klinik kanıtlardandır. Ancak aradaki ilişkinin daha net anlaşılması için sonuçların daha geniş örneklemle yapılacak klinik çalışmalarda sınanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışma sonuçları ayrıca OSB tanısına sahip olan hastalarda D vitamini etkisine ön planda NGF'nin aracılık ediyor olabileceğini, BGG tanısına sahip hastalarda ise bu etkinin GDNF aracılığıyla gerçekleşiyor olma olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Yine çalışma sonuçlarına bakılarak NGF'nin otistik bozuklukların seyrinde, GDNF'nin ise bilişsel gelişimdeki defisitlerin seyrinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi çıkarımı yapılabilir ancak bu bulguların daha geniş örneklem grubuyla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

**KAYNAKÇA**

- 1: Valrance ME, Brunet AH, Welsh J. Vitamin D receptor-dependent inhibition of mammary tumor growth by EB1089 and ultraviolet radiation in vivo. *Endocrinology*. 2007 Oct;148(10):4887-94
- 2: Kennedy DA, Cooley K, Skidmore B, Fritz H, Campbell T, Seely D. Vitamin d: pharmacokinetics and safety when used in conjunction with the pharmaceutical drugs used in cancer patients: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2013 Mar 11;5(1):255-80
- 3: Özsoylu Ş. Kolekalsiferol Vitamin (D) mi? Prohormon mu? Nomenklatür Değişmeli mi? *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):1-3
- 4: Vanlint S, Nugent M, Durvasula S, Downs J, Leonard H. A guide for the assessment and management of vitamin D status in people with intellectual disability. *J Intellect Dev Disabil*. 2008 Jun;33(2):184-188
- 5: Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119
- 6: Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398-417
- 7: Dimitri P, Bishop N. Rickets: new insights into a re-emerging problem. *Curr Opin Orthop* 2007;18:486-493
- 8: Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007 Sep;12(7):583-98.
- 9: Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008;4(1):1-7
- 10: Hollis BW. Assessment and Interpretation of Circulating 25- Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D in the Clinical Environment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):271-86
- 11: Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric Research* 2009; 65: 106R-113R

- 12: Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Jul;289(1):F8-28
- 13: Saner G. Beslenme gereksinimleri. In *Pediyatri*. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 195-210
- 14: Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062–72
- 15: Kimball S, Fuleihan GE-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2008;45(4):339–414.
- 16: Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-41
- 17: Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(5): 842-856
- 18: Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine*, Boston: Jul 19, Vol. 357, Iss. 3; pg. 266, (2007).
- 19: Zemleni J, Rucker RB. *Handbook of vitamins*. 4th ed. CRC Press 2008; 608.
- 20: Özkan B. Rickets. *The Journal of Current Pediatrics*. 2007;3(5):34-41
- 21: Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S
- 22: Handel AE, Sandve GK, Disanto G, Berlanga-Taylor AJ, Gallone G, Hanwell H, Drabløs F, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC Med*. 2013 Jul 12;11:163.
- 23: Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *Int J Womens Health*. 2013 Jun 24;5:333-43.
- 24: Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenmede Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28:225-234
- 25: Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS eds. In *Williams Textbook of Endocrinology*. Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.

- 26: Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- 27: Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004 Mar;79(3):362-71
- 28: Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):888-94.
- 29: Neveu I, Naveilhan P, Menea C, Wion D, Brachet P, Garabédian M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res.* 1994 Jun 1;38(2):214-20.
- 30: R.C. Melcangi, G. Panzica. Neuroactive steroids: an update of their roles in central and peripheral nervous system. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (Suppl. 1)(2009), pp. S1–8
- 31: McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A .Vitamin D: the neglected neurosteroid?. *Trends Neurosci.* 2001 Oct;24(10):570-2.
- 32: Johnson JA, Grande JP, Windebank AJ, Kumar R . 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) receptors in developing dorsal root ganglia of fetal rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 1996 Mar 29;92(1):120-4
- 33: Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, Teller WM. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr.* 1984 Nov 15;62(22):1086-90.
- 34: W.M. Pardridge, R. Sakiyama, W.A. Coty. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood–brain barrier. *J Neurochem.* 1985 Apr;44(4):1138-41.
- 35: Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005 Jan;29(1):21-30.
- 36: Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Ohyama KY, Brachet P, Wion D. Expression of 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport.* 1993 Dec 13;5(3):255-7.

- 37: Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol.* 1997 Dec;11(13):1961-70.
- 38: Eyles D, Burne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development. *Semin Cell Dev Biol.* 2011 Aug;22(6):629-36.
- 39: Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat.* 1999 Feb;16(2):135-45.
- 40: Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ. Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus *Neuroscience.* 2001;104(1):49-56.
- 41: Baas D, Prüfer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, Sarliève LL, Brachet P. Rat oligodendrocytes express the vitamin d3 receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Glia* 2000;31(1):59-68
- 42: Veenstra TD, Prüfer K, Koenigsberger C, Brimijoin SW, Grande JP, Kumar R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res.* 1998 Sep 7;804(2):193-205.
- 43: Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Brain Res Dev Brain Res* 2004;153(1):61-8.
- 44: Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience.* 2003;118:641–653
- 45: Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007;25(4):227-32.
- 46: Kröncke KD, Klotz LO, Suschek CV, Sies H. Comparing nitrosative versus oxidative stress toward zinc finger-dependent transcription. Unique role for NO. *J Biol Chem.* 2002 Apr 12;277(15):13294-301.
- 47: Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Apr;13(3):100-5.



- 48: Canno M, Clarke M.C. Risk for schizophrenia – broadening the concepts, pushing back the boundaries. *Schizophr Res.* 2005 Nov 1;79(1):5-13.
- 49: T.L. Arndt, C.J. Stodgell, P.M. Rodier. The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci.* 2005 Apr-May;23(2-3):189-99
- 50: U. Meyer, J. Feldon, S.H. Fatemi In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 Jul;33(7):1061-79.
- 51: Garcion E, Thanh XD, Bled F, Teissier E, Dehouck MP, Rigault F, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates gamma 1 transpeptidase activity in rat brain. *Neurosci Lett* 1996; 216(3):183-6.
- 52: Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C, Andre C, Brachet P, Darcy F. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Glia.* 1998 Mar;22(3):282-94.
- 53: Eyles D, Burne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22(6):629-36.
- 54: Cui X, Pelekanos M, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in dopamine specification in the developing rat mesencephalon. *Neurosci Lett.* 2010 Dec 17;486(3):220-3.
- 55: Kesby JP, Cui X, Ko P, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neurosci Lett* 2009;461(2):155-8.
- 56: Oitzl MS, Champagne DL, van der Veen R, de Kloet ER. Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34(6):853-66.
- 57: Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem* 2006;96(2):500-9.
- 58: Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci.* 2001 Jan 1;21(1):98-108.

- 59: E. Dursun, D. Gezen-Ak, S. Yilmazer . A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid-beta and preventing the amyloid-beta induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis.* 2011;23(2):207-19.
- 60: D. Gezen-Ak, E. Dursun, S. Yilmazer. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons *PLoS One.* 2011 Mar 3;6(3):e17553.
- 61: Özkan B. Nutritional Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;4;137-143
- 62: Eyles D, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29:21–30.
- 63: Burne THJ, Becker A, Brown J et al. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behavioural Brain Research* 2004; 154: 549–555.
- 64: Kesby JP, Burne THJ, McGrath JJ & Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: an animal model of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2006; 60: 591–596
- 65: Hooks MS, Jones GH, Smith AD, Neill DB, Justice JB Jr. Response to novelty predicts the locomotor and nucleus accumbens dopamine response to cocaine. *Synapse.* 1991 Oct;9(2):121-8.
- 66: Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM et al. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience* 2000; 100: 749–768
- 67: Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res.* 1997 Nov 7;28(1):1-38.
68. Parker G, Mahendran R, Koh ES, Machin D. Season of birth in schizophrenia: no latitude at the equator. *Br J Psychiatry.* 2000 Jan;176:68-71.
- 69: McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration--data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res.* 2002 Apr 1;54(3):199-212.

- 70: Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Jul;114(1):36-9.
- 71: Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):12-24.
- 72: J. McGrath, K. Saari, H. Hakko, J. Jokelainen, P. Jones, M.R. Jarvelin, D. Chant, M. Isohanni. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004 Apr 1;67(2-3):237-45.
- 73: Gürbüz M, Yüksel N. D vitamini ve şizofreni. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2013;19: 20-4
- 74: Marcelis M, Takei N, vanOs J. Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset?. *Psychol Med* 1999;29:1197-1203.
- 75: March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, Susser E. Psychosis and place. *Epidemiol* 2008;30:84-100.
- 76: Halfon N, Hochstein M. Life course health development: an integrated framework for developing health, policy, and research. *Milbank Q*. 2002;80(3):433-79.
- 77: Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development, Board on Children Youth and Families, National Research Council, Institute of Medicine. Early childhood intervention: views from the field: report of a workshop (Shonkoff JP, Phillips DA, and Keilty B, eds.). Washington, DC: National Academy Press, 2000
- 78: Anderson LM, Shinn C, Fullilove MT, Scrimshaw SC, Fielding JE, Normand J, Carande-Kulis VG; Task Force on Community Preventive Services. The effectiveness of early childhood development programs. A systematic review. *Am J Prev Med*. 2003 Apr;24(3 Suppl):32-46.
- 79: C. Hertzman. The biological embedding of early experience and its effects on health in adulthood. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;896:85-95.
- 80: J. Brooks-Gunn, G.J. Duncan The effects of poverty on children. *Future Child*. 1997.7(2):55-71.

