

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU (OSB) OLAN HASTALARDA
ANTI-PURKİNJE HÜCRE ANTİKORLARIN
MYELOPEROKSİDAZ ve DNA HASARI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fethiye KILIÇASLAN

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN

ŞANLIURFA

2018

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

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU (OSB) OLAN HASTALARDA
ANTI-PURKİNJE HÜCRE ANTİKORLARIN
MYELOPEROKSİDAZ ve DNA HASARI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fethiye KILIÇASLAN

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörü tarafından 26.05.2017 tarih ve 17115 protokol numarasıyla desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2018

(Tezin Kabul ve Onay Belgesi)
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Fethiye (ABUZETOĞLU) KILIÇASLAN'ın “Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Olan Hastalarda Anti-Purkinje Hücre Antikorlarının Myeloperoksidaz ve DNA Hasarı ile İlişkisi” başlıklı tezi 25./07/2018 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Dr. Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba YÜKSEL
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Üye
Doç. Dr. Cem GÖKÇEN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekali
26./07/2018

DEKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları çalışma ortamıyla eğitimime katkıda bulunan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi başhekim ve yöneticilerine,

Hem uzmanlık eğitimim hem de tez çalışmam sırasında, bilgisinden ve deneyiminden çok fazla yararlandığım, anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hamza Ayaydın'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştan, her türlü kolaylığı ve anlayışı gösteren, ilgisini ve desteğini esirgemeyen birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, değerli hocam Doç. Dr. Hasan Kandemir'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına ulaştığım Doç. Dr. Mustafa Çalık ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Asoğlu'na,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından ve sabrından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hakim Çelik'e,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım çocuk ve ergen psikiyatri, psikiyatri kliniklerindeki asistan, psikolog, hemşire arkadaşlarıma,

Kısa süreli olsa da birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Bakırköy Mazhar Osman Ruh Sinir Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Birimindeki Değerli uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte her zaman olduğu gibi desteği, fedakarlığı, sevgisi ve büyük sabrı ile beni motive eden ve hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Nihat Kılıçaslan'a,

Hayatıma kattığı mutluluk ve enerji için biricik oğlum Ahmet'e, son olarak desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, içten teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Fethiye KILIÇASLAN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	7
2.1.3.1. Genetik Faktörler	8
2.1.3.2. Nöroanatomik ve Nörogörüntüleme Bulguları	8
2.1.3.3. Fonksiyonel Değişimler	9
2.1.3.4. Perinatal ve Çevresel Faktörler	9
2.1.3.5. Diğer Tıbbi Durumlar ile Birliktelik	10
2.1.3.6. Epigenetik Faktörler	11
2.1.3.7. Ailesel Etmenler	11
2.1.3.8. İmmunolojik Faktörler	11
2.1.3.9. Biyokimyasal Faktörler	12
2.1.4. Klinik Görünüm	15
2.1.5. Klinik Değerlendirme	18
2.1.6. Ayırıcı Tanı	19
2.1.6.1. Dil Bozuklukları	19
2.1.6.2. Zihinsel Engellilik (ZE)	19
2.1.6.3. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu	19
2.1.6.4. Görme ve İşitme Engelliler	20
2.1.6.5. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni	20
2.1.6.6. Selektif Mutizm	20
2.1.6.7. Landau-Kleffner Sendromu	20

2.1.6.8. Uykuda Elektriksel Status Epileptikus (ESES)	21
2.1.7. Komorbidite	21
2.1.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	22
2.1.7.2. Anksiyete Bozuklukları	22
2.1.7.3. Depresif Bozukluk	22
2.1.7.4. Bipolar Bozukluk	23
2.1.7.5. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)	23
2.1.7.6. Travma Sonrası Stres Bozukluğu	24
2.1.8. Tedavi	24
2.1.9. Prognoz	25
2.2. Serebellum ve Otizm	25
2.3. İmmun Sistem Bozukluğu ve Otizm	27
2.3.1. Antinöronal antikorlar ve Otizm	29
2.3.2. Paraneoplastik Antinöronal Antikorlar ve Otizm	32
2.4. Myeloperoksidaz (MPO) ve Otizm	38
2.5. Oksidatif Stres	40
2.5.1. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	41
2.5.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	42
2.5.3. Oksidatif Stres ile DNA'da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları	42
2.5.4. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin	43
2.5.5. Otizm ve Oksidatif Stres	44
2.5.5.1. Otizmde Antioksidan Enzimlerdeki Değişiklikler	45
2.5.5.2. Otizmde Anormal Demir ve Bakır Metabolizması	45
2.5.5.3. Otizmde Homosistein ve Metiyonin Metabolizmasında Dengesizlik	45
2.5.5.4. Otizmde Artmış Nitrik Oksit (NO)	45
2.5.5.5. Otizmde Artmış Ksantin Oksidaz (XO)	46
2.5.5.6. Otizmde Mitokondri Disfonksiyonu ve Anormal Enerji Metabolizması	46
2.5.5.7. Otizmde Genetik Duyarlılık	46
2.5.6. Otizmde Oksidatif DNA Hasarı	47
3. YÖNTEM VE GEREÇ	48
3.1. Araştırmanın Örnekleme	48
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme/Edilmeme Ölçütleri	48
3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler	49

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	49
3.3.2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	49
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması	50
3.5. İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	58
4.1. Olgu ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması	58
4.2. Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri İle İlgili Bulgular	64
4.3. Olguların ÇODÖ Puanları İle Laboratuvar Parametreleri Arasında Korelasyon	77
5. TARTIŞMA	78
5.1. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması	78
5.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	81
5.2.1. Olgu ve Kontrol Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin Değerlerinin Karşılaştırılması	81
5.2.2. Olgu ve Kontrol Grubunun MPO Değerlerinin Karşılaştırılması	84
5.2.3. Olgu ve Kontrol Grubunun 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması	85
5.3. Olgu Grubunun Kendi İçinde Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	86
5.4. Olgu Grubunun ÇODÖ Puanının Laboratuvar Parametreleri İle İlişkisi	88
6. SONUÇ	90
KAYNAKLAR	93
7. EKLER	123

Tablo-1: DSM-5'e göre tanı ölçütleri	5
Tablo-2: Paraneoplastik Antikorlarla İlişkili Tümörler ve Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar	32
Tablo-3: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların Cinsiyet Özellikleri	58
Tablo-4: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların ve Ebeveynlerinin Yaşları, Sahip Oldukları Kardeş Sayıları, Çocukların Kaçıncı Çocuk Oldukları ve Beden Kitle İndexlerine Göre Karşılaştırılması (min: minimum, max: maksimum)	59
Tablo-5: Olgu ve Kontrol Grubunun İçinde Bulunduğu Yaş Aralığı Açısından Karşılaştırılması	60
Tablo-6: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların Anne Eğitim Durumu Yönünden Karşılaştırılması	60
Tablo-7: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların Baba Eğitim Durumu Yönünden Karşılaştırılması	61
Tablo-8: Olgu ve Kontrol Grubunun Anne-Babaları Arasındaki Akrabalık Durumu	61
Tablo-9: Konuşmayan Olgularla En Az İki Kelimelik Cümle Kuran Olguların Otizm Şiddeti Açısından Karşılaştırılması	62
Tablo-10: Grupların Anti-Ri Pozitifliğine Göre Dağılımı	64
Tablo-11: Çalışmaya Alınan Olguların Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması	65
Tablo-12: 3-5 Yaş Aralığındaki OSB Tanılı Olguların Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması	66
Tablo-13: 6-12 Yaş Aralığındaki OSB Tanılı Olguların Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması	66
Tablo-14: 3-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olguların 3-12 Yaş Aralığındaki Erkek Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması	67
Tablo-15: 3-12 Yaş Aralığındaki Kız Olguların 3-12 Yaş Aralığındaki Kız Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması	68
Tablo-16: 3-5 Yaş Aralığındaki Erkek Olguların 3-5 Yaş Aralığındaki Erkek Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından	

Karşılaştırılması	69
Tablo-17: 6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olguların 6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması	69
Tablo-18: 3-5 Yaş Aralığındaki Olguların 6-12 Yaş Aralığındaki Olgularla Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO, 8-OHdG Değerleri ve ÇODÖ Puanları Açısından Karşılaştırılması	70
Tablo-19: 3-12 yaş Aralığındaki Kız Olguların 6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olgularla Anti-Yo, anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO, 8-OHdG Değerleri ve ÇODÖ Puanları Açısından Karşılaştırılması	71
Tablo-20: 3-12 Yaş Aralığında Konuşmayan Olgularla Sağlıklı Kontrolün Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, 8-OHdG ve MPO Değerlerinin Karşılaştırılması	72
Tablo-21: 3-12 Yaş Aralığında En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olgularla Sağlıklı Kontrolün Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması	73
Tablo-22: Konuşması Olmayan ve En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olgu Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması	74
Tablo-23: 6-12 Yaş Aralığındaki Konuşmayan ve En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olguların Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması	75
Tablo-24: Gebelik Sürecinde Annesi Sigara İçen ve Sigara İçmeyen Olgu Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması	76
Tablo-25: Anne ve Babası Akraba Olan ve Akraba Olmayan Olgu Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması	77

KISALTMALAR

3-NT	: 3-Nitrotyrozin
5-HIAA	: 5-Hidroksi-İndolasetik Asit
8-OHdG	: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine
8-oxodG	: 8-Hydroxydeoxyguanosine
AB	: Asperger Bozukluğu
ABA	: Uygulamalı Davranış Analizi
AMPAR	: A-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropionik Asit Reseptörü
ANNA	: Anti-Nörönel Nükleer Antikor
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BTA YGB	: Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk
CAT	: Katalaz
CCL2	: C-C motif ligandı 2
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
Cl	: Klor İyonu
ÇODÖ	: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV-TR	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Yeniden Gözden geçirilmiş Baskısı
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
EEG	: Elektroensefalografi
ESES	: Uykuda Elektriksel Status Epileptikus
FRA	: Folat Reseptör Antikorları
GABA	: γ -Amino Bütirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
Gİ	: Gastrointestinal
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutation-S-Transferazlar
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HOCl	: Hipoklorik Asit

HÜBAK	: Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü
HVA	: Homovalinik Asit
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
LEMS	: Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu
LGI1	: Lösin Açısından Zengin Glioma İnaktive Protein 1
MAO-A	: Monoamino Oksidaz A
MBP	: Myelin Basic Protein
mGluR5	: Metabotropik Glutamat Reseptörü
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MPO	: Myeloperoksidaz
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAFP	: Nöron Akson Filament Protein
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NK	: Doğal Katil
NMDAR	: N-metil-D-Aspartat Reseptörü
NO	: Nitrik Oksit
OD	: Optik Yoğunluk
OH	: Hidroksil Radikali
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
ONOO⁻	: Sitotoksik Peroksinitrit Anyonları
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PCA	: Purkinje Hücresi Sitoplazmik Antikoru
ROO	: Peroksil Radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
SCLC	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPS	: Stiff-Person Syndrome
SSGİ	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGFβ1	: Transforming growth factor beta 1
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

VGCC	: Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
VGKC	: Voltaj Kapılı Potasyum Kanalı
VPA	: Valproik Asit
XO	: Ksantin Oksidaz
YFO	: Yüksek Fonksiyonlu Otizm
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
ZE	: Zihinsel Engellilik



ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Olan Hastalarda Anti-Purkinje Hücre Antikorlarının Myeloperoksidaz ve DNA Hasarı ile İlişkisi

Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Otizm spektrum bozuklukları (OSB), belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, sosyal-iletişimsel alanda yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur. Patogenezinde genetik faktörler ön planda olmakla beraber, nörolojik, çevresel ve immünojenetik faktörler gibi birçok faktör ilişkili olmasına rağmen, OSB'nin etiyolojisi iyi anlaşılmamıştır ve patogenez halen bilinmemektedir. Otizmin patogenezinde immün sistem anormalliklerinin olduğu, beyine karşı bazı spesifik antikorların tespit edildiği, antioksidan sistemin yetersiz çalıştığı, oksidatif stres sonucu DNA hasarının meydana geldiği bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada OSB olan hastalarda etyopatogenezin daha iyi aydınlatılması amacıyla anti-Purkinje hücre antikorlarına ve bu antikorların oksidatif stresin bir belirteci olan myeloperoksidaz (MPO) ve DNA hasarı ile aralarındaki ilişkiye bakmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre otizm spektrum bozukluğu tanısı alan, kronik fiziksel bir rahatsızlığı bulunmayan, herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan, 3-12 yaşları arasındaki ardışık 35 çocuk alınmıştır. Kontrol grubu olarak da herhangi bir fiziksel ve psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, gelişimi normal olan 3-12 yaşları arasındaki sağlıklı 33 çocuk alınmıştır. Psikiyatrik değerlendirme için sosyodemografik form ve otizmin şiddetini ölçmek için Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) kullanılmıştır. Çalışmaya alınan toplam 68 çocuğun kanında anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin antikorları, MPO ve 8-OHdG değerlerine bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 35 olgunun %62,9'u erkek, %37,1'i kızdı. Olgu ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Olguların yaşlarının median (min-max) değerleri 6(3-11) ve kontrollerin yaşlarının

median (min-max) değerleri 7(3-12) olarak bulunmuştur ($p=0,146$). Olguların %25,7'sinde anti-Ri antikoru pozitifliği bulunurken, kontrol grubunda anti-Ri antikoru pozitifliği bulunmamıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Olgu grubunda anti-Hu ve 8-OHdG değeri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$), ($p=0,001$). Anti-Amfifizin değeri olgu grubunda yüksek bulunmuş ancak kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,275$). MPO değeri küçük yaşı grubundaki otizm hastalarında, büyük yaşı grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Anti-Amfifizin değeri konuşması olmayan otizmlili grupta, en az 2 kelimelik cümle kuran otizmlili gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,031$).

Sonuç: Araştırmamızın sonuçları OSB olan çocukların serebellumlarına karşı bazı antikorumların oluştuğunu ve oksidatif stres sonucu DNA hasarının meydana geldiğini göstermektedir. Ancak bu durumun hastalığın etiolojisinde altta yatan etmenlerden mi olduğu yoksa otizmin patofizyolojik mekanizmalarının bir sonucu mu olduğu konusunu netleştirmek için daha geniş hasta ve kontrol grubunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otizm, Anti-Purkinje Hücre Antikorumları, Myeloperoksidaz, 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine, DNA Hasarı

ABSTRACT

The Relationship Between Anti-Purkinje Cell Antibodies and Myeloperoxidase and DNA Damage In Patients With Autism Spectrum Disorder

Fethiye KILIÇASLAN, Md

Specialty Thesis, Department of Child and Adolescent Psychiatry

Introduction and objective: Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders with symptom onset at early childhood, which is characterized by social-communicative failure and limited, repetitive behaviors and fields of interests. Although genetic factors stand front in pathogenesis and ASD is associated to many factors including neurological, environmental and immunological factors, its etiology hasn't been fully elucidated and pathogenesis is unclear. Many studies have shown immune system abnormalities play role in the ASD pathogenesis with detection of some specific antibodies against brain and that there is antioxidant system failure, resulting in DNA damage as a result of oxidative stress. In this study, we aimed to investigate anti-Purkinje cell antibodies and relationship between these antibodies and DNA damage and myeloperoxidase (MPO), a marker of oxidative stress.

Method: The study included 35 consecutive children (aged 3-12 years) without chronic physical disorder or psychotropic agent use who were diagnosed as ASD based on DSM-V criteria at Child and Adolescent Psychiatry Department of Harran University, Medicine School. In addition, 33 healthy children (aged 3-12 years) without psychical or psychiatric disorder who had normal development were included as controls. Sociodemographic data sheet and Childhood Autism Rating Scale (CARS) were used for psychiatric assessment. Anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri and anti- amphiphysin antibodies and MPO and 8-OHdG values were studied in 68 children included.

Results: Of 35 patients included, 62,9% were boys while 37,1% were girls. No significant difference was found in sociodemographic characteristics between patient and control groups ($p>0,05$). Median age (min-max) was 6 (3-11) years in the patient group and 7 (3-12) years in the control group ($p=0,146$). Positive anti-Ri antibody was found in 25,7% of the cases whereas no anti-Ri positivity was detected in controls, indicating significant difference ($p=0,001$). The anti-Hu antibody and 8-OHdG values were found to be significantly higher in the patient group

($p < 0,001$ and $p = 0,001$). The anti- amphiphysin value was found to be higher in the patient group but the difference didn't reach statistical significance ($p = 0,275$). The MPO value was found to be significantly higher in younger ASD patients when compared to older patients ($p = 0,003$). The anti- amphiphysin value was found to be significantly higher in ASD patients who does not speak than those who speaks with phrases consisting of at least 2 words ($p = 0,031$).

Conclusion: Our results show that there is antibody formation against cerebellum and DNA damage due to oxidative stress in children with ASD. However, further large-scale studies including patient and control groups are needed to clarify whether these findings are among underlying causes in the etiology of disease or result of pathophysiological mechanisms related to autism.

Keywords: Autism, Anti-Purkinje Cell Antibodies, Myeloperoxidase, 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine, DNA Damage

1. GİRİŞ

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), belirtileri erken çocukluk çağında başlayan nörogelişimsel bir bozukluktur. Sosyal–iletişimsel alanda yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyretmektedir (1). ABD'de yapılan geniş çaplı anketlere dayanarak, Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezi (CDC) OSB prevalansının 1/68 oranında görüldüğünü bildirmektedir. Tüm ırk, etnik ve sosyoekonomik gruplarda görülebilmektedir. Erkeklerde kızlara oranla 5 kat daha fazla görülmektedir. Patogenezinde genetik faktörler ön planda olmakla beraber, nörolojik, çevresel ve immünolojik faktörler gibi birçok faktör ilişkili olmasına rağmen, OSB'nin etiyojisi iyi anlaşılmamıştır ve patogenez halen bilinmemektedir (2).

Yapılan çalışmalar OSB patogenezinde immün sistem anormallikleri ve otoimmün süreçlerin de rol oynadığını söylüyor. Otizmlilerde çocuklarda beyine spesifik otoantikorlar gösterilmiştir. Aynı zamanda otizmlilerde çocukların ailelerinde otoimmün hastalık prevalansının daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir (3-5).

Çoğu otizmlilerde birey, hem ince hem de kaba motor becerilerinde işlev bozukluğu göstermektedir. Otizmde bu bilgi ile tutarlı olarak anormal beyin bölgelerinden biri olarak serebellum ve bununla ilişkili alanlar gösterilmektedir. Otizmlilerde bireylerin postmortem beyinlerinin incelendiği çalışmalarda, başlıca posterolateral neoserebellar korteks ve serebellar hemisferlerin archiserebellar korteks komşuluğundaki purkinje hücrelerinin sayılarında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (6-11).

Otizmlilerde hastalarda beyine karşı çeşitli antikorlar bulunmuştur, bunlar serotonin reseptörleri, nöron akson filament protein, miyelin bazik protein, serebellar nevrofilamentler, sinir büyüme faktörü ve alfa-2-adrenerjik bağlanma yerlerine karşı gelişen otoantikorlardır (12-17). Paraneoplastik antinöronal antikorlar özellikle tümörlerle ilişkili olmasına rağmen(en sık küçük hücreli akciğer, meme ve ovaryan tümörler), sebebi bilinmeyen nörolojik sendromu olan hastalarda ve bazen de sağlıklı bireylerde tespit edilmiştir (18). Paraneoplastik antinöronal antikorların çeşitli hedefleri bulunmaktadır. Hem nükleer hem de sitoplazmik protein antijenlerini hedeflerler, anti-Yo, anti-Hu gibi, ya da intrasellüler sinaptik proteinleri hedeflerler, anti-Amfifizin gibi (19). Yapılan çalışmalarda antinöronal antikorların nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (21, 22). Bu bozukluklar kanserli ya da

kansersiz çocuk ya da genç erişkinlerde görülebilmektedir (19). Otizmlı çocukların annelerinde anti-purkinje hücre antikörlerinin bakıldığı bir çalışmada kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur (22). Myeloperoksidaz (MPO), patojenlere karşı savunmada reaktif oksijen türlerini salarken hipoklorikasit üreten, nötrofil granülositlerinde en çok bulunan lizozomal bir enzimdir (23). MPO hem inflamatuvar hem de oksidatif stres belirleyicisidir (24, 25) ve depresyon, bipolar bozukluk, multipl skleroz gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (26-28). Oksidatif reaksiyonları katalizleyen bu enzim son zamanlarda OSB olan çocuklarda araştırılmaya başlanmış ve yüksek düzeylerine rastlanmıştır (29).

Oksidatif stresin; lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller üzerinde değişiklikler oluşturarak, hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir. DNA hasarı ya tütün dumanı ya da UV radyasyonu gibi ekzojen DNA zararlı ajanlara maruz kalmaktan, ya solunum zincirinden kaynaklanan oksidatif stres gibi endojen kaynaklardan ya da genomlarımızda sık sık bulunan normal DNA hasarının onarım seviyelerindeki azalmadan kaynaklanabilmektedir. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), reaktif oksijen türevlerinin (ROT) DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir. Son zamanlarda, birçok bulgu OSB'nin gelişiminde oksidatif stres ve sonrasındaki DNA hasarının sebep olduğunu göstermiştir (30, 31).

Artmış oksidatif stres ve oksidatif DNA hasar seviyeleri OSB olan hastalarda ve bu bozuklukla ilgili hayvan modellerinde bildirilmiştir (32-34). Ayrıca OSB olan hastaların ölüm sonrası beyinlerinde mitokondriyal solunum zincirinde rol alan protein düzeylerinde değişiklik, solunum zincirinde azalmış aktivite, antioksidan düzeylerinde azalma ve ayrıca oksidatif DNA hasarı gösterilmiştir (35).

Biz bu çalışmada otizm spektrum bozukluğunda daha önce bakılmamış olan anti-Purkinje hücre antikörleri ile bir oksidatif stres göstergesi olan myeloperoksidaz düzeyleri ve DNA hasarı arasındaki ilişkiyi ve otizm şiddeti ile bu parametlerin ilişkisini inceleyemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), belirtileri erken çocukluk çağında başlayan nörogelişimsel bir bozukluktur. Sosyal–iletişimsel alanda yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyretmektedir (1). OSB terimi otizm, atipik otizm ve Asperger sendromunu içeren bir kategori olarak yıllardır kullanılmasına rağmen resmi sınıflama sistemlerinde bu tanımın yer alması Mayıs 2013’de Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-5’ten sonra olmuştur. Bu tarihten itibaren resmi sınıflama sistemlerinde atipik otizm ve Asperger Sendromu tanımları da ayrı kategoriler olarak kullanılmamaya başlanmıştır (36).

Otizm bozukluğunun ilk tanımlaması 1943 yılında Leo Kanner tarafından yapılmıştır. Kanner “Duygusal temasta otistik bozulmalar” isimli makalesinde çarpıcı davranışsal benzerlikleri olan 11 çocuktan bahsetmiştir. Bu bozukluğu “Duygusal Bağın Otistik Bozukluğu” (Autistic Disturbance of the Affective Contact) olarak adlandırmıştır. Bu olgu grubunda, insanlarla ilişki kurmada güçlük, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar ve değişime direnç gibi özellikleri tanımlamıştır (37). Kanner'in tanımladığı birçok özellik günümüzde güncelliğini korurken; bozukluğun zihinsel engellilik ile ilişkili olmadığı, diğer hastalıklarla birlikte görülmediği, uygunsuz bakım verme sonucu gelişebileceği gibi bazı savları geçerliliğini yitirmiştir (38), (39). Kanner’dan sonra Hans Asperger, Kanner’ın tanımladığı sendroma benzer davranışları olan bir grup çocukla ilgili makalesini yayınlamıştır. Bu makalede sosyal etkileşim bozukluğu gösteren, ancak normal zekâya sahip olgular tanımlanmıştır (40). Bu hastalık daha sonra DSM-IV’te Asperger Bozukluğu olarak tanımlanmıştır (41).

Asperger Bozukluğu sosyal etkileşimde zorluklar (tek yönlü sosyal ilişki, empati yoksunluğu, arkadaşlık geliştirmede zorluklar, monoton konuşma) ve sınırlı, stereotipik ilgiye etkinliklerle tanımlanan otizm spektrum bozukluklarından biridir (42). Dar kapsamlı bir konuyla yoğun ilgilenme, tek yönlü laf kalabalığı, sınırlı prozodi, tonlama ve motor sakarlık bu durumda

tipik olarak rastlanır ancak tanı için gerekli değildir (43). AB diğer OSB'lerden bilişsel gelişim, dil ve öz bakım becerilerinde klinik anlamda önemli olan gecikme olmaması ile ayrılmaktadır.

İlk resmi tanı sınıflama sistemleri olan DSM-I ve DSM-II'de otizm çocukluk psikozları kapsamında ele alınmıştır ve bu başlıkta yer alan hastalıklar için yalnızca “Çocukluk Şizofrenisi” terimi kullanılmıştır. 1970'lerden sonra bu durumun şizofreniden farklı bir kategori olduğu ortaya konulmuştur. Otizm Kanner'in tanımlamasına benzer şekilde ilk olarak 1980'de DSM-III (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı) sınıflama sisteminde yaygın gelişimsel bozukluklar başlığı altında “infantil otizm” olarak yer almıştır. Bu sınıflama sisteminde tanı için gerekli 6 kriterin (2'si sosyal yetersizlik ile ilgili, 2'si dille ilgili, biri başlangıç yaşı ve biri de psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulguların olmamasıyla) gerektiği belirtilmiştir. Tanı için şart olan klinik tablonun 30 aydan önce başlamasının olduğu vurgulanmıştır. DSM-III-R' de üç alt alana (sosyal ilişkide bozukluk, iletişim alanında bozukluk, kısıtlı aktivite örüntüsü) ait 16 belirtiden 8' inin bulunması halinde tanı konabileceği belirtilmiştir. DSM-III-R'de yer alan kriterlerde başlangıç yaşı sınırı belirtilmemiştir (44).

1994 yılında yayınlanan DSM-IV-TR'de “otistik bozukluk” yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) grubunda yer alan beş bozukluktan biri olarak belirlenmiş ve 3 gelişimsel alandaki (sosyal gelişim, iletişim becerileri, sembolik ve imgesel oyun) en az birer bozukluğu ve semptomların 3 yaşından önce başlamasını benimsenmiştir. DSM-IV'de ayrıca YGB kategorisinin alt kategorileri olarak Asperger Bozukluğu, Rett Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan YGB (atipik otizm) tanımlanmıştır. Otistik Bozukluk ICD-10'da (Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması) YGB başlığı altında sınıflanmış ve DSM-IV-TR' dekine benzer şekilde tanımlanmıştır (45). Mayıs 2013'te yayınlanan DSM-V ile OSB tanı kriterlerinde değişikliklere gidilmiştir. DSM-V' deki değişikliklerin temel sebebi; OSB tanısı konulurken meydana gelen tutarsızlıkları azaltmak ve OSB'nin teşhisi konusundaki güvenilirliği arttırmaktır.

DSM-V'te yapılan değişiklikler:

1- 2013 yılından yayınlanan DSM-V ile birlikte yaygın gelişimsel bozukluklar terimi kaldırılmış ve yerine otizm spektrum bozukluğu terimi kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca Rett

bozukluğu gruptan çıkarılmıştır. Diğer üç kategori (Otistik bozukluk, Asperger Bozukluğu ve BTA YGB) aynı çatı altında Otizm Spektrum Bozukluğu olarak isimlendirilmiştir.

2- Otizmin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu vurgulanmıştır.

3- DSM-IV-TR'nin tanı kriterlerindeki 3 alandan, ayrı ikisi olan, toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşim alanları DSM-V'te birleştirilerek tek bir alanda toplanmıştır. Böylece DSM-IV-TR'deki üç alan DSM-V ile birlikte ikiye indirilmiştir.

4- Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler alanından eşyaların parçaları ile uğraşma kriteri çıkarılmış, bunun yerine duyuşal girdilere karşı çok yüksek ya da düşük düzeyde tepki gösterme ya da çevrenin duyuşal yanlarına olağandışı bir ilgi gösterme kriteri getirilmiştir.

5- 3 yaşından önce başlama kriteri, erken çocukluk döneminde başlama olarak değiştirilmiştir.

6- İşlevsellikte bozulma kriteri eklenmiştir.

7- Rett sendromu ve çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu dışlanmalı kriteri yerine zeka geriliği dışlanmalı kriteri getirilmiştir.

Aşağıda tablo 1'de DSM-5'e göre tanı ölçütleri verilmiştir.

Tablo-1: DSM-5'e göre tanı ölçütleri

A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin bulunması
1) Toplumsal-duyuşal karşılık vermede yetersizliğin olması (Olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmaktaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler örnek olarak gösterilebilir).
2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizliğin olması (Zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili, veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı).
3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmede ve anlamakta güçlük olması. Örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.
Şu Anki Şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenmektedir.

<p>B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an ve geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinliklerin olması.</p>
<p>1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşmanın olması (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkritik cümleler).</p>
<p>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).</p>
<p>3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (Yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).</p>
<p>4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyuşal boyutuna aşırı ilgi olması (Acıya/sıcağa karşı aşırı duyarsızlık, belirli ses ve dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma).</p>
<p>Şu Anki Şiddeti: şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenmektedir.</p>
<p>C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinden itibaren vardır (Toplumsal beklentiler sınırları aşındırmaya dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir).</p>
<p>D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.</p>
<p>E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile açıklanamamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla birarada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekmektedir.</p>
<p>Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatic) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir.</p>
<p>- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,</p>
<p>- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,</p>
<p>- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,</p>
<p>- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,</p>
<p>- Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.</p>

2.1.2. Epidemiyoloji

Otizm ilk tanımlandığı dönemlerde nadir görülen bir durum olarak düşünölmekteydi. İlk epidemiyolojik çalışmalarda otizmin toplum prevalansının yaklaşık 10000’de 4 olduğu bildirilmiştir (46). 1966-1998 yılları arasında 23 prevalans çalışmasının verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada OSB prevalansı 14,3/10.000 bulunmuştur (47). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise hem Amerika’da hem de Avrupa’da OSB için oldukça yüksek oranlar bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nin “Hastalık Kontrol Önleme Merkezi” (Center for Disease Control) 2006 yılında otizm prevalansını 1/150 olarak bildirmiştir. 2014 yılında CDC’nin geniş veri tabanlı verilerine göre Amerika’da tüm ırk, etnik grup ve sosyoekonomik gruplar arasında OSB’ nin 1/68 oranında göröldüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda CDC verileri Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika’ da OSB prevalansının %1 civarında olduğunu öne süren birçok çalışmaya ait verileri de sunmuştur (48). Güney Kore’ de okullarda otizm spektrum bozukluğunu tarayan güncel bir çalışmada 7-12 yaş arası 55 bin çocuğun değerlendirilmesi sonucunda, OSB prevalansı %2,64 olarak saptanmıştır (49). Prevalans oranındaki artışları değerlendiren çalışmalar, sıklıkla bunun tanı kriterlerindeki değişimler, hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olma, az gelişmiş bölgelerde sağlık hizmetine daha çok ulaşılması ile açıklamışlardır (50).

Cinsiyet açısından bakıldığında, OSB’nin erkeklerde kızlara oranla 5 kat daha fazla göröldüğü bildirilmektedir (51). Hastalığın erkeklerde daha sık görölüyor olmasının nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Olasılıklardan biri beyin incinebilirliği açısından erkeklerde eşiğin daha düşük olması ve bu nedenle bozukluğun erkeklerde daha sık izleniyor olmasıdır. Beyin incinmesi şiddetlendiğinde kızların da bu bozulmadan kendilerini kurtaramadığı öne sürölmüştür. Zihinsel engellilik (ZE) ile birlikteliği göz önüne alındığında ise zeka seviyesi düştükçe kız oranının arttığı (E/K: 2/1), klinik görünüm açısından bakıldığında belirtilerin kızlarda genellikle daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (52).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Otizmin etyolojisinde rol oynayan faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Kanner başlangıçta otizmi psikojenik bir bozukluk olarak ele almış, sosyal ve afektif bozukluk olarak tanımlamıştır. Bunun yanı sıra otizmin kalıtsal bir bozukluk olduğunu belirtmiştir. 1960’lı yılların son dönemlerinde otizmin biyolojik temeli daha fazla kabul görmeye başlamış, tıbbi bir

hastalık veya obstetrik sorunlardan kaynaklanan beyin hasarı sonucu geliştiği düşünülmüştür. Ancak son 20 yıldır otizmin etyolojisinde, en büyük rolün spesifik genetik faktörler olduğu, bunun yanı sıra karmaşık biyolojik ve psikolojik işlevlerin de etkili olduğu görüşü önem kazanmaya başlamıştır (53).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

OSB gelişiminde önemli bir faktör genetik yatkınlıktır. OSB'nin genetik araştırmalarında son yıllarda ciddi bir artış olduğu görülmektedir. Bu alanda pek çok ikiz, aile, kromozomal anormallikler ve moleküler genetik çalışmaları yapılmıştır. İkizlerde yapılan çalışmalar, OSB'nin genetik bileşenleri olabileceği teorisini desteklemektedir. İkiz çalışmalarında konkordans oranı monozigot ikizlerde %36-91 arasında iken, dizigot ikizler arasında bu oran %5 olarak bulunmuştur (54).

2008 yılında, ortak soyağacı olan ebeveynlerin ailelerinde yapılan bir çalışmada nöronal aktivitenin etkilediği genlerin ekspresyonunda kusurlu ayarlamaların görünüşte farklı otizm mutasyonlarının ortak bir mekanizması olabileceği saptanmıştır (55). Otizmlili çocukların %20-25'inde genetik nedenler belirlenebilmektedir. Otizm vakalarının küçük bir kısmında özel teratojenik maruziyet suçlanmaktadır. Geriye kalan %75-80'lik kısmında ise neden bilinmemektedir. Otizmin bilinen genetik nedenleri arasında sitogenetik olarak gözlenebilen kromozom anomalileri (~%5), kopya sayısı değişiklikleri (örn, submikroskobik delesyonlar ve duplikasyonlar) (%10-20) ve nörolojik bulguları OSB ile ilişkili olan tek gen hastalıkları (~%5) yer almaktadır (52, 56, 57). 2q13-q21 kromozomunda lokalize ve serebellumun gelişiminde rol alan Homeobox geni EN2 üzerinde yapılan çalışmada otizm ve kontrol grubu arasında bu gen üzerindeki bir polimorfik bölge açısından belirgin fark bulunmuştur. Bu çalışma otizmde son zamanlarda serebellar anormalliklere ilişkin olan nöropatolojik bilgilerin ışığı altında daha da anlamlı hale gelmektedir. Fakat aynı genin otizm bozukluğundaki rolünü göstermeyen çalışmalar da bulunmaktadır (58).

2.1.3.2. Nöroanatomik ve Nörogörüntüleme Bulguları

Otizm ile ilgili günümüze kadar çok sayıda beyin görüntüleme çalışması yapılmıştır. Son zamanlarda otizmlili ve normal çocuklarla karşılaştırmalı olarak yapılan beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında beyin volümünün daha fazla olduğu saptanmıştır. Beyin

korteksi, hipokampus, amigdala, mamiller cisimcik, mediyal septal çekirdek ve anterior singulatta gelişimsel anormallikler bildirilmiştir (59, 60). Burada gösterilen bölgeler çoğunlukla limbik sisteme ait yapılardır. Limbik sistem, özellikle amigdala, sosyal ve duygusal işlevlerle ilişkili nöronal sistemin merkezidir. Yapılan bir çalışmaya göre OSB’de megalensefali bildirilmiştir ve beynin aşırı büyümesinin 3 yaş altında olduğu, daha sonra bu aşırı büyümenin durduğu saptanmıştır ve otizmde beyin büyümesi en sık frontal lob, temporal lob ve amigdalayı etkilemektedir (61).

Çoğu otizmlili birey, hem ince hem de kaba motor becerilerinde işlev bozukluğu göstermektedir. Otizmde bu bilgi ile tutarlı olarak anormal beyin bölgelerinden biri olarak serebellum ve bununla ilişkili alanlar gösterilmektedir. Otizmlili bireylerin postmortem beyinlerinin incelendiği çalışmalarda, başlıca posterolateral neoserebellar korteks ve serebellar hemisferlerin archiserebellar korteks komşuluğundaki purkinje hücrelerinin sayılarında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (6, 9, 11).

2.1.3.3. Fonksiyonel Değişimler

OSB’de fonksiyonel MRI çalışmalarında yüzü algılama sırasında, temporal lobun ventral yüzündeki fuziform girus bölgesinde aktivasyonda azalma olduğu gösterilmiştir, bu bulgunun da sosyal alandaki bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sosyal ve duygusal yargı ile ilgili görevler sırasında amigdalada aktivasyon azalması bildirilmiştir (62, 63). Bir çalışmada otizme spesifik olmamakla birlikte, olguların %10-83’ünde elektroensefalografi (EEG) anormallikleri gösterilmiş ve en sık görülen anormallikler yaygın ya da fokal diken veya yavaş ve paroksizmal diken ve dalga aktivitesi olarak bildirilmiştir (60). OSB tanılı çocuklarda, sağlıklı gelişen çocuklara göre epilepsi riski % 5-38 arasında daha fazla bulunmuştur (64-66). OSB ve epilepsinin birlikte görüldüğü hastalarda zeka geriliği ve mortalite riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur (67-69).

2.1.3.4. Perinatal ve Çevresel Faktörler

Gebelik ve doğuma ait bazı problemlerin (ileri anne yaşı>35, gebelikte kanama, travma, ilaç (talidomit, valproat) kullanımı, viral enfeksiyon, kısa gebelik süresi (önceki düşük ve 20 hafta öncesinde görülen düşük tehdidi), düşük doğum tartısı, postmatürite, anormal geliş şekilleri,

mekonyum aspirasyonu) ile yeni doğan döneminde görülebilen bazı sorunların (düşük apgar skoru, ağlamada gecikme, apne, solunumsal distres sendromu, hiperbilirubinemi) otizm belirtileri olan çocuklarda daha sık olduğu belirtilmiştir (53). Genetik yapıdaki değişimlere ve de novo spontan mutasyonlara bağlı artmış ebeveyn yaşı (hem annede hem de babada) ile otizmi bir çocuğa sahip olma arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Annenin 30 yaş üzerindeki her 5 yılının OSB riskini % 7, babanın 30 yaş üzerindeki her 5 yılının ise OSB riskini %3.6 arttırdığı saptanmıştır (70). Başka bir çalışmada ise sadece baba yaşının ileri olmasının OSB riskini arttırdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, baba yaşının 40 yaş üstü olması ve geçen her 10 yılın riski 2-3 kat arttırdığı belirtilmiştir (71). Başka bir risk faktörü ailenin kaçınıcı çocuğu olmak ile ilgilidir. İlk çocuk olarak doğmak ve daha geniş ailelerde ise 3. ve sonraki çocuk olarak doğmanın otizm riskini arttırdığı belirlenmiştir. İlk çocukta OSB tanısı varsa doğacak bir sonraki çocukta OSB gelişme riski % 2-8 olarak bulunmuştur (72). Diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hipotiroidi gibi maternal metabolik hastalıklar da OSB riskini arttırmaktadır (73). Çocuğun gestasyonel dönemde ileri düzeyde androjene maruz kalması, maternal valproat ve talidomid kullanımı da OSB riskini arttıran diğer etmenlerdendir (73). Diğer yandan, konsepsiyondan önceki 3 ay vitamin ve besin takviyeleri almak ve gebeliğin 1. ayında folik asit kullanmak, OSB'den koruyucu faktörler olarak düşünülmektedir (74). Çocukluk çağı aşılarının erken ve regresif-başlangıçlı otizmin farkına varıldığı dönemlerde uygulanmasından dolayı ilgi odağı olmuştur. Ancak çoklu çalışmalar ve bilimsel kanıtlar aşılama ve otizm arasında herhangi bir ilişkiyi desteklememiştir (75,76). Otizmin etyolojisinde başka birçok çevresel faktörün (Nikel, Kadmiyum, Vinil klorid, Trikloroetilen, Civa gibi) suçlu olabileceği iddia edilmiştir ancak bunlar ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (77). D Vitamini eksikliği ve artmış otizm riski ilişkisi ile ilgili veriler de bulunmaktadır (78).

2.1.3.5. Diğer Tıbbi Durumlar ile Birliktelik

OSB'nin bazı biyolojik ve nörolojik bozukluklarla çok daha sık bir arada bulunduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında Tüberoskleroz, Frajil X, Konjenital Rubella, Down Sendromu daha sık olmakla birlikte Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, Williams sendromu, Sotos sendromu, Duchene müsküler distrofi, Cowden Sendromu, Moebius sendromu, nörokütan hastalıklar (nörofibromatozis, Cornelia de Lange, İto'nun hipomelanozu), lipidozlar ve diğer dejeneratif hastalıklar (infantil nöronal seroid lipofusinoz) metabolik hastalıkların (fenilketonüri, konjenital hipotiroidizm) da otizme ilişkisi olduğu gösterilmiştir (60, 79, 80, 81).

2.1.3.6. Epigenetik Faktörler

Çevresel etkenler ve genetik yapı arasındaki köprü olarak anlaşılmaya çalışılan epigenetik mekanizmalar da otizm spektrum bozukluklarında en çok dikkati çeken konulardan biridir. Epigenetik, DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtılabilen, gen fonksiyonundaki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, otizmin nörotransmisyon devrelerinde, metilasyonda bozukluk ve de novo kopya sayısı değişikliklerin artmasıyla ortaya çıktığını göstermekte, çevresel faktörlerin de epigenetik modifikasyonlar ile hastalık etiopatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (82).

2.1.3.7. Ailesel Etmenler

Aile çalışmaları, yine otizmin ailevi yatkınlığını, özellikle geniş fenotip kavramını desteklemektedir. OSB olan çocukların anne babalarının diğer anne babalara göre ruhsal ve davranışsal bir takım farklılıklar gösterdikleri saptanmıştır. Bu anne babaların çoğunlukla obsesif kişilik özelliklerine sahip, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi yüksek, çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan, donuk bir ruhsal yapıya sahip kişiler oldukları, özellikle babalarının şizoid kişilik özellikleri taşıdıklarını belirten çalışmalar bulunmaktadır, bu çalışmalar genellikle geniş otizm fenotipine odaklanmaktadır (83). Ancak takip eden pek çok çalışmada bu özelliklerin OSB etiolojisini açıklamadığı görülmüştür (39).

2.1.3.8. İmmunolojik Faktörler

Otizimde immün sistem anormallikleri uzun yıllardır araştırılmaktadır. OSB tanılı çocuklarda T hücrelerinin aracılık ettiği immünitede eksiklikler ve T lenfositlerin mitojenlere olan proliferatif cevabında düşüklük bildirilmiştir. Ayrıca OSB'li grupta total lenfosit, total T hücresi, total CD4+ sayılarının önemli derecede düşük; buna karşın Th CD4+, B hücresi ve NK hücresi sayılarının normal sınırlar içinde olduğunu gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (42, 53, 60). Serum immunoglobulin izotip ve alt gruplarında oran değişimleri yine otizimli çocuklarda bildirilmiştir. Otizimli çocuklarda yapılan bir çalışmada IgG altgruplarında düşük düzeyler saptanmıştır. Otizimli çocukların yaklaşık %30-40'ında düşük serum IgA düzeyleri ve %5'inde IgA eksikliği saptanmıştır. Yine yapılan bir çalışmada otizimli çocukların %55-70'inde myelin basic protein (MBP) ve nöron aksonfilament protein (NAFP) otoantikor düzeyleri yüksek

bulunmuştur. Ayrıca serotonin reseptörü, α -2 adrenerjik reseptör bağlanma yerine, serebellar nörofilamentlere, kaudat nukleusa, beyin endotelial hücrelerine ve sinir büyüme faktörüne (NGF) karşı otoantikolar saptanmıştır (84).

Literatürde otizmlı çocuklarda serum antinöronal antikoların sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek pozitiflikleri gösterilmiştir (3). Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi, L-glutamik asitin bir inhibitör nörotransmitter olan γ -amino bütirik aside (GABA) dönüştürülmesinde bir katalizördür ve otizm ile GAD antikoları arasındaki ilişki daha önce literatürde gösterilmiştir. Gebelik boyunca anne kanındaki anti-GAD antikolarının fetal purkinje hücre kaybıyla ilişkili olduğu ve otizmin gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (85). Gangliosidler sinir iletimi ve bellek oluşumunda büyük rol oynamaktadır ve GM1 gangliosidoz en bol miktarda bulunandır (86). Araştırmalar beyin omurilik sıvısındaki gangliosidlerin ve kanda gangliosidlere karşı oluşan antikoların miktarında artış göstermiştir (87, 88). Serebellumda purkinje hücrelerinin seçici kaybı (histopatolojik muayene ile belirlendiği gibi); ve serebellar lobüllerin atrofisi (in vivo görüntüleme ile belirlendiği gibi) otizmlı kişilerde sıklıkla görülen nörolojik anormalliklerdendir (89). Farklı otizmlı bireylerde purkinje hücrelerinin toplam kaybı çeşitli lobüllerde farklı olmakla beraber % 35 ila % 95 arasında değişmektedir. Serebellum iyi bilinen motor fonksiyonlarına ek olarak dikkat, algılama, dil ve çalışma belleği de dahil olmak üzere motor olmayan bilişsel süreçlerle de ilişkili olduğundan, purkinje hücrelerinin kaybı ve serebellar atrofi otizmde disfonksiyonel davranışlara katkıda bulunan beyin sistemlerinde yetersiz veya kontrolsüz sinyallere neden olabilmektedir (90, 91).

Otoimmün hastalıkların otizmlı çocukların aile üyelerinde sık görüldüğü bildirilmektedir. Birinci derece akrabalar özellikle de anneler en fazla etkilenen aile bireyleridir. Yapılan çalışmalarda annesinde otoimmün hastalık bulunan çocukların otizm geliştirme riski açısından en yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir. Otizmlı çocukların annelerinde yapılan bir çalışmada anti-purkinje hücre antikolarına bakılmış ve kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur (22).

2.1.3.9. Biyokimyasal Faktörler

Otizmdeki davranış ve bilişsel özellikler ile nörotransmitterlerin ilişkisine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bugüne kadar elde edilen veriler artmış serotonin, epinefrin, nörepinefrin

ve opioid düzeylerini gösterirken azalmış oksitosin seviyelerine işaret etmiştir. Literatürde OSB olan vakaların 1/3'ünde periferik kanda serotonin artışı gösterilmiştir ve serotonin sisteminde bozulmanın nöronlarının olgunlaşmasında bozulmaya neden olabileceği düşünülmüştür (59). Serumdaki bulguların aksine otizmlilerde çocukların beyin omurilik sıvısı (BOS) serotoninin düzeyinde anormallikler gözlenmemiştir. Ancak yapılan PET çalışmalarında frontal korteks, talamus ve serebellumda serotoninin sentezinde asimetri bulunmuştur (92). Ayrıca seçici serotoninin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) stereotipik davranışları azalttığı ve sosyal etkileşimi arttırdığı bildirilmektedir (60). Otizmde dopamin metabolizmasında da bozukluk olduğu bildirilmektedir. Bazı otizmlilerde çocuklarda dopaminin başlıca metaboliti olan homovalinik asit (HVA)'in BOS artışının içe çekilme ve stereotipilerdeki artışla birlikte olduğu bildirilmiştir (93). Bu durum, dopamin düzeyini arttıran ilaçların otizmlilerde davranışsal sorunları arttırdığına ilişkin genel gözlem ile uyumludur (60). Ayrıca BOS'daki 5-hidroksi-indolasetik asit (5-HIAA; serotoninin metaboliti) düzeyinin HVA düzeyine oranının artmasıyla belirti şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir (53).

OSB'de çalışılmış olan başka grup nörotransmitter de endojen opioidlerdir. Opioid sistem anormallikleri bir grup otizmlilerde bildirilmiştir. Birçok çalışmada plazma beta endorfin düzeyleri düşük olarak belirlense de son zamanlarda yapılan çalışmalarda artmış plazma ve BOS seviyeleri bildirilmiştir. Özellikle kendine zarar verici davranışları ve ağrıya duyarsızlığı olan OSB tanılı bireylerde yüksek düzeylerde saptanmıştır. Opioid antagonisti olan naltrekson ile tedavi sonucu bazı otizmlilerde çocukların kendine zarar verici davranışları, hiperaktiviteleri ve dikkat sorunları düzelmiştir. Bu grupta opioid sistem anormalliğinin olduğu düşünülmüştür (94, 95).

Noradrenerjik sistemin de OSB'de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Otizmlilerde çocuklarda yapılan çalışmalarda normal kontrollerle karşılaştırıldığında kan noradrenalin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Otizm bozukluğu olan kişilerde noradrenerjik sistemin aşırı uyarılmasını gösteren belirtiler arasında birçok otizmlilerde kardiyovasküler anormalliklerin, kalp atım hızının fazla ve kan basıncının yüksek olması gösterilebilir. Noradrenerjik sistemin aşırı aktivitesinin beyin sapında aşırı uyarılmışlık hali meydana getirdiği ve bundan dolayı bu çocuklarda tekrarlayıcı duyuşsal, motor görünümünün, ekolalinin ve garip sosyal ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte otizm bozukluğunda noradrenerjik ve adrenerjik sistemleri araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (60).

Otizimli çocuklarda normal çocuklara göre daha düşük plazma oksitosin düzeylerinin olduğu bulunmuştur. Özellikle memelilerle yapılan çalışmalarda oksitosin ve vazopressinin birçok sosyal davranış, ilişki ve ebeveyn davranışı, sosyal farkındalık ve agresyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Normal çocukların plazma oksitosin düzeylerinin yaşla beraber arttığı ancak bu artışın otizimli çocuklarda gözlenmediği gösterilmiştir (96).

Elektronların bir molekülden diğerine transferini içeren indirgenme ve yükseltgenme tepkimeleri birlikte redoks olarak bilinmektedir. İndirgenmiş bileşikler yükseltgenmiş bileşiklere oranla elektronca daha zengin olduğu için genel olarak elektronlar indirgenmiş bileşiklerden daha yükseltgenmiş bileşiklere aktarılır. Otizm etyolojisinde redoks dengesizliği bilinen bir hipotezdir (30). Oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengesizlik reaktif oksijen türlerinin birikimine neden olur. Normalde reaktif oksijen türleri süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon (GSH; gama glutamil-sistein-glisin) reduktaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından kaldırılır. Reaktif oksijen türlerinin birikimi DNA, RNA, protein, lipid ve karbonhidrat gruplarında hücre disfonksiyonuyla sonuçlanan fonksiyonel değişikliklere ve kimyasal modifikasyonlara neden olur. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), ROT'un DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir. Son zamanlarda, birçok bulgu OSB'nin gelişiminde oksidatif stres ve sonrasında DNA hasarının sebep olduğunu göstermiştir (32-34). Otizm tanılı çocukların serebellumlarında oksidatif protein hasarının bir belirteci olan 3-Nitrotyrozin (3-NT) ve oksidatif DNA hasarının bir belirteci olan 8-OHdG düzeylerinde artış gösterilmiştir (33, 97). Başka bir çalışmada otizm tanılı olgularda, kontrollerle karşılaştırıldığında serebellum ve temporal kortekste lipid hidroperoksitlerde belirgin bir artış izlenmiştir (98).

Ayrıca otizimli çocuklarla yapılan bazı çalışmalarda eritrosit glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve mitokondriyal ve hücresele glutatyonda azalmalar bulunmuştur (99, 100). Glutatyonun öncüllerinden sisteinin sentezinde kullanılan S-adenozil-L-homosistein ve S-adenozil-L metiyoninin plazma düzeylerinin de düşük olduğu gösterilmiştir (99).

Yakın zamanda ülkemizde yapılan çalışmalarda lipid peroksidasyonunun kontrollere göre otizimli çocuklarda daha fazla görüldüğü ve lipid peroksidasyonunun oksidatif stresi doğruladığı gösterilmiştir. Zoroğlu ve arkadaşları otizimli çocuklarda antioksidan enzim değişikliklerini ve artmış oksidatif stresin otizmin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Aynı

zamanda otizmlilerin plazma nitrat ve nitrit seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (101). Söğüt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otizmlilerde kontrollere göre antioksidan enzim aktivitesi, lipid peroksidasyon ürünleri ve Nitrik Oksit (NO) seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. OSB tanısı alan çocuklar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında süperoksit dismutaz (SOD) düzeyinde iki grup arasında anlamlı fark yokken NO ve total nitrat düzeyleri OSB tanılı hasta grubunda yüksek bulunmuştur (102). Otizmlilerle yapılan başka bir çalışmada serum nitrit ve adrenomedullin seviyelerinin otizmlilerde çocuklarda arttığı, total nitrit seviyelerinin santral sinir sistemindeki (SSS) NO aktivitesinin bir göstergesi olabileceği ve adrenomedullinin otizmin patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (103). Son zamanlarda glutamat sistemlerinin OSB ile ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Ancak kesin neden-sonuç ilişkisi saptanamamıştır. Myeloperoksidaz (MPO) hem inflamatuvar hem de oksidatif stresin belirleyicisi olan, patojenlere karşı savunmada reaktif oksijen türlerini salarken hipoklorikasit üreten, nötrofil granülositlerinde en çok bulunan lizozomal bir enzimdir. MPO'nun gastrointestinal hastalığı olan otizmlilerde düşük serum düzeyleri saptanmıştır (104).

2.1.4. Klinik Görünüm

Genel olarak temel klinik özellikler; sosyal-duygusal alanda kısıtlılık ve sapmalar, sözel ve sözel olmayan becerilerde kısıtlılık ve sapmalar ve tekrarlayıcı, törensel hareketler ve davranışlardır. Otizmlilerde genellikle belirtiler hayatın ilk ya da ikinci yılında ortaya çıkmaktadır. Dil gelişiminde gecikme, sosyal ilgisizlik veya çevreye karşı alışılmadık aşırı duyarlılığı içeren başlangıç belirtileri bulunmaktadır. Temel belirtiler bütün yaş dilimlerinde aynı olmayıp, belirtilerin ortaya çıkış biçimi ve hayatı etkileme boyutu değişmektedir.

Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

0-1 Yaş Arası: Bu döneme ait belirtiler çoğunlukla ailelerin retrospektif değerlendirilmesi, video analizleri ve prospektif vaka takiplerinden elde edilmiştir. Bu yaş grubunda, göz temasının az olması, gülümseme ve seslenmeye yanıtın kısıtlı olması, kucağa alınca mutlu olmamaları ve motor taklitin gelişmemesi ile sağlıklı yaşlılarından ayrılırlar (105). Bu çocuklar yalnız kalmaktan mutlu olurlar ve yabancı kaygıları yoktur. Dil becerileri açısından bu yaş diliminde normal çocuklarda 6 aylıkken beklenen agulama, 9 aylıkken beklenen hecelemler yok ya da seyrek olmaktadır. Ayrıca bazı OSB'li bebekler erken gelişim evrelerinde

durgun olarak tanımlanırken bir yaşına doğru stres karşısında aşırı tepki gösterme şeklinde bazı anormallikler gösterebilmektedirler (36).

1-2 Yaş Arası: OSB tanılı çocukların önemli bir kısmında belirtiler 13-14 aylıkken görülmeye başlamaktadır. OSB tanılı çocukların %2-%47 arasında baştan itibaren belirtilerin olmadığı, 1-2 yaş arasında gerileme görüldüğü bildirilmektedir. Bu yaşta klinik özellikler; göz kontaktı yetersizliği ve görsel takipte atipiklik, motor taklitte yetersizlik, sosyal gülümsemenin olmayışı, oyuncakla uygun oynamama, etkileşime girmekte yetersizlik, olumlu duygu paylaşımında kısıtlılık, hem algılayıcı hem ifade edici dilde yetersizlik ve tekrarlayıcı hareketlerdir (106).

2-3 Yaş Arası: Klinik çalışmalar 2-3 yaş döneminde otizm belirtilerinin sıklıkla sosyal etkileşim ve iletişim alanlarında belirgin olduğunu ve bunlara motor gelişim ve sözel olmayan bilişsel gelişimi de içeren genel bir gelişim geriliğinin eşlik ettiğini göstermektedir. Sosyal alanda en sık saptanan belirtiler göz temasının yetersizliği, sosyal oyunlara ve karşılıklı sosyal etkileşime azalmış ilgi düzeyi, ebeveynlerinin duygu durumunu düzenlemek için daha az referans alma ve yalnız kalmaya eğilimli olmak olarak bildirilmiştir (36). Sözel ve motor taklit ve sembolik oyunlar oynama çocuğun genel gelişimsel düzeyi göz önüne alındığında yetersizdir. Çocuğun konuşmaya yanıt verme düzeyi ve ismine bakması yetersizdir. Ses çıkarma nadirdir. Sıklıkla alıcı ve ifade edici dil becerilerinde gerilik görülmektedir. Sterotipik ve tekrarlayıcı davranışlar çoğu olguda 4 yaşlarında belirginleşse de, bazı çocuklarda yaşamın ikinci yılında klinik eşiği aşar ve anlaşılır bir düzeye ulaşır (107).

Okul Öncesi Dönem (4-5 Yaş Arası): Bu yaş grubunda, çocuğun yaşlılarından farklı olduğu kolaylıkla anlaşılacaktır. Bu yaştaki otizimli çocuklar iletişimde jest ve mimiklerini kısıtlı olarak kullanırlar ve genelde akranlarıyla iletişim sürdürmede sıkıntılar yaşarlar. Genel olarak ailelerini tanımyormuş gibi görünebilirler ve onlarla fiziksel temasa girmekten kaçınabilirler. Karşı tarafın ne hissettiğini ya da karmaşık duyguları tanımlama becerileri pek fazla gelişmemiştir. Dil gelişimi ve iletişim sorunları OSB tanılı bireylerin sorunlarının merkezi haline gelmektedir. Dil becerilerinin geliştiği vakalarda ise stereotipik ve yineleyici dil kullanımı, ani ve geç ekolali, idiosinkratik dil, şahıs zamirlerini karıştırma, normal prozodinin kaybı, bozulmuş semantik gelişim, sosyal etkileşim için dilin kullanımında sorunları içeren tarzda dil kullanımı normalden farklı olmaktadır (108). Konuşamayan grupta ise anlamsız sesler çıkarma bazen neolojizm

görülebilmektedir. Yine bu dönemde sallanma, kendi ekseninde dönme, parmak ucunda yürüme, garip el hareketleri, kanat çırpma gibi motor stereotipiler sık görülmektedir. Ayrıca törensel davranışlar örneğin oyuncak dizme, oyuncakların belli parçaları ile oynama söz konusu olmaktadır. Garip ilgi alanları olabilmektedir; otobüs güzergahları, mandallar, haritalar, telefon numaraları, tabelalar, tarihler gibi. Günlük işleri hep aynı şekilde yapma, aynı yoldan eve gitme, aynı yemeği yeme gibi aynıcılıkta ısrarcılık ve değişimlere gösterdikleri direnç, ışıklı, renkli, parlak cansız nesnelere aşırı duyarlılık, alışılmadık nesnelere bağlanma, dokunma, koklama ve tatmaya duyarlılık gibi davranışlar sergileyebilmektedirler. Taklide dayalı oyun oynamada zorlanırlar, sosyal oyunlar zamanında gerçekleşmez. Oyun oynayabilenlerde ise karşılıklı oyun sıklıkla gelişmez ya da amaca yönelik değildirler.

Okul Çağı: Bu dönemde de önceki dönemlerde görülen temel belirtiler devam etmekte, bazen eğitim ve gelişimin katkısı ile belirtilerin bir kısmında hafiflemeler ve gelişmeler görülmektedir. Bu dönemde daha fazla sosyal beceri gerekmektedir. OSB tanılı çocuklar bu yaşlarda sosyal beceriler ve ilgiler açısından birbirlerinden farklılık göstermektedir. Wing ve Atwood bu çocukları okul çağında üç gruba ayırmıştır (109) ;

a) Soğuk-Mesafeli Grup; klasik otizmlilerdir, kendisi sosyal ilişki başlatmaz, zamanının çoğunu tekrarlayıcı davranışlarla geçirir, sosyal ilişkiye yanıtızsızdır. Bazen sağır gibi davranırlar, engellendikleri zaman öfkelenirler.

b) Pasif Grup; başkalarının yaklaşımına izin verir ancak uygun yanıt veremez. Birinci gruba göre daha iyi işlevleri vardır.

c) Aktif Ancak Tuhaf Grup; bu grup iyi işlevli otizmliler veya Asperger bozukluğu tanısı alanlardır. Başkaları ile iletişim başlatabilirler, ancak ilişki biçimleri tuhaftır. Sık sık tekrarlayıcı sorular sorarlar ve uygunsuz dokunmaları vardır (110).

Ergenlik Dönemi: Ergenlik döneminde bazı olgularda olumlu gelişmeler, bazı olgularda da bozulmalar söz konusudur. Normal IQ'lu grupta sosyal ilişkilerde motivasyon artışı ve daha fazla insan ihtiyacının duyulması söz konusudur ve bu durum muhtemel hormonal değişimlerle ilgili bulunmuştur (111). Kızlarda sıklıkla kendi cinsine özgü bazı istek ve ilgilerde artış olduğu gözlenmiştir. Motor stereotiplerde azalma görülebilmektedir. Adaptif işlevler, sosyal beceri,

özbakım becerileri, iletişim becerileri zekâ düzeyi normal olan ergenlerden daha geridir. Bu yaş diliminde normal zekâyâ sahip OSB tanılı bireyler, gruba ait olamama ve akran tacizi sebebi ile sıklıkla depresyon geçirmektedirler. Asperger tanılı ergenlerin %42'sinin intihar düşüncesi veya girişimi tespit edilmiştir (112). Başka bir çalışmada 11 yaş üstü yüksek fonksiyonlu otizm (YFO) ve AS'ların %40'ında intihar düşünce veya girişimi tesbit edilmiştir (113). Bu yaş grubundaki davranışsal sorunlar özellikle değişime direnç, öfke nöbetleri, kendini ve başkalarını yaralama ve uygunsuz cinsel davranışlar olmaktadır. Bu davranışlar özellikle uzun boylu, ağır kilolu ergenlerde daha çok sorun oluşturmaktadır.