- 81: Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. Report of the Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurol* 2003; 60: 367-380.
- 82: Fenichel GM. Psychomotor retardation and regression. In: *Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001;117-147.
- 83: Simeonsson RJ, Simeonsson NW. Developmental surveillance and intervention. In: Hoekelman RA, Adam HM, Nelson NM, Weitzman ML, Wilson MH, eds. *Primary pediatric care*, 4th ed. St. Louis: Mosby, 2001;274-282
- 84: Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995;127:193-199
- 85: Petersen MC, Kube DA, Palmer FB. Classification of developmental delays. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:2-14.
- 86: Flore LA, Milunsky JM . Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Dec;19(4):173-80.
- 87: Luckasson R, Borthwick-Duffy S, Buntinx WHE, et al: *Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Support*, ed 10 Washington, DC, American Association on Intellectual Disability, 1992
- 88: Accardo P, Capute A: Intellectual disability In: in Oski F, Deangelis CD (eds.), *Principles and Practice of Pediatrics*. Philadelphia, PA; Lippincott, 1995, pp 73-680
- 89: Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of single domain developmental delay: a prospective study. *J Pediatr*. 2000 Nov;137(5):633-7.
- 90: Shevell MI. The evaluation of the child with a global developmental delay. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 21-6.
- 91: Ozmen M, Tatli B, Aydinli N, Caliřkan M, Demirkol M, Kayserili H. Etiologic evaluation in 247 children with global developmental delay at Istanbul, Turkey . *J Trop Pediatr*. 2005 Oct;51(5):310-3. Epub 2005 Jun 20.

- 92: Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:117-34.
- 93: Hanno, P. Developmental neuroscience: implications for early childhood intervention and education. *Current Paediatrics* 2003; 13; 58-63.
- 94: N Halfon, E Shulman, M Hochstein. Brain Development in Early Childhood. Building Community Systems for Young Children. ERIC. 2001 -Aug Pages: 28
- 95: Wynder EL. Introduction to the report on the conference on the "critical" period of brain development . *Prev Med.* 1998 Mar-Apr;27(2):166-7.
- 96: Ruben RJ. A time frame of critical/sensitive periods of language development. *Acta Otolaryngol.* 1997 Mar;117(2):202-5.
- 97: Kotulak R. Inside the brain: revolutionary discoveries of how the mind works. *Prev Med.* 1998 Mar-Apr;27(2):246-7.
- 98: Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004 Aug;7(8):847-54. Epub 2004 Jun 27.
- 99: Anlar B, Uysal S. Mental-Motor Gelişme. içinde Çocuk Nörolojisi. Ankara. Alpofset. 151-158
- 100: Herschkowitz N, Kagan J, Zilles K. Neurobiological bases of behavioral development in the first year. *Neuropediatrics.* 1997 Dec;28(6):296-306.
- 101: Erman H, Anlar B. Zihinsel Gelişim (Zeka) Gerilikleri. içinde Çetin Çuhadaroğlu F. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara. HYB. 2008:187-198
- 102: Taşdemir HA. Motor-Mental Gerilik. İçinde Aysun S, editor. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2006. pp. 159-177
- 103: Hamel BC, Smits AP, de Graaff E, Smeets DF, Schoute F, Eussen BH, Knight SJ, Davies KE, Assman-Hulsmans CF, Oostra BA. Segregation of FRAXE in a large family: clinical, psychometric, cytogenetic, and molecular data. *Am J Hum Genet.* 1994 Nov;55(5):923-31.
- 104: Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet.* 1999 Jan 1;82(1):60-6.

- 105: Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-477.
- 106: Stevenson RE, Procopio-Allen AM, Schroer RJ, Collins JS. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet* 2003;123A: 29-32.
- 107: Shapiro BK, Batshaw ML. Mental retardation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th Ed. Saunders, Philadelphia, 2007, 191-197.
- 108: Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, Chérif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 701-713.
- 109: Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. *Am J Med Genet* 2003; 117C: 3-14.
- 110: Stromme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: A population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:76-86.
- 111: Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13:310-316.
- 112: Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the etiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 360-362.
- 113: Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2009;58:1-20.
- 114: McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012 Apr;51(4):368-83.
- 115: Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007 Nov;120(5):1183-215.
- 116: Szatmari P. Heterogeneity and the genetics of autism. *J Psychiatry Neurosci.* 1999 Mar;24(2):159-65.

- 117: Klin A. Listening preferences in regard to speech in four children with developmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992 May;33(4):763-9.
- 118: Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug;62(8):889-95.
- 119: Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Jun;21(6):375-84
- 120: Cannell J. Autism and vitamin . *Med Hypotheses*. 2008;70(4):750-9.
- 121: Özen Ş. Haspolat K. D Vitamini, Kalsiyum, Kemik Metabolizması ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri* 2003;6:102-113
- 122: Hadjiconstantinou M, McGuire L, Duchemin AM, Laskowski B, Kiecolt-Glaser J, Glaser R. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress. *J Neuroimmunol*. 2001 May 1;116(1):102-6.
- 123: Xiong P, Zeng Y, Zhu Z, Tan D, Xu F, Lu J, Wan J, Ma M. Reduced NGF serum levels and abnormal P300 event-related potential in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Jun;119(1-3):34-9.
- 124: Cannell JJ. Autism, will vitamin D treat core symptoms? *Med Hypotheses*. 2013 Aug;81(2):195-8.
- 125: Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinol*. 2009 Jul;1(4):223-8.
- 126: Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and a utism: clinical review. *Res Dev Disabil*. 2012 Sep-Oct;33(5):1541-50.
- 127: Meguid NA, Hashish AF, Anwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med*. 2010 Jun;16(6):6415.
- 128: Molloy CA, Kalkwarf HJ, Manning-Courtney P, Mills JL, Hediger ML. Plasma 25(OH)D concentration in children with autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Oct;52(10):969-71.
- 129: Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1-2):467-70.

- 130: Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: Review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Mar;19(3):169-78.
- 131: Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, Yoneda Y. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res*. 2006 May 15;83(7):1179-89.
- 132: Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008 Dec 2;71(23):1923-4.
- 133: Lindsay RL, Eugene Arnold L, Aman MG, Vitiello B, Posey DJ, McDougale CJ, Scahill L, Pachler M, McCracken JT, Tierney E, Bozzolo D. Dietary status and impact of risperidone on nutritional balance in children with autism: A pilot study. *J Intellect Dev Disabil*. 2006 Dec;31(4):204-9
- 134: Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation*. 2012 Aug 17;9:201.
- 135: Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, Lewis G, Zammit S, Lawlor DA. The association of 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with behavioural problems in childhood. *PLoS One*. 2012;7(7):e40097.
- 136: Ubbenhorst A, Striebich S, Lang F, Lang UE. Exploring the relationship between vitamin D and basic personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Jun;215(4):733-7.
- 137: Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):485-93
- 138: Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey KM, Cooper C; Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Jan;62(1):68-77.
- 139: McGrath J, Scragg R, Chant D, Eyles D, Burne T, Obradovic D. No association between serum 25-hydroxyvitamin D3 level and performance on psychometric tests in NHANES III. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):49-54.



- 140: Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, Bonassi S. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med*. 2012 May 15;52(10):2128-41.
- 141: Chauhan A, Audhya T, Chauhan V. Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism. *Neurochem Res*. 2012 Aug;37(8):1681-9.
- 142: Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, Nick T, James SJ. Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. *Autism Res Treat*. 2012;2012:986519.
- 143: James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, Neubrandner JA: Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004;80: 1611-1617.
- 144: James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, Cutler P, Bock K, Boris M, Bradstreet JJ, et al: Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B* 2006, 141:947-956.
- 145: Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Impaired synthesis and antioxidant defense of glutathione in the cerebellum of autistic subjects: Alterations in the activities and protein expression of glutathione-related enzymes. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec; 65:488-96
- 146: Dealberto MJ. Prevalence of autism according to maternal immigrant status and ethnic origin. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 May;123(5):339-48.
- 147: Waldman M, Nicholson S, Adilov N, Williams J. Autism prevalence and precipitation rates in California, Oregon, and Washington counties . *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:1026–34.
- 148: Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients*. 2012 Jan;4(1):13-28.
- 149: Zhang HL, Wu J. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. *Neurosci Bull*. 2010; 26:445–454.
- 150: Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, Hamed AI. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Med Sci Monit*. 2011 Dec;17(12):CR711-8.