Erişkin Dönem: Erişkin dönemde otizmin temel belirtileri çoğunlukta devam etmektedir. Zihinsel engelliliğin eşlik ettiği OSB tanılı olgularda yetişkinlikte ağır agresivite, uyku problemleri, takıntılar, tıbbi sorunlar ve epilepsi sık görülmektedir. Normal IQ'lu OSB tanılı bireylerde, yetişkin çağları birbirinden farklılık göstermektedir. İyi ve normal zekaya sahip OSB tanılı bireyler OSB tanısı olmayan aynı zekadaki bireylerden sosyal, iletişimsel ve baş etme becerilerinde daha geri durumda olmaktadır. Normal IQ'lu grupta en olumlu veriler Farley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görülmektedir. Bu çalışmada, bu grubun % 44'ünün lise mezunu, % 39'unun yüksek okul-üniversite mezunu, % 27'sinin tam zamanlı, % 27'sinin de yarı zamanlı işi olduğu, % 7'sinin evlendiği, % 5'inin sonradan boşandığını, % 33'ünün flört ilişkisi olduğu, % 27'sinin ehliyet alabildiği ve araba kullandığı, % 22'sinin kendi başına yaşadığı bildirilmiştir (114).

2.1.5. Klinik Değerlendirme

Bu bireylerde psikiyatrik muayene, ebeveynlerden ayrıntılı bilgi ve öykü almak, çocuğu gözlemek ve gereken tıbbi incelemelerin yapılması ile gerçekleşir. Ebeveynden mevcut yakınmalar ve ayrıntılı gelişim öyküsü alınır, ayrıca doğal ortamda çocuk ile etkileşimlerini yansıtan video görüntülerini izlemeye fayda vardır. Otizm tanısı için bu işi bilen bir uzmanın klinik tanısı altın standart olarak kabul edilmektedir (39). Her olguda zeka testinin (sözel ve sözel olmayan) yapılması ve konuşma uzmanı tarafından konuşma düzeyinin değerlendirilmesi uygundur. Her olguda işitme ve görmenin değerlendirilmesi ve geç başlangıçlı, gerileme gösteren, nöbet öyküsü olanlarda nörolojik değerlendirme, ayrıca dismorfizmi olanlarda genetik konsültasyon yapmak uygundur.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

3 yaştan küçük çocuklarda, özellikle yaş küçüldükçe, ayırıcı tanıda güçlükler yaşanmaktadır. Tanısal olarak OSB ile en sık ayırıcı tanı gerektiren durumlar aşağıda tartışılacaktır:

2.1.6.1. Dil Bozuklukları

Küçük yaşta dil gelişim geriliği olanlarda otizmi olan çocuklara benzer sosyal yetersizlikler ve tekrarlayıcı hareketler görülebilmektedir. Ancak bu çocukların işaret etme ve geleneksel jest-mimik kullanımını açısından otizmlilerden daha iyi oldukları tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe (3-4 yaş) tekrarlayıcı davranışların azaldığı ve sosyal becerilerinin arttığı söylenmektedir (36).

2.1.6.2. Zihinsel Engellilik (ZE)

Bu tablo OSB ile sık komorbidite göstermektedir. Ancak otizmin eşlik etmediği ZE olguları dış dünyaya ve yetişkinlere karşı ilgilidirler. OSB tanılı olgularda çevreden izole görünüm, erişkinlerin ilgisini çekmede isteksizlik, diğer çocuklar gibi oynamama ve boş bakışlar söz konusudur. Eğer bir birey bilişsel becerilerinin altında sosyal beceri sergiliyorsa bu durumu otizmle ilişkili olarak değerlendirmek gerekmektedir (36).

2.1.6.3. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu

DSM sistemi bu tanı kategorisini özellikle uygunsuz bakıma bağlı gelişen sosyal gelişmede aksamalar için kullanmıştır. Kötü bakıma maruz kalan ya da uyarıcı yoksunluğu yaşamış kurum çocuklarında, otizm belirtilerine benzer belirtiler bildirilmiştir. Bu grupta uygunsuz bakımın tespit edilmesi ve sürecin ona bağlı olması, bakım düzeltilince tedaviye hızlı yanıt vermesi ayırıcı tanıda önemli olmaktadır (36).

2.1.6.4. Görme ve İşitme Engelliler

Hem görme engelli hem de işitme engelli olgularda OSB ve otizm belirtileri sık görülmektedir. Bazı olgularda ise görme ve işitme engeline bağlı sosyal-iletişimsel aksamalar olabilmektedir. Bu bireylerde duyuşal yetersizlik giderildikten sonra sosyal-iletişimsel alanlarda hızlı düzelmeler olmaktadır (44).

2.1.6.5. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni

Çok erken yaşlarda başlayan psikotik durumlar OSB ile karışabilmektedir. Eğer erken gelişim evrelerinde sosyal-iletişimsel alanda güçlükler yoksa sonradan gerileme ve pozitif psikotik belirtiler eklenmişse bu tablo psikotik süreç olarak değerlendirilebilmektedir (36). Ayrıca erken başlangıçlı şizofrenilerin %25'inin yaşam boyu "yaygın gelişimsel bozukluk" ek tanısı aldığı belirtilmiştir (115).

2.1.6.6. Selektif Mutizm

Bu grupta genelde sosyal-iletişimsel açıdan normal gelişme olduktan sonra, tanımadığı kişilerin yanında sözel ve sözel olmayan bütün iletişim yollarının kapatıldığı görülmektedir. Otizimli bireylerde ise bu durum her ortamda görülmektedir. Nadiren otizimli bireylerde sosyal anksiyeteye bağlı selektif mutizm gelişebilmektedir (36).

2.1.6.7. Landau-Kleffner Sendromu

Bazen Landau-Kleffner sendromu veya edinilmiş afazi, otizmi taklit etmektedir. Eğer otizm belirtileri geç başlamışsa, başlangıçta normal gelişim gösterip daha sonra algılayıcı ve ifade edici dil gerilemişse, sosyal duyarsızlık ve davranışsal sorunlar bir nöbet sonrası görülmüşse veya tipik EEG anomalisi ile birlikte ise LKS akla gelmelidir. Bu bireylerde sözel olmayan beceri ve adaptif fonksiyonlarda bariz gerileme olmamaktadır (36).

2.1.6.8. Uykuda Elektriksel Status Epileptikus (ESES)

ESES, çocuklarda dil, bilişsel ve davranışsal gerileme ile ilişkili özel EEG anormallikleri ile karakterize epileptik bir hastalıktır. ESES tanılı çocuklar sıklıkla bilişsel ve/veya motor becerilerinde global bir gerileme ile karşımıza gelmektedir. Bu çocuklarda otizm belirtilerine benzer davranışlar da izlenebilmektedir (116). En iyi ayırıcı tanı EEG ve nörolojik konsültasyonla mümkün olmaktadır.

2.1.7. Komorbidite

OSB tanılı çocuklarda komorbidite belirgin klinik bozulmaya yol açmakta ve hem çocukların hem de ailelerin hastalık yükünü artırmaktadır. Dikkat problemleri, impulsivite, duyuşsal cevap değişkenliği, karşı olma davranışları, depresyon, yeme ve uyku problemleri, bilişsel gerilik, anksiyete gibi komorbid durumlar eşlik edebilmektedir (117). OSB tanılı çocuklarla yapılan çalışmalarda, çocukların komorbid psikiyatrik bozukluğa sahip olma oranları, OSB olmayan psikiyatri kliniklerindeki çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (118). Yapılan yapılandırılmış tanı görüşmelerinde, OSB tanılı çocukların % 70'inden fazlasında en az bir tane psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği bulunmuştur. Bu çalışmada en sık konulan eş tanımlar sosyal anksiyete bozukluğu (%29), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (%28), ve karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) (%28,1) idi (119). Bu eştanıların çocukluk çağından ergenlik çağına kadar sıklıkla devam ettiği bildirilmiştir (120). Ortalama yaşı 16.28 olan OSB tanılı 414 olgunun dahil olduğu ve bu olguların % 30'unun Asperger Sendromu olduğu diğer bir çalışmada DEHB, depresyon, bipolar bozukluk, Tourette sendromu ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) en sık eşlik eden tanımlar olarak bildirilmiştir (121).

Türkiye'de yapılan 37 Asperger sendromu olan olgunun katıldığı bir diğer çalışmada ise hastaların %97 oranında bir tane, % 70'inde ise birden fazla eştanı saptanmıştır. En sık saptanan eş tanımların anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları ve duygudurum bozuklukları olduğu bulunmuştur (122). Eş tanımların değerlendirilmesi ve tespit edilip tedavi edilmesi bu bireylerin eğitsel programlarına, öğrenmelerine ve yaşam kalitelerine önemli düzeyde katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (123).

2.1.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

OSB ve DEHB'nin bir arada görülme sıklığını inceleyen çalışmalar, OSB tanılı bireylerin % 28-83'ünde DEHB komorbiditesinin varlığını bildirilmektedir (112, 115, 119, 124). Genetik çalışmalar yaklaşık % 50-72 arasında genetik faktörlerin ortak olduğunu göstermiştir (125). Aday gen çalışmaları OSB'de DRD4'ün rolü olmadığını, DAT1 ve COMT rolüne dair net bir bilgi saptanmadığını, DRD3, MAOA'nın muhtemel ortak genler olabileceğini öne sürmektedir (126). Özetle DEHB ve OSB sıklıkla bir arada bulunan nörogelişimsel bozukluklardır ve tedavi edilmeyen DEHB, OSB tanılı bireylerde sosyal uyum, yaşam kalitesi ve öğrenmeyi negatif yönde etkilemektedir (123).

2.1.7.2. Anksiyete Bozuklukları

Kaygı belirti ve bozuklukları OSB tanılı bireylerde sık görülmektedir. Bazı çalışmalar, anksiyete bozukluklarını OSB tanılı olgularda en sık rastlanılan bozukluk grubu olarak bildirmektedir (122, 127). Çeşitli çalışmalarda OSB olan kişilerde kaygı bozukluğu oranlarının %17-84 arasında değiştiğini belirtmektedir (127, 128). Van Steel ve arkadaşlarının yaptıkları metaanaliz çalışması ile OSB tanılı bireylerde kaygı bozukluğunun prevalansı ve kaygı bozuklukları alt grupları incelenerek, OSB'lilerin %39,6'sının en az bir kaygı bozukluğuna sahip olduğu, en çok rastlanılan kaygı bozukluklarının sırası ile özgül fobi, OKB ve sosyal anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada IQ düzeyi ile anksiyete bozukluğu korelasyonu incelendiğinde, IQ'su 70'ten düşüklerde hiçbir korelasyon yokken, 70-87 IQ seviyelerinde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (127). Yapılan başka bir çalışmaya göre OSB tanılı çocuk ve ergenlerde, anksiyete bozukluklarından en sık özgül fobinin (%40) görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada, sosyal anksiyete bozukluğu %17, yaygın anksiyete bozukluğu % 15, ayrılık anksiyetesi bozukluğu %9 ve panik bozukluk % 2 olarak bulunmuştur (129).

2.1.7.3. Depresif Bozukluk

Ergen ve erişkin OSB tanılı bireylerde depresif bozukluk en sık görülen eş psikiyatrik tanılardan biridir (130), (131). Munuse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada OSB tanılı olguların %36'sında duygudurum bozukluğu olduğu, ancak bu komorbiditenin sadece Aspergerli grupta görüldüğü ve otizm tanılı olgularda olmadığı, ayrıca duygudurum bozuklukları açısından

bakıldığında olguların%75'inin bipolar tanısı aldığı ifade edilmiştir (132). Yüksek işlevli otizm tanılı bireyler ve Asperger tanılı grupları karşılaştıran bir çalışmada depresyon her iki grupta da en sık rastlanılan üçüncü bozukluk olarak bulunmuştur (112). Stewart ve arkadaşları OSB tanılı bireylerde depresyonun klinik özelliklerini inceleyen 15 vaka çalışmasını gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmaya göre OSB tanılı bireylerde depresyon oranı %4-%38 olarak bildirilmiştir ve en sık bildirilen belirtiler depresif mood, ilgi alanları ve aktivitelere karşı ilgi kaybı, iştah ve uyku değişiklikleri, agresyon ve kendini yaralama gibi davranışların başlaması ve artması olmuştur (133).

2.1.7.4. Bipolar Bozukluk

Yapılan klinik çalışmalarda, OSB tanılı çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk oranını %0,7 -27 olarak bildirilmektedir (128, 131). Bir çalışmada özellikle daha önce olmayan fazla konuşma, hareketlilik, grandiyözite, cinsel içerikli konuşmalar ve davranışlar, psikotik belirtiler, irritabilite, basınçlı konuşma gibi belirtiler OSB tanılı bireylerde maninin klinik görünümü olabileceğini bildirmektedir (130).

2.1.7.5. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda OKB, OSB'li olguların önemli bir kısmında bildirilmiştir. OKB tanısı OSB'li bir bireyde ancak mevcut tekrarlayıcı davranışlarda niteleyici bir değişim ve niceleyici olarak aşırı artma olduğu zaman düşünülmelidir (36). Van Steel'in 2011 yılında yaptığı bir meta analizde, olguların %17'sinde OKB saptamıştır (127). Mukaddes ve Fateh' in sadece Aspergerli grupta yaptıkları çalışmada %56 oranda OKB komorbiditesi saptamışlardır (122). Mukaddes ve arkadaşlarının hem Asperger hem de yüksek fonksiyonlu otizm grubunda yaptıkları başka bir çalışmada ise %37 oranında bir komorbidite bulmuşlardır (112). Otizmlili olgularda gelişen obsesif kompulsif davranışların tipik gelişen çocuklardan bazı farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Bu grubun takıntıları daha çok objeler, mekanik/elektrik, bilgisayarlar vs. iken normal gelişen bireylerde daha çok inanç, cinsellik, insan ilişkileri vs. ile ilgili olmaktadır. Ayrıca otizmlili olgularda daha çok kontrol etme, dokunma, başka insanları obje gibi kullanma, çizgi üzerinde yürüme gibi kompulsiyonların olduğu bildirilmektedir (36).

2.1.7.6. Travma Sonrası Stres Bozukluğu

OSB tanılı olgularda travma ve travma sonrası stres bozukluğuna (TSSB) dair yeterince çalışma bulunmamaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 69 OSB tanılı olgudan 18’inin (%26) travmaya maruz kaldığı ve TSSB’nin 12 olguda (%17) geliştiği saptanmıştır. OSB tanılı olgularda TSSB’nin en önemli klinik özelliklerinin sosyal becerilerde azalma, dil becerilerinde gerileme, basmakalıp davranışlarda artış, öfke patlamaları, dikkat bozulması, uyku bozuklukları, ajitasyon, hiperaktivite, kendini yaralama, özbakım becerilerinde kayıp olduğu bildirilmiştir (36).

2.1.8. Tedavi

Otizmin belirtilerini hemen yok edebilecek bir tedavi henüz söz konusu değildir. OSB tanılı çocuklarda tedavi hedefleri, davranışsal müdahaleler ile sosyal etkileşimve iletişimlerini geliştirmek, okula uyumu ve anlamlı akran ilişkileri geliştirmelerini sağlamak, istenmeyen davranışları azaltmak ve bağımsız yaşamlarını sağlayacak uzunvadeli becerilerini arttırmaktır (69). Temel yaklaşım eğitsel yaklaşımlardır ve otizmlili çocukların 3 yaşından önce tedavi programlarına başlamaları önerilmektedir (134).

Uygulamalı Davranış Analizi (Applied Behavior Analysis-ABA) en etkin tedavi programıdır (135). ABA, kapsamlı bir paket program olarak geliştirilip haftada 20-40 saat olarak, 2-5 yaş arası çocuklarda, birebir seanslarda uygulanmaktadır (135). Otizm spektrum bozukluğunda, ABA özellikle erken dönemlerde; taklit becerisi ve sosyal iletişimi artırma, söylenenleri anlama, konuşmaya başlama ve ifade edici dilin karmaşıklığını anlama, çocuğun öğrenmesi ve hayatını olumsuz etkileyen davranışları azaltma konularında etkin bulunmuştur (136).

OSB’de temel belirtileri iyileştiren bir ilaç henüz geliştirilmemiştir. Otizm spektrum bozukluğunda psikofarmakolojik ajanlar, hastalıkla ilişkili davranışsal bozuklukların iyileştirilmesine yönelik kullanılmaktadır (69). Hedef belirtiler iritabilite, öfke nöbetleri, kendine zarar verme, dikkat eksikliği, hiperaktivite, kaygı, depresif duygudurum, tekrarlayıcı davranışlardır. Atipik antipsikotiklerden Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı olan risperidon ve aripiprazol özellikle iritabilite, öfke nöbetleri, kendine zarar verme ve hiperaktivitede kullanılmaktadır. Serotonin geri alım inhibitörleri anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif

bozuklukluğun tedavisinde; metilfenidat, atomoksetin, klonidin ve guanfasin DEHB'de; antiepileptik ilaçlar ise duygudurum bozukluğunda kullanılmaktadır (137, 138).

2.1.9. Prognoz

OSB tanılı kişilerin yaklaşık üçte ikisi yaşam boyu aile ve çevre desteğine muhtaç olarak yaşarken geriye kalan bireyler erişkinlikte yalnız başına yaşamını sürdürebilmektedir. Literatürde yer alan otizm prognozu, otizm şiddeti ve komorbiditeleriyle değişiklik göstermektedir. Prognostik belirteçlerden en çok üzerinde durulanı zeka düzeyidir. Otizmlili çocuklarda zeka geniş bir aralık içinde seyretmektedir. Yaklaşık yarısında IQ 50'nin altındadır; dörtte biri ise 70 ve üstü IQ'ya sahiptir (139). Farley ve arkadaşları, yaptıkları ortalama 24 yıllık izlem çalışmasında, 41 normal zekâlı otizm tanılı bireyi değerlendirmiş; %39'nun üniversiteyi bitirebildiğini, %27'sinin tam zamanlı, %27'sinin yarı zamanlı işi olduğunu, sadece %10'unun işsiz kaldığını, %7'sinin evlendiğini, %33'ünün flört ilişkisi olduğunu, %27'sinin ehliyet alabildiğini ve araba kullandığını, %22'sinin kendi başına yaşadığını, %56'sının ebeveyni ile yaşadığını, az bir kesiminin grup evinde (%10) yaşamını sürdürdüğünü ve %8'inin sosyal kurumlar desteği ile kendi evinde yaşadığını bildirmişlerdir (114). IQ düzeyi dışında, belirti şiddeti, dil becerileri, sosyal entegrasyon, çocukluk çağındaki komorbid bozukluklar, erken yaşta tedaviye başlanması, tedavinin miktarı-tedaviye devam edilme süresi, aile özellikleri, sosyal kaçınma tedaviye yanıtta önemli faktörler olarak belirlenmiştir (140).

OSB tanılı bireylerin yaşam sürelerini inceleyen kısıtlı çalışmalar mevcuttur. Danimarka'da yapılan bir çalışma ortalama ölüm yaşını 43 olarak vermektedir. Aynı çalışmada OSB epilepsiyle komorbidite gösterdiğinde, bireylerde ölüm riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. OSB tanılı bireylerdeki ölümlerin yaklaşık üçte birinin epilepsiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (141).

2.2. Serebellum ve Otizm

Serebellum, posterior fossada, ortada vermis ve her iki tarafta hemisferleri olan, beyin ağırlığının %10'unu oluşturan ancak dört kat daha fazla serebral nöron içeren santral sinir sisteminin bir parçasıdır. Temel olarak, üst, orta ve inferior serebellar pedinküller vasıtasıyla yosunsu lifler ve tırmanan lifler serebellumun eksitator girdilerini sağlamaktadır. Yosunsu lifler

granül hücreleri ile sinaps yaparken, tırmanan lifler purkinje hücreleri ile sinaps yapar. Granül hücreleri paralel lifler aracılığıyla purkinje hücreleriyle sinaptik temas oluştururlar. Purkinje hücresi nörotransmitter olarak GABA'yı kullanır. Purkinje hücreleri temel olarak vestibuler çekirdeklere ve serebellar nükleuslara inhibitör uyarı götürürler. Serebellar nükleuslara giden inhibitör uyarılar buradan talamusa projekte olurlar (142). Otizm klinik olarak kompleks ve heterojen bir hastalıktır. Çoğu otistik birey, hem ince hem de kaba motor becerilerinde işlev bozukluğu göstermektedir. Otizmde bu bilgi ile tutarlı olarak anormal beyin bölgelerinden biri olarak serebellum ve bununla ilişkili alanlar gösterilmektedir. Otizmlili bireylerin postmortem beyinlerinin neredeyse tamamı bugüne kadar incelenmiş, başlıca posterolateral neoserebellar korteks ve serebellar hemisferlerin archiserebellar korteks komşuluğundaki purkinje hücrelerinin sayısında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (6-9, 11). OSB'de serebellumda purkinje hücrelerinin seçici kaybı ve serebellar lobüllerin atrofisi en sık görülen nörolojik anomalilerdendir. Farklı otizmlili bireylerde purkinje hücrelerinin toplam kaybının çeşitli lobüllerde farklılık göstermekle beraber % 35 ile % 95 arasında değiştiği bildirilmiştir (89). Whitney ve arkadaşları her vakada olmasa da otizmlili bireylerin beyinlerindeki purkinje hücre sayılarının azaldığını göstermiştir. Ancak bu çalışmada, purkinje hücrelerinin yoğunluğu ile otizmin klinik şiddeti arasında bir korelasyon gösterilmemiştir (9). Carper ve arkadaşları frontal aşırı büyümenin, serebellumdan kaynaklanan ölçsüz derecedeki eksitator çıkışın sonucu olabileceğini iddia etmiştir ve bunu derin serebellar çekirdeklere inhibitör purkinje hücrelerinin girdisinin azalmasının sonucu olduğunu düşünmüştür (143). Bunlara ek olarak fastigeal, globus ve emboliform çekirdekler de dahil olmak üzere derin serebellar çekirdeklerdeki anormallikler de otizmde gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet eşleşmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, bu nükleer gruptaki nöronların yaşa göre farklı olduğu gösterilmiştir. 21 yaşın üzerindeki otizmlili vakaların hepsinde sayısı önemli ölçüde azalmış küçük soluk nöronlar gösterilmiştir. Yaşları 5-13 arasında olan çocukluk çağındaki tüm vakalarda ise aynı nükleer gruplardaki nöronların olağandışı derecede büyük ve sayı bakımından zengin olduğu gösterilmiştir (17).

Serebellumun serebral hemisferlerde birçok kortikal ve subkortikal yapılarla bağlantılı olduğu ve bu bölgelerle ilişkili bilişsel, dil, motor, duyuşsal ve duyuşsal işlevlerin birçoğu için bir modülatör görevi gördüğü bilinmektedir (12). Serebellumun beyin sapı aracılığıyla parietal lob ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir, bu da otizmde motor disfonksiyon ve dispraksi için potansiyel bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (13). Serebellumun aynı zamanda şarta bağlı refleks yanıtlarında, zihinsel imgelem, ileriye dönük plan yapma, dikkat, duyuşsal davranış, görsel

mekansal organizasyon ve duyuşsal veri toplama kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Bu işlevlerin birçoğu otizmde bozuk olabilmektedir ve otizimli bireylerin beyinlerindeki serebellar anormalliklerin otizmdeki bu klinik özelliklere katkıda bulunması olasılığı yüksektir. Serebellum ile ilişkili olan duruş, denge, motor becerisinin otizimli bazı kişilerde bozuk olduğu gösterilmiştir (144). Serebellar fonksiyonla ilişkili olan göz teması otizimli bireylerde karakteristik olarak bozulmuştur ve bu ince okülomotor değişikliklerin gözlenmesi, kortikoserebellar bağlantılardaki anormalliklere işaret ettiği gösterilmiştir (145).

Anteriyor limbik sistem ile karşılıklı bir anatomik ağın parçası olan vermis posterior lobunu içeren serebellar lezyonlarda hafif bilişsel bozukluk, yürütücü işlevlerde bozukluk, ifade edici dilde bozulma ve duyuşsal küntleşme görülebilmektedir. Tüm bu bulgular otizmde de görülebilen bulgulardandır (146).

Posterior vermis dil işlevini kolaylaştırmada önemli rol oynaymaktadır. Hız, vurgu, şiddet ve rezonans gibi konuşmanın bazı özellikleri otizmde atipiktir. Otizmde çekirdek belirtilerden biri olan dil problemlerinin serebellar disfonksiyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (147, 148).

2.3. İmmun Sistem Bozukluğu ve Otizm

İmmun sistem hücreleri ve immun sistem yanıtlarının ürünleri, nöronal fonksiyonu, göçü, proliferasyon ve sinaps oluşumunu doğrudan değiştirebilmektedir ve bunlar insan biliş ve davranışının temelini oluşturan nöronal devrelerin düzenlenmesinde önemli roller taşımaktadır. Uygunsuz bağışıklık fonksiyonu veya erken yaştaki yanıtları, otizm dahi nörogelişimsel bozukluklara yol açabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmaları, OSB ile otoimmünite veya bağışıklık sistemi işlev bozukluğu arasında anekdottan farklı bir bağ bulunup bulunmadığı belirlenmeye çalışılmıştır. Birçok çalışma OSB'li bazı çocuklarda bağışıklık sistemi bozukluğunun varlığına işaret etmektedir ve bunların çoğu otoimmünite ile tutarlıdır (149). Otoimmün hastalıklar, çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Birçok genin belirli otoimmün hastalıkları geliştirme riskiyle ilişkili olduğu düşünölmektedir. Özellikle insan lökosit antijeni (HLA) genleri, otoimmün hastalık riskinin en güçlü yordayıcılarından biridir (150). Farklı HLA haplotiplerinin, şizofreni ve OSB gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, otizimli çocuğu olan annelerin çocuklarıyla HLA halotiplerini

tipik gelişen çocukları olan annelerden daha çok paylaştığını ve birçok HLA haplotipinin, özellikle HLA-DR4, OSB'li çocuklarda genel popülasyondan daha sık görüldüğünü göstermiştir (151-153). Yapılan çalışmalarda ailesel otoimmünite ve OSB arasında da ilişki saptanmıştır. Atladóttir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazı otoimmün hastalıkların OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada, OSB tanılı çocukların annelerinde romatoid artrit ve çölyak hastalığının oranlarının arttığı, Tip 1 Diyabetin de hem anne hem babalarında yüksek oranda olduğu bulunmuştur (154). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada OSB tanılı çocukların annelerinde sedef hastalığı ve tip 1 diyabet gibi otoimmün durumlarla beraber astım ve alerjiler gibi immün aracılı bozukluklarda da bir artış bulunmuştur (155).

Molloy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken başlangıçlı alt tipi olan çocuklara kıyasla regresif OSB tanısı olan çocuklarda ailesel otoimmün tiroid hastalığının daha sık olduğunu bildirmiştir ve bağışıklık sistemi bozukluğunun, OSB'nin tüm alt tipleri ile bağlantılı olmadığını, OSB'nin belirli bir alt-fenotipi ile sınırlı veya belirli davranışsal özellikler ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir (156). Geniş bir yaş aralığının alındığı bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasında, serebellum, orta frontal ve singulat korteksten alınan beyin dokusu örneklerinde, otizmlili grupta hücre yüzeyi majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülü, HLA-DR ve glial fibriler asidik proteinin artışı ile beraber mikroglia ve astrositlerin belirgin aktivasyonu izlenmiştir (157). Ayrıca serebellumda belirgin monosit ve makrofaj birikimi de tespit edilmiştir. Epilepsi öyküsü olan otizmlili bireylerde serebellar beyaz cevherde mikroglial aktivasyon daha yüksektir bulunmuştur. Ayrıca otizmlili bireylerin özellikle serebellumunda interlökin (IL)-6, Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1), C-C motif ligandı 2 (CCL2) ve CCL17 olmak üzere beyin ve BOS'ta birçok sitokin ve kemokin düzeyinde artış gözlenmiştir (157-160). Otizmlili bireylerin temporal korteks de dahil olmak üzere beyin bölgelerindeki gen ekspresyon profillerinde, MET yolu, NF-κB, IL-1 reseptörü, TOLL ve TNF reseptör 2 yolları da dahil olmak üzere pek çok bağışıklık sistemi ile ilgili genlerin ve bağışıklık sinyalleme yollarının artmış transkript seviyeleri gösterilmiştir (161).

Yapılan birçok çalışmada, otizmde santral sinir sistemine (SSS) karşı gelişen otoantikorlar tespit edilmiştir (149). Bunlar serotonin reseptörleri, nöron akson filament protein, miyelin bazik protein, serebellar neurofilamentler, sinir büyüme faktörü ve alfa-2-adrenerjik bağlanma yerlerine karşı otoantikorlardır. Bu antikorların otizm spektrum bozukluklarındaki

mekanik rolü net değildir ve patojenik mi ya da nöronal hasara ikincil mi geliştiği açık değildir. OSB için SSS'de bildirilen hedef bölgeler arasında talamus, hipotalamus, kaudat çekirdek, serebral korteks, putamen ve serebellum bulunmaktadır. Son zamanlarda otizmde serebellar proteinlere karşı reaktif antikorlar tanımlanmıştır (162). Bu antikorların kesin antijenik hedefi kesin olmasa da serebellar GABAerjik internöronlara ve golgi tip II hücrelere karşı kuvvetli spesifik reaktivite gözlemlendiği gösterilmiştir (163, 164). Zimmerman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serebellumdaki purkinje hücrelerine karşı otoantikorlar bulunmuştur (165).

Literatürde gebelik boyunca anne kanındaki anti-GAD antikorlarının fetal purkinje hücre kaybıyla ilişkili olduğu ve özellikle 2-3 yaşlarında otizmin gelişmesine yol açtığı ile ilgili veri bulunmaktadır (85).

2.3.1. Antinöronal antikorlar ve Otizm

OSB'de özellikle SSS için otoimmünite olmak üzere bağışıklık sisteminin potansiyel rolü, birçok çalışmada ele alınmıştır. OSB'de dahil olmak üzere birçok nörolojik bozukluğun patogeneğinde otoimmünitenin anahtar rol oynayabileceği öne sürülmüştür (5, 10, 166-168). OSB tanılı hastaların bir alt grubunda, nöropsikiyatrik semptomlarla ilişkili vücudun kendi proteinlerine karşı oluşturulan çeşitli otoantikorlar gösterilmiştir (166). Normal koşullar altında, IgG ve diğer bağışıklık bileşenleri gibi büyük moleküller, kan-beyin bariyeriden (KBB) geçememekte ve SSS'ye girememektedir. Bununla birlikte, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler KBB'nin geçirgenliğini artırabilmektedir. Bu nedenle, bu antikorlar KBB'yi geçebilir, SSS'ye girer ve beyin dokusu antijenleri ile birleşip nörolojik doku hasarına neden olan immün kompleksleri oluşturabilmektedir. Bu da davranış değişiklikleri ve konjenital bozukluklara yol açabilmektedir (169). Otoantikorlar üç grupta sınıflandırılmıştır: semptom gelişimiyle ilişkili antikorlar; beyin hasarının bir sonucu olarak beyin hastalığı sırasında ikincil bir yanıt olarak üretilen antikorlar; ve hastalıkla ilişkili olmayan antikorlar. Antikor fonksiyonunun üç temel mekanizması öne sürülmüştür. Bazı antikorlar reseptör agonistleri veya antagonistleri olarak hareket edebilmekte, bazı antikorlar antijenik modülasyona neden olabilmekte, böylece hücre yüzeyi üzerindeki hedef antijenin yoğunluğunu değiştirebilmekte diğer bazı antikorlar ise etkilerini yönlendirmek için kompleman aktivasyonu gibi bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenleri ile etkileşime girmektedir (169). Birçok çalışma otizmlili çocuklarda bazı beyin proteinleri ve beyin dokuları ile reaksiyon gösteren çok sayıda otoantikor üretimini bildirmiştir (88, 170-174).

Otizimli çocuklarda beyine karşı otoantikor üretimi tam olarak anlaşılammış olsa da besin alerjileri, enfeksiyöz ajanlar, ağır metaller ve doğal kauçuk lateks proteinleri gibi bazı çevresel antijenler tarafından nöronal antijenlerin salınmasına yol açarak genetik olarak duyarlı bireylerde inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu yoluyla otoimmün reaksiyonlara neden olabileceği iddia edilmiştir (173). Diğer taraftan otizimli çocukların bir alt grubunda antikor üretimine ve allerjik yanıtta neden olarak Th1: Th2 dengesizliği gösterilmiştir (10). Dolaşan beyin otoantikoru, otizimli çocuklarda MBP, frontal korteks, serebral endotel hücreleri ve nörofilament proteini gibi çeşitli proteinlerle reaksiyona girerek saldırıya uğramış beyin dokularının işlevini değiştirebilmektedir. Dolayısıyla, anti-MBP ve anti-MAG antikoru beyin gelişimi sırasında anormal miyelin kılıflarının oluşumuna yol açmakta (175) ve bu nedenle otizimli bireylerde diğer nörolojik belirtilerin yanı sıra konuşma, dil, iletişim ve sosyal etkileşim gibi beyin işlevlerinde bozulmaya yol açmaktadır (168). Birkaç çalışmada OSB'de artmış serum anti-MBP düzeyleri bildirilmiştir (171, 172, 176). Dahası, Mostafa ve AL-Ayadhi, otizimli çocuklarda anti-MBP ve anti-MAG'nın allerjik olaylarla ilişkisini açıklamıştır; allerjik maddelerden kaynaklı SSS'deki otoimmün reaksiyonların uyarılması nedeniyle oluşan bu otoantikoru düzeylerini çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuştur (170).

Nörotrofin ve nöropeptidlerin yükselmiş seviyelerinin entelektüel ve sosyal gelişim anormalliklerinin öngörücü bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (177). Bu faktörlerden birisi SSS ve periferik kanda görülen küçük bir protein olan BDNF'dir. BDNF, gelişmekte olan beyindeki dopaminerjik nöronların farklılaşması ve hayatta kalmasıyla ilişkilidir ve OSB ve diğer psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisine katkıda bulunabilmektedir. Yakın zamanda, otizmi olan çocuklarda IgG ve IgM BDNF otoantikoru düzeylerinin yüksekliği bildirilmiştir (178, 179). Ancak Hashimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otizimli grupta serum BDNF düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (180). Buna ek olarak, bazı otizimli çocuklarda anti-gangliosit M1 antikoru düzeylerinin varlığı gözlenmiştir; gangliosidler kompleks otoimmün yanıtta sinir sistemindeki yerlerine bağlı olarak bir hedef molekül olabilmektedir (88, 181).

Literatürde, bilişsel bozukluk, psikoz, depresyon ve nöbetlere sahip nöropsikiyatrik hastalardan oluşan bir alt grupta artmış anti-fosfolipid antikor düzeyleri ile ilgili veri bulunmaktadır. OSB'li küçük çocukların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, anti-fosfolipid antikoru yüksek seviyelerde tespit edilmiştir ve başta biliş, kaygı ve hiperaktivite olmak üzere davranış bozukluklarıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (182). Otizimli çocuklarda

folat reseptör antikörlerinin (FRA) artmış oksidatif strese ve iletişim, sosyal etkileşim, dikkat ve stereotipik davranışta bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (183). Dahası, bazı otizm tanılı çocuklarda nöronal ve glial filament proteinlerine ve antinökleer antikörlere karşı otoantikörlar tespit edilmiştir. Bu otoantikörların serum düzeyleri otizimli çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (173, 174, 184).

Otizimli çocukların beyin dokusundaki otreaktivitenin, nörogelişim sırasında meydana gelmiş olan bir önceki beyin hasarına karşı bağışıklık sisteminin nöroprotektif yanıtı olduğu öne sürülmüştür (185). Otizimli çocuklarda, idiyopatik zeka geriliği ve epilepsisi olanlarda purkinje hücrelerine karşı antikörlar ve IgM antibrain endotel hücre antikörları bulunmuştur (186-188). OSB'nin patogenezinde nöron veya glial hücre disfonksiyonunun katkısı da rapor edilmiştir, çünkü bunlara karşı gelişen otoantikörlar otizimli çocuklarda saptanmıştır (189). Singer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada OSB'li çocukların, OSB'li çocukların kardeşlerinde ve sağlıklı kontrollerde insan beyninin çeşitli alanlarına karşı serum otoantikörlarının reaktivitesi araştırılmıştır. OSB'li çocukların kontrollere kıyasla bazal gangliyon, frontal lob, cingulate gyrus ve serebellumun derin çekirdekleri için daha fazla immünreaktivite gösterdiği bildirilmiştir (167). Singh ve Rivas tarafından yürütölen bir çalışmada, kaudat çekirdeği, serebral korteks, serebellum, beyin sapı ve hipokampusün içinde olduğu beş farklı beyin bölgesine karşı oluşmuş beyin-spesifik antikörlar incelenmiştir. Otizimli çocukların serumunda kaudat çekirdek, serebral korteks ve serebellum sinir proteinlerine karşı beyin antikörları tespit edilmiştir ancak beyin sapı veya hipokampusü karşı herhangi bir antikör tespit edilmemiştir (172). Ayrıca, Vargas ve arkadaşları otizmde sinirsel reaksiyonların sinirsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve otizimli çocukların serebellumlarında aktif ve kronik nöroinflamatuvar bir süreç olduğunu ileri sürmüştür (157).

Bütün bu raporlar, antinöronal antikörların belirli beyin parçaları ile çapraz tepkimesinin etkilenen bölgenin işlev bozukluğuna neden olabileceği hipotezini güçlendirmektedir.

Bu bulgular, beyindeki nöronların OSB'de otoimmün patolojinin bir hedefi olabileceğini ve dolayısıyla otizimli çocuklarda nörolojik bozukluklara ve nörolojik ve davranışsal semptomların ortaya çıkışına neden olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.2. Paraneoplastik Antinöronal Antikorlar ve Otizm

Nöronal epitoplari hedef alan antikorlar ilk olarak paraneoplastik nörolojik bozukluklarda, serebellar dejenerasyon veya ensefalit hastalarında fark edilmiştir. Bazı nörona spesifik antikorların kanser ile kuvvetli bir şekilde birleşmesi ve hedef antijenlerin nöronlar ve kanser hücreleri tarafından ekspresyonu, bu antikorların toplu olarak "paraneoplastik" veya "onkonöronal" antikorlar olarak adlandırılmasına yol açmıştır.

Paraneoplastik antikorlarla ilişkili tümörler ve paraneoplastik nörolojik sendromlar Tablo 2'de gösterilmiştir (190).

Tablo-2: Paraneoplastik Antikorlarla İlişkili Tümörler ve Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

Antikor	Tümör	Sendrom
Yo (PCA-1)	Over, diğer jinekolojik, meme	Serebellar dejenerasyon
Hu (ANNA-1)	KHAK, nöroblastoma	Ensefalomiyelit, duysal nöronopati, serebellar dejenerasyon, limbik ensefalit
Ri (ANNA-2)	Meme, jinekolojik, KHAK	Ataksi, opsoklonus-miyoklonus, beyin sapı ensefaliti, serebellar dejenerasyon
Amfifizin	Meme, over, KHAK	Stiff-man sendromu, ensefalomiyelit
CV2/CRMP5	KHAK, timoma	Ensefalomiyelit, duysal noronopati, limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon
Ma1/Ma2 (Ta)	Testis, KHAK dışı akciğer, parotis, meme, kolon	Limbik, diensefalik, beyin sapı ensefaliti, serebellardejenerasyon
ANNA: Anti-Nöronal Nükleer Antikor KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri PCA (Purkinje Cell Cytoplasmic Antibody): Purkinje Hücresi Sitoplazmik Antikoru		

Bu bozukluklarda, hedef antijenler Yo, Hu ve Ma2 gibi antikörlerin erişilebilirliğinin sınırlı olduğu nükleer veya sitoplazmik proteinler olabilmektedir. Bu antikörlerin çoğunun doğrudan patojenik olmadığı ve bunun yerine ilgili nöronal antijenlere karşı bir T hücresi aracılı bağışıklık yanıtının olduğu ifade edilmektedir. Bu bozukluklarda antikörler hastanın SSS'sinde bulunur, ancak doğrudan patojenik olmayabileceği belirtilmiştir. Örneğin, Hu antikoru olan hastaların çalışmalarında, nöronların çekirdeğine bağlanan IgG gösterilmiştir ve intratekal antikör sentezi sayesinde antikörler BOS'tan zenginleştirilmiştir (191). Bununla birlikte, Hu antikörlerinin deney hayvanlarına enjekte edilmesi semptomlara neden olmadığı gösterilmiştir (192). Başka bir çalışmada farelerin Hu ile bağışıklanması, serum ve antitümör aktivitede Hu antikörlerinin varlığına yol açmış, ancak nörolojik sonuçlar doğurmamıştır (193, 194). Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların % 20'sinde serum Hu antikörleri bulunmakla birlikte, Küçük hücreli akciğer kanserli (SCLC) hastaların % 0.01'den azında paraneoplastik nörolojik sendromlar geliştiği bildirilmiştir (195).

T hücre aracılı mekanizmaların, nükleer veya sitoplazmik antijenlere karşı antikörlerle ilgili bozukluklardan sorumlu olabilmektedir. Paraneoplastik ensefalomyeliti olan hastalarda beyin veya periferik sinir dokuları, T lenfositleri tarafından B lenfositlerine göre daha fazla infiltrasyona neden olduğu gösterilmiştir (191, 196). Diğer hücre içi antijenlerin hedef alındığı durumlar için de T-hücre aracılı mekanizmalar öne sürülmüştür. Anti-Yo antikörleri, aynı zamandan purkinje hücresi sitoplazmik antikoru tip-1 olarak bilinen (PCA-1), olan hastaların postmortem çalışmalarında, serebellumun T hücre infiltrasyonunu ile Purkinje hücrelerinin geniş bir şekilde kaybedilmesi gösterilmesine karşın, IgG veya kompleman birikimi veya B hücresi infiltrasyonları gösterilmemiştir (197-199).

Başka çalışmalarda da Yo antikörleri olan hastalarda Yo'ya karşı sitotoksik T hücre yanıtları gösterilmiş (200, 201), ancak bu bulgular sonraki bir çalışmada tekrar edilmemiştir (202). Bir çalışmada Yo antikörlerinin serebellar nöronları öldürdüğü gösterilmiş (203), ancak diğer iki çalışmada yo antikörlerini purkinje hücreleri tarafından alındığı ancak nöronal ölümle sonuçlanmadığı gösterilmiştir (204, 205).

Literatürde DEHB'li çocuklarla yapılan çalışmalarda anti-Yo antikörleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (206, 207).

Otizimli çocukların annelerinde yapılan bir çalışmada da, otizimli çocuğa sahip olan annelerin serumlarında, normal gelişen çocukların annelerin serumlarına göre çok daha fazla anti-Yo antikorlarının bulunduğu gösterilmiştir (22).

Ri antikorlarının meme kanseri ve akciğer kanseri ile birlikteliği bildirilmiştir. Sıklıkla opsoklonus miyoklonus ve serebellar ataksiye yol açmaktadır (208-213).

Antikor aracılıklı beyin hastalıklarının ikincisi 65 kDa glutamik asit dekarboksilaz (GAD65) ve amfifizin gibi intraselüler sinaptik proteinleri hedef alan antikorları içermektedir. Glutamik asit dekarboksilaz antikorları (anti-GAD) ilk defa tip 1 diyabetli hastalarda düşük titrelerde saptanmış bir antikordur (214). Rekombinan GAD65 antikoru, Purkinje hücrelerinin aksonları ve serebellumun moleküler ve granüler tabakasının sinir terminalleri ile reaksiyona girdiği ve otizimli bireylerin serebellumlarındaki purkinje hücrelerinin selektif kaybının, maternal kandaki GAD antikorlarının farklı izotipleri tarafından gerçekleştirilebileceği öne sürülmüştür (85). Başka bir çalışmada, otizm veya DEHB tanısı konulan hastaların serumunda GAD65 karşı otoantikor varlığı gösterilmiştir. Bu çalışma otizmi olan hastaların % 15'inde ve DEHB'li hastaların % 27'sinde serumlarında daha yüksek seviyelerde GAD65 antikorları bulunduğunu göstermektedir (215). Ayrıca GAD65 antikorları stiff-person syndrome (SPS) ve serebellar ataksi ile ilişkili bulunmuş ve limbik ensefalit ve epilepsi gibi diğer sendromlarda da bildirilmiştir (216-218).

Anti-GAD antikorlarının direkt intraselüler glutamik asit dekarboksilaz enzimini etkilediği ancak yapılan çalışmalar bu yolla nadir patojenite yaptığını, asıl patolojiyi inhibitör bir nörotransmitter olan GABA salınımını azaltarak yaptığını göstermiştir (219). Anti-GAD özellikle temporal lop epilepsilerinde yüksek titrede görülmüştür (220).

Amfifizin antikorları, özellikle meme kanseri ve akciğer kanseri ile birlikteliği bildirilmiştir (208, 210-213). Aynı zamanda duyuşsal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla ve stiff-person sendromu (SPS) ile ilişkisi bildirilmiştir (221). Anti-amfifizin antikorlarının subakut serebellar ataksi ile pozitif ilişkisi de bulunmuştur (222).

Daha yakın zamanda, antikorların hücre yüzeyi veya sinaptik proteinleri hedef aldığı ve ensefalit ile ilişkili olduğu üçüncü bir beyin bozukluğu grubu tespit edilmiştir. Antijenler arasında

N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR); a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit reseptörü (AMPA); γ -aminobütirik asit reseptörü-B (GABA-B reseptörü); lösin açısından zengin glioma inaktive protein 1 (LGI1) ve kontinaya bağlı protein benzeri 2 (Caspr2) glisin reseptörü (GlyR); ve metabotropik glutamat reseptörü mGluR5 bulunmaktadır (223-230).

2007'de keşfedilmesinden bu yana, NMDAR antikorlarıyla ilişkili bozukluklar, çocuk, teratomu olan ya da olmayan 46 kadın ve erkek hastada bildirilmiştir (231). NMDAR antikorları, sıklıkla bir viral hastalığa benzeyen prodromal semptomlar, birkaç gün ya da haftayı takiben belirgin psikiyatrik semptomlar, katatoni, ajitasyon, nöbetler, azalmış bilinç düzeyi, anormal hareketler ve otonomik instabilite ile seyreden karakteristik bir sendromla ilişkilidir (232).

Ovarian teratomların anti-NMDAR ensefaliti ile güçlü bir ilişkisi bulunmuştur ve bu tümörün hızla ortadan kaldırılması ve immünoterapi ile birlikte, ensefalitin daha hızlı iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur (231, 233). NMDAR, sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza için çok önemlidir. NMDAR'ın NR1 alt-biriminin kısmi genetik bozulması olan farelerde, şizofreniyi düşündürülen öğrenmede bozulmalar ve stereotipik davranışlar izlenmiştir (234). NMDAR antikorları anti-NMDA ensefaliti geliştiren OSB'li iki yetişkinde de tespit edilmiştir (235). Literatürde, başlangıçta anti-NMDAR ensefaliti olan 9 yaşında bir erkek çocuğunda sonradan OSB benzeri semptomlar göstermesi ile ilgili veri bulunmaktadır (236). Ancak başka bir çalışmada NMDAR antikorlarının OSB'nin etiyolojisinde doğrudan rol oynamadığı ileri sürülmüştür (237).

Voltaj kapılı potasyum kanalı (VGKC) kompleksine bağlanan antikorlar, periferik sinir hipereksitabilite, ensefalit, Morvan sendromu veya çeşitli diğer bozuklukları olan hastalarda tespit edilmiştir (238, 239).

LGI1 presinaptik ADAM23 ve postsinaptik ADAM22'ye bağlanır ve Kv1.1, Kv1.2 ve AMPAR'lar ile ilişkili ve bunları düzenleyen sinaptik bir proteindir (240). İnsandaki LGI1 mutasyonlarının, otozomal dominant olan temporal lob epilepsisine neden olduğu gösterilmiştir (241).

Caspr2 antikorları, otoimmün ensefalit, periferik sinir hipereksitabilitesi ve Morvan Sendromu ile ilişkili bulunmuştur (227, 228, 242). Aynı zamanda Caspr2'yi kodlayan insan

genindeki (CNTNAP2) mutasyonlar, otizm, epilepsi, Tourette sendromu, kortikal displazi, obsesif kompulsif bozukluk, Pitt-Hopkins sendromu ve diğer zihinsel engellilik durumları ile ilişkili bulunmuştur (243-245). Caspr2 delesyonu olan fareler, benzer davranışsal kusurları ve belirtileri göstermiştir (246).

Bir çalışmada ilginç olarak sağlıklı bireylerde CNTNAP2 geninin yaygın varyantları anormal dil işleme ile ilişkili bulunmuş ve otizm için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (247).

AMPAR antikorları özellikle akciğer, göğüs veya timus tümörü olan hastalarda, limbik ensefalit ve psikiyatrik semptomlarla ilişkili bulunmuştur (224, 248, 249).

Gamma-aminobütirik asit (GABA) olgun, yetişkin beynin ana inhibitör nörotransmitteridir. Prenatal gelişim sırasında, GABA depolarize olur ve nöral progenitör hücrelerin çoğalmasında uyarmada, nöronal migrasyonda, nöronal farklılaşma ve dentritik olgunlaşmada rol oynamaktadır (250). Doğum sırasında, oksitosinin, GABA'nın uyarıcıdan inhibe edici aktivitesine ani bir geçişe aracılık ettiği ve bu durumun OSB tanısı alan hastalarda gerçekleşmediği öne sürülmüştür (251). Literatürde limbik ensefalit bulunan hastalarda GABA-B reseptör antikorlarına sahip olduğu gösterilmiş ve bu hastalarda dirençli nöbetler ya da status epileptikus izlenmiştir (225). GABA-B reseptörlerini hedef alan antikorlar aynı zamanda, akciğer kanseri ve otoimmün ensefalit hastalarında sıklıkla görülen otoantikorlardan biridir (252).

Voltaj kapılı kalsiyum kanallarına (VGCC) karşı gelişen antikorlar, tipik olarak proksimal zayıflık ve otonom semptomlara giden nöromusküler bir bozukluk olan Lambert-Eaton miyastenik sendromuyla (LEMS) ilişkili bulunmuştur. LEMS, presinaptik terminaldeki P/Q tip VGCC'ye karşı oluşan otoantikorların sorumlu olduğu bir otoimmün kas sinir kavşağı hastalığıdır (253).

VGCC antikoru olan hastalar, nöromusküler birleşme yeri bozukluğu olup olmaksızın bir serebellar sendrom geliştirebilmektedirler (254). VGCC antikorları, aynı zamanda diğer paraneoplastik nörolojik bozuklukları olan hastalarda veya nörolojik sendromu bulunmayan kanserli hastalarda da ortaya çıkabilmektedir (255). Yakın tarihli bir çalışmada, daha önce açıklanamayan spesifik serebellar dejenerasyona sahip 67 hastanın sekizinde VGCC antikorları

gösterilmiştir (256). VGCC antikoru nöromusküler kavşakta patojenik olduğu ve serebellar nörotransmisyonu da etkileyebildiği belirtilmiştir (257-259). VGCC antikoru ile ilişkili serebellar dejenerasyonu olan hastaların otopsi çalışmalarında, serebellar P/Q tipi VGCC'lerin tükenmesi ve kalan kanallara da antikor bağlanması gösterilmiştir (260).

GlyR'in $\alpha 1$ alt birimine karşı antikoru, rijidite ve miyoklonus ile seyreden progresif ensefalomiyelit sendromu olan birkaç hastada bildirilmiştir (229). mGluR1'i hedef alan antikoru ilk defa serebellar ataksi ve geçmişinde Hodgkin lenfoma bulunan iki hastada bildirilmiştir (261). Daha sonra, serebellar ataksisi olan ancak Hodgkin lenfoma olmayan iki hastada bildirilmiştir (230, 262). Aynı zamanda mGluR5'e karşı antikoru Hodgkin lenfoma varlığında ortaya çıkan Ophelia sendromlu iki hastada (psikiyatrik semptomlar ve bilişsel ve bellek bozukluklarını içeren nadir bir bozukluk) bildirilmiştir (263). mGluR1 antikoruна sahip bir hastanın postmortem çalışmasında, hayatta kalan nöronların kesik dendritik dallanmalara sahip olduğu ve purkinje hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (264).

Purkinje hücresi sitoplazmik antikoru tip-1 olan anti-Yo antikoru ve anti-Hu, anti-Ri başta olmak üzere pek çok antikor paraneoplastik serebellar dejenerasyonla ilişkisi bulunmuştur (265). Anti-Amfifizin antikoruна da serebellar bozuklukla ilişkisi gösterilmiştir (222). Otizmde serebellar anormallikler ve purkinje hücrelerinin kaybı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Serebellum ile ilişkileri gösterilmiş olan bu antikoru otizmdeki rolü de son zamanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Literatürde yakın zamanda Naeel ve arkadaşlarının otizmlü çocukların annelerinde yaptıkları bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada otizmlü çocuğa sahip annelerde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek anti-Yo ve anti-Amfifizin antikoru saptanmıştır. Anti-Hu ve anti-Ri antikoru, otizmlü çocukların annelerinde kontrol grubuna göre daha yaygın bulunmuş ancak kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (22).

Literatürü incelememiz sonucu, serebellumla ilişkili olan anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri ve anti-Amfifizin antikoruна, otizmlü çocuklarda araştırılmadığını saptadık. Çalışmamızda bu antikoru otizm tanılı çocuklarda düzeylerine bakacağız.

2.4. Myeloperoksidaz (MPO) ve Otizm

Oksidatif stresin bir biyolojik belirteci olan myeloperoksidaz (MPO) çok çeşitli organizmalara karşı mikrop öldürücü aktiviteden ve inflamasyon belirtilerinden sorumludur (266). MPO nötrofillerin primer granüllerinde ve monositlerin lizozomlarında bulunan bir enzimdir. En önemli görevi mikrobik öldürmeye yardımcı olmaktır. Nötrofillerin bakterisid etkisini göstermesi, MPO'nun güçlü bir oksidan molekül olan hipokloröz asit (HOCl) üretimini katalizleme kapasitesinden ileri gelmektedir. HOCl, klor iyonu (Cl⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂)'den oluşur. Çeşitli inflamatuvar durumlarda MPO hücre dışına salındığından, plazmada ölçümü nötrofil aktivitesi için bir gösterge olarak kullanılabilir (29).

MPO aracılı hasar intrafagosomal mikroplarla sınırlı değildir. Bakterileri öldürmenin yanı sıra MPO-hidrojen peroksit-Cl sistemi ürünlerinin mantar, parazit, protozoa, virüs, tümör hücresi, doğal katil (NK) hücreleri, kırmızı hücreler ve trombositleri öldürmede rol oynadığı düşünülmektedir (267).

MPO'nun diğer fonksiyonları arasında tirozil radikallerinin üretimi ve tirozin perokside klor bağlayarak onun aktive olması sayılabilir. Tirozin peroksit-klor sistemi integrin vasıtasıyla myeloid hücrelere bağlanır ve serum lipoproteinlerini okside eder (268). Bu nedenle, MPO inflamasyon ve oksidasyon için bir belirteç olarak düşünülmektedir.

MPO lökositlerin yanı sıra beyinde mikroglia, granül içeren nöronlarda ve hipokampusun piramidal nöronlarında bulunmaktadır (269). Vücudun diğer bölümlerinde bulunan makrofajların aksine, nörodejeneratif hastalığı olan kişilerin beyindeki mikroglialarda MPO için pozitifliği izlenmiştir (270, 271). Normal beyin mikrogliasının nadiren bu enzimi ürettiğine dikkat edilmelidir (272).

ROS'un toksisitesi, hidrojen peroksit ile klorür iyonu arasındaki reaksiyonu katalize ederek ve HOCl üretimini katalizleyen MPO varlığı ile artmaktadır. HOCl'nin da hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (273).

MPO bir çok inflamatuvar hastalığın (örn; aterosklerozis, demyelinizan SSS hastalıkları ve bazı tümörler gibi) patogenezinde rol oynamaktadır (274).

Beyin dokusunda, çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda artmış MPO seviyeleri bildirilmiştir. Parkinson hastalığında ve Huntington hastalığında anlamlı derecede yüksek MPO protein seviyeleri orta beyinde ve kaudat çekirdek örneklerinde gösterilmiştir (275).

Alzheimer hastalığında, frontal kortekste çoğunlukla amiloid beta (A β) -pozitif senil plaklarda ve bazı aktive olan mikroglialarda artmış MPO düzeyleri bildirilmiştir (276). Ek olarak, yineleyici depresyonu olan hastalarda artmış serum MPO düzeyleri ve azalmış bilişsel işlevler arasında ilişki gösterilmiştir (277).

Aksoy ve ark yaptıkları çalışmada bipolar bozukluk+dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda sadece bipolar bozukluğu olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek MPO seviyeleri gösterilmiştir (278). Ancak Görmez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarla, sağlıklı grup arasında MPO düzeyleri açısından bir fark bulamamıştır (279).

Hem inflamatuvar hem de oksidatif stresin belirleyicisi olan MPO, son zamanlarda OSB olan çocuklarda araştırılmaya başlanmıştır. Russo ve arkadaşları gastrointestinal (Gİ) hastalığı olan otizmliler çocukların sağlıklı çocuklar ve gastrointestinal hastalığı olmayan otizmliler çocuklarla karşılaştırdığı bir çalışmada, bağırsaktaki inflamasyonla ilişkili anti-MPO düzeylerini Gİ rahatsızlığı olan otizmliler çocuklarda yüksek bulmuştur (280).

Aynı zamanda Russo ve arkadaşlarının serum MPO düzeylerini araştırdıkları başka bir çalışmada, Gİ hastalığı olan otizmliler gruba, Gİ hastalığı olmayan otizmliler grubu, sağlıklı grubu ve otizmliler aile öyküsü olmayan grubu karşılaştırmışlardır ve MPO düzeyleri Gİ hastalığı olan otizmliler grupta önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Gİ hastalığı daha şiddetli olan grupta, şiddetli olmayan gruba göre daha yüksek MPO saptanmış ancak aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamış (104). Çalışmalar MPO'nun oksidatif stresin bir belirteci olabileceğini göstermektedir (281) ancak MPO eksikliğinin de artmış inflamasyon ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışma bulunmaktadır (282). Russo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma Gİ hastalığı olan otizm tanılı çocukların düşük MPO düzeyine sahip olduğunu göstermiştir. Bu eksikliğin edinilmiş mi ya da genetik mi olduğu açık değildir ve bunu iki şekilde yorumlamışlardır ve MPO eksikliğinin oksidatif stres ile ilişkili olduğundan, artan inflamasyon, ve mantar enfeksiyonları için eğilim oluşturduğunu, bunların aynı zamanda otizmle ilişkili mekanizmalar olduğunu ve MPO eksikliğinin, otizm tanılı çocukların bu

alt grubunda görülen Gİ patolojisiyle doğrudan bağlantılı olabileceğini iddia etmişler. Bu gruptaki düşük MPO'nun olası bir nedeni olarak da Gİ hastalığı olan otizmliler çocukların, Gİ hastalıkları için aldıkları antiinflamatuar ilaçlar (MPO eksikliğine neden oldukları bulunmuş) (283, 284) olabileceği ancak GI hastalığı olan bu çocuk grubunda antifungal tedavi ile MPO eksikliği arasındaki olası ilişkiyi araştırmak için ellerinde veri olmadığını söylemektedirler (104).

Otizmliler çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, probiyotik alan otizmliler çocuklarda, almayanlara göre önemli derecede azalmış MPO düzeyleri görülmüştür (285).

Birçok araştırmacı, valproik asidin (VPA) doğum öncesi verilmesinin sıçanlarda OSB olan hastalara benzer şekilde birkaç beyin bölgesinde ve bağırsaklarında rahatsızlığa neden olduğunu bildirmiştir. Valproik asit epilepsi, bipolar bozukluklar ve migrende faydalı etkileri gösteren nöroprotektif bir ilaç olmasına rağmen gebelik süresince uygulandığında çocuğun otizm riskini arttırmaktadır. Gebelik öncesi valproik asit ile indüklenen otizm çalışmalarında, beyinde artmış oksidatif stres, nitrozatif stres, mitokondrial disfonksiyon ve inflamasyon (hem beyin hem ileumda) gösterilmiştir (286-288).

Ratlarda VPA ile OSB semptomlarının indüklendiği çalışmalarda, hem beyin hem de bağırsaklardaki inflamasyonla ilişkili MPO düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (289, 290).

Endotoksin lipopolisakkarit ile otizmin indüklendiği başka bir çalışmada, periadolesan farelerde prefrontal korteks, hipokampus ve hipotalamuslarında artmış MPO düzeyleri ve yetişkin farelerde ise sadece hipokampuslarında artmış MPO düzeyleri tespit edilmiştir (291).