- 151: Sternberg Z. Autonomic dysfunction: a unifying multiple sclerosis theory, linking chronic cerebrospinal venous insufficiency, vitamin D(3), and Epstein-Barr virus. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):250-9.
- 152: Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):657-69.
- 153: Sweeten TL, Posey DJ, Shankar S, McDougle CJ. High nitric oxide production in autistic disorder: a possible role for interferon-gamma. *Biol Psychiatry.* 2004 Feb 15;55(4):434-7.
- 154: Söğüt S, Zoroğlu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozuğurlu F, Sivasli E, Yetkin O, Yanik M, Tutkun H, Savaş HA, Tarakçıoğlu M, Akyol O. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta.* 2003 May;331(1-2):111-7.
- 155: Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997 May;45(2):255-67.
- 156: Tsai SJ. Is autism caused by early hyperactivity of brain-derived neurotrophic factor?. *Med Hypotheses.* 2005;65(1):79-82.
- 157: Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, Hansen RL, Phillips TM. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001;49:597-606.
- 158: Miyazaki K, Narita N, Sakuta R, Miyahara T, Naruse H, Okado N, Narita M. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain Dev.* 2004 Aug;26(5):292-5.
- 159: Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, Folly E, Iversen PE, Bauman ML, Perry RH, Wenk GL. Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry.* 2001 Jul;158(7):1058-66.
- 160: Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Economou E, Boutsikou M, Boutsikou T, Kyriakakou M, Puchner KP, Hassiakos D. Intrauterine growth restriction and circulating neurotrophin levels at term. *Early Hum Dev.* 2007 Jul;83(7):465-9.

- 161: Féron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull.* 2005 Mar 15;65(2):141-8.
- 162: Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, Sengupta U, Qadri R, Pandey RM, Mukhopadhyay AK. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Disord.* 2013 Sep 5;150(2):415-23.
- 163: Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, Hikasa S, Okamoto Y, Shinno H, Morinobu S, Yamawaki S. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006 Oct;9(5):607-12.
- 164: Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, Palotás A, Teixeira AL. Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2011 Apr;12(3):228-32.
- 165: Barbosa IG, Huguet RB, Sousa LP, Abreu MN, Rocha NP, Bauer ME, Carvalho LA, Teixeira AL. Circulating levels of GDNF in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2011 Sep 15;502(2):103-6.
- 166: Wang X, Hou Z, Yuan Y, Hou G, Liu Y, Li H, Zhang Z. Association study between plasma GDNF and cognitive function in late-onset depression. *J Affect Disord.* 2011 Aug;132(3):418-21.
- 167: Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998 Dec;37(12):1553-61.
- 168: Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, Rocha NP, Silva Miranda A, Teixeira AL. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2012 Oct 30;199(3):195-200.
- 169: Boger HA, Middaugh LD, Huang P, Zaman V, Smith AC, Hoffer BJ, Tomac AC, Granholm AC. A partial GDNF depletion leads to earlier age-related deterioration of motor function and tyrosine hydroxylase expression in the substantia nigra. *Exp Neurol.* 2006 Dec;202(2):336-47.

- 170: Lapchak PA, Miller PJ, Jiao S. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces the dopaminergic and cholinergic phenotype and increases locomotor activity in aged Fischer 344 rats. *Neuroscience*. 1997 Apr;77(3):745-52.
- 171: Mehta V, Hong M, Spears J, Mendez I. Enhancement of graft survival and sensorimotor behavioral recovery in rats undergoing transplantation with dopaminergic cells exposed to glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosurg*. 1998 Jun;88(6):1088-95.
- 172: Michelato A, Bonvicini C, Ventriglia M, Scassellati C, Randazzo R, Bignotti S, Beneduce R, Riva MA, Gennarelli M. 3' UTR (AGG)<sub>n</sub> repeat of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) gene polymorphism in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2004 Mar 11;357(3):235-7.
- 173: Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Fujimoto M, Matsubara T, Funato H, Watanabe Y. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 2008 Oct;42(14):1145-53.
- 174: Ma XC, Chen C, Zhu F, Jia W, Gao CG. Association of the GDNF gene with depression and heroin dependence, but not schizophrenia, in a Chinese population. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 30;210(3):1296-8.
- 175: Döneray H. D Vitamini ve Beyin Dokusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2)
- 176: Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Dec;34 Suppl 1:S247-57.
- 177: Kilpinen-Loisa P, Arvio M, Ilvesmäki V, Mäkitie O. Vitamin D status and optimal supplementation in institutionalized adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2009 Dec;53(12):1014-23.
- 178: Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994 Jul;24(1-4):70-6.
- 179: Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 5;343(2):139-43.

- 180: Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport*. 1994 Dec 30;6(1):124-6.
- 181: Jehan F, Neveu I, Barbot N, Binderup L, Brachet P, Wion D. MC903, an analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3, increases the synthesis of nerve growth factor. *Eur J Pharmacol*. 1991 Oct 14;208(2):189-91.
- 182: Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res*. 1991 Jan;28(1):110-4.
- 183: Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Funakoshi H, Wion D, Brachet P, Metsis M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of the low-affinity neurotrophin receptor. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Sep 5;41(1-2):259-68.
- 184: Brann AB, Scott R, Neuberger Y, Abulafia D, Boldin S, Fainzilber M, Futeran AH. Ceramide signaling downstream of the p75 neurotrophin receptor mediates the effects of nerve growth factor on outgrowth of cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1999 Oct 1;19(19):8199-206.
- 185: Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport*. 1996 Sep 2;7(13):2171-5.
- 186: Rémy S, Naveilhan P, Brachet P, Neveu I. Differential regulation of GDNF, neurturin, and their receptors in primary cultures of rat glial cells. *J Neurosci Res*. 2001 May 1;64(3):242-51.
- 187: Verity AN, Wyatt TL, Lee W, Hajos B, Baecker PA, Eglen RM, Johnson RM. Differential regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in human neuroblastoma and glioblastoma cell lines. *J Neurosci Res*. 1999 Jan 15;55(2):187-97.
- 188: Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, Lin SZ. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology*. 2000 Mar 3;39(5):873-80.
- 189: Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res*. 2001 Jun 15;904(1):67-75.

- 190: Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, Russell D, Martin D, Lapchak PA, Collins F, Hoffer BJ, Gerhardt GA. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature*. 1996 Mar 21;380(6571):252-5.
- 191: Giehl KM, Schacht CM, Yan Q, Mestres P. GDNF is a trophic factor for adult rat corticospinal neurons and promotes their long-term survival after axotomy in vivo. *Eur J Neurosci*. 1997 Nov;9(11):2479-88.
- 192: Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):287-301
- 193: Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1244-50.
- 194: Levenson CW, Figueirôa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev*. 2008 Dec;66(12):726-9
- 195: Saporito MS, Wilcox HM, Hartpence KC, Lewis ME, Vaught JL, Carswell S. Pharmacological induction of nerve growth factor mRNA in adult rat brain. *Exp Neurol*. 1993 Oct;123(2):295-302.
- 196: Korsching S, Auburger G, Heumann R, Scott J, Thoenen H. Levels of nerve growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat correlate with cholinergic innervation. *EMBO J*. 1985 Jun;4(6):1389-93.
- 197: Chao MV. The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiol*. 1994 Nov;25(11):1373-85.
- 198: Chao MV, Hempstead BL. p75 and Trk: a two-receptor system. *Trends Neurosci*. 1995 Jul;18(7):321-6.
- 199: Granholm AC, Reyland M, Albeck D, Sanders L, Gerhardt G, Hoernig G, Shen L, Westphal H, Hoffer B. Glial cell line-derived neurotrophic factor is essential for postnatal survival of midbrain dopamine neurons. *J Neurosci*. 2000 May 1;20(9):3182-90.

- 200: Quintero EM, Willis LM, Zaman V, Lee J, Boger HA, Tomac A, Hoffer BJ, Strömberg I, Granholm AC. Glial cell line-derived neurotrophic factor is essential for neuronal survival in the locus coeruleus-hippocampal noradrenergic pathway. *Neuroscience*. 2004;124(1):137-46.
- 201: Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Shimohama S, Akaike A. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology*. 2001 May;40(6):761-71.
- 202: Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem*. 1999 Aug;73(2):859-66.
- 203: Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1074:261-71.
- 204: Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Feb;36(1):193-6.
- 205: Nataf S, Garcion E, Darcy F, Chabannes D, Muller JY, Brachet P. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 exerts regional effects in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996 Aug;55(8):904-14.
- 206: Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl*. 2005 Sep;76:11-20.
- 207: Moore M, Piazza A, Nolan Y, Lynch MA. Treatment with dexamethasone and vitamin D3 attenuates neuroinflammatory age-related changes in rat hippocampus. *Synapse*. 2007 Oct;61(10):851-61.
- 208: Alexianu ME, Robbins E, Carswell S, Appel SH. 1Alpha, 25 dihydroxyvitamin D3-dependent up-regulation of calcium-binding proteins in motoneuron cells. *J Neurosci Res* 1998;51(1):58-66.
- 209: Hosseinpour F, Wikvall K. Porcine microsomal vitamin D(3) 25-hydroxylase (CYP2D25). Catalytic properties, tissue distribution, and comparison with human CYP2D6. *J Biol Chem*. 2000 Nov 3;275(44):34650-5.

- 210: Nelson PG, Kuddo T, Song EY, Dambrosia JM, Kohler S, Satyanarayana G, Vandunk C, Grether JK, Nelson KB. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. *Int J Dev Neurosci*. 2006 Feb;24(1):73-80.
- 211: Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003 Mar;49(2):277-300.
- 212: Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Oct;97(1-2):93-101.
- 213: Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):60-4.
- 214: Exton MS, Herklotz J, Westermann J, Schedlowski M. Conditioning in the rat: an in vivo model to investigate the molecular mechanisms and clinical implications of brain-immune communication. *Immunol Rev*. 2001 Dec;184:226-35.
- 215: Moore ME, Piazza A, McCartney Y, Lynch MA. Evidence that vitamin D3 reverses age-related inflammatory changes in the rat hippocampus. *Biochem Soc Trans*. 2005 Aug;33(Pt 4):573-7.
- 216: Thomson LM, Sutherland RJ. Systemic administration of lipopolysaccharide and interleukin-1beta have different effects on memory consolidation. *Brain Res Bull*. 2005 Sep 30;67(1-2):24-9.
- 217: Zalcman S, Murray L, Dyck DG, Greenberg AH, Nance DM. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice. *Brain Res*. 1998 Nov 16;811(1-2):111-21.
- 218: Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
- 219: Aydın N, Oral E. D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklar. *Turkiye Klinikleri J PEDIATR SCI* 2012;8(2).



- 220: Mukaddes N.M.Otistik Bozukluk. içinde İçinde Çetin Çuhadaroğlu F.(yazar).Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı.Ankara.HYB.2008:242-255
- 221: Köroğlu E(yazar).Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı.Gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR).HYB.2000.
- 222: Bilgiç A.Otizm Spekturum Bozuklukları. içinde.Karabekiroğlu K(yazar).Bebek Ruh Sağlığı(0-4yaş)Temel Kitabı.Ankara.HYB.2012:459-480.
- 223: Irmak TY, Sütçü ST, Aydın A, Sorias O. An Investigation of Validity and Reliability of Autism Behavior Checklist (ABC). Turk J Child Adolesc Ment Health. 2007; 14(1): 13-23
- 224: Krug DA, Arick JR, Almond PA. Autism Screening Instrument for Educational Planning. Second Edition, (1993) Pro-ed Inc. Austin, Texas.
- 225: Yalaz K,Anlar B,Bayoğlu U.B. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türk Çocukları Standardizasyonu El Kitabı.Anıl,Ankara 2009.
- 226: Anlar B,Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türk Çocuklarına Uyarlaması ve Standardizasyonu El Kitabı. Meteksan,Ankara(1996).
- 227: Achenbach T, Rescorla L. Manual for the ASEBA preschool forms & profiles. Burlington: University of Vermont, Research Centre for Children, Youth & Families, 2000.
- 228: Savaşır I,Sezgin N,Erol N.0-6 yaş çocuklar için gelişim tarama envanteri geliştirilmesi: ön çalışmalar. Türk Psikiyatri Dergisi 1992 3:33-38.
- 229: Schretlen DJ, Varvaris M, Ho TE, Vannorsdall TD, Gordon B, Harris JC, Jinnah HA. Regional brain volume abnormalities in Lesch-Nyhan disease and its variants: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2013 Dec;12(12):1151-8.
- 230: Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of Cellular Biochemistry. 2003;88(2):296-307.
- 231: Sunagar K, Fry BG, Jackson TN, Casewell NR, Undheim EA, Vidal N, Ali SA, King GF, Vasudevan K, Vasconcelos V, Antunes A. Molecular evolution of vertebrate neurotrophins: co-option of the highly conserved nerve growth factor gene into the advanced snake venom arsenal. PLoS One. 2013 Nov 29;8(11):e81827.

232: Mukaddes N.M. Otizm Spekturum Bozuklukları Tanı ve Takip.Nobel,İstanbul  
2013

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

Hastanemize başvurunuz sırasında yapılan değerlendirmede çocuğunuzun gelişiminin yaşitlarından geri olduğu saptandı. Erzurum’da kış uzun olduğu için gelişim geriliği olan çocuklarda D vitamini eksikliği de sıkça görülüyor. Bu vitamininin eksikliğinin kemik gelişimini olumsuz etkilediği kesin olarak biliniyor ayrıca beyin gelişimi, ruhsal sorunlar ve otizm adlı bozukluk üzerine olumsuz etkisi olduğundan da şüpheleniliyor. Bizde gelişim geriliği olan çocuklarda D vitamini eksikliği olup olmadığı, zihinsel gelişimlerinin geri kalıp kalmadığı, otizmle ilgili bulgularının olup olmadığını tespit etmek amaçlı bir çalışma yürütmekteyiz. Bu çalışmada gelişim geriliği olan çocukların zihinsel gelişimleri ve ruhsal durumlarını tespit etmek için anneleriyle yaklaşık 1 saat süren bir görüşme yapılıyor. Çocuklardan çalışma için ayrıca kan alınmıyor ancak D vitamini eksikliğini tespit etmek için zaten alınması gereken kan, beyin gelişimini gösteren maddelere de bakılsın diye bir miktar fazla alınıyor. Bu çalışmanın size katkısı eğer çocuğunuzda D vitamini eksikliği veya zihin gelişiminde sorun saptanırsa bu konuda da tedavi alabilecek olmasıdır. Olumsuz yanı ise yaklaşık 1 saatlik bir zamanınızı bu görüşmeye vermek zorunda kalacak olmanız ve çocuğunuzdan bir miktar fazla kan alınacak olmasıdır. Bu işlemler yalnızca sizin çocuğunuza özgü değil. Bir yıl boyunca polikliniğimize gelen ve çocuğunuzla benzer durumda olan 200 çocuk ve ailesiyle daha bu uygulamalar yapılacak.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacak. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğiniz zaman aşağıdaki telefon numaram ve adresimden bana ulaşarak sorabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılarak hem kendi çocuğunuzun hem de benzer durumdaki başka çocukların ileriki yaşantısında sağlıklı zihinsel ve ruhsal gelişimlerine katkı sağlayabileceğinizi hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A)  Yukarıdaki metni okudum. ‘D vitamini eksikliğinin zihinsel gelişim, davranış sorunları ve otizm ile ilişkisi’

İsimli çalışma için söz konusu ölçeklerin doldurulmasını ve tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı ve zorlama altında kalmadan kabul ediyorum.

B)  Yukarıdaki metni okudum. ‘D vitamini eksikliğinin zihinsel gelişim, davranış sorunları ve otizm ile ilişkisi’

İsimli çalışma için söz konusu ölçeklerin doldurulmasını ve tetkiklerin çocuğuma yapılmasını kabul etmiyorum.

Bana, yukarıda adı ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı.

Araştırma süresince 24 saat ulaşılabilecek kişi adı/soyadı/telefonu: Dr. İlknur UCUZ/05072383095

**Ebeveynin:**

Adı Soyadı:

Adresi/Telefonu:

Ebeveyn ile görüşen hekim:

Adı soyadı, unvanı:

Adresi/Telefonu:

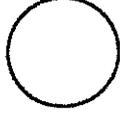
İmzası:

İmzası:



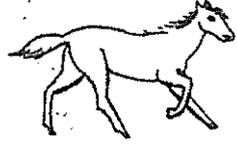
## Test verilışı için yönergeler

1. Gülümseyerek, konuşarak ya da el sallayarak çocuk gülümsetilmeye çalışılır, fakat dokunulmaz.
2. Çocuk kendi eline birkaç saniye bakmalıdır.
3. Çocuk ayakkabılarını bağlayamayabilir veya arkasındaki düğmeyi, fermuarı kapatamayabilir.
4. Parmakların arkasına ya da ucuna dokunulduğunda çingırağı yakalarsa geçer.
5. Çizgi, uygulayıcının çizdiğinden 30 derece ya da daha az eğimde olursa geçer.



7. Herhangi bir kapalı şekil geçer. Devamı yuvarlak hareketler kalır.
6. Hangi çizgi daha uzun? Kağıdı çevirip bir kez daha sorun.
8. Çaprazlaşan çizgiler geçer.
9. Önce şekilleri göstererek çocuğa kopya ettirin; yapamazsa çizerek gösterin.