2.5. Oksidatif Stres

Radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya bir elektron ilave edilmesiyle serbest radikaller oluşmaktadır. Serbest radikaller organizmada normalde meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri süresince meydana gelmektedir. Bunun dışında çeşitli dış kaynaklı faktörler nedeniyle de oluşabilmektedir (292). Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar oluşmakta ve bu zararlı atıkların etkileri, antioksidanların yardımıyla yok edilmektedir (292). Ortaya çıkan yıkım

ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (293). Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir (294).

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir. Oksidanlar merkezi sinir sisteminde de hücre zarı patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynamaktadırlar. Oksidanlar hücre zarıyla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olarak düşünülmektedir (295). Hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini bozarak zar bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır (296). Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilmektedir (297). ROT'lar çok kısa yarı ömürlü olmalarına rağmen, hücrenin temel bileşenleri ile etkileşerek yapı ve işlevlerinde önemli hasarlara yol açmaktadırlar. ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilmektedir (298). Biyolojik sistemdeki ROT'lar; hidroksil radikalleri (OH), süperoksit anyonu (O_2^-), singlet O_2 , hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipoklorik asit (HOCl) ile nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) oksidatif streste rol oynayan en önemli serbest radikallerdir (299, 300).

Serbest radikal oluşturan kaynaklar ekzojen ve endojen olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara dumanı, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, böcek ilaçları ve çevre kirliliği gibi nedenler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (301). Endojen serbest radikal üretim kaynakları ise endoplazmik retikulum, redoks döngüsü, mitokondriyal elektron transport sistemi, araziyonik asit metabolizması, fagositoz, otooksidasyon ve oksidan enzimlerin reaksiyonlarıdır (302).

2.5.1. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Serbest radikaller mitokondriyal oksidasyon, hemoglobinin oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi fizyolojik reaksiyonlarda rol oynamaktadır. Ayrıca prostaglandinlerin sentezi

sırasında da bir ara ürün olarak serbest radikallerin sentezlenmesi ile inflamatuvar süreçte rol oynamaktadırlar (303).

Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedirler (300).

Lipitler üzerine etkileri sonucunda membran akışkanlığında azalma ve permeabilite değişikliklerine neden olabilmektedirler. Lipitler üzerindeki bu hasara lipit peroksidasyonu denir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzaldehitler oluşur. DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısını takiben ise sarmal ayrılması, yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmentasyonu sonucunda sitotoksisite, mutasyon ve malign değişim potansiyeline neden olabilmektedirler (303).

2.5.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizması mevcuttur ve hücreler savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı koymaktadır. Savunma sistemleri serbest radikal tutucuları ve bazı enzimlerden oluşmaktadır (304). Antioksidanlar enzimatik olanlar ve olmayanlar diye iki sınıfta değerlendirilmektedir. Enzimatik antioksidanlar; Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), Süperoksit Dismutaz (SOD), Mitokondrial Sitokrom Oksidaz, Katalaz (CAT), Glutation-S-Transferazlar (GST), Glutatyon Reduktazdır. Enzimatik olmayan antioksidanlar; vitamin C (Askorbik Asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E (α -Tokoferol), melatonin, seruloplazmin, albumin, ürik asit, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrindir.

2.5.3. Oksidatif Stres ile DNA’da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları

DNA’da hasara neden olan etkenler endojen ve ekzojen olarak iki grupta değerlendirilebilmektedir. Endojen etkenler; yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depurinasyon/depirimidinasyon gibi baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasarlardır. Ekzojen etkenler ise kimyasal ajanlar

(aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları gibi) ve fiziksel ajanlardır (ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon) (305).

Oksidatif strese bağlı DNA hasarı iki şekilde açıklanmıştır. İlki OH radikali oluşumuna bağlanmıştır. Biyolojik membranları kolayca geçen H_2O_2 nükleusa penetre olur ve demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek OH radikaline dönüşür. Bu mekanizma sadece OH iyonu, H_2O_2 ' nin metal iyonları ile tepkimeye girip oluşturulduğunda ya da DNA'ya çok yakın olduğunda mümkün olabilir. Sonuç olarak oksidatif stres hücre içinde serbest kalsiyum miktarını artırır ve hücre içi serbest demir ve/veya bakır iyonları da artar. Bunlar da DNA'ya bağlanıp, oksidatif hasar için DNA'yı hedef haline getirmektedirler (306).

Ayrıca OH radikali DNA'nın şeker parçaları ile karbon atomlarından bir H' atomu ayırarak tepkimeye girmesi sonucu oluşan karbon merkezli şeker radikalleri ile, çeşitli şeker ürünleri, baz-şeker radikalleri ile abazik bölgeler, zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlantıları meydana gelmektedir. OH radikalinin pürin ve pirimidin bazlarıyla etkileşimi sonucu da bu bazlarda değişik modifikasyonların oluşmasına neden olmaktadır (307).

Hücre içinde tetiklenen, DNA'nın yapısını parçalayan nükleaz enziminin aktivasyonuna öncülük eden metabolik olaylar ise DNA hasarını açıklayan ikinci yol olarak belirtilmektedir. Oksidatif stresin hücre içi Ca miktarını artırması ve Ca bağımlı endonükleaz aktivasyonu sonucu programlı hücre ölümüne (apoptozis) benzer bir mekanizma ile DNA hasarı oluşturmaktadır (306).

2.5.4. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin

Oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak ilk kez 1984'te tespit edilen 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen veya eksojen kaynaklı ROT tarafından DNA'da şekillenen bir mutajendir (308). 8-OHdG oksidatif stresin, mitokondriyal disfonksiyonun ve bozulmuş metabolizmanın bir belirteçidir. Oksidasyonun ardından hasarlı DNA, hücresel mekanizmalar tarafından tamir edilir ve hidroksile guanin vücut sıvıları ile atılır. Bunun sonucu olarak 8-OHdG seviyesi kan ve idrarda internal DNA hasarının derecesi ile korele olarak tespit edilebilmektedir. 8-OHdG, ROT'ların DNA'da yaptığı yaklaşık olarak 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir

(309). Bu belirteç önceleri sigara, asbest, ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kansere neden olan ajanlara maruz kalınması sonrası insanlardaki DNA hasarını tespit etmek için kullanılmıştır (310). Son yıllarda 8-OHdG kanseri de içeren birçok hastalıkta bir risk faktörü olarak araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (310). Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip bir bileşik olup serbest radikallerin etkilerine açıktır. Modifiye bir baz olan 8-OHdG, guanin'in 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir (311). Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır. 8-OHdG; baz eksizyon tamiri, nükleotit eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil etmektedir. Genel olarak oksidatif hasarlı DNA'nın tamir edilebildiği ve tamir ürünlerinin kan dolaşımına salındığı ve oradan da daha ileri düzeyde metabolize edilmeden idrara geçtiği kabul edilmektedir (312). Geçtiğimiz birkaç on yılda 8-OHdG ile ilgili çalışmalar artmış ve oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılmıştır (312). Yamauchi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada arsenik zehirlenmesi olan kişilerden üriner 8-OHdG düzeylerini yüksek bildirmişler (313). Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında artmış 8-OHdG düzeyleri ile ilgili veri bulunmaktadır (314, 315). Litertürde Ataksi Telenjipektazi, Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda, alkol bağımlılığında ve duygudurum bozukluklarında oksidatif DNA hasarında artış olduğu ile ilgili veri bulunmaktadır (316-318).

Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalardan birinde hipokampüste 8-OHdG düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan kontrollere göre 10 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (319). Status epileptikus, hipoksik iskemik ensefalopati ve SSS enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek BOS 8-OHdG düzeyleri saptanmıştır ve üriner 8-OHdG düzeylerine göre daha hassas bir beyin hasarı belirteci olarak gösterilmiştir (320).

2.5.5. Otizm ve Oksidatif Stres

Otizmdeki oksidatif stres, ROT'un endojen / eksojen prooksidanlar tarafından üretilmesi ile antioksidanlar tarafından ROT'a karşı savunma mekanizması arasında bir dengesizlikten kaynaklanabilmektedir. Otizmde artmış oksidatif strese yol açan çeşitli faktörler aşağıdaki gibidir:

2.5.5.1. Otizmde Antioksidan Enzimlerdeki Değişiklikler

Birçok çalışmada otizimli hastalarda ROT hasarına karşı savunma mekanizmasında önemli rolü olan enzimlerde değişiklikler olduğu öne sürülmüştür. Antioksidan sistemin belirteçlerinden olan glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz ve süperoksit dismutazın (SOD) anormal aktiviteleri gösterilmiştir (321, 322).

Buna karşın, Söğüt ve arkadaşları, otizmde plazma SOD aktivitesinde değişiklik olmadığını ve GPx aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir (102).

2.5.5.2. Otizmde Anormal Demir ve Bakır Metabolizması

Beyin dahil olmak üzere çeşitli dokularda sentezlenen major antioksidan proteinlerden olan seruloplazmin (bakır taşıyıcı protein) ve transferrin (Fe taşıyıcı protein) düzeylerinin, sağlıklı kardeşleri ile kıyaslandığında otizimli çocukların serumlarında azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, daha önce konuşma becerileri olan otizimli hastaların bu becerilerinde kayıp olanlarında seruloplazmin ve transferrin düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (323). Başka çalışmada otizimli hastalarda serum bakır/çinko (Cu/Zn) oranlarında değişiklik olduğu ifade edilmiştir (324).

2.5.5.3. Otizmde Homosistein ve Metiyonin Metabolizmasında Dengesizlik

Hiperhomosisteinemi artmış lipid peroksidasyonu ve glutatyon peroksidaz (GPx) üretiminde azalma gibi bir dizi mekanizma ile oksidatif stres oluşturmaktadır (325, 326). Pasca ve arkadaşları, kontrollerle karşılaştırıldığında otizimli hastalarda daha yüksek total homosistein düzeyleri saptamışlardır. Otizimli grupta, homosistein düzeyleri ve GPx aktivitesi arasında güçlübir negatif korelasyon saptamışlardır. Bu da yüksek homosistein düzeyleri ile otizmdeki oksidatif stres arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir (327).

2.5.5.4. Otizmde Artmış Nitrik Oksit (NO)

NO, sitotoksik peroksinitrit anyonları (ONOO⁻) oluşturan ve süperoksit anyonu ile etkileşebilecek toksik diğer bir serbest radikaldir. NO' in nörotransmitter salınımında, nörit

büyümesinde, sinaptogeneze, öğrenme ve bellekte, makrofaj aracılı sitotoksitede rolü bulunmaktadır (328-332).

İnduklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunun ve NO üretiminin inflamatuvar süreçleri etkilediği bilinmektedir (333). iNOS induksiyonuna IFN- γ , TNF- α , IL-1 β gibi sitokinler aracılık etmektedir (334). Literatürde otizmde plazmada artmış nitrit ve nitrat düzeyleri ile ilgili veriler bulunmaktadır ve otizmlili bireylerde nitratlar ve IFN- γ düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir, bu da yükselmiş plazma NO' in otizmde IFN- γ düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (103, 335).

NO'e duyarlı reseptörlerin aktivitesinde azalma ve artmış oksidatif stres de otizmde bildirilmiştir. NO toksisitesine duyarlı olduğu bilinen kolinerjik reseptörlerin otizmlili hastaların kortekslerinde azaldığı bildirilmiştir (336).

2.5.5.5. Otizmde Artmış Ksantin Oksidaz (XO)

Endojen bir prooksidan olan XO, ksantinün ürik aside dönüştürülmesi sırasında süperoksit radikalleri oluşturmaktadır (337). Otizmlili olan hastaların eritrositlerinde artmış XO aktivitesi bildirilmiştir (101).

2.5.5.6. Otizmde Mitokondri Disfonksiyonu ve Anormal Enerji Metabolizması

Yapılan çalışmalarda otizmlili hastaların beyinlerinde enerji metabolizması ile ilgili bozukluk olduğu öne sürülmüştür (338, 339). Literatürde otizmde, hafif mitokondri disfonksiyonu, laktat düzeylerinde artış, nöronal oksidatif fosforilasyondaki bozuklukla beraber mitokondri disfonksiyonu olabileceği öne sürülmüştür (339-343).

2.5.5.7. Otizmde Genetik Duyarlılık

Proteomik çalışmalarda glikolaz I enzimine ilişkin gende tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptanmış ve bunun otizmden şüpheli bir etken olabileceği belirtilmiştir (344). Ayrıca monoamino oksidaz A (MAO-A) enzimini kodlayan genin promotör bölgesindeki fonksiyonel bir polimorfizmin, otizmin şiddeti ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (345). Tüm bu enzimler oksidatif

streste önemli rol oynamaktadır. Başka bir çalışmada, redoks değişikliklerine hücrel yanıtarda yer alan BTG3 geni (hücrel differensiyasyonda ve apoptoziste rol oynayan antiproliferatif gen ailesinin bir üyesi), otizmde şüpheli genlerden biri olarak öne sürülmüştür (346).

2.5.6. Otizmde Oksidatif DNA Hasarı

Literatürde artmış oksidatif stres ve oksidatif DNA hasar seviyeleri OSB olan hastalarda ve bu bozuklukla ilgili hayvan modellerinde bildirilmiştir. Shpyleva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada artmış serebellar oksidatif DNA hasarı, hem postmortem otizmlı bireylerde hem de otizmlı fare modellerinde gösterilmiştir (32). Napoli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, otizmlı çocuklarda mitokodriyal DNA hasarı ile ilgili parametreler yüksek bulunmuştur (34). Ming ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada otizmlı grupta 8-OHdG'nin üriner düzeylerini yüksek bulmuşlar ancak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulamamışlar (347). Sajdel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada postmortem otizmlı hastaların serebellumlarında 8-OHdG düzeyleri yüksek bulunmuştur (33).

Yaşları 3-10 arasında olan 68 OSB tanılı çocuğun 54 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada, priferik lenfosit DNA'sındaki 8-OHdG düzeyleri OSB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (348). Otizmlı hasta grupları ile yapılan başka çalışmalarda bakılan üriner 8-OHdG düzeyleri açısından sağlıklı kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (349, 350).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Etik kurul onayının alınmasının ardından Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine başvuran ve Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı konulan 35 çocuk bu çalışmaya hasta grubu olarak dâhil edilmiştir. Araştırmanın kontrol grubu ise ruhsal ya da kronik bedensel bir hastalık nedeniyle hastanede izlemi olmayan aşı ya da kontrol amaçlı olarak Harran Üniversitesi Hastanesi'ne başvurmuş, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermeyen 33 sağlıklı çocuktan oluşmuştur. Çalışmanın finansal kaynağı Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından sağlanmıştır. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.11.2017 tarih, 09 nolu oturum ve 04 Sayılı kararı ile onaylanmıştır (EK-1). Tüm olguların anne ve/veya babaları, çalışmaya katılmadan önce Gönüllü Bilgilendirme Formu'nu okumuş ve Onam Formu'nu imzalamışlardır (EK-2 ve EK-3).

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme/Edilmeme Ölçütleri

Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 1.3-12 yaş arasında olmak
- 2.DSM-5 ölçütlerine göre OSB tanısı almış olmak
- 3.Ailelere araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmayı gönüllülük esasınca kabul etmiş ve aydınlatılmış onamı imzalamış olmak

Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Son 2 hafta içinde herhangi bir ilaç ve/veya herhangi bir psikotrop kullanılması
2. Frajil-X sendromu, tuberoskleroz, fenülketonüri, lesch-nyhan sendromu, fetal alkol sendromu ve gebelikte annenin madde kullanım öyküsü olanlar, bilinen nörolojik, genetik ve diğer medikal hastalıkları olanlar (kafa travması öyküsü, kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık, enfeksiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, malignensi), antioksidan kullanımı olanlar, atopik egzema ve/veya ya allerji öyküsü olanlar.

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. 3-12 yaş arasında olmak
2. Bilinen ruhsal ve fiziksel hastalığı olmaması
3. Çocuklara ve ailelere araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmayı gönüllülük esasınca kabul etmiş ve aydınlatılmış onamı imzalamış olmak

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Son 2 hafta içinde herhangi bir ilaçve/veya herhangi bir psikotrop kullanılması
2. Değerlendirme esnasında herhangi bir ruhsal veya akut ya da kronik fiziksel bir hastalığın (Frajil-X sendromu, tuberoskleroz, fenülketonüri, lesch-nyhan sendromu, fetal alkol sendromu ve gebelikte annenin madde kullanım öyküsü olanlar, bilinen nörolojik, genetik ve diğer medikal hastalıkları olanlar (kafa travması öyküsü, kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık, enfeksiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, malignensi), antioksidan kullanımı olanlar, atopik egzema ve/veya allerji öyküsü olanlar) saptanmasıdır.

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Anabilim dalımızca rutin olarak kullanılan formlara ek olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan bir soru formuyla çocuk ve anne-babalara ait sosyodemografik özellikler sorgulanmaktadır. Çalışmaya alınan tüm katılımcılar için bu form (EK-4) doldurulmuştur. Veri formu; sosyodemografik bilgiler ve adres bilgileri (olgunun adı soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti, iletişim bilgileri, kardeş sayısı, eğitim durumu, anne ve babanın herbirinin yaşı, mesleği ve eğitim durumu) ve OSB tanısının öyküsü (tanının ne zaman konulduğu, özel eğitim alıp almadığı, ilaç kullanıp kullanmadığı) ile ilgili bilgilerden oluşmaktadır.

3.3.2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Schopler ve arkadaşları tarafından 1980 yılında otizm ayırıcı tanısı için geliştirilen Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) 15 alt bölümden oluşmaktadır ve özellikle otizmlili çocukları eğitilebilir zihinsel engelliliği olan çocuklardan ayırmada etkindir (351). Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (352). Ölçekte yer alan maddeler; kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücudun kullanımı, değişikliğe tepki, görsel

tepkiler, dinleme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ve genel izlenimler başlıkları altında toplanmakta ve her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. Burada 1; o maddede ifade edilen davranışların çocuğun yaşı için normal sınırlarda olduğunu, 4 ise yaşı için çok anormallik gösterdiğini ifade etmektedir. 15. Madde; diğer maddelerde özellikleri değerlendirilen çocuğa ilişkin klinisyenin genel değerlendirmesini içermektedir. Toplam puan 15-60 arasında seyretmektedir. Toplam puana göre 15-29 arasında puan alanlar otizm olmadığını, 30-36 arasında puan alan çocuklarda hafif-orta derecede otizm, 37-60 puan arasında alanlarda ise ağır düzeyde otizm olduğunu ifade etmektedir (353, 354).

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocuklardan en az 8 saatlik gece açlığından sonra jelli biyokimya tüplerine 5 ml venöz kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri bekletilmeden 4⁰C ve 4000 rpm de 5 dakika süre ile santrifuj edilmiştir. Serum kısmı alınarak 2 bölüme ayrılmış ve endorf tüplerde -80⁰C' de analiz yapılncaya kadar korunmuştur. Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarın'da serumlarda anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

Anti-Yo (PCA-1) Ölçümü

Human(PCA-1) ELISAkit (SunRed CN:201-12-0574) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Stok standart (12,8 ng/mL)

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 5 adet temiz tüp yazılarak (6.4,3.2,1.6,0.8,0.4 ng/mL) 120µl Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunundan 120 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde son tüpe kadar devam edildi. Son kuyucuğa sadece standart dilüent eklendi.

Çalışma prosedürü

1. Blank kuyucuğuna: Örnek, PCA-1 antibodisi ile işaretlemiş biotin ve Streptavidin-HRP eklenmedi sadece Chromogen Solution A-B stop solüsyonu eklendi.

2. Standart kuyucuğuna: 50 µl standart, 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. (Standartlar Biotin ile işaretli)

3. Test kuyucuğu: 40 µl örnek, 10 µl PCA-1 antibodisi ile işaretlemiş biotin ve 50µl Streptavidin-HRP eklenerek , yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C’de inkübe edildi.

4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+870ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.

5. 50 µl Chromogen Solution A ve 50 µl Chromogen Solution B eklenip hafifçe karıştırdıktan sonra 10 dk 37°C’de karanlık ortamda inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Assay range: 0,05-10 ng/ml

Sensitivity: 0,042 ng/ml

Anti-Hu (ANNA1) Ölçümü

Human ANNA1 ELISA kit (Fine Test CN:EH2638) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (100 ng/mL stok) 10,000 g’de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample &Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 ng/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama:Konsantre Biotin solüsyonu 1 :100 oranında Biotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre SABC çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1 :100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi (karanlık ortamda).
8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutulurak tespit edildi.

Assay range: 1,563-100 ng/ml

Sensitivity: <0,938 ng/ml

Anti-Ri (ANNA-2) Ölçümü

Human(ANNA-2/Ri) ELISA kit (Sun Red CN:201-12-0576) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Pozitif ve Negatif kontroller kullanılarak yapıldı.

Çalışma prosedürü

1. Blank kuyucuğuna: 50 µl sample dilüent eklendi.
2. Standart kuyucuğuna: 50 µl pozitif ve negatif kontrol eklendi.
3. Test kuyucuğu: 10 µl örnek, 40 µl sample dilüent eklenerek yapışkan film ile kaplandı ve 30 dk 37°C'de inkübe edildi.

4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+870ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.

5. Tüm kuyucuklara (blank hariç) 50 µl HRP-conjugate eklenerek 30 dk 37°C’de inkübe edildi.

6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+870ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.

7. Tüm kuyucuklara 50 µl Chromogen Solution A ve 50 µl Chromogen Solution B eklenip hafifçe karıştırdıktan sonra 10dk 37°C’de karanlık ortamda inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Anti-Amfifizin (Anti-AMPH) Ölçümü

Human anti-AMPH ELISA kit (Fine Test CN:EH2621) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (2000 pg/mL stok) 10,000 g’de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample &Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre Biyotin solüsyonu1 :100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre SABC çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1 :100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi (karanlık ortamda).
8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutulurak tespit edildi.

Assay range:31,25-2000 pg/ml

Sensitivity:<18,75 pg/ml

Myeloperoksidaz (MPO) Ölçümü

Human MPO ELISA kit (Fine Test CN:EH0018) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (100 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample & Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 ng/mL) 300µl Sample & Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre Biyotin solüsyonu 1 :100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre SABC çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1 :100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biyotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi. (karanlık ortamda)
8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutulularak tespit edildi.

Assay range: 1,563-100 ng/ml

Sensitivity: <0,938 ng/ml

8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü

8-OHdG ELISA kit (Fine Test CN:EU2548) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (100 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample & Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 ng/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonununun 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama:Konsantre Biyotin solüsyonu 1 :100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre SABC Konjugat çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1 :100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 50 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklenip hemen Biyotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 50 µl eklenerek 45 dk 37°C’de inkübe edildi.
3. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
4. 100 µl SABC Konjugat çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C’de inkübe edildi.
5. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
6. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C’de inkübe edildi(karanlık ortamda).
7. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Assay range:1,563-100 ng/ml

Sensitivity:<0,938 ng/ml

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 paket yazılım programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin sıklık ve yüzdeleri için belirtici istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı. Normal dağılım için Shapiro-Wilk normalite testi yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadıkları için nonparametrik testler kullanıldı. Veriler medyan (min-max) olarak ifade edildi. Sürekli ve ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Üç veya daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



3. BULGULAR

4.1. Olgu ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması

Çalışmamıza olgugrubundan 22 (%62,9) erkek ve 13 (%37,1) kız toplam 35 OSB tanılı çocuk alınırken, kontrol grubuna 24 (%72,7) erkek ve 9 (%27,3) kız toplam 33 sağlıklı çocuk alınmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında çocukların cinsiyetleri yönünden değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo-3: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların Cinsiyet Özellikleri

	Olgu (n, %)	Kontrol (n, %)	p
Erkek	22 (%62,9)	24 (%72,7)	0,271
Kız	13 (%37,1)	9 (%27,3)	
Toplam	35 (%100)	33 (%100)	

Olgu ve kontrol grupları arasında ergenlerin yaşları ($p>0,05$), beden kitle indexleri (BKİ) ($p>0,05$), kaçınıcı çocuk oldukları ($p>0,05$), anne yaşları ($p>0,05$) ve baba yaşları ($p>0,05$) yönünden değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Olgu ve kontrol grubu kardeş sayısı açısından karşılaştırıldığında, olgu grubunun sahip olduğu kardeş sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bu değerlendirmeler Tablo 4' te ayrıntılı olarak verilmiştir.

OSB tanılı olguların yarıya yakını ($n=15$, %42,9) OSB'ye yönelik özel eğitim almaktaydı.

Tablo-4: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların ve Ebeveynlerinin Yaşları, Sahip Oldukları Kardeş Sayıları, Çocukların Kaçınıcı Çocuk Oldukları ve Beden Kitle İndexlerine Göre Karşılaştırılması (min: minimum, max: maksimum)

	Olgu (n=35)	Kontrol (n=33)	p
Çocuğun yaşı (yıl) Median (min-max)	6 (3-11)	7 (3-12)	0,146
BKİ (kg/m²) Median (min-max)	15,70 (11,96-23,87)	15,34 (11,83-20,71)	0,873
Kardeş sayısı Median (min-max)	2 (0-9)	3 (1-7)	0,025
Kaçınıcı çocuk Median (min-max)	2 (1-9)	2 (1-7)	0,383
Anne yaşı (yıl) Median (min-max)	34 (23-48)	30 (23-45)	0,290
Baba yaşı (yıl) Median (min-max)	37 (27-61)	36 (28-47)	0,622

3-5 yaş aralığındaki olguların sayısı 15 (%42,9) ve kontrollerin sayısı 12 (%36,4). 6-12 yaş aralığındaki olguların sayısı 20 (%57,1) ve kontrollerin sayısı 21 (%63,6) . Olgu ve kontrol grubunun içinde bulunduğu yaş aralığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

3-5 yaş aralığındaki erkek olguların sayısı 10 ve kız olguların sayısı 5 idi. 6-12 yaş aralığındaki erkek olguların sayısı 12 ve kız olguların sayısı 8 idi. 3-5 yaş aralığındaki erkek kontrollerin sayısı 11 ve kız kontrollerin sayısı 1 idi. 6-12 yaş aralığındaki erkek kontrollerin sayısı 13 ve kız kontrollerin sayısı 8 idi. Bu değerlendirme Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo-5: Olgu ve Kontrol Grubunun İçinde Bulunduğu Yaş Aralığı Açısından Karşılaştırılması

	Olgu (n, %)	Kontrol (n, %)	p
3-5 yaş	15 (%42,9)	12 (%36,4)	0,383
E/K	10/5	11/1	
6-12 yaş	20 (%57,1)	21 (%63,6)	
E/K	12/8	13/8	
Toplam	35 (%100)	33 (%100)	

Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinin eğitim durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6 ve Tablo 7).

Tablo-6: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların Anne Eğitim Durumu Yönünden Karşılaştırılması

	Anne Eğitim Durumu					p
	Okur-yazar değil	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	
Olgu	11(%31,4)	14(%40)	1(%2,9)	8(%22,9)	1(%2,9)	0,157
n						
%						
Kontrol	17(%51,5)	8(%24,2)	4(%12,1)	2(%6,1)	2(%6,1)	
n						
%						

Tablo-7: Olgu ve Kontrol Grubundaki Çocukların Baba Eğitim Durumu Yönünden Karşılaştırılması

	Baba Eğitim Durumu					p
	Okur-yazar değil	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	
Olgu n %	1(%2,9)	20(%57,1)	3(%8,6)	6(%17,1)	5(%14,3)	0,389
Kontrol n %	4(12,1)	16(%48,5)	6(%18,2)	5(%15,2)	2(%6,1)	

OSB tanıli olguların %60'ının anne ve babaları arasında herhangi bir akrabalık durumu saptanmamıştır. Kontrol grubunda bu oran %63,6' dır. İki grup anne ve babalarının arasında akrabalık durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo-8: Olgu ve Kontrol Grubunun Anne-Babaları Arasındaki Akrabalık Durumu

	Akrabalık Durumu		p
	Olgu	Kontrol	
Akraba değil n %	21 %60	21 %63,6	0,477
Akraba n %	14 %40	12 %36,4	
Total n %	35 %100	33 %100	

OSB tanılı olguların 22'sinde (%62,9) konuşma yoktu, 13'ü (%37,1) en az 2 kelimelik cümle ile konuşabiliyordu. Konuşmayanların 13'ü erkek ve 9'u kızdı. En az 2 kelimelik cümle kurabilen olgu grubunun 9'u erkek ve 4'ü kızdı. Konuşmayan grupta ağır düzeyde otizm tanısı alanların sayısı, en az 2 kelimelik cümle kuran gruptaki olgulardan anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo-9: Konuşmayan Olgularla En Az İki Kelimelik Cümle Kuran Olguların Otizm Şiddeti Açısından Karşılaştırılması

	Konuşmayan Olgular (n=22)	En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olgular (n=13)	p
Hafif-Orta Düzeyde Otizm n	3	6	0,043
Ağır Düzeyde Otizm n	19	7	

OSB tanılı olguların annelerinde gebelik döneminde sigara içenlerin sayısı 4 (%11,4), sigara içmeyenlerin sayısı 31 (%88,6) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise gebelik döneminde sigara içen annelerin sayısı 3 (%9,1), sigara içmeyenlerin sayısı da 30 (%90,9) olarak bulundu. Olgu ve kontrol grubu arasında annelerinin sigara içme durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,534$).

Olgu grubunda annenin gebelik sürecinde sigara içen babaların sayısı 18 (%51,4), sigara içmeyenlerin sayısı 17 (%48,6) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise sigara içenler 22 (%66,7), sigara içmeyenler 11 (%33,3) olarak bulundu. Olgu ve kontrol grubu arasında babalarının sigara içme durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,152$).

Bebeklik döneminin ilk 6 ayında beslenme şekline bakıldığında, olgu grubunda sadece anne sütü alanların sayısı 23 (%65,7), mama alanların sayısı 4 (%11,4) ve anne sütü ve mamayı birlikte alanların sayısı 8 (%22,9) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise sadece anne sütü alanların

sayısı 26 (%78,8), mama alanların sayısı 3 (%9,1) ve anne sütü ve mamayı birlikte alanların sayısı 4 (%12,1) olarak bulundu. Olgu ve kontrol grubu arasında ilk 6 ay beslenme durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,449$).

Annelerinde bulunan kronik tıbbi hastalık açısından grupları karşılaştırıldığında olgu grubunun annelerinin 1'inde (%2,9) hepatit, 1'inde (%2,9) astım, 1'inde (%2,9) hipertansiyon ve 1'inde (%2,9) talasemi taşıyıcılığı saptanmıştır. Kontrol grubunun annelerinde kronik tıbbi hastalık saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grubu annelerinde bulunan kronik tıbbi hastalık durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,405$).

Babalarında bulunan kronik tıbbi hastalık açısından grupları karşılaştırdığımızda olgu grubunun babalarının 1'inde (%2,9) diyabet ve 1'inde (%2,9) ailevi akdeniz ateşi saptanmıştır. Kontrol grubunun babalarında tıbbi hastalık saptanmadı. Olgu ve kontrol grubu arasında babalarında bulunan tıbbi hastalık durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,379$).