- 7., 8. ve 9. maddeleri verirken adını söylemeyin. 7 ve 8'de şekillerin yapılışını göstermeyin.
10. İnsan çizme skorlamasında çift organlar (2 kol, 2 bacak, vb.) tek parça olarak sayılır.
11. Çocuğa küp vererek "bunu anneye ver", "bunu yere koy", "bunu masaya koy" yönergelerini sırayla verin. En az birini yapabilirse geçer.
12. Bebeği kullanarak çocuğa deyin ki: Bana burnunu, gözünü, kulağını, ağzını, elini, ayağını, karnını, saçını göster. Kaç kısım gösterdiğini kaydedin.
13. Çocuğu ayağa kaldırın. Eline küp vererek "bunu masanın altına koy", "bunu masanın üstüne koy", "bunu annenin arkasına koy", "bunu annenin önüne koy" yönergelerini sırayla verin. Üçünü bilen, "yer bildiren bir terim anlama" maddesinde de geçer.



14. Önce "resmin adını söyleme" maddesini verin (Bk. 15) Üç taneden az isim söylerse resimler çocuğun önünde iken "bana kuşu, kediyi, ... göster" deyin. Kaçını bildiğini kaydedin.
15. Resimleri gösterin ve adını söylemesini isteyin (sadece ses çıkarırsa puan verilmez). Kaçını bildiğini kaydedin.
16. Resimleri kullanarak çocuğa şunları sorun: "Hangisi uçar?, ... miyav der?, ... konuşur?, ... havlar?, ... dört nala koşar?" Bir tanesini bilirse geçer.
17. "Üşüdüğün zaman ..., yorulduğün zaman ..., acıktığın zaman ne yaparsın?" diye sorun. Bir tanesini bildiğinde ilgili maddeden geçer.
18. "Bardakla ne yapılır?, Sandalye ile ne yapılır?, Kalemle ne yapılır?" diye sorun. İşlev tanımlayan sözler doğru yanıt olarak kabul edilmelidir.
19. "Top, deniz, masa, ev, elma, perde, merdiven, tavan nedir?" diye sorun. Kullanım, şekil, yapıldığı madde, genel sınıflama (örneğin, "elma meyvadır" gibi, "kırmızı" değil) açısından tanımlayıcı sözler geçer. Kaç sözcük bildiğini kaydedin.
20. "At büyüktür, peki ya fare?", "Ateş sıcaktır, peki ya buz?", "Anne bir kadındır, peki ya baba?", "Güneş gündüz çıkar, peki ya ay?", diye sorun. Kaçını bildiğini kaydedin.
21. Kağıdın üzerine doğru sayıda küp koyar ve "kağıdın üzerinde kaç küp var?" sorusunu doğru yanıtlarsa geçer.

2 Gözlemler :

## 1 İZ-5 YAŞ ÇOCUKLARI İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

ID:

ÇOCUĞUN		ANNE BABANIN İŞİ (Ayrıntılı biçimde yazınız. Örneğin emekli ilköğretmeni, şoför, oto tamircisi, avukat gibi.)
CİNSİYETİ: O ERKEK O KIZ	YAŞI:	EĞİTİMİ (Toplam kaç yıl okula gittiğinizi yazınız) _____
BUGÜNÜN TARİHİ: GÜN.....AY.....YIL.....	ÇOCUĞUN DOĞUM TARİHİ: GÜN.....AY.....YIL.....	BABANIN İŞİ: ..... EĞİTİMİ: .....
Kreşe anaokuluna gidiyor mu? O HAYIR O EVET	Çocuğunuzun davranışlarıyla ilgili bu formu lütfen görüşlerinizi yansıtacak biçimde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi verebilir ve 2. sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz. Teşekkür ederiz.	ANNENİN İŞİ: ..... EĞİTİMİ: .....
		FORMU DOLDURAN: O ANNE (adı): ..... O BABA (adı): ..... O DİĞER (adı): ..... Çocukla olan ilişkisi: .....

Aşağıda çocukları tanımlayan maddelerin bir listesi bulunmaktadır. Her bir madde çocuğun şu andaki ya da son 2 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuk için çok ya da sıklıkla doğru ise 2, bazen ya da biraz doğru ise 1, hiç doğru değilse 0 sayılarını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.  
0: Doğru Değil (Bildiğiniz kadıyla) 1: Bazen ya da Biraz Doğru 2: Çok ya da Sıklıkla Doğru

- |   |   |
|---|---|
| 0 1 2 1. Ağrı ve sızan vardır (sağlık sorunu olmadığı halde; karnı ve baş ağrısı dışında)             | 0 1 2 25. Başka çocuklarla geçinemez  |
| 0 1 2 2. Yaşından çok daha çocuksu davranır   | 0 1 2 26. Eğlenmeyi bilmez, büyümüş de küçülmüş gibi davranır.  |
| 0 1 2 3. Yeni şeyleri denemekten korkar   | 0 1 2 27. Hatalı davranışlarından dolayı suçluluk duymaz, orali olmaz, aldırmaz   |
| 0 1 2 4. Başkalarıyla göz göze gelmekten kaçınır  | 0 1 2 28. Evden dışarı çıkmak istemez   |
| 0 1 2 5. Bir konuya odaklanamaz, dikkatini uzun süre toplayamaz                                       | 0 1 2 29. Çabuk vazgeçer, pes eder (güçlüklerle karşılaşığında)   |
| 0 1 2 6. Yerinde sakınca oturamaz, kıpır kıpırdır, çok hareketlidir                                   | 0 1 2 30. Kolay kıskanır  |
| 0 1 2 7. Eşyalarının yerinin değiştirilmesine katlanamaz  | 0 1 2 31. Yeniliği içimyecek şeyleri yer ya da içir-kum, kıl gibi, şekerlemeleri katmayınız-(açıklayınız).....                        |
| 0 1 2 8. Beklemeye tahammülü yoktur, her şeyin anında yapılmasını ister.                              | 0 1 2 32. Bazı hayvanlardan, durumlardan (kalabalık yerler gibi) ya da ortamlardan (asansör, karantik gibi) korkar-(açıklayınız)..... |
| 0 1 2 9. Yenmeyecek şeyleri ağzına alıp çiğner  | 0 1 2 33. Duyguları kolayca incinir   |
| 0 1 2 10. Büküklerin dizinin dibinden ayrılmaz, gereken gayretli göstermeden her şeyi onlardan bekler | 0 1 2 34. Sık sık bir yerlerini kaza ile incilir  |
| 0 1 2 11. Sürekli yardım ister  | 0 1 2 35. Çok kavga çıkarır, kavgaya karışır  |
| 0 1 2 12. Kabızdır, kakasını kolay yapamaz  | 0 1 2 36. Her şeye bulunur sonakar  |
| 0 1 2 13. Çok ağlar   | 0 1 2 37. Anne-babasından ayrıınca çok tedirgin olur  |
| 0 1 2 14. Hayvanlara eziyet eder  | 0 1 2 38. Uykuya dalmada güçlük çeker   |
| 0 1 2 15. Karşı gelir.  | 0 1 2 39. Baş ağrıları vardır (sağlık sorunu olmadığı halde) ..   |
| 0 1 2 16. İstekleri anında karşılanmalıdır  | 0 1 2 40. Başkalarına vurur   |
| 0 1 2 17. Eşyalarına zarar verir  | 0 1 2 41. Nefesini tutar  |
| 0 1 2 18. Ailesine ya da başka çocuklara ait eşyalara zarar verir                                     | 0 1 2 42. İstemedi, insanlara ya da hayvanlara zarar verir  |
| 0 1 2 19. İlahaldir, kakası yumuşaktır  | 0 1 2 43. İyi bir neden yokken mutsuz görünür   |
| 0 1 2 20. Söz dinlemez, kurallara uymaz   | 0 1 2 44. Öfkelidir   |
| 0 1 2 21. Günlük yaşantısındaki en ufak bir değişiklikten rahatsız olur                               | 0 1 2 45. Bulantı, kusma duygusu olur (sağlık sorunu olmadığı halde)  |
| 0 1 2 22. Tek başına uyumak istemez   | 0 1 2 46. Ani iklimleri, seğirmeleri ve tikleri vardır (açıklayınız).....   |
| 0 1 2 23. Kendisiyle konuşulduğunda yanıt vermez  |   |
| 0 1 2 24. İğtatsızdır (açıklayınız) .....   |   |