Anne ve babalarında bulunan ruhsal hastalık açısından gruplar karşılaştırıldığında, olgu ve kontrol grubunun annelerinde ruhsal hastalık saptanmamıştır. Olgu grubunun babalarının 1'inde (%2,9) majör depresyon ve 1'inde (%2,9) anksiyete bozukluğu saptanmıştır. Kontrol grubunun babalarında ruhsal hastalık saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grubunun babalarında bulunan ruhsal hastalık durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,79$).

Olgu ve kontrol grubunun geniş ailelerinde bulunan ruhsal hastalık açısından gruplar karşılaştırıldığında, OSB tanı olgu grubunun geniş aile bireylerinin 3'ünde (%8,6) majör depresyon ve 1'inde (%2,9) zihinsel engellilik tanıları saptanmıştır. Kontrol grubunun geniş ailesinde ruhsal hastalık saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grubunun geniş ailelerinde bulunan ruhsal hastalık durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,135$).

Olgu grubunda yer alan 37 hastanın 9'u (%25,7) hafif-orta şiddette otizm, 26'sı (%74,3) ağır düzeyde otizm olarak bulundu. Hafif-orta şiddette olan olguların tamamı erkekti. Ağır

şiddette olan olguların 13'ü erkek ve 13'ü kızdı. Erkek ve kız olgular şiddet açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,007$).

4.2. Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri İle İlgili Bulgular

OSB tanılı olguların 9'unda (%25,7) anti-Ri antikoru pozitifliği bulunurken, kontrol grubunda anti-Ri antikoru pozitifliği bulunmamıştır ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 10).

3-5 yaş aralığında anti-Ri antikor pozitifliği olan olgu sayısı 2, 6-12 yaş aralığında anti-Ri antikor pozitifliği bulunan olgu sayısı 7 olarak bulunmuştur. Yaş grupları açısından olgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,144$).

Anti-Ri antikor pozitifliği olan erkek olguların sayısı 4 ve kız olguların sayısı 5 olarak bulunmuştur. Anti-Ri antikor pozitifliği cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,177$).

Anti-Ri antikor pozitifliği olan olguların 1'inde hafif-orta şiddette otizm, 8'inde ağır şiddette otizm saptanmıştır. Anti-Ri antikor pozitifliği şiddet açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,243$).

Tablo-10: Grupların Anti-Ri Pozitifliğine Göre Dağılımı

Anti-Ri	Olgu (n=35)	Kontrol (n=33)	p
Pozitif n (%)	9 (%25,7)	0 (%0)	0,001
Negatif n (%)	26 (%74,3)	33 (%100)	

Anti-Hu analizinde olgu grubundaki çocukların serum anti-Hu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 8-OHdG analizinde olgu grubundaki çocukların serum 8-OHdG değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Olgu ve kontrol grubu arasında diğer parametrelerle ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo-11: Çalışmaya Alınan Olguların Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfizinin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Olgu (n=35)	Kontrol (n=33)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	1,98(0,76-8,24)	2,33 (0,35-6,63)	0,113
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,64 (1,52-2,83)	1,56 (1,51-3,91)	0,000
Anti-Amfizinin (pg/ml) Median (min-max)	47,57 (30,7-282,69)	45,06 (25,28-241,81)	0,275
MPO (ng/ml) Median (min-max)	3 (1,15-80,01)	1,94 (1,32-61,41)	0,087
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	34,02 (12,3-44,35)	26,7 (20,67-40,06)	0,001

Yaş aralığına göre olgu ve kontrol grubulaboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında, 3-5 yaş aralığındaki olguların (n=15) anti-Yo değerleri aynı yaş grubundaki kontrollere (n=12) göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0,05$), anti-Hu ve MPO değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 12).

6-12 yaş aralığındaki olguların (n=20) anti-Hu ve 8-OHdG düzeyleri kontrol (n=21) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo-12: 3-5 Yaş Aralığındaki OSB Tanılı Olguların Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Olgu (n=15)	Kontrol (n=12)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	1,79(1,06-5,26)	2,39(0,35-6,04)	0,028
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,68(1,57-2,83)	1,54 (1,51-1,74)	0,001
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	58,63 (34,08-185,16)	45,68(32,65-241,81)	0,558
MPO (ng/ml) Median (min-max)	17,73(1,38-80,01)	1,6(1,32-61,41)	0,006
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	34,54 (14,96-44,35)	28,68 (22,58-40,06)	0,097

Tablo-13: 6-12 Yaş Aralığındaki OSB Tanılı Olguların Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Olgu (n=20)	Kontrol (n=21)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	2,33(0,76-8,24)	2,27 (0,42-6,63)	0,744
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,62 (1,52-2,7)	1,56 (1,51-3,91)	0,018
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	46,56 (30,7-282,69)	40,24 (25,28-126,15)	0,404
MPO (ng/ml) Median (min-max)	1,87 (1,15-43,42)	1,98 (1,54-14,94)	0,449
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	33,4 (12,3-44,35)	26,54 (20,67-39,07)	0,008

Olgu ve kontrollerin laboratuvar parametreleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında, 3-12 yaşları arasındaki erkek olguların (n=22) aynı yaş grubundaki sağlıklı erkek kontrollere (n=24)

göre anti-Hu, MPO ve 8-OHdG değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 14).

3-12 yaşları arasındaki kız olguların ($n=13$) aynı yaş grubundaki sağlıklı kız kontroller ($n=9$) arasında laboratuvar parametreleri ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo-141: 3-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olguların 3-12 Yaş Aralığındaki Erkek Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Olgu (n=22)	Kontrol (n=24)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	1,76(0,98-8,24)	2,32(0,35-6,04)	0,244
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,7(1,54-2,7)	1,54 (1,51-2,22)	0,000
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	47,13 (32,13-185,16)	47,95(26,07-241,81)	0,742
MPO (ng/ml) Median (min-max)	2,87 (1,19-56,07)	1,68(1,32-61,41)	0,031
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	34,28 (14,96-44,35)	27,12 (21,9-40,06)	0,001

Tablo-15: 3-12 Yaş Aralığındaki Kız Olguların 3-12 Yaş Aralığındaki Kız Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Olgu (n=13)	Kontrol (n=9)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	2,01 (0,76-5,2)	2,75 (1,13-6,63)	0,124
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,62 (1,52-2,83)	1,57 (1,53-3,91)	0,171
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	48,57 (30,7-282,69)	39,85 (25,28-77,99)	0,082
MPO (ng/ml) Median (min-max)	8,24 (1,15-80,01)	2,84 (1,8-14,94)	0,867
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	31,2 (12,3-42,6)	26,7 (20,67-31,8)	0,333

Olgu ve kontrollerin laboratuvar parametreleri hem yaş aralığı hem de cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında, 3-5 yaş aralığındaki erkek olguların (n=10) aynı yaş grubundaki erkek kontrollere (n=11) göre anti-Yo değerleri anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0,05$), anti-Hu, MPO ve 8-OHdG değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 16).

3-5 yaş aralığındaki kız olgular (n=5) ile aynı yaş grubundaki kız kontroller (n=1) arasında laboratuvar parametreleri ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

6-12 yaş aralığındaki erkek olguların (n=12) aynı yaş grubundaki erkek kontrollere (n=13) göre anti-Hu ve 8-OHdG değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 17).

6-12 yaş aralığındaki kız olgular (n=8) ile aynı yaş grubundaki kız kontroller (n=8) arasında laboratuvar parametreleri ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-16: 3-5 Yaş Aralığındaki Erkek Olguların 3-5 Yaş Aralığındaki Erkek Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Olgu (n=10)	Kontrol (n=11)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	1,68 (1,36-5,26)	2,33 (0,35-6,04)	0,029
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,7 (1,57-2,08)	1,54 (1,51-1,74)	0,004
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	62,51 (36,02-185,16)	46,3 (33,17-241,81)	0,438
MPO (ng/ml) Median (min-max)	15,44 (2,06-56,07)	1,57 (1,32-61,41)	0,006
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	34,54 (14,96-44,35)	27,69 (22,58-40,06)	0,057

Tablo-17: 6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olguların 6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olgular (n=12)	6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Kontrol (n=13)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	2,46 (0,98-8,24)	2,15 (0,42-3,52)	0,913
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,66 (1,54-2,7)	1,55 (1,51-2,22)	0,0025
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	39,51 (32,13-102,1)	60,53 (26,07-126,15)	0,828
MPO (ng/ml) Median (min-max)	2,01 (1,19-13,08)	1,89 (1,54-13,34)	1
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	33,4 (21,94-44,35)	26,54 (21,9-39,07)	0,008

OSB tanılı olguların kendi içerisinde yaş gruplarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması sonucu 3-5 yaş aralığındaki olguların (n=15) MPO değerleri 6-12 yaş aralığındaki olgulara (n=20) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 18).

Tablo-18: 3-5 Yaş Aralığındaki Olguların 6-12 Yaş Aralığındaki Olgularla Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO, 8-OHdG Değerleri ve ÇODÖ Puanları Açısından Karşılaştırılması

	3-5 Yaş Aralığındaki Olgular (n=15)	6-12 Yaş Aralığındaki Olgular (n=20)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	1,79 (1,06-5,26)	2,33 (0,76-8,24)	0,484
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,68 (1,57-2,83)	1,62 (1,52-2,7)	0,463
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	58,63 (34,08-185,16)	46,56 (30,7-282,69)	0,217
MPO (ng/ml) Median (min-max)	17,73 (1,38-80,01)	1,87 (1,15-43,42)	0,003
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	34,54 (14,96-44,35)	33,4 (12,3-44,35)	0,907
ÇODÖ puanı Median (min-max)	40 (30,5-45)	41 (30-50)	0,317

3-12 yaş aralığında bulunan olgular cinsiyet açısından karşılaştırıp bakıldığında, kız olguların (n=13) ÇODÖ puanları erkek olgulara (n=22) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu değerlendirmeye ilişkin kız çocuklarının ÇODÖ median değeri 43 ve min-max değerleri 37-50, erkek çocukların ÇODÖ median değeri 39,75 ve min-max değerleri 30-47 olarak bulunmuştur ($p=0,013$). Laboratuvar değerleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 19).

3-5 yaş aralığındaki erkek olguların (n=10) aynı yaş grubundaki kız (n=5) olgularla karşılaştırılması sonucu ÇODÖ puanları anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır ($p<0,05$) ve laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kız olgular için

ÇODÖ median değeri 43 ve min-max değerler 37-45, erkek çocukların ÇODÖ median değeri 37,25 ve min-max değerleri 30,5-43,5 (p=0,043).

6-12 yaş aralığındaki erkek olguların (n=12) aynı yaş grubundaki kız olgularla (n=8) karşılaştırılması sonucu ÇODÖ puanları ve laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo-19: 3-12 yaş Aralığındaki Kız Olguların 6-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olgularla Anti-Yo, anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO, 8-OHdG Değerleri ve ÇODÖ Puanları Açısından Karşılaştırılması

	3-12 Yaş Aralığındaki Kız Olgular (n=13)	3-12 Yaş Aralığındaki Erkek Olgular (n=22)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	2,01 (0,76-5,2)	1,76 (0,98-8,24)	0,785
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,62 (1,52-2,83)	1,7 (1,54-2,7)	0,838
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	48,57 (30,7-282,69)	47,13 (32,13-185,16)	0,838
MPO (ng/ml) Median (min-max)	8,24 (1,15-80,01)	2,87 (1,19-56,07)	0,133
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	31,2 (12,3-42,6)	34,28 (14,96-44,35)	0,891
ÇODÖ puanı Median (min-max)	43 (37-50)	39,75 (30-47)	0,013

Hafif-orta düzeyde otizm (n=9) ve ağır düzeyde otizm (n=26) tanılı olgular Anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

3-12 yaş aralığında konuşmayan olgular (n=22) aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol (n=33) ile karşılaştırıldığında anti-Hu ve 8-OHdG değerleri konuşmayan otizm grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 20).

Tablo-20: 3-12 Yaş Aralığında Konuşmayan Olgularla Sağlıklı Kontrolün Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, 8-OHdG ve MPO Değerlerinin Karşılaştırılması

	3-12 Yaş Aralığında Konuşmayan Olgular (n=22)	3-12 Yaş Aralığında Kontroller (n=33)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	2,25 (0,76-8,24)	2,33 (0,35-6,63)	0,405
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,64 (1,52-2,83)	1,56 (1,51-3,91)	0,002
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	56,74 (34,08-282,69)	45,06 (25,28-241,81)	0,087
MPO (ng/ml) Median (min-max)	2,29 (1,19-80,01)	1,94 (1,32-61,41)	0,4
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	33,24 (14,82-44,35)	26,7 (20,67-40,06)	0,04

3-12 yaş aralığında en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla (n=13) sağlıklı kontrol (n=33) karşılaştırıldığında anti-Hu, MPO ve 8-OHdG değerleri otizm grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo-21: 3-12 Yaş Aralığında En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olgularla Sağlıklı Kontrolün Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

	En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olgular (n=13)	Kontrol (n=33)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	1,74 (1,01-6,54)	2,33 (0,35-6,63)	0,05
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,74 (1,54-2,7)	1,56 (1,51-3,91)	0,001
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	45,12 (30,7-102,1)	45,06 (25,28-241,81)	0,798
MPO (ng/ml) Median (min-max)	3,52 (1,15-43,42)	1,94 (1,32-61,41)	0,027
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	35,76 (12,3-44,35)	26,7 (20,67-40,06)	0,000

Konuşması olmayan olgular (n=22), en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla (n=13) laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında anti-Amfifizin değerleri konuşması olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo-22: Konuşması Olmayan ve En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olgu Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

	Konuşma yok (n=22)	En az 2 kelimelik cümle var (n=13)	p
Anti-Yo Median (min-max)	2,25 (0,76-8,24)	1,74 (1,01-6,54)	0,219
Anti-Hu Median (min-max)	1,64 (1,52-2,83)	1,74 (1,54-2,7)	0,412
Anti-Amfifizin Median (min-max)	56,74 (34,08-282,69)	45,12 (30,7-102,1)	0,031
MPO Median (min-max)	2,29 (1,19-80,01)	3,52 (1,15-43,42)	0,473
8-OHdG Median (min-max)	33,24 (14,82-44,35)	35,76 (12,3-44,35)	0,239
ÇODÖ puanı Median (min-max)	41,5 (33-50)	38 (30-50)	0,097

Olgu grubunda 3-5 yaş aralığındaki konuşmayan (n=12) ve en az 2 kelimelik cümle kuran (n=3) grup karşılaştırıldığında laboratuvar parametrelerine ÇODÖ puanları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

6-12 yaş aralığındaki konuşmayan (n=10) ve en az 2 kelimelik cümle kuran (n=10) olgular karşılaştırıldığında, MPO değeri konuşan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 23).

Tablo-23: 6-12 Yaş Aralığındaki Konuşmayan ve En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olguların Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	6-12 Yaş Aralığında Konuşmayan Olgular (n=10)	6-12 Yaş Aralığında En Az 2 Kelimelik Cümle Kuran Olgular (n=10)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	2,56 (0,76-8,24)	1,63 (1,01-6,54)	0,364
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,59 (1,52-2,45)	1,68 (1,54-2,7)	0,226
Anti- Amfifizin (ng/ml) Median (min-max)	53,07 (34,63-282,69)	37,91 (30,7-102,1)	0,059
8-OHdG (ng/ml) Median (min-max)	31,32 (14,82-44,35)	34,63 (12,3-42,52)	0,762
MPO (ng/ml) Median (min-max)	1,62 (1,19-2,29)	3,58 (1,15-43,42)	0,007

Olgu grubunda 3-5 yaş aralığında konuşmayan (n=12) olgularla 6-12 yaş aralığında konuşmayan (n=10) olgular arasında MPO değeri 3-5 yaş aralığındaki olgularda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 3-5 yaş aralığında konuşmayan olgular için MPO median değeri 18,03 ng/ml ve min-max değerleri 1,38-80,01 ng/ml. 6-12 yaş aralığında konuşmayan olgular için median değeri 1,62 ng/ml ve min-max değerleri 1,19-2,29 ng/ml (p=0,001).

Olgu grubunda 3-5 yaş aralığında en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla (n=3) 6-12 yaş aralığında en az 2 kelimelik cümle kuran olgular (n=10) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Olgu grubunu ilk 6 ay beslenme açısından karşılaştırıldığında sadece anne sütü alan (n=26), sadece mama alan (n=3) ve hem anne sütü hem mama alan (n=4) gruplar arasında Anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Gebelik sürecinde annesi sigara içen (n=4) ve sigara içmeyen (n=31) olgu grubu laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında annesi sigara içen olgu grubunda anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 24). Gebelik sürecinde annesi sigara içen (n=3) ve sigara içmeyen (n=30) kontrol grubu laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05)

Annenin gebelik sürecinde babası sigara içen (n=18) ve sigara içmeyen (n=17) olgu grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında Anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo-24: Gebelik Sürecinde Annesi Sigara İçen ve Sigara İçmeyen Olgu Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

	Annesi Sigara İçen Olgu Grubu (n=4)	Annesi Sigara İçmeyen Olgu Grubu (n=31)	p
Anti-Yo (ng/ml) Median (min-max)	1,85 (1,39-3,38)	1,98 (0,76-8,24)	0,917
Anti-Hu (ng/ml) Median (min-max)	1,78 (1,58-1,93)	1,64 (1,52-2,83)	0,437
Anti-Amfifizin (pg/ml) Median (min-max)	126,94 (51,27-282,69)	46,01 (30,7-163,53)	0,029
MPO (ng/ml) Median (min-max)	2,39 (1,39-13,14)	3 (1,15-80,01)	0,437
8-OHdG (ng/mL) Median (min-max)	41,99 (38,47-42,60)	33,30 (12,3-44,35)	0,017

Olgu grubunda anne ve babası akraba olan (n=14) ve olmayan (n=21) grup laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında anne ve babası akraba olmayan grupta anti-Yo değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 25).

Tablo-25: Anne ve Babası Akraba Olan ve Akraba Olmayan Olgu Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfiziz, MPO ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

	Anne ve Baba Akraba(n=14)	Anne ve Baba Akraba Değil(n=21)	p
Anti-Yo (ng/mL) Median (min-max)	1,43 (0,76-5,26)	2,26 (1,26-8,24)	0,031
Anti-Hu (ng/mL) Median (min-max)	1,78 (1,55-2,83)	1,61 (1,52-2)	0,053
Anti-Amfiziz (pg/mL) Median (min-max)	67,55 (32,13-185,16)	45,12 (30,7-282,69)	0,059
MPO (ng/mL) Median (min-max)	8,11 (1,19-80,01)	2,29 (1,15-56,07)	0,329
8-OHdG (ng/mL) Median (min-max)	32,8 (12,3-42,35)	34,54 (14,82-44,35)	0,363

4.3. Olguların ÇODÖ Puanları İle Laboratuvar Parametreleri Arasında Korelasyon

Hastaların ÇODÖ puanları ile laboratuvar parametreleri arasındaki fark Spearman korelasyon testi ile test edilmiştir ancak herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 3-12 yaş aralığında olan 35 OSB tanılı çocuk ile aynı yaş grubunda sağlıklı 33 çocuk anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırılmış ve OSB tanılı olguların ÇODÖ puanları ile bu parametrelerin ilişkisine bakılmıştır. Çalışmamız OSB ile anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olmakla beraber, bu antikörlerin oksidatif stresin bir göstergesi olan MPO ve DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG düzeylerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmanın verileri 4 şekilde değerlendirilerek, güncel literatür ışığında karşılaştırılıp, tartışılacaktır: 1. Olgu ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması, 2. Olgu ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması, 3. Olgu grubunun kendi içinde laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması, 4. Olgu grubunun ÇODÖ puanının laboratuvar parametreleri ile ilişkisi.

5.1. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubundaki çocukların sosyodemografik verileri incelendiğinde, cinsiyet, yaş, kardeşler arasında kaçınıcı çocuk oldukları, BKİ, bebeklik döneminin ilk 6 ayında beslenme şekli ve çocukta tıbbi bir hastalığın bulunması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptanmıştır. Araştırmaya katılan olgu ve kontrollerin seçiminde yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapılmış, olgu ve kontrollerde kronik tıbbi bir hastalığın bulunmaması, son 2 hafta içerisinde anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG değerlerini etkileyecek ilaç kullanımının olmaması gibi faktörler gözetilmiştir. Bu nedenle olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaş ve cinsiyetleri, kronik tıbbi hastalık oranları bakımından aralarında bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamıza aldığımız olgu ve kontrol grubunda hem 3-5 yaş aralığında olgu ve kontrollerin BKİ, hem de 6-12 yaş aralığındaki olgu ve kontrollerin BKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. BKİ açısından literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. 2-5 yaş arası OSB tanılı çocukların dahil edildiği bir çalışmada bulgularımızdan farklı olarak normal gelişim gösteren çocuklara göre OSB tanılı çocuklarda BKİ'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur (355). Başka bir çalışmada 5-16 yaş arası OSB tanılı çocukların BKİ'leri normal

gelişim gösteren çocuklarla karşılaştırılmış ve OSB tanılı çocuklarda, BKİ'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur (356). Bir başka çalışmada ise bulgularımıza benzer şekilde OSB tanılı çocuklarda 7 yaşın altında obezite ve kilolu olmanın yaygın olmadığı belirtilmiştir (357).

Olgu ve kontrol grubu sahip oldukları kardeş sayısı açısından karşılaştırıldığında, olgu grubunun sahip olduğu kardeş sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve aralarında istatistiksel olarak fark olduğu bulunmuştur. Literatürde otizmlili çocuğa sahip olmanın daha sonra başka çocuk sahibi olma konusunda bir durdurma etkisi olduğu belirtilmiştir (358). Çalışmamız bu yönü ile literatürle uyumlu görünmektedir.

Ankete dayalı yapılan bir araştırmada OSB tanılı çocukların sağlıklı çocuklara oranla daha az anne sütü aldığı saptanmıştır (359). Çalışmamızda çocukların anne sütü alma süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Olgu grubunda yer alan 37 hastanın 9'u hafif-orta şiddette otizm, 26'sı ağır düzeyde otizm olarak bulunmuştur. Hafif-orta şiddette olan olguların tamamı erkekti. Ağır şiddette olan olguların 13'ü erkek ve 13'ü kızdı. Kız olgularda ağır düzeyde otizm oranı erkek olgulara göre anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Otizm tanılı kız çocuklarında klinik belirtilerin daha ağır seyrettiği ve daha fazla zihinsel engelliliğin eşlik ettiği ile ilgili veri bulunmaktadır (52). Çalışmamızın bu bulgusu kız çocuklarında otizm belirtilerinin daha ağır seyrettiğini bir kere daha göstermiştir ve bu haliyle literatürle uyumludur.

Olgu ve kontrol grubu çocuklarının aile özelliklerine bakıldığında, anne-baba yaşı, anne-baba eğitim durumu, anne-baba akrabalık durumu, anne-babada kronik tıbbi hastalık, anne-babada ruhsal hastalık, geniş ailede ruhsal hastalık, annenin gebeliğinde sigara içme durumu ve babanın anne gebeyken sigara içme durumları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Genetik yapıdaki değişimlere ve de novo spontan mutasyonlara bağlı artmış ebeveyn yaşı (hem annede hem de babada) ile otizmlili bir çocuğa sahip olma arasında bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar olmakla beraber (70), ileri anne yaşı ile OSB gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (360). Ancak literatürde ebeveyn yaşı, çocuğun doğum sıralaması, çocukların

yaşadığı yer gibi sosyodemografik faktörler ile OSB ilişkisini vurgulayan sonuçlar birbirinden farklı ve tutarsız bulunmaktadır (361). Çalışmamızda anne yaşı ve baba yaşı ile ilgili iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Olgu ve kontrol grubumuz arasında anne-baba eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada bulgumuzla uyumlu olarak anne-baba eğitim düzeyi ile OSB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (362).

Yapılan bir araştırmada OSB ve kontrol grubu çocukları arasında ebeveyn akrabalığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (363). Çalışmamızda da ebeveyn akrabalık durumu bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda OSB olan çocukların anne-babalarında kronik tıbbi ve psikiyatrik bir hastalığın bulunması bakımından kontrol grubuyla aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda OSB olan çocukların anne babalarının diğer anne babalara göre kronik tıbbi ve ruhsal hastalıkların sağlıklı kontrollere göre daha sık bulunduğu belirlenmiştir. Atladóttir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazı otoimmün hastalıkların OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada, OSB tanılı çocukların annelerinde romatoid artrit ve çölyak hastalığının oranlarının arttığı, Tip 1 Diyabetin de hem anne hem babalarında yüksek oranda olduğu bulunmuştur (154). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada OSB tanılı çocukların annelerinde sedef hastalığı ve tip 1 diyabet gibi otoimmün durumlarla beraber astım ve alerjiler gibi immün aracılı bozukluklarda da bir artış bulunmuştur (155). Yapılan bir çalışmada, annede psikiyatrik bir bozukluğun bulunmasının çocukta otizm gelişme riskini iki kat arttırdığı, ancak babada psikiyatrik bir bozukluğun bulunmasının otizm gelişme riskini arttırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (364). Ancak çalışmamızın bulgusuna benzer olarak ailedeki tıbbi hastalıklarla otizm ilişkisinin desteklenmediği çalışmalar da bulunmaktadır (365, 366).

Yapılan bir derleme çalışmasında sigaraya maruziyetin otizmde artmış bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (367). Bununla birlikte, Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hamilelik sırasında annenin pasif içiciliğinin, otizm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu çalışma sigara içimi ve otizm arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemesine rağmen, yazarlar maternal pasif içiciliğin örneklem büyüklüğünün çok küçük olması nedeniyle

risk faktörü olarak ortaya çıkmış olabileceğini ve çalışmalarının sonucu vermek için yeterli güce sahip olmadığını belirtmişlerdir (368). Çalışmamızda çocukların anne-babalarının sigara içme durumları bakımından kontrol grubuyla aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

5.2.1. Olgu ve Kontrol Grubunun Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin Değerlerinin Karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubu anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri ve anti-Amfifizin parametreleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, anti-Hu değeri ve anti-Ri antikör pozitifliği olgu grubunda yüksek bulunmuştur. Bu değerler açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Ancak anti-Yo ve anti-Amfifizin değerleri açısından olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Nöronal epitoplara hedef alan antikörler ilk olarak paraneoplastik nörolojik bozukluklarda, serebellar dejenerasyon veya ensefalit hastalarında fark edilmiştir. Bazı nörona spesifik antikörlerin kanser ile kuvvetli bir şekilde birleşmesi ve hedef antijenlerin nöronlar ve kanser hücreleri tarafından ekspresyonu, bu antikörlerin toplu olarak "paraneoplastik" veya "onkonöronal" antikörler olarak adlandırılmasına yol açmıştır. Bu antikörlerin özellikle tümörlerle ilişkili olmasına rağmen (en sık küçük hücreli akciğer, meme ve overyan tümörler), sebebi bilinmeyen nörolojik sendromu olan hastalarda ve bazen de sağlıklı bireylerde de tespit edilmiştir (18). Paraneoplastik antinöronal antikörlerin çeşitli hedefleri bulunmaktadır. Hem nükleer hem de sitoplazmik protein antijenlerini hedeflerler, anti-Yo, anti-Hu gibi, ya da intrasellüler sinaptik proteinleri hedeflerler, anti-Amfifizin gibi (19). Aynı zamanda Purkinje hücresi sitoplazmik antikoru tip-1 (PCA-1) olan anti-Yo antikörleri ve anti-Hu, anti-Ri ve anti-Amfifizin başta olmak üzere pek çok antikörün serebellar dejenerasyonla ilişkisi bulunmuştur (222, 265). Serebellum ile ilişkileri gösterilmiş olan bu antikörlerin otizmdeki rolü de son zamanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Literatürde yakın zamanda Naeel ve arkadaşlarının otizmlı çocukların annelerinde yaptıkları bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada otizmlı çocuğa sahip annelerde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek anti-Yo ve anti-Amfifizin antikörleri saptanmıştır. Anti-Hu ve anti-Ri antikörleri, otizmlı çocukların annelerinde kontrol grubuna göre daha yaygın bulunmuş ancak kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (22). Passarelli ve

arkadaşlarının DEHB bileşik alt görünümüne sahip 30 çocukla, başka bir ruhsal bozukluğa sahip 19 çocuk (karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, disleksi) ve 27 sağlıklı çocuğu karşılaştırdıkları çalışmada DEHB grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde anti-Yo antikor pozitifliği bulunmuşlar (206). 58 DEHB tanılı ve 36 sağlıklı çocuğun dahil edildiği başka bir çalışmada, anti-Yo antikor pozitifliği DEHB'li grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (207).

Yaptığımız çalışmada anti-Yo değeri olgu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır. Ancak küçük yaşı grupları karşılaştırıldığında sağlıklı grupta anti-Yo değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin örneklem büyüklüğümüzün küçük olmasından dolayı meydana geldiğini ve çalışmamızın bu sonucu vermek için yeterli güce sahip olmadığını düşünmekteyiz. Anti-Amfifizin değeri olgu grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır. Ancak anti-Hu değeri olgu grubumuzda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca 9 OSB tanılı olguda anti-Ri pozitifliği gösterilirken, kontrol grubunun hepsinde bu değer negatif bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Olgu ve kontrollerin laboratuvar parametreleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında, 3-12 yaşları arasındaki erkek olguların, aynı yaş grubundaki sağlıklı erkek kontrollere göre anti-Hu değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 3-12 yaşları arasındaki kız olguların aynı yaş grubundaki sağlıklı kız kontroller arasında ise laboratuvar parametreleri ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 3-12 yaş aralığında konuşmayan olgular aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında anti-Hu değerleri konuşmayan otizm grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 3-12 yaş aralığında en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında anti-Hu değerleri otizm grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde daha önce otizm tanılı çocuklarda ani-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin antikorlarının bakıldığı çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan birçok çalışmada, otizm tanılı bireylerde SSS'nin farklı bölgelerine karşı gelişen farklı otoantikorlar tespit edilmiştir. Bunlar serotonin reseptörleri, nöron akson filament protein, miyelin bazik protein, serebellar nevrofilamentler, sinir büyüme faktörü ve alfa-2-adrenerjik bağlanma yerlerine karşı otoantikorlardır. Bu antikorların otizm spektrum bozukluklarındaki mekanik rolü net değildir ve patojenik mi ya da nöronal hasara ikincil mi geliştiği açık değildir. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi, L-glutamik asitin bir inhibitör nörotransmitter olan γ -amino bütirik aside (GABA)

dönüştürülmesinde bir katalizördür ve otizm ile GAD antikoru arasındaki ilişki daha önce literatürde gösterilmiştir. Rekombinan GAD65 antikoru, Purkinje hücrelerinin aksonları ve serebellumun moleküler ve granüler tabakasının sinir terminalleri ile reaksiyona girdiği ve otizmlili bireylerin serebellumlarındaki purkinje hücrelerinin selektif kaybının, maternal kandaki GAD antikoru'nun farklı izotipleri tarafından gerçekleştirilebileceği öne sürülmüştür (85). Gangliosidler sinir iletimi ve bellek oluşumunda büyük rol oynamaktadır ve GM1 gangliosidoz en bol miktarda bulunandır (86). Araştırmalar beyin omurilik sıvısındaki gangliozidlerin ve kanda gangliozidlere karşı oluşan antikoru'nun miktarında artış göstermiştir (87, 88). Serebellumda purkinje hücrelerinin seçici kaybı (histopatolojik muayene ile belirlendiği gibi); ve serebellar lobüllerin atrofisi (in vivo görüntüleme ile belirlendiği gibi) otizmlili kişilerde sıklıkla görülen nörolojik anormalliklerdendir (89). Ayrıca Vargas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada otizmlili çocukların serebellumlarında aktif ve kronik nöroinflamatuvar bir süreç olduğunu ileri sürmüşlerdir (157). Farklı otizmlili bireylerde purkinje hücrelerinin toplam kaybı çeşitli lobüllerde farklı olmakla beraber %35 ila % 95 arasında değişmektedir. Serebellum iyi bilinen motor fonksiyonlarına ek olarak dikkat, algılama, dil ve çalışma belleği de dahil olmak üzere motor olmayan bilişsel süreçlerle de ilişkili olduğundan, purkinje hücrelerinin kaybı ve serebellar atrofi otizmde disfonksiyonel davranışlara katkıda bulunan beyin sistemlerinde yetersiz veya kontrolsüz sinyallere neden olabilmektedir (90, 91). Son zamanlarda yapılan çalışmalar otizm tanılı bireylerin serebellumlarına yoğunlaşmaktadır. Otizmde serebellar proteinlere karşı reaktif antikoru'lar tanımlanmıştır. Bu antikoru'ların kesin antiijenik hedefi net olmasa da serebellar GABAerjik internöronlara, golgi tip II hücrelere ve purkinje hücrelerine karşı kuvvetli spesifik reaktivite gösterdiği gözlenmiştir (162-165). Serebellumun serebral hemisferlerde birçok kortikal ve subkortikal yapılarla bağlantılı olduğu ve bu bölgelerle ilişkili bilişsel, dil, motor, duyuusal ve duyuusal işlevlerin birçoğu için bir modülatör görevi gördüğü bilinmektedir. Serebellum ile ilişkili bu işlevlerin çoğu otizm tanılı bireylerde de bozulmuştur (144). Literatürde otizmlili çocuğu olan annelerde anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri ve anti-Amfifizin antikoru'larının bakıldığı bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada bulgularımızın aksine anti-Yo ve anti-Amfifizin pozitifliği olgu grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızda ise serebellar dejenerasyonla ilişkili olan anti-Hu ve anti-Ri antikoru'ları olgu grubumuzda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatür bilgisi göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın bulguları otizmdeki serebellar disfonksiyonu desteklemektedir.

5.2.2. Olgu ve Kontrol Grubunun MPO Değerlerinin Karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubu MPO değerleri açısından karşılaştırıldığında, MPO değeri olgu grubunda yüksek bulunmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

Hem inflamatuvar hem de oksidatif stresin belirleyicisi olan MPO'nun birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir. Parkinson, Huntington, Alzheimer hastalığında ayrıca yineleyen depresyonu ve DEHB'si olan hastalarda artmış serum MPO düzeyleri bildirilmiştir (275-277). Bu bulguların aksine DEHB'de azalmış serum MPO düzeylerinin gösterildiği çalışma da bulunmaktadır (279).

Aynı şekilde otizm tanılı bireylerle yapılan çalışmalarda artmış serum MPO düzeyleri birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle Gİ hastalığı olan otizmlilerde artmış serum anti-MPO düzeyleri ve Gİ hastalığı olup probiyotik alan otizmlilerde da azalmış MPO düzeyleri gösterilmiştir (280, 285).

Endotoksin lipopolisakkarit ile otizmin indüklendiği başka bir çalışmada, periadolesan farelerde prefrontal korteks, hipokampus ve hipotalamuslarında artmış MPO düzeyleri ve yetişkin farelerde ise sadece hipokampuslerinde artmış MPO düzeyleri tespit edilmiştir (291).

Ancak MPO eksikliğinin de artmış inflamasyon ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışma da bulunmaktadır (282). Russo ve arkadaşlarının serum MPO düzeylerini araştırdıkları başka bir çalışmada, yaşları 2-16 arasında değişen Gİ hastalığı olan otizmlilerle, Gİ hastalığı olmayan otizmlilerle, sağlıklı gruba ve otizmlilerle aile öyküsü olmayan gruba karşılaştırmışlardır ve MPO düzeyleri Gİ hastalığı olan otizmlilerde anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Gİ hastalığı daha şiddetli olan gruba, şiddetli olmayan gruba göre daha yüksek MPO saptanmış ancak aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (104).

Tüm bu bulgular daha çok artmış serum MPO değerlerinin otizmdeki inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada yaş aralığına göre olgu ve kontrol grubu MPO değerleri açısından karşılaştırıldığında, 3-5 yaş aralığındaki olguların MPO değerleri aynı yaş grubundaki kontrollere

göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 6-12 yaş aralığındaki olgu ve kontrol grubu arasında ise MPO değeri açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

MPO değerini cinsiyet açısından karşılaştırdığımızda erkek olguların MPO değerleri sağlıklı erkek kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kız cinsiyetler arasında ise herhangi bir fark bulunmamıştır. Literatürde antioksidan etkiden sorumlu bazı enzimlerin aktivite düzeyleri kızlarda erkeklerden %15 daha fazla olarak bildirilmiştir (369). Bu da otizmde neden erkeklerin kızlardan daha fazla risk altında olduğu konusunda önem taşımaktadır. Yani kızlar oksidatif strese erkeklerden daha dayanıklıdır denilebilir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda erkek olgularda MPO değerinin yüksek bulunması literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir.

Konuşmayan olgular ile kontrol grubu arasında MPO değeri açısından bir fark bulunmamıştır. En az 2 kelimelik cümle kuran olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MPO değeri olgu grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Konuşması olmayan olgularla, en az 2 kelimelik cümle kuran olgular ÇODÖ puanı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Oksidatif stresin bir göstergesi olan MPO'nun sadece en az 2 kelimelik cümle kuran olgu grubunda (otizmin şiddetinden bağımsız olarak) yüksek bulunmasının rastlantısal olduğu düşünülmektedir.

5.2.3. Olgu ve Kontrol Grubunun 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubu 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında, 8-OHdG değeri olgu grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Reaktif oksijen türlerinin birikimi DNA, RNA, protein, lipid ve karbonhidrat gruplarında hücre disfonksiyonuyla sonuçlanan fonksiyonel değişikliklere ve kimyasal modifikasyonlara neden olur. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), ROT'un DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir. 8-OHdG ayrıca mitokondriyal disfonksiyonun ve bozulmuş metabolizmanın da bir belirteçidir (309). Geçtiğimiz yıllarda 8-OHdG ile ilgili çalışmalar giderek artmıştır. Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında artmış 8-OHdG düzeyleri ile ilgili veri bulunmaktadır (314, 315). Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalardan birinde hipokampüste 8-OHdG düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan kontrollere göre 10 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (319). Status epileptikus, hipoksik

iskemik ensefalopati ve SSS enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek BOS 8-OHdG düzeyleri saptanmıştır ve üriner 8-OHdG düzeylerine göre daha hassas bir beyin hasarı belirteci olarak gösterilmiştir (320).

Literatürde artmış oksidatif stres ve oksidatif DNA hasar seviyeleri OSB olan hastalarda ve bu bozuklukla ilgili hayvan modellerinde de bildirilmiştir. Shpyleva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada artmış serebellar oksidatif DNA hasarı, hem postmortem otizmlili bireylerde hem de otizmlili fare modellerinde gösterilmiştir (32). Napoli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da, otizmlili çocuklarda mitokodriyal DNA hasarının daha yüksek olduğunu bulunmuşlar (34). Ming ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada otizmlili grupta 8-OHdG'nin üriner düzeylerini yüksek bulmuşlar ancak sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulamamışlar (347). Sajdel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada postmortem otizmlili hastaların serebellumlarında 8-OHdG düzeyleri yüksek bulunmuştur (33).

Yaptığımız çalışmada yaş aralığına göre olgu ve kontrol grubu 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında, 3-5 yaş aralığındaki olgu ve kontrol grubu arasında 8-OHdG değeri açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. 6-12 yaş aralığındaki olguların 8-OHdG değerleri ise aynı yaş grubundaki kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 8-OHdG değerini cinsiyet açısından karşılaştırdığımızda erkek olguların 8-OHdG değerleri sağlıklı erkek kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kız cinsiyetler arasında ise herhangi bir fark bulunmamıştır. 3-12 yaş aralığında konuşmayan olgular aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında 8-OHdG değerleri konuşmayan otizm grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 3-12 yaş aralığında en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında 8-OHdG değerleri otizm grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları otizmde artmış oksidatif DNA hasarını desteklemektedir. Ayrıca artmış oksidatif DNA hasarının büyük yaş grubunda ve erkek cinsiyette ön plana çıktığını göstermektedir. Bu bulgular antioksidan sistemin erkekleri oksidatif DNA hasarından yeterince koruyamadığı bilgisini desteklemektedir (369).

5.3. Olgu Grubunun Kendi İçinde Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

OSB tanılı olguların kendi içerisinde yaş gruplarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması sonucu 3-5 yaş aralığındaki olguların MPO değerleri 6-12 yaş aralığındaki

olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Otizmde küçük yaş grubunda oksidatif stresin göstergesi olan MPO düzeyinin yüksek çıkması çalışmamızın daha önceki bulgularını desteklemektedir. Ancak küçük yaşta oksidanlara hassasiyetin daha mı fazla olduğu ya da rastlantısal bir sonuç mu olduğunun netleşmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3-12 yaş aralığında bulunan olgular cinsiyet açısından karşılaştırıp bakıldığında, kız olguların ÇODÖ puanları erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak diğer laboratuvar parametreleri açısından bir fark bulunmamıştır. Otizmin kız çocuklarda klinik görünüm açısından daha ağır seyrettiği bilinmektedir (52). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak otizmin klinik şiddeti kız çocuklarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Kız çocuklarında otizm kliniğinin ağır seyretmesine rağmen laboratuvar parametrelerinin (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG farklı çıkmamasının nedeni olarak, antioksidan sistemin kız olguları daha iyi korumasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hafif-orta düzeyde otizm ve ağır düzeyde otizm tanımlı olgular Anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin, 8-OHdG ve MPO değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Otizmin şiddeti arttıkça oksidatif stresin arttığı ve antioksidatif sistemin zayıfladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (370, 371). Ancak çalışmamızla uyumlu olarak 28 otizm tanımlı çocukla yapılan bir çalışmada 8-OHdG değerleri otizmlili grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, otizmin şiddeti ile bir ilişkisi bulunmamıştır (372). Bu sonucun çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Konuşması olmayan olgular, en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında anti-Amfifizin değerleri konuşması olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Anti-Amfifizin antikoru aynı zamanda subakut serebellar ataksi ile ilişkisi gösterilmiş bir antikordur (222). Subakut serebellar ataksinin klinik belirtilerinden biri de konuşma fonksiyonunun etkilenmesidir. Posterior vermiş dil işlevini kolaylaştırmada önemli rol oynamaktadır. Hız, vurgu, şiddet ve rezonans gibi konuşmanın bazı özellikleri otizmde atipiktir. Otizmde çekirdek belirtilerinden biri olan dil problemlerinin serebellar disfonksiyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (147, 148). Bu bilgiler göz önüne alındığında, anti-Amfifizin antikorumlarının otizmdeki konuşma bozuklukları ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Gebelik sürecinde annesi sigara içen ve sigara içmeyen olgu grubu laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında annesi sigara içen olgu grubunda 8-OHdG değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sigaranın oksidatif DNA hasarına neden olup 8-OHdG düzeylerini arttırdığı hem insan hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (373, 374). Bu bulgumuz annesi sigara içen otizmlilerde oksidatif DNA hasarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak annesi sigara içen ve içmeyen olgular otizmin şiddeti açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durumun çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

5.4. Olgu Grubunun ÇODÖ Puanının Laboratuvar Parametreleri İle İlişkisi

Olgu grubumuzun laboratuvar parametreleri ile ÇODÖ puanları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Mostafa ve arkadaşlarının 80 otizm tanılı çocukla sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, otizmlilerde anti-nükleer antikörleri anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar. Ayrıca anti-nükleer antikör pozitifliği ile otizmin şiddeti arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki bulmuşlar (173).

6-12 yaş aralığında 80 otizm tanılı çocuğun alındığı başka bir çalışmada, anti-nöronal antikörlerin serum seviyeleri otizmlilerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve anti-nöronal antikörlerin serum seviyeleri ile otizmin şiddeti arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuş (174).

Metwally ve arkadaşlarının 49 otizm tanılı çocuk ile 40 sağlıklı çocuğu karşılaştırdıkları çalışmada, oksidatif stresin göstergeleri olan bisphenol A ve 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-oxodG) düzeylerini otizmlilerde anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar ve otizmin şiddeti ile bu değerler arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki bulmuşlar (370).

Wang ve arkadaşlarının yaşları 2 ila 6 arasında değişen 96 otizm tanılı çocukla yaptıkları çalışmada serum SOD düzeyini otizmlilerde anlamlı düzeyde düşük bulmuşlar. Ayrıca serum SOD düzeyi azaldıkça otizmin şiddetinin arttığını ifade etmişler (371).

Çalışmamızın bulgusuna benzer olarak El-Ansary ve arkadaşlarının yaş ortalaması 7 olan toplam 28 otizm tanılı çocukla yaptıkları çalışmada, 8-OHdG değerlerini otizmlili grupta anlamlı düzeyde yüksek bulmalarına rağmen otizmin şiddeti ile 8-OHdG arasında herhangi bir ilişki bulamamışlar (372). Bu durumun çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızın bu sonucu vermek için yeterli güce sahip olmadığını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Bu çalışmada 3-12 yaş aralığında olan 35 OSB tanılı çocuk ile aynı yaş grubunda sağlıklı 33 çocuk anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırılmış ve OSB tanılı olguların ÇODÖ puanları ile bu parametrelerin ilişkisine bakılmıştır. Araştırmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. OSB tanılı olgular ile kontrol grubu arasında anti-Ri antikor pozitifliği ve anti-Hu ve 8-OHdG değerleri olgu grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, anti-Yo, anti-Amfifizin ve MPO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 3-12 yaşları arasındaki erkek olguların aynı yaş grubundaki sağlıklı erkek kontrollere göre anti-Hu, MPO ve 8-OHdG değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, kız cinsiyette laboratuvar değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. 3-12 yaş aralığında konuşmayan olgular aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında anti-Hu ve 8-OHdG değerleri konuşmayan olgu grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında anti-Hu, MPO ve 8-OHdG değerleri olgu grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

2. 3-5 yaş aralığındaki olguların anti-Yo değerleri aynı yaş grubundaki kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken, anti-Hu ve MPO değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 6-12 yaş aralığındaki olguların anti-Hu ve 8-OHdG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

3. 3-12 yaş aralığında bulunan kız olguların ÇODÖ puanları erkek olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Laboratuvar değerleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 3-5 yaş aralığındaki olguların MPO değerleri 6-12 yaş aralığındaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Konuşması olmayan olgular, en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında anti-Amfifizin değerleri konuşması olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 3-5 yaş aralığında konuşmayan olguların MPO değeri 6-12 yaş aralığında konuşmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 3-5 yaş aralığında en az 2 kelimelik cümle kuran olgularla 6-12 yaş aralığında en az 2 kelimelik cümle kuran olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4. Hafif-orta düzeyde otizm ve ağır düzeyde otizm tanılı olgular Anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5. Olgu grubunu ilk 6 ay beslenme açısından karşılaştırıldığında sadece anne sütü alan, sadece mama alan ve hem anne sütü hem mama alan gruplar arasında Anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

6. Gebelik sürecinde annesi sigara içen ve sigara içmeyen olgu grubu laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında annesi sigara içen olgu grubunda anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

7. Annenin gebelik sürecinde babası sigara içen ve sigara içmeyen olgu grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında Anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

8. Hastaların ÇODÖ puanları ile laboratuvar parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, sosyal-iletişimsel alanda yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Patogenezinde genetik faktörler ön planda olmakla beraber, nörolojik, çevresel ve immünolojik faktörler gibi birçok faktör ilişkili olmasına rağmen, OSB'nin etiyolojisi iyi anlaşılmamıştır ve patogenez halen bilinmemektedir (2). Otizmin patogenezinde immün sistem anormalliklerinin olduğu, beyine karşı bazı spesifik antikörlerin tespit edildiği, antioksidan sistemin yetersiz çalıştığı, oksidatif stres sonucu DNA hasarının meydana geldiği bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Ancak bu durumun hastalığın etiyolojisinde altta yatan etmenlerden mi olduğu yoksa otizmin patofizyolojik mekanizmalarının bir sonucu mu olduğu konusu halen tartışmaya açıktır. Araştırmamızın sonuçları OSB olan çocukların serebellumlarına karşı bazı antikörlerin oluştuğunu (anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin), oksidatif stresin özellikle küçük yaş

grubundaki erkek cinsiyette ön plana çıktığını, ayrıca yaş büyüdükçe de erkek cinsiyette DNA hasarının anlamlı düzeyde fazla olduğunu göstermektedir.

Avantajlar ve Sınırlılıklar

Hasta ve kontrol grubunda sosyodemografik açıdan bir fark bulunmamaktadır. Ayrıca ilaç yada antioksidan kullanmayan, epilepsi, metabolik hastalık, enfeksiyon, kronik herhangi bir hastalığı ve gebelikte annenin madde kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alınarak immün sistemi ve oksidatif dengeyi etkileyecek faktörler devre dışı bırakılmaya çalışılmıştır. Bunlar çalışmamızın avantajlarıdır.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün az sayıda olması ve olgu grubunda zihinsel engelliliğin dışlanmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Journal of Psychiatry. 2013; 991-2.
2. Pop-Jordanova N, Plasevska-Karanfilska D. Autism - genetics, electrophysiology and clinical syndromes. *Contrib Acad Sci Arts, Sect Biol Med Sci*. 2014; 35(1): 133-46.
3. Mostafa GA, El-Hadidi ES, Hewedi DH, Abdou MM. Oxidative stress in Egyptian children with autism: Relation to autoimmunity. *J Neuroimmunol*. 2010; 219(1-2): 114-8.
4. Dalton P, Deacon R, Blamire A, Pike M, McKinlay I, Stein J, vd. Maternal neuronal antibodies associated with autism and a language disorder. *Ann Neurol*. 2003; 53(4): 533-7.
5. Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougle CJ. Increased Prevalence of Familial Autoimmunity in Proband With Pervasive Developmental Disorders. *Pediatrics*. 2003; 112(5): 420-1.
6. Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*. 1985; 35(6): 866-74.
7. Arin D, Bauman M, Kemper T. The distribution of Purkinje cell loss in the cerebellum in autism. 1991; 41(3): 307-8.
8. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, vd. A clinicopathological study of autism. *Brain*. 1998; 121(5): 889-905.
9. Whitney ER, Kemper TL, Bauman ML, Rosene DL, Blatt GJ. Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: A stereological experiment using calbindin-D28k. *Cerebellum*. 2008; 7(3): 406-16.
10. Cohly HHP, Panja A. Immunological Findings in Autism. *International Review of Neurobiology*. 2005; 71: 317-41.
11. Bauman M, Kemper T. *The Neurobiology of Autism* second edition. *Brain Pathology*. 2005; 17(4): 434-47.
12. Schmahmann J. *The cerebellum and Cognition*. San Diego: Academic Press. 1997; 41(1): 665-6.
13. Schmahmann JD, Rosene DL, Pandya DN. Motor projections to the basis pontis in rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 2004; 478(3): 248-68.
14. Greenfield J. *The spino-cerebellar degenerations*. Illinois: Springfield. 1954;

15. DeBassio WA, Kemper TL, Knoefel JE. Coffin-Siris Syndrome: Neuropathologic Findings. *Arch Neurol.* 1985; 42(4): 350-3.
16. Kemper TL. The Neurochemical Basis of Autism. *Neurochem Basis Autism.* 2010; 69-82.
17. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998; 57(7): 645-52.
18. Karim A, Hughes R, El-Lahawi M, Bradwell A. Paraneoplastic neurological antibodies. Shoenfeld Y, Gershwin ME MP, editor. Elsevier. 2007; 627-52.
19. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews Neurology.* 2012; 8(7): 380-90.
20. Greenwood DL V, Gitlits VM, Alderuccio F, Sentry JW, Toh BH. Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity.* 2002; 35(2): 79-86.
21. Morer A, Lázaro L, Sabater L, Massana J, Castro J, Graus F. Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Psychiatr Res.* 2008; 42(1): 64-8.
22. Ali NH, Khalaf SK, Al-Asadi JN, Abed AH. Maternal antineuronal antibodies and risk of childhood autism spectrum disorders: A case-control study. *J Chinese Med Assoc.* 2016; 79(12): 661-4.
23. Mathy-Hartert M, Bourgeois E, Grülke S, Deby-Dupont G, Caudron I, Deby C, vd. Purification of Myeloperoxidase from Equine Polymorphonuclear Leucocytes. *Can J Vet Res.* 1998; 62(2): 127-32.
24. Faith M, Sukumaran A, Pulimood AB, Jacob M. How reliable an indicator of inflammation is myeloperoxidase activity? *Clin Chim Acta.* 2008; 396(1-2): 23-5.
25. Lefkowitz DL, Lefkowitz SS. Microglia and myeloperoxidase: A deadly partnership in neurodegenerative disease. *Free Radic Biol Med.* 2008; 45(5): 726-31.
26. Vaccarino V, Brennan M-L, Miller AH, Bremner JD, Ritchie JC, Lindau F, vd. Association of major depressive disorder with serum myeloperoxidase and other markers of inflammation: a twin study. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(6): 476-83.
27. Selek S, Altindag A, Saracoglu G, Aksoy N. Oxidative markers of myeloperoxidase and catalase and their diagnostic performance in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015; 181: 92-5.
28. Nagra RM, Becher B, Tourtellotte WW, Antel JP, Gold D, Paladino T, vd. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1997; 78(1-2): 97-107.

29. Rose S, Melnyk S, Pavliv O, Bai S, Nick TG, Frye RE, vd. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl Psychiatry*. 2012; 2(7): 134-5.
30. Kern JK, Jones AM. Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B: Critical Reviews*. 2006; 9(6): 485-99.
31. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*. 2006; 13(3): 171-81.
32. Shpyleva S, Ivanovsky S, De Conti A, Melnyk S, Tryndyak V, Beland FA, vd. Cerebellar oxidative DNA damage and altered DNA methylation in the BTBR T+tf/J mouse model of autism and similarities with human post mortem cerebellum. *PLoS One*. 2014; 9(11): e113712.
33. Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, Koibuchi N. Increase in cerebellar neurotrophin-3 and oxidative stress markers in Autism. *Cerebellum*. 2009; 8(3): 366-72.
34. Napoli E, Wong S, Giulivi C. Evidence of reactive oxygen species-mediated damage to mitochondrial DNA in children with typical autism. *Mol Autism*. 2013; 4(1): 2-3.
35. Tang G, Gutierrez Rios P, Kuo SH, Akman HO, Rosoklija G, Tanji K, vd. Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiol Dis*. 2013; 54: 349-61.
36. Mukaddes N. Otizm Spektrum Bozuklukları: Tanı ve Takip. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.
37. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. 1943; 2: 217-50.
38. Volkmar FR, Ami K. Pervasive Developmental Disorders. Aydın H(çev. Ed.) BEE., editör. Günes Kitabevi. 2007. 8. Baskı
39. Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D. Handbook of autism and pervasive developmental disorders, Vol. 1: Diagnosis, development, neurobiology, and behavior. Hoboken. 2005; 5-42.
40. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: Some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord*. 1992; 22(4): 459-82.
41. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 1994.
42. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45(1): 135-70.
43. Klin A. Autism and Asperger syndrome: an overview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006; 28(1): 3-11.

44. Mukaddes N. Otistik Bozukluk. Çuhadaroğlu ve ark., editör. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, 2008.
45. WHO. ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic Criteria for Research. World Heal Organ Geneva. 1993.
46. Van Engeland H, Buitelaar JK. Autism spectrum disorders. Rutter's child Adolesc psychiatry. 2008; 5(1): 759-81.
47. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. Psychol Med. 1999; 29(4): 769-86.
48. Wingate M, Mulvihill B, Kirby R. Prevalence of autism spectrum disorders. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States. MMWR Surveill Summ. 2008; 61(3): 1-19.
49. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, vd. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample. Am J Psychiatry. 2011; 168(9): 904-12.
50. Troyb E, Knoch K, Barton M. Phenomenology of ASD: Definition, Syndrome and Major Features. The Neuropsychology of Autism. Deborah Fein, editör. New York: Oxford University Press. 2011; 9-34.
51. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002; 8(3): 151-61.
52. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. J Clin Psychiatry. 2005; 66(10): 3-8.
53. Lord C, Bailey A. Autism spectrum disorders. Child and adolescent psychiatry. M Rutter ET, editör. Blackwell: Oxford. 2002; 4: 636-63.
54. Rutter M. Genetic Influences and Autism. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. Volkmar F, Paul R, Klin A CD, editör. John Wiley & Sons, Inc. 2005; 425-53.
55. Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, Kim TK, Lin Y, Hill RS, vd. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. Science (80-). 2008; 321(5886): 218-23.
56. Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders. Neuropsychology Review. 2008; 18(4): 305-19.
57. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform eegs in autism spectrum disorders. Pediatric Research. 2009; 65(6): 599-606.
58. Spence SJ. The genetics of autism. Seminars in Pediatric Neurology. 2004; 11(3): 196-204.

59. Volkmar F, Lord C, Klin A, Schultz R, Cook E. Autism and the Pervasive Developmental Disorders. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. A. Martin and F. Volkmar, editör. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 384-400.
60. Gillberg C, Coleman M. *The Biology of the Autistic Syndromes*. 3. baskı. London: Mac Keith Press, Cambridge University Press. 2000:
61. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: Age-specific changes in anatomical pathology *Brain Res*. 2011; 1380: 138-45.
62. Mukaddes N. Yaygın Gelisimsel Bozukluklar Çocuk ve ergen psikiyatrisi Ö. Polvan, editör. Nobel Tıp Kitabevi. 2000; 52-64.
63. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005; 23(2-3): 125-41.
64. Deykin EY, MacMahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry*. 1979; 136(10): 1310-2.
65. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29(1): 127-9.
66. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*. 2002; 1(6): 352-8.
67. Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report *Neurology*. 2013; 81(18): 1630-6.
68. Shavelle RM, Strauss DJ, Pickett J. Causes of Death in Autism. *J Autism Dev Disord*. 2001; 31(6): 569-76.
69. Pickett J, Xiu E, Tuchman R, Dawson G, Lajonchere C. Mortality in individuals with autism, with and without epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2011; 26(8): 932-9.
70. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012; 91(3): 287-300.
71. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2009; 195(1): 7-14.
72. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee L-C, Cunniff CM, Daniels JL, vd. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(11): 1268-76.
73. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, vd. Maternal

- Metabolic Conditions and Risk for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *Pediatrics*. 2012; 129(5): 1121-8.
- 74.**Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ, vd. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*. 2011; 22(4): 476-85.
- 75.**Dales L. Time Trends in Autism and in MMR Immunization Coverage in California. *JAMA*. 2001; 285(9): 1183-5.
- 76.**Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *BMJ*. 2002; 324(7334): 393-6.
- 77.**Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: Do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Med Hypotheses*. 2010; 74(1): 102-6.
- 78.**Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: Clinical review. *Research in Developmental Disabilities*. 2012; 33(5): 1541-50.
- 79.**Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*. 2001; 285(24): 3093-9.
- 80.**Muhle R, Trentacoste S, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004; 113(5): 472-86.
- 81.**Johansson M, Wentz E, Fernell E, Stromland K, Miller MT, Gillberg C. Autistic spectrum disorders in Mobius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43(5): 338-45.
- 82.**Kubota T, Miyake K, Hariya N, Mochizuki K. Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: Challenges and opportunities. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2014; 14(6): 685-97.
- 83.**Wolff S, Narayan S, Moyes B. Personality Characteristics Of Parents Of Autistic Children: A Controlled Study. *J Child Psychol Psychiatry*. 1988; 29(2): 143-53.
- 84.**Ashwood P, Van De Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmunity Reviews*. 2004; 3(7-8): 557-62.
- 85.**Rout UK, Dhossche DM. A pathogenetic model of autism involving Purkinje cell loss through anti-GAD antibodies. *Med Hypotheses*. 2008; 71(2): 218-21.
- 86.**Ariga T, McDonald MP, Yu RK. Thematic Review Series: Sphingolipids. Role of ganglioside metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease a review, *J Lipid Res*. 2008; 49(6): 1157-75.