- 1: Çok az ya da hiç değil Doğru 2: Çok ya da asıklıkla doğru
- 0 1 2 47. Sinirli ve gergindir. 0 1 2 76. Konuşma problemi vardır. (açıklayınız).....
- 0 1 2 48. Geceleeri kabus görür. ....
- 0 1 2 49. Aşırı yemek yer. 0 1 2 77. Boş gözlerle bakar, akılı başka yerdedir.
- 0 1 2 50. Aşırı yorgundur. 0 1 2 78. Mide-karın ağrısı ve krampları vardır. (sağlık sorunu olmadığı halde).
- 0 1 2 51. Bir neden yokken panik yaşar. 0 1 2 79. Üzüntü ile coşku arasında hızlı geçişler yaşar.
- 0 1 2 52. Kakasını yaparken ağrısı, acısı olur. (sağlık sorunu olmadığı halde) 0 1 2 80. Tuhaf, alışılmadık davranışları vardır. (açıklayınız).....
- 0 1 2 53. İnsanlara vurur, fiziksel saldırıda bulunur. ....
- 0 1 2 54. Burnunu kaşınır, derisini ya da vücudunu yolar, saç ve kırlığını koparır. (açıklayınız).....
- 0 1 2 55. Cinsel organlarıyla çok fazla oynar. 0 1 2 81. İnatçı, somurtkan ve huysuzdur.
- 0 1 2 56. Hareketleri uyumlu değildir, sakardır. 0 1 2 82. Ruhsal durumu ya da duyguları çabuk değişir.
- 0 1 2 57. Sağlık sorunu olmadığı halde göz ile ilgili şikayetleri vardır. (açıklayınız).....
- 0 1 2 58. Verilen ceza davranışını değiştirmez. 0 1 2 83. Çok sık küser.
- 0 1 2 59. Bir uğraş ya da faaliyetten diğerine çabuk geçer. 0 1 2 84. Uykuda konuşur, ağlar, bağırır.
- 0 1 2 60. Döküntü, pullanma ya da başka cilt hastalığı vardır. (sağlık sorunu olmadığı halde) 0 1 2 85. Öfke nöbetleri yaşar, çabuk öfkelenir.
- 0 1 2 61. Yemek yemeyi reddeder. 0 1 2 86. Çok temiz, tıllız ve düzenlidir.
- 0 1 2 62. Hareketli, canlı oyunlar oynamayı reddeder. 0 1 2 87. Çok korkar ve kaygılıdır.
- 0 1 2 63. Başını ya da bedenini sürekli olarak sallar. 0 1 2 88. İşbirliği yapmaz.
- 0 1 2 64. Gece yatağına gitmemek için direnir. 0 1 2 89. Hareketleri yavaştır, enerjik değildir.
- 0 1 2 65. Tuvalet eğitimine karşı direnir. (açıklayınız).....
- 0 1 2 66. Çok bağırır. 0 1 2 90. Mutsuz, üzgün ve çökkündür. (depresyondadır)
- 0 1 2 67. Yakınlık ve ilgiye tepkisiz görünür. 0 1 2 91. Çok gürlüktüdür.
- 0 1 2 68. Topluluk içinde rahat değildir, sıkıgandır. 0 1 2 92. Yeni tanıdığı insanlardan ve durumlardan çok tedirgin olur. (açıklayınız).....
- 0 1 2 69. Bencildir, paylaşmaz. 0 1 2 93. Kusmaları vardır. (sağlık sorunu olmadığı halde)
- 0 1 2 70. İnsanlara çok az yakınlık, ilgi gösterir. 0 1 2 94. Geceleeri sık sık uyanır.
- 0 1 2 71. Çevresindeki eşyalara/ nesnelere ilgisi azdır. 0 1 2 95. Alıp başını gider.
- 0 1 2 72. İncinmekten canının yanmasından çok az korkar. 0 1 2 96. Çok ilgi ve dikkat ister.
- 0 1 2 73. Çok utangaç ve çekingendir. 0 1 2 97. Mızırdanır, sızlanır.
- 0 1 2 74. Gece ve/ veya gündüz diğer çocuklardan daha az uyur. (açıklayınız).....
- 0 1 2 75. Kakasıyla oynar ve onu etrafa buluşturur. 0 1 2 98. İçine kapanıktır, başkalarıyla kaynaşmaz.
- 0 1 2 99. Her şeyi dert eder.
- 0 1 2 100. Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtmeyen başka sorunları varsa lütfen yazınız.

**Lütfen tüm maddeleri yanıtlayınız.**  
**Sizi kaygılandıran maddelerin altını çiziniz.**

Çocuğunuzun herhangi bir bedenseel hastalığı ya da zihinsel engeli var mı?

Hayır

Evet. Lütfen açıklayınız.

Çocuğunuzun sizi en çok üzen, kaygılandıran özellikleri nelerdir?

Çocuğunuzun en çok beğendiğiniz özellikleri nelerdir?

## EK 1

## ABC KAYIT FORMU

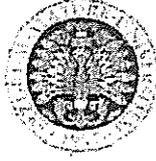
YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan ifadenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız. İfade çocuğu tanımlamıyorsa boş bırakınız.

	Duyusal	İlişki kurma	Beden ve nesne kullanımını	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel uyarlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyükük, renk ya da pozisyon gibi bir özelliğe takılır kahrır)	2				
Sosyal güllümemesi yoktur		2			
Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
Belirli nesnelere bırakmamak için ısrar eder			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusunu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
Kendisine uzatıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
"Evet" veya "ben" sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka gelişimi kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez ("topu kutunun üstüne koy" ya da "topu kutunun içine koy" gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürdresine "irkilme" tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçırır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyarlara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İsteddiği şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		



## YILMAZ IRMAK VE ARK.

Başkalarını ısıarak, vurarak, tekmeleyerek incitir					2
Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz	1				
Başını vurarak, ellerini ısıarak kendine zarar verir			3		
İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez					2
İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez				1	
Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez		4			
Bir çok sese kulaklarını kapatır	4				
Sık sık nesnelere döndürür, çevirir ve çarpar			4		
Tuvalet eğitimine ilişkin sorunları vardır					1
İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da bir günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısı beşi geçmez.					2
Çoğunlukla korkar ya da çok kaygılanır		3			
Gün ışığı karşısında gözlerini kısar, kaşlarını çatır ya da gözlerini kapatır	3				
Yardımsız kendisi giyinemez					1
Sesleri ya da sözcükleri sürekli tekrar eder				3	
Bakışları insanları "delip geçer"		4			
Başkalarının cümlelerini ya da sorularını tekrarlar				4	
Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir					2
Cansız şeylerle oynamaya ve zaman geçirmeyi tercih eder					4
Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar ve/veya tadar.			3		
Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3				
Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer			4		
Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kurar			2		
Gelişimsel gecikme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzı geçmez.				3	
Uzun süreler boşluğa bakar	4				
<b>TOPLAM :</b>					



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK  
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık  
Servisi : İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/13  
Konu : Etik Kurul Kararı

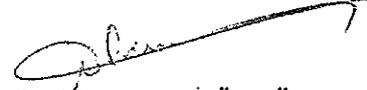
28.05.2012

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
BAŞKANLIĞINA

İlgi: 21.05.2012 tarih ve 169 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 24.05.2012 tarih ve 3 nolu toplantısında, Araştırma Görevlisi Dr.İlknur UCUZ tarafından hazırlanan "D vitamini eksikliğinin mental gelişim, davranış sorunları ve otizm ile ilişkisi" isimli bilimsel tez çalışması protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER  
Etik Kurul Başkanı

Eki :  
1 Adet Etik Kurul Kararı

# ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ

İpek Savayır, Nilhan Sezgin, Nese Erol

## KAYIT FORMU

### ÇOCUKLA İLGİLİ BİLGİLER

İsmin Soyadı : .....

Cinsiyet: K  E

Kres / ana okuluna devam ediyor mu? H  E  Okulun Adı : .....

Kardeşleri :

Yaş	Cinsiyet	Yaş	Cinsiyet
.....	.....	.....	.....

Değerlendirme nedeni (Açıklayınız) : .....

Fiziksel Özur (Belirtiniz)

Var	Yok	Görme	Ortopedik
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Değerlendirme Tarihi : Yıl : ..... Ay : ..... Gün : .....

Doğum Tarihi : .....

Yaşı : .....

### GÖRÜSÜLEN KİŞİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

İsmin Soyadı : .....

Çocuğa Yakınlık Derecesi :

Anne  Yas

Baba  Yas

Anne-Baba

Diğer  (Açıklayınız) : .....

Adresi : .....

Evl. Tel. : .....

Eğitimi (En son bitirdiği okulu)

	A	B	A	B
Okun yazan değıl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ortaokul	<input type="checkbox"/>
Okun yazan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Üniversite	<input type="checkbox"/>
Okulu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Yüksek	<input type="checkbox"/>

Anne Mesleği : .....

Baba Mesleği : .....

Çocukmuamiri Adı : .....

\* Uygulamaya başlamadan önce el kitabını dikkatle okuyunuz.

**Başlama noktası :** Ölçekteki başlama noktası çocuğun takvimi yaşına göre düzenlenir. Testte çocuğun gerçek yaş diliminin hemen öncesindeki yaş diliminden başlanır. Örneğin bebek 7 aylıkta "4 Aylık 5 Ay Sonuna Kadar" başlıkta yaş diliminden başlanır. Eğer burada geçemediği maddeler varsa bir önceki yaş dilimine dönülür (Yukarıdaki örnekte 0-3 ay dilimi). Böylece anne/er çocuklarını başarıyla yaptığı şeylerden söz ederek görüşmeye başlamaya başlanır. Bu çocuk rahatlatır ve daha sonra çocukların yapamadığı şeyleri söylerken daha az rahatsızlık hissetmelerine yardımcı olur.

**Bitirme noktası :** Anne üst üste (birbirini izleyen) 5 soruyu olumsuz cevapladığı zaman görüşme bitirilir.

**Başlama ve Bitirme kuralları tam olarak uygulanmalıdır.**

## ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ

PUANLAMA Evet   
Hayır   
Bilinmiyor

## DOĞUMDAN 3 AY SONUNA KADAR (1, 2, 3 Aylar)

1. Ani ses ya da gürültüden ürktüp sıçrar mı?
2. Konuşulunca sesler (ağlama dışında) çıkarır mı? (Cevap evetse:) Nasıl sesler çıkarır diye sorun ve kaydedin
3. Tanıdık bir sese başını çevirir mi?
4. Kucağa alındığında susar sakinleşir mi?
5. Kasık, meme yaklaşınca daha ağızına dokundurmadan ağızını açar mı?
6. Kucağınızda aldığınızda kafasını dik tutar mı?
7. Bebek sırt üstü yatarken ellerini seyreder mi?
8. Bebek yüzüstü yatarken başını kaldırır mı?
9. Ellerini bazen açık tutar mı?
10. Bebeğinizle konuşup gülmüyorsanız bebeğiniz de size gülmüser mi?
11. Gözleri ile hareket eden şekilleri izler mi?
12. Kucağınızda otururken kafasını çevirip etrafa bakar mı?
13. Bebek biberonunu, anne memesini görünce hareketlenir, elini kolunu sallar mı?

## 4 AYDAN 5 AY SONUNA KADAR (4, 5 Aylar)

14. Bebek sırt üstü yatarken ellerini seyreder mi?
15. Kendi kendine ya da beslenirken ağlama dışında ses çıkarır mı? Cevap evetse "ne sesler çıkarır?" (En az iki farklı ses olması: mmm, sss, ah, uf, da, ma, ga, ka gibi)
16. Siz gıcıklamadan, dokunmadan yüksek sesle güler mi?
17. Azarlandığı zaman yüzünün şekli değişir mi?
18. Püra ya da lapa gibi besinler yer mi?
19. Elindeki oyuncacı, ekmeği ağızına götürür mü?
20. Biraz uzaktaki oyuncaklara eşyalara uzanır mı?
21. Eşyaları eline alıp bakar mı?
22. Bebek çingırağı bir elinden diğer eline geçirir mi?
23. Elinin uzanabileceği yere oyuncak koysanız onu tutar mı?
24. Önüne konan kibrit kutusu büyüklüğünde bir kutuyu eline alır mı? (kibrit kutusu büyüklüğünü elinizle gösteriniz)
25. Bisküvi ve kabuk ekmeğe ile diş etlerini kasır, onları emer mi?
26. Küçük parçalar halindeki yiyecekleri alıp ağızına götürür mü?
27. Annesine, babasına sarılarak sevgisini gösterir mi.

## DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

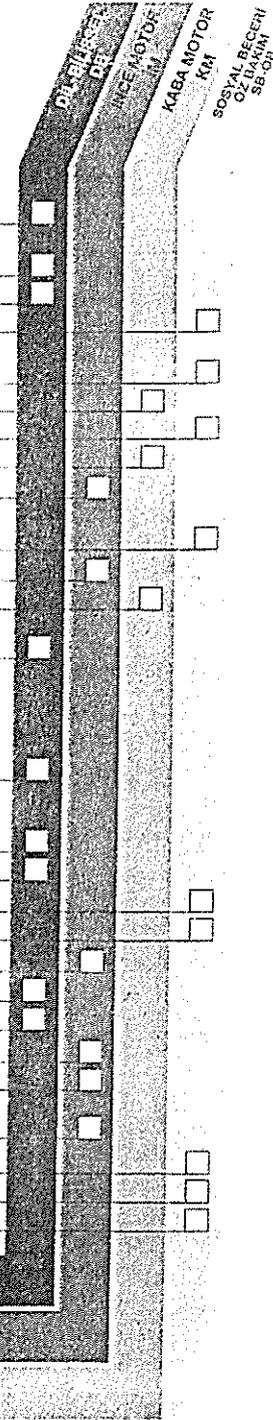
DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI



PUANLAMA Evet   
Hayır   
Bilinmiyor

2.

### 6 AYDAN 7 AY SONUNA KADAR (6, 7 Aylar)

28. Oyuncakları yere atıp düşüşünü seyredir mi?
29. Önüne konan bir keşme sekeri eline almağa çalışır mı?
30. Bardağı iki eliyle tutar mı?
31. Yatarken yastıklara ya da ellerinize tutunup kendini yukarı çekerek oturur mu?
32. Küçük bir parça ekmek ya da baskınlı bir elinden diğer eline geçirir mi?  
(kasık, çingirak gibi uzun sapı olmayan bir şeyi elinden eline geçirmesi gerekir)
33. Eğilerek düşen eşyaları arar mı?
34. Kollarının altından tutunca yürüme hareketleri yapar mı?
35. Başlığını çekip çıkarır mı? (göstererek sorunuz)
36. Sırtüstü yatarken yana döner mi? (elinizi düz duruma yan çevirerek gösteriniz)
37. Sırtüstü yatarken karnının üzerine döner mi? (elinizi düz duruma tersine çevirerek gösteriniz)
38. Elindeki kasiği ses çıkarmak için yere vurur mu?
39. Küçük üzüm tanelerini avuçlayarak eline alır mı?
40. Yemeğini çiğner mi?
41. "Da da, ba-ba, ma-ma, de-de" gibi sesler çıkarır mı?
42. İki elini kullanarak bardağı kaldırır mı?
43. Elindeki oyuncakları yere atarak oyun yapıp sizin almanızdan hoşlanır mı?

### 8 AYDAN 9 AY SONUNA KADAR (8, 9 Aylar)

44. "Atta" dendiğinde kapağı ya da hareketlenir mi?  
(1 puan alması için sözel uyanıcıya tepki vermesi gereklidir)
45. Elindeki iki kutuyu, oyuncacı birbirine vurur mu?
46. Önündeki oyuncacı mendil veya örtü koyarak saklıyorsanız mendili, örtüyü çekerek oyuncacı bulunur mu?
47. Yastıkla desteklemezseniz veya duvara dayanmadan bir süre düşmeden kendi kendine oturur mu?
48. "El çıpar" oyunu oynar mı? (Göstererek sorun)
49. Emekler mi?

### 10 AYDAN 11 AY SONUNA KADAR (10, 11 Aylar)

50. Müzik çalınca sallanır mı?
51. İşaret parmağını kullanarak masa üzerindeki şeyleri yoklar, iter, yuvarlar mı? (işaret parmağınızla gösteriniz)
52. Eşyaya tutunarak sıralar mı? (anlaşılmazsa gösteriniz)
53. Tek eli tutulduğunda adım atar mı?

DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

DİL-BİLİŞSEL  
İNCE MOTOR  
KABA MOTOR  
SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM  
581-03

PUANLAMA Evet  
Hayır  
Bilinmiyor

3

54. Babasını görünce "baba", yemek isteyince "mama", su isteyince "su" gibi kelimeler söyler mi?
55. Bir yere giderken bas bas yapar mı?
56. Tay-tay durur mu, çok kısa da olsa kendi başına ayakta durur mu?
57. Ayaktayken çömelir mi?
58. Bana ver deyince elindeki oyuncuğu size uzatır mı?
59. "Hayır" "cis", denince durur mu?

### 12 AYDAN 13 AY SONUNA KADAR (12, 13 Aylar)

60. Kollarını uzatarak elbisesinin giydirilmesine yardımcı olur mu?
61. İstedığı bir esyayı eliyle gösterir mi?
62. Bir şeyi isteyip istemediğini belli eder mi? İlevet ise ne yaptığını sorunuz.
63. Yardımsız bir kaç adım atar mı?
64. Yardımsız yürür mü?
65. Sepet, kova, file içine birşeyler koyarak taşır mı?
66. "Bana ayakkabımı göster" dersiniz gösterir mi.
67. Tek tek kelimelerle konuşur mu? Örnek vermesini isteyiniz.
68. Bazı işleri kendi başına yapmakta ısrar eder mi?
69. Ayaktayken topa ayağı ile vurur mu?
70. "Kaşığı kapat" gibi söylenen basit işleri yapar mı?

### 14 AYDAN 15 AY SONUNA KADAR (14, 15 Aylar)

71. Evdeki bazı esyaların yerlerini bilir mi? Örneğin bardağın mutfakta olduğunu bilir mi?
72. Bebek sever mi? Boboğine dayak atar mı? Kendinden ufak bir bebeği sever mi?
73. Sandalyeye, sedire çıkar mı?
74. Arkasından oyuncak çekerek yürür mü?
75. Koşar mı?
76. Ayakkabı ve çorabını çıkarır mı?

### 16 AYDAN 17 AY SONUNA KADAR (16, 17 Aylar)

77. Misafirlere oyuncuğunu gösterir mi?
78. Geri geri yürür mü?

DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DİL-BİLİŞSEL

İNGİLİZCE

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

İNGİLİZCE  
KABA MOTOR  
SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM  
SİL-ÖZ

41

79. Kasıkla yemek yer mi? (Yemek yerken kaşığı bir taraftan kullanması yeterli mi)
80. Saksı söyler ya da maddeleri mi?
81. 2 ya da 3 kelimeyi de keş söyler mi? (Ezgiye yazma köşmeleri, yazmaz)
82. Televizyonda gördüğü bazı şeyleri tutar mı? (Kedi araba gibi)
83. "Topunu (topuğunu) kaldır, bardağı (gözü) getir" dediğinde söyleneni yapar mı?
84. Sekerin ya da sakirin kağıdını açar mı?

**18 AYDAN 23 AY SONUNA KADAR**  
(18, 19, 20, 21, 22, 23 Aylar)

85. Kıymet kurusu büyüklüğünde iki kutuyu üst üste koyup kule yapar mı?
86. Ağız ıslandığında size haber verir mi?
87. Kavanozların, şişelerin kapaklarını açıp kapanır mı?
88. Kaşığı açar mı?
89. Uzak ov işlerini yapar mı? (Örneğin: "Bardakçı mutfağa koyar mı? Birkasını kaldırır mı?)
90. Müziğe uygun olarak ellerini çırpar mı? (Tempo tutar mı?)
91. Bir elini öbür eline tercih eder mi?
92. İki kelimeyi cümleler kurar mı? ("Baba geldi", "Elma var" gibi, örnekler veriniz)
93. Kendi kendine kaşık çatal kullanarak yemek yer mi? (Yemeğini doğunu, çatal ya da kaşıkla yemeyi durdurduğunda puan veririz)
94. Tehlikelerden kendini korur mu? (Sıcak saba, kırık cam, bıçak, ateş gibi)
95. Arkadaşının ismini bilir mi? (İsmi yazınız)
96. İsteklerini basit cümlelerle ifade eder mi?
97. Bir kutuyu alıp sanki anlamımsı gibi yorular mı? ya da bir sopa parçasını ağız yerine koyar mı?
98. Ellerini yıkamaı bilir mi?
99. "Önce mutfağa git, tabağı al bana getir" gibi üç isteği birden yerine getirir mi?
100. Diğer çocuklarla (evcilik) oynar mı?
101. Kendi başına merdivenden inip çıkar mı? (Elevatörleri inip çıktığı gibi) göstererek sorun

**DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

\_\_\_\_\_

**24 AYDAN 29 AY SONUNA KADAR**  
(24, 25, 26, 27, 28, 29 Aylar)

103. Bir el, ağız, gözünü, aydını, burnunu gösterir mi ve  
her biri için farklı deyimler söyleyebilir mi? (Göstererek sorun)
104. Resimlere ya da TV'ye bakarken tanıdığı nesnelere  
söyler mi?
105. Elindegi nesnelere şu sorulara mı?
106. "Bak! sorulara "evet, hayır" diyerek cevap verir mi?
107. "Soyunuyor mu?" "Kaba nerede?" "İnce nerede?" gibi  
sorulara cevap verir mi?
108. "Kaba nerede?" diye sorulunca, "İnce nerede?" diye  
cevap verir mi?
109. "İnce nerede?" diye sorulunca, "Kaba nerede?" diye  
cevap verir mi?

**30 AYDAN 35 AY SONUNA KADAR**  
(30, 31, 32, 33, 34, 35. Aylar)

110. Doğruyu anlar mı, ayarlar mı?
111. Diğer çocukları kız ya da erkek olarak tanıyabilir mi?
112. "Kahraman" gibi söyleyebilir mi?
113. "Hangisi büyük?" deyince uzuna büyük olanı gösterir mi?  
(Göstererek sorun)
114. Sevdiği, terim ettiği arkadaşları var mı?
115. 2, 3 gün önceki olayları hatırlayıp anlatır mı? "Ben,  
çalıştırdım" gibi.
116. "Benim ne diye sorulunca ismini söyler mi?"
117. "Bunun ne yapıyor" veya "bunu göster" gibi  
sorulara mı?
118. "Bunun ne yapıyor" veya "bunu göster" gibi  
sorulara mı?
119. "Bunun ne yapıyor" veya "bunu göster" gibi  
sorulara mı?

**36 AYDAN 47 AY SONUNA KADAR**  
(36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47. Aylar)

120. Şu bir şeyi söyler mi?
121. Bir diğeri söyler mi?
122. "Hangi uzun" diye sorulunca, uzun olanı gösterir mi.  
(Göstererek sorun)

**DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER**

.....

.....

.....

.....

.....

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI



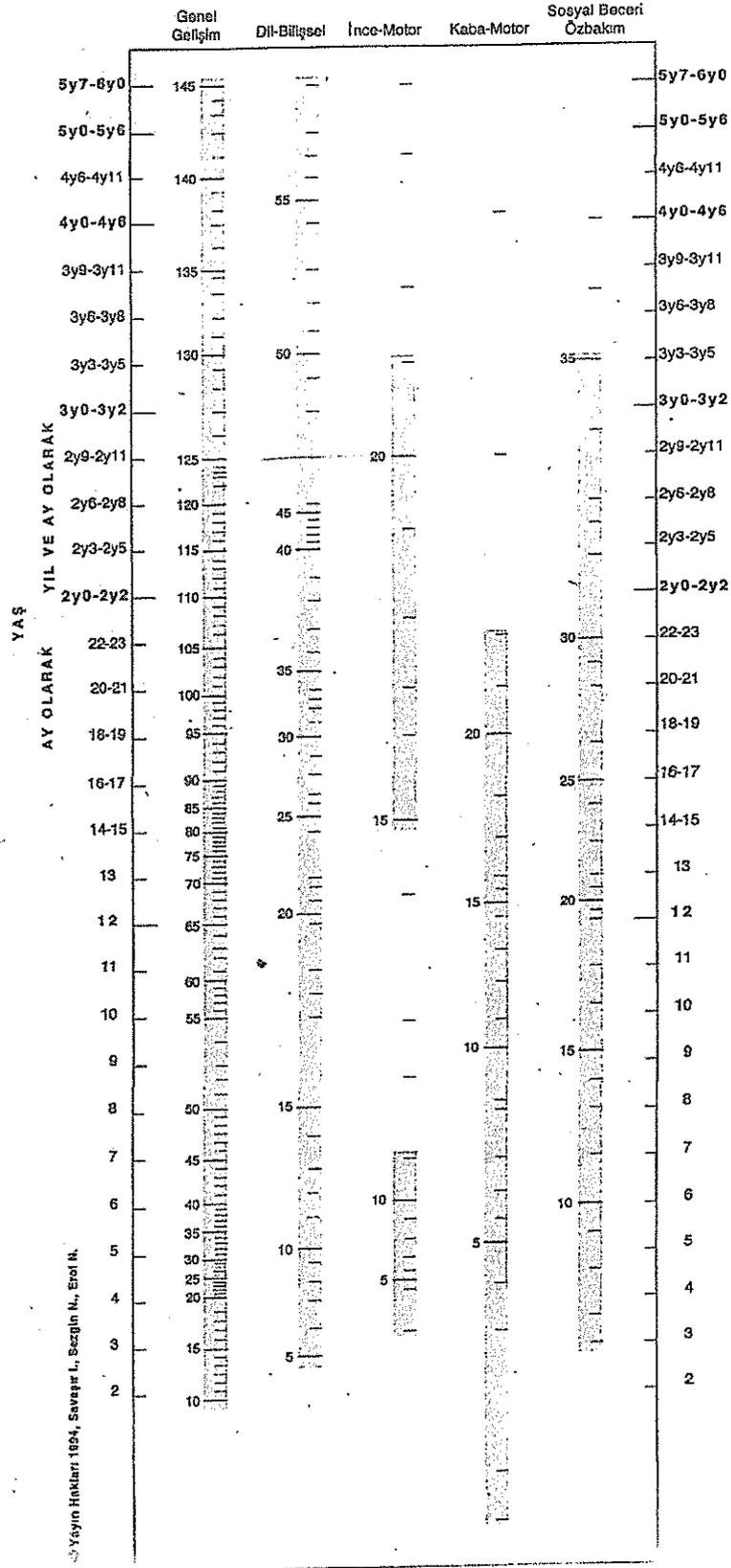






ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ  
GENEL GELİŞİM VE ALT TESTLER HAM PUAN PROFİLİ

Savaşır I., Sezgin N., Erol N.



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

“D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN MENTAL GELİŞİM, DAVRANIŞ SORUNLARI VE  
OTİZM İLE İLİŞKİSİ ”

Dr. İlknur İBİLİ UCUZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 18.02.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 16.01.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 16.01.2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüseyin TAN

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN

Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN  
Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı Hastalıkları  
Anabilim Dalı Başkanı

OCAK-2014

ERZURUM