- 87.** Lekman A, Skjeldal O, Sponheim E, Svennerholm L. Gangliosides in children with autism. *Acta Pædiatrica*. 1995; 84(7): 787-90.
- 88.** Mostafa GA, AL-ayadhi LY. Increased serum levels of anti-ganglioside M1 auto-antibodies in autistic children: Relation to the disease severity. *J Neuroinflammation*. 2011; 8: 39-40.
- 89.** Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. *Current Opinion in Neurobiology*. 1997; 7(2): 269-78.
- 90.** Cabeza R, Nyberg L. Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12(1): 1-47.
- 91.** Yeung–Courchesne R, Courchesne E. From impasse to insight in autism research: From behavioral symptoms to biological explanations. *Dev Psychopathol*. 1997; 9(2): 389-419.
- 92.** Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, vd. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol*. 1997; 42(4): 666-9.
- 93.** Ghaziuddin M. *Mental Health Aspects of Autism and Asperger Sendrome*. London: Jessica Kingsley Publishers. 2005:
- 94.** McDougle CJ, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ. Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005; 66(10): 9-18.
- 95.** Gillberg C. Endogenous Opioids And Opiate Antagonist In Autism: Brief Review Of Empirical Findings And Implications For Clinicians. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37(3): 239-45.
- 96.** Young LJ. Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: lessons from animal models. *Am J Med Genet*. 2001; 105(1): 53-4.
- 97.** Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, McGinnis W, Koibuchi N. Brain Region-Specific Changes in Oxidative Stress and Neurotrophin Levels in Autism Spectrum Disorders (ASD). *The Cerebellum*. 2011; 10(1): 43-8.
- 98.** Chauhan A, Gu F, Essa MM, Wegiel J, Kaur K, Brown WT, vd. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. *J Neurochem*. 2011; 117(2): 209-20.
- 99.** James SJ, Rose S, Melnyk S, Jernigan S, Blossom S, Pavliv O, vd. Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *FASEB J*. 2009; 23(8): 2374-83.
- 100.** Yorbik O, Sayal a, Akay C, Akbiyik DI, Sohmen T. Investigation of antioxidant enzymes

- in children with autistic disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 67(5): 341-3.
- 101.** Zoroglu SS, Armutcu F, Ozen S, Gurel A, Sivasli E, Yetkin O, vd. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 254(3): 143-7.
- 102.** Söğüt S, Zoroğlu SS, Özyurt H, Ramazan Yılmaz H, Özüğurlu F, Sivaslı E, vd. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003; 331(1-2): 111-7.
- 103.** Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O, vd. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct*. 2003; 21(1): 55-60.
- 104.** Russo AJ, Krigsman A, Jepson B, Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009; 2: 85-94.
- 105.** Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci*. 2005; 23(2-3): 143-52.
- 106.** Zwaigenbaum L, Thurm A, Stone W, Baranek G, Bryson S, Iverson J, vd. Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants: Methodological and practical issues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007; 37(3): 466-80.
- 107.** Chawarska K, Klin A, Paul R, Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: Stability and change in syndrome expression. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2007; 48(2): 128-38.
- 108.** Paul R, Sutherland D. Enhancing early language in children with autism spectrum disorders, *Handbook of autism and developmental disorders*. Klin A, Paul R, Cohen D VF, editör. New York: Wiley. 2005;
- 109.** Wing L, Atwood A. Syndromes of autism and atypical development. *Handbook of Autism*. D.J. Cohen AD, editör. New York: Wiley. 1987:
- 110.** Volkmar FR, Cohen DJ, Bregman JD, Hooks MY, Stevenson JM. An Examination of Social Typologies in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989; 28(1): 82-6.
- 111.** Shea V, Mesibov G. Adolescents and adults with autism. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. R Paul, A Klin, D Cohen FV, editör. New York: John Wiley&Sons. Inc. 2005;

112. Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: Similarities and differences. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(8): 964-71.
113. Tutkunkardaş D, Karakoç S, Mukaddes N. Suicidal behaviors in Individuals with diagnosis of High Functioning Autism Spectrum Disorders. 2010;
114. Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, Jenson WR, Miller J, Gardner M, vd. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res*. 2009; 2(2): 109-18.
115. Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, Ordoñez AE, Gornick M, Clasen L, vd. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: Comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry*. 2004; 55(10): 989-94.
116. Metz-Lutz M, Massa. R. Cognitive and behavioural consequences of epilepsies in childhood. Nehlig A, Motte J, Solomon L MS, Plouin P, editörler. London. 1999; 123-34.
117. Bryson S a, Corrigan SK, McDonald TP, Holmes C. Characteristics of children with autism spectrum disorders who received services through community mental health centers. *Autism*. 2008; 12(1): 65-82.
118. Mazefsky CA, Oswald DP, Day TN, Eack SM, Minshew NJ, Lainhart JE. ASD, a Psychiatric Disorder, or Both? *Psychiatric Diagnoses in Adolescents with High-Functioning ASD*. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2012; 41(4): 516-23.
119. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47(8): 921-9.
120. Simonoff E, Jones CRG, Baird G, Pickles A, Happé F, Charman T. The persistence and stability of psychiatric problems in adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2013; 54(2): 186-94.
121. Abdallah MW, Greaves-Lord K, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen EL. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: Findings from a Danish Historic Birth Cohort. C. 20, *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2011; 20(11-12): 599-601.
122. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(2): 486-92.
123. Tebartz Van Elst L, Maier S, Fangmeier T, Endres D, Mueller GT, Nickel K, vd.

- Disturbed cingulate glutamate metabolism in adults with high-functioning autism spectrum disorder: Evidence in support of the excitatory/inhibitory imbalance hypothesis. *Mol Psychiatry*. 2014; 19(12): 1314-25.
- 124.** Frazier TW, Shattuck PT, Narendorf SC, Cooper BP, Wagner M, Spitznagel EL. Prevalence and Correlates of Psychotropic Medication Use in Adolescents with an Autism Spectrum Disorder with and without Caregiver-Reported Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011; 21(6): 571-9.
- 125.** Craig F, Margari F, Legrottaglie AR, Palumbi R, de Giambattista C, Margari L. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 1191-202.
- 126.** Rommelse NNJ, Altink ME, Fliers EA, Martin NC, Buschgens CJM, Hartman CA, vd. Comorbid problems in ADHD: Degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *J Abnorm Child Psychol*. 2009; 37(6): 793-804.
- 127.** van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011; 14(3): 302-17.
- 128.** Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, vd. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(7): 849-61.
- 129.** Costello EJ, Egger HL, Angold A. The Developmental Epidemiology of Anxiety Disorders: Phenomenology, Prevalence, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin*. 2005; 14(4): 631-48.
- 130.** Ghaziuddin M. A family history study of asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2005; 35(2): 177-82.
- 131.** Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, vd. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2009; 9(10): 9-35.
- 132.** Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: A preliminary study of 44 outpatients. *J Affect Disord*. 2008; 111(2-3): 170-5.
- 133.** Stewart ME, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G. Presentation of depression in

- autism and Asperger syndrome: A review. *Autism*. 2006; 10(1): 103-16.
- 134.** Geoffray MM, Thevenet M, Georgieff N. News in early intervention in Autism. *Psychiatria Danubina*. 2016; 28(1): 66-70.
- 135.** Smith T, Eikeseth S. O. Ivar Lovaas: Pioneer of applied behavior analysis and intervention for children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011; 41(3): 375-8.
- 136.** Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, vd. Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010; 125(1): 17-23.
- 137.** Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, Mcdougale CJ. Expert Opinion on Pharmacotherapy Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(7): 937-52.
- 138.** Whoqol Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995; 41(10): 1403-9.
- 139.** Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. *Pediatrics*. 1991; 87(5-2): 751-60.
- 140.** Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008; 37(1): 8-38.
- 141.** Mouridsen SE, Bronnum-Hansen H, Rich B, Isager T. Mortality and causes of death in autism spectrum disorders: An update. *Autism*. 2008; 12(4): 403-14.
- 142.** Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, Minagar A. The human cerebellum: A review of physiologic neuroanatomy. *Neurologic Clinics*. 2014; 32(4): 859-69.
- 143.** Carper RA. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain*. 2000; 123(4): 836-44.
- 144.** Fournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauraugh JH. Motor coordination in autism spectrum disorders: A synthesis and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(10): 1227-40.
- 145.** Nowinski C V., Minshew NJ, Luna B, Takarae Y, Sweeney JA. Oculomotor studies of cerebellar function in autism. *Psychiatry Res*. 2005; 137(1-2): 11-9.
- 146.** Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998; 121(4): 561-79.
- 147.** Ackermann H, Wildgruber D, Daum I, Grodd W. Does the cerebellum contribute to

- cognitive aspects of speech production? A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in humans. *Neurosci Lett*. 1998; 247(2-3): 187-90.
148. Shriberg LD, Paul R, Black LM, Van Santen JP. The hypothesis of apraxia of speech in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2011; 41(4): 405-26.
 149. Enstrom AM, Van de Water JA, Ashwood P. Autoimmunity in autism. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009; 10(5): 463-73.
 150. Fernando MMA, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM, vd. Defining the role of the MHC in autoimmunity: A review and pooled analysis. *PLoS Genetics*. 2008; 4(4): e1000024.
 151. Stubbs EG, Ritvo ER, Mason-Brothers A. Autism and Shared Parental HLA Antigens. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1985; 24(2): 182-5.
 152. Torres AR, Maciulis A, Stubbs EG, Cutler A, Odell D. The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Hum Immunol*. 2002; 63(4): 311-6.
 153. Lee LC, Zachary AA, Leffell MS, Newschaffer CJ, Matteson KJ, Tyler JD, vd. HLA-DR4 in Families With Autism. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(5): 303-7.
 154. Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, vd. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2009; 124(2): 687-94.
 155. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(2): 151-7.
 156. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, Dawson G, Bernier R, Dunn M, vd. Familial autoimmune thyroid disease as a risk factor for regression in children with Autism Spectrum Disorder: a CPEA Study. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(3): 317-24.
 157. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005; 57(1): 67-81.
 158. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. Elevation of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Cerebrospinal Fluid of Autistic Children. *Pediatr Neurol*. 2007; 36(6): 36-5.
 159. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, vd. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*. 2009; 207(1-2): 111-6.

160. Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT, vd. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation*. 2011; 8(1): 52-3.
161. Garbett K, Ebert PJ, Mitchell A, Lintas C, Manzi B, Mirnics K, vd. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiol Dis*. 2008; 30(3): 303-11.
162. Goines P, Haapanen L, Boyce R, Duncanson P, Braunschweig D, Delwiche L, vd. Autoantibodies to cerebellum in children with autism associate with behavior. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(3): 514-23.
163. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2009; 23(1): 64-74.
164. Wills S, Rossi CC, Bennett J, Martinez-Cerdão V, Ashwood P, Amaral DG, vd. Further characterization of autoantibodies to GABAergic neurons in the central nervous system produced by a subset of children with autism. *Mol Autism*. 2011; 2(1): 5-6.
165. Zimmerman A, Brashear H, Frye V, Potter N. Anti-cerebellar antibodies in autism. *Annals of Neurology*. 1993; 34: 498-9.
166. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral D, Van De Water J. Autoantibodies in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1107(1): 79-91.
167. Singer HS, Morris CM, Williams PN, Yoon DY, Hong JJ, Zimmerman AW. Antibrain antibodies in children with autism and their unaffected siblings. *J Neuroimmunol*. 2006; 178(1-2): 149-55.
168. Singh VK. Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): A major subset of autism. *Ann Clin Psychiatry*. 2009; 21(3): 148-61.
169. Diamond B, Huerta PT, Mina-osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerve? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev*. 2009; 9(6): 449-56.
170. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. *J Neuroimmunol*. 2013; 261(1-2): 77-81.
171. Singh VK, Warren RP, Odell JD, Warren WL, Cole P. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain Behav Immun*. 1993; 7(1): 97-103.
172. Singh VK, Rivas WH. Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neurosci Lett*. 2004; 355(1-2): 53-6.

173. Mostafa GA, Kitchener N. Serum Anti-Nuclear Antibodies as a Marker of Autoimmunity in Egyptian Autistic Children. *Pediatr Neurol.* 2009; 40(2): 107-12.
174. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16(5): 464-8.
175. Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornek B, Stadelmann C, Stefferl A, Bruck W, vd. Preferential Loss of Myelin-Associated Glycoprotein Reflects Hypoxia-Like White Matter Damage in Stroke and Inflammatory Brain Diseases. *J Neuropathol.* 2003; 62(1): 25-33.
176. Mostafa GA, AL-Ayadhi LY. A lack of association between hyperserotonemia and the increased frequency of serum anti-myelin basic protein auto-antibodies in autistic children. *J Neuroinflammation.* 2011; 8(1): 71-2.
177. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, vd. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol.* 2001; 49(5): 597-606.
178. Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, Yoshida CK, Fireman B, Grether JK, vd. Maternal Mid-Pregnancy Autoantibodies to Fetal Brain Protein: The Early Markers for Autism Study. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(7): 583-8.
179. Connolly AM, Chez M, Streif EM, Keeling RM, Golumbek PT, Kwon JM, vd. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. *Biol Psychiatry.* 2006; 59(4): 354-63.
180. Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, vd. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2006; 30(8): 1529-31.
181. Moeller S, Lau NM, Green PHR, Hellberg D, Higgins JJ, Rajadhyaksha AM, vd. Lack of association between autism and anti-gm1 ganglioside antibody. *Neurology.* 2013; 81(18): 1640-1.
182. Careaga M, Hansen RL, Hertz-Piccolto I, Van De Water J, Ashwood P. Increased anti-phospholipid antibodies in autism spectrum disorders. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 935608.
183. Frye RE, Sequeira JM, Quadros E V., James SJ, Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2013; 18(3): 369-81.

184. Singh VK, Warren R, Averett R, Ghaziuddin M. Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament proteins in autism. *Pediatr Neurol.* 1997; 17(1): 88-90.
185. Silva SC, Correia C, Fesel C, Barreto M, Coutinho AM, Marques C, vd. Autoantibody repertoires to brain tissue in autism nuclear families. *J Neuroimmunol.* 2004; 152(1-2): 176-82.
186. Vojdani A, O'Bryan T, Green JA, McCandless J, Woeller KN, Vojdani E, vd. Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nutr Neurosci.* 2004; 7(3): 151-61.
187. Connolly AM, Chez MG, Pestronk A, Arnold ST, Mehta S, Deuel RK. Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other neurologic disorders. *J Pediatr.* 1999; 134(5): 607-13.
188. Chez M, Connolly A, Nowinski C, Buchanan C. The presence of autoantibodies in idiopathic/acquired versus genetic variants of pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2000; 41(1): 183-4.
189. Aschner M, Allen JW, Kimelberg HK, Lopachin RM, Streit WJ. Glial Cells in Neurotoxicity Development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999; 39(1): 151-73.
190. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13(5): 261-71.
191. Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK, Graus F, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Neurology.* 1991; 41(11): 1757-64,
192. Sillevs Smitt PAE, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology.* 1995; 45(10): 1873-8.
193. Sillevs Smitt P, Manley G, Dalmau J, Posner J. The HuD paraneoplastic protein shares immunogenic regions between PEM/PSN patients and several strains and species of experimental animals. *J Neuroimmunol.* 1996; 71(1-2): 199-206.
194. Carpentier AF, Rosenfeld MR, Delattre JY, Whalen RG, Posner JB, Dalmau J. DNA vaccination with HuD inhibits growth of a neuroblastoma in mice. *Clin Cancer Res.* 1998; 4(11): 2819-24.
195. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med.* 2003; 349(16): 1543-54.

196. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology*. 1998; 51(4): 1146-50.
197. Verschuren MC, van Bergen CJ, van Gastel-Mol EJ, Bogers AJ, van Dongen JJ. A DNA binding protein in human thymocytes recognizes the T cell receptor-delta-deleting element psi J alpha. *J Immunol*. 1996; 156(10): 3806-14.
198. Giometto B, Marchiori GC, Nicolao P, Scaravilli T, Lion A, Bardin PG, vd. Sub-acute cerebellar degeneration with anti-Yo autoantibodies: immunohistochemical analysis of the immune reaction in the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997; 23(6): 468-74.
199. Storstein A, Krossnes BK, Vedeler CA. Morphological and immunohistochemical characterization of paraneoplastic cerebellar degeneration associated with yo antibodies. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009; 120(1): 64-7.
200. Albert ML, Darnell JC, Bender a, Francisco LM, Bhardwaj N, Darnell RB. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med*. 1998; 4(11): 1321-4.
201. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 2000; 47(1): 9-17.
202. Sutton IJ, Steele J, Savage CO, Winer JB, Young LS. An interferon- γ ELISPOT and immunohistochemical investigation of cytotoxic T lymphocyte-mediated tumour immunity in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *J Neuroimmunol*. 2004; 150(1-2): 98-106.
203. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood BL, Tsunoda I, Carlson NG. Purkinje cell death after uptake of anti-yo antibodies in cerebellar slice cultures. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010; 69(10): 997-1007.
204. Graus F, Illa I, Agusti M, Ribalta T, Cruz-Sanchez F, Juarez C. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci*. 1991; 106(1): 82-7.
205. Greenlee JE, Burns JB, Rose JW, Jaeckle KA, Clawson S. Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol*. 1995; 89(4): 341-5.
206. Passarelli F, Donfrancesco R, Nativio P, Pascale E, Trani M Di, Patti AM, vd. Anti-Purkinje cell antibody as a biological marker in attention deficit/hyperactivity disorder: A

- pilot study. *J Neuroimmunol.* 2013; 258(1-2): 67-70.
- 207.** Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, vd. Anti-Yo Antibodies in Children With ADHD: First Results About Serum Cytokines. *J Atten Disord.* 2016; 1-6.
- 208.** De Beukelaar JW, Sillevius Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist.* 2006; 11(3): 292-305.
- 209.** Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18(3): 331-6.
- 210.** Lladó a, Mannucci P, Carpentier a F, Paris S, Blanco Y, Saiz a, vd. Value of Hu antibody determinations in the follow-up of paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology.* 2004; 63(10): 1947-9.
- 211.** Benyahia B, Carpentier A, Delattre J. Antineuron antibodies and paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol.* 2003; 23(4): 463-5.
- 212.** Giometto B, Taraloto B, Graus F. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes. *Brain Pathol.* 1999; 9(2): 261-73.
- 213.** Posner JB, Dalmau JO. Paraneoplastic syndromes affecting the central nervous system. *Annu Rev Med.* 1997; 48(1): 157-66.
- 214.** Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, vd. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988; 318(16): 1012-20.
- 215.** Rout UK, Mungan NK, Dhossche DM. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 21(3): 141-7.
- 216.** Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, vd. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(9): 1207-14.
- 217.** Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, vd. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain.* 2008; 131(10): 2553-63.
- 218.** Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2010; 67(4): 470-8.
- 219.** Takenoshita H, Shizuka-Ikeda M, Mitoma H, Song SY, Harigaya Y, Igeta Y, vd. Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70(3): 386-9.

- 220.** Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, Fallah M, Kharazmi E, Haapala AM, vd. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51(5): 760-7.
- 221.** Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, vd. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2005; 58(1): 96-107.
- 222.** Hirunagi T, Sato K, Fujino M, Tanaka K, Goto Y, Mano K. Subacute cerebellar ataxia with amphiphysin antibody developing in a patient with follicular thyroid adenoma: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016; 56(11): 769-72.
- 223.** Dalmau J, Tüzün E, Wu H-Y, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, vd. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1): 25-36.
- 224.** Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, vd. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009; 65(4): 424-34.
- 225.** Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, vd. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. 2010; 9(1): 67-76.
- 226.** Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, vd. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: A case series. *Lancet Neurol*. 2010; 9(8): 776-85.
- 227.** Lancaster E, Huijbers MGM, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, vd. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 303-11.
- 228.** Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, vd. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010; 133(9): 2734-48.
- 229.** Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, vd. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: A novel glycine receptor antibody. *Neurology*. 2008; 71(16): 1291-2.
- 230.** Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, vd. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*.

2011; 77(18): 1698-701.

231. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(1): 63-74.
232. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, vd. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1091-8.
233. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol*. 2009; 118(6): 737-43.
234. Belforte JE, Zsiros V, Sklar ER, Jiang Z, Yu G, Li Y, vd. Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci*. 2010; 13(1): 76-83.
235. Kiani R, Lawden M, Eames P, Critchley P, Bhaumik S, Odedra S, vd. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJPsych Bull*. 2015; 39(1): 32-5.
236. Creten C, Van Der Zwaan S, Blankespoor RJ, Maatkamp A, Nicolai J, Van Os J, vd. Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. *Lancet*. 2011; 378(9785): 98-9.
237. Gréa H, Scheid I, Gaman A, Rogemond V, Gillet S, Honnorat J, vd. Clinical and autoimmune features of a patient with autism spectrum disorder seropositive for anti-NMDA-receptor autoantibody. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017; 19(1): 65-70.
238. Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, vd. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol*. 1997; 41(2): 238-46.
239. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology*. 2008; 70(20): 1883-90.
240. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, vd. Disruption of LGII-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107(8): 3799-804.
241. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Sáenz A, Poza JJ, Galán J, vd. Mutations in the LGII/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(9): 1119-28.
242. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, vd. Morvan syndrome:

- Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol.* 2012; 72(2): 241-55.
- 243.** Verkerk A, Mathews C, Joosse M, Eussen B, Heutink P, Oostra B. CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Genomics.* 2003; 82(1): 1-9.
- 244.** Strauss K, Puffenberger E, Huentelman M, Gottlieb S, Dobrin S, Parod J, vd. Recessive Symptomatic Focal Epilepsy and Mutant Contactin-Associated Protein-like 2. *N Engl J Med.* 2006; 354(13): 1370-7.
- 245.** Gregor A, Albrecht B, Bader I, Bijlsma EK, Ekici AB, Engels H, vd. Expanding the clinical spectrum associated with defects in CNTNAP2 and NRXN1. *BMC Med Genet.* 2011; 12(1): 106-7.
- 246.** Peñagarikano O, Abrahams BS, Herman EI, Winden KD, Gdalyahu A, Dong H, vd. Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell.* 2011; 147(1): 235-46.
- 247.** Whalley HC, O'Connell G, Sussmann JE, Peel A, Stanfield AC, Hayiou-Thomas ME, vd. Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156(8): 941-8.
- 248.** Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, Martínez B, Sevilla T, Blasco R, vd. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology.* 2010; 74(3): 265-7.
- 249.** Graus F, Boronat A, Xifró X, Boix M, Svigelj V, García A, vd. The expanding clinical profile of ANTI-AMPA receptor encephalitis. *Neurology.* 2010; 74(10): 857-9.
- 250.** Represa A, Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development. *C. 28, Trends in Neurosciences.* 2005; 28(6): 278-83.
- 251.** Ben-Ari Y. Is birth a critical period in the pathogenesis of autism spectrum disorders? *Nature Reviews Neuroscience.* 2015; 16(8): 498-505.
- 252.** Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology.* 2011; 76(9): 795-800.
- 253.** Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011; 10(12): 1098-107.
- 254.** Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, Johnston I, Lang B, Newsom-Davis J, vd. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1992; 42(10): 1944-50.

- 255.** Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank a J, Woppmann A, vd. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *Nejm.* 1995; 332(22): 1467-74.
- 256.** Bürk K, Wick M, Roth G, Decker P, Voltz R. Antineuronal antibodies in sporadic late-onset cerebellar ataxia. *J Neurol.* 2010; 257(1): 59-62.
- 257.** Pinto A, Iwasa K, Newland C, Newsom-Davis J, Lang B. The action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulin G on cloned human voltage-gated calcium channels. *Muscle Nerve.* 2002; 25(5): 715-24.
- 258.** Lang B, Pinto A, Giovannini F, Newsom-Davis J, Vincent A. Pathogenic autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003; 998(1): 187-95.
- 259.** Liao YJ, Safa P, Chen Y-R, Sobel RA, Boyden ES, Tsien RW. Anti-Ca²⁺ channel antibody attenuates Ca²⁺ currents and mimics cerebellar ataxia in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(7): 2705-10.
- 260.** Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, Shiraishi H, Yoshimura T, Iwanaga K, vd. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol.* 2003; 53(1): 21-8.
- 261.** Smitt PS, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, vd. Paraneoplastic Cerebellar Ataxia Due to Autoantibodies against a Glutamate Receptor. *N Engl J Med.* 2000; 342(1): 21-7.
- 262.** Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, Smitt PS, Renoux C, Cavillon G, vd. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoantibody-associated cerebellitis: A primary autoimmune disease? *Arch Neurol.* 2010; 67(5): 627-30.
- 263.** Carr I. The Ophelia Syndrome: Memory Loss In Hodgkin's Disease. *Lancet.* 1982; 319(8276): 844-5.
- 264.** Coesmans M, Sillevs Smitt PA, Linden DJ, Shigemoto R, Hirano T, Yamakawa Y, vd. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol.* 2003; 53(3): 325-36.
- 265.** Ogita S, Llaguna OH, Feldman SM, Blum R. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a patient with HER2/neu overexpressing breast cancer: A case report with a current literature review. *Breast J.* 2008; 14(4): 382-4.
- 266.** Kurutas EB, Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kantarceken B. Effects of antioxidant therapy on leukocyte myeloperoxidase and Cu/Zn-superoxide dismutase and plasma

- malondialdehyde levels in experimental colitis. *Mediators Inflamm.* 2005; 2005(6): 390-4.
- 267.** Nauseef WM. Lessons from MPO deficiency about functionally important structural features. *Japanese Journal of Infectious Diseases.* 2004; 57(5): 4-5.
- 268.** Nauseef WM. Insights into myeloperoxidase biosynthesis from its inherited deficiency. *Journal of Molecular Medicine.* 1998; 76(10): 661-8.
- 269.** Ji KA, Yang MS, Jeong HK, Min KJ, Kang SH, Jou I, vd. Resident microglia die and infiltrated neutrophils and monocytes become major inflammatory cells in lipopolysaccharide-injected brain. *Glia.* 2007; 55(15): 1577-88.
- 270.** Yap YW, Whiteman M, Cheung NS. Chlorinative stress: An under appreciated mediator of neurodegeneration? *Cellular Signalling.* 2007; 19(2): 219-28.
- 271.** Reynolds WF, Rhee J, Maciejewski D, Paladino T, Sieburg H, Maki R a, vd. Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 1999; 155(1): 31-41.
- 272.** Ulvestad E, Williams K, Mork S, Antel J, Nyland H. Phenotypic differences between human monocytes/macrophages and microglial cells studied in situ and in vitro. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994; 53(5): 492-501.
- 273.** Mander PK, Jekabsone A, Brown GC. Microglia Proliferation Is Regulated by Hydrogen Peroxide from NADPH Oxidase. *J Immunol.* 2006; 176(2): 1046-52.
- 274.** Nauseef WM. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events: more than an antimicrobial system. *Int J Hematol.* 2001; 74(2): 125-33.
- 275.** Choi D-K, Pennathur S, Perier C, Tieu K, Teismann P, Wu D-C, vd. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J Neurosci.* 2005; 25(28): 6594-600.
- 276.** Green PS, Mendez AJ, Jacob JS, Crowley JR, Growdon W, Hyman BT, vd. Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2004; 90(3): 724-33.
- 277.** Talarowska M, Szemraj J, Gałeczki P. Myeloperoxidase gene expression and cognitive functions in depression. *Adv Med Sci.* 2015; 60(1): 1-5.
- 278.** Aksoy SN, Saygılı EI, Bulbul F, Bahar A, Savas H, Vırit O, vd. Myeloperoxidase enzyme levels and oxidative stress in bipolar disorders. *African J Biotechnol.* 2010; 9(22): 3318-23.
- 279.** Gormez V, Oregul A, Ozer Ö, Uzuner S, Selek S. Thiol/Disulphide Homeostasis and

- Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Anadolu Klinigi*. 2016; 21(3): 179-86.
- 280.** Russo A, Krigsman A, Jepson B, Wakefield A. Anti-PR3 and anti-MPO IgG ANCA in autistic children with chronic GI disease. *Immunol Immunogenet Insights*. 2009; 1(1): 21-8.
- 281.** Honda H, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Hirai Y, Hosaka N, vd. Assessment of myeloperoxidase and oxidative alpha1-antitrypsin in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(1): 142-51.
- 282.** Milla C, Yang S, Cornfield DN, Brennan M-L, Hazen SL, Panoskaltis-Mortari A, vd. Myeloperoxidase deficiency enhances inflammation after allogeneic marrow transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 287(4): 706-14.
- 283.** Ruzicka T, Bauer A, Glück S, Born M. Effects of dapsone on passive Arthus reaction and chemotaxis and phagocytosis of polymorphonuclear leukocytes. *Arch Dermatol Res*. 1981; 270(3): 347-51.
- 284.** Lanza F. Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency. *J Mol Med (Berl)*. 1998; 76(10): 676-81.
- 285.** Russo A. Decreased Plasma Myeloperoxidase Associated with Probiotic Therapy in Autistic Children. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015; 9(1): 13-7.
- 286.** Sandhya T, Sowjanya J, Veeresh B. *Bacopa monniera* (L.) Wettst ameliorates behavioral alterations and oxidative markers in sodium valproate induced autism in rats. *Neurochem Res*. 2012; 37(5): 1121-31.
- 287.** Ahn Y, Narous M, Tobias R, Rho JM, Mychasiuk R. The ketogenic diet modifies social and metabolic alterations identified in the prenatal valproic acid model of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci*. 2014; 36(5): 371-80.
- 288.** De Theije C, Koelink P, Korte-Bouws G, Lopes da Silva S, Korte S, Olivier B, vd. Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2014; 37(1): 240-7.
- 289.** Kumar H, Sharma B. Memantine ameliorates autistic behavior, biochemistry & blood brain barrier impairments in rats. *Brain Res Bull*. 2016; 124: 27-39.
- 290.** Kumar H, Sharma B. Minocycline ameliorates prenatal valproic acid induced autistic behaviour, biochemistry and blood brain barrier impairments in rats. *Brain Res*. 2016; 1630: 83-97.
- 291.** Custódio CS, Mello BSF, Filho AJMC, de Carvalho Lima CN, Cordeiro RC, Miyajima F,

- vd. Neonatal Immune Challenge with Lipopolysaccharide Triggers Long-lasting Sex- and Age-related Behavioral and Immune/Neurotrophic Alterations in Mice: Relevance to Autism Spectrum Disorders. *Mol Neurobiol.* 2017; 55(5): 3775-88.
- 292.** Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi. 2007.
- 293.** Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions.* 2006; 160(1): 1-40.
- 294.** Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg.* 2004; 15: 91-6.
- 295.** Gergerlioglu H, Savas H, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2007; 31(3): 697-702.
- 296.** Çöpoğlu Ü. Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi. 2012.
- 297.** Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 899(1): 136-47.
- 298.** Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science.* 1992; 257(5074): 1220-4.
- 299.** Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokim Derg.* 2006; 31(2): 51-6.
- 300.** Bulut M. İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulzif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi 2009;
- 301.** Gökpnar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar Ege Üniversitesi Su Ürünleri Derg 2006; 23(1): 85-9.
- 302.** Bülbül F. Şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi 2008;
- 303.** Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler Gazi Tıp Dergisi 1992; 3: 243-50.
- 304.** Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole a, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.* 1992; 38(1): 66-70.
- 305.** Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. *Türk Klin*

Biyokim Derg. 2009; 7(2): 61-70.

- 306.** Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*. 1991; 281(1-2): 9-19.
- 307.** Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: Mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002; 32(11): 1102-15.
- 308.** Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acids Res*. 1984; 12(4): 2137-45.
- 309.** Yukus B, Cakir D. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri;8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2002; 22(5): 535-43.
- 310.** Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-Hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Heal - Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2009; 27(2): 120-39.
- 311.** Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi Oxidative DNA Damage and its Chromatographic Determination. 2009; 20(2): 79-83.
- 312.** Hu CW, Chao MR, Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solidphaseextraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48(1): 89-97.
- 313.** Yamauchi H, Aminaka Y, Yoshida K, Sun G, Pi J, Waalkes MP. Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 198(3): 291-6.
- 314.** Lovell MA, Markesbery WR. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch Neurol*. Mart 2001; 58(3): 392-6.
- 315.** Kikuchi A, Takeda A, Onodera H, Kimpara T, Hisanaga K, Sato N, vd. Systemic Increase of Oxidative Nucleic Acid Damage in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Neurobiol Dis*. 2002; 9(2): 244-8.
- 316.** Reichenbach J, Schubert R, Schindler D, Müller K, Böhles H, Zielen S. Elevated Oxidative Stress in Patients with Ataxia Telangiectasia. *Antioxid Redox Signal*. 2002; 4(3): 465-9.
- 317.** Bogdanov MB, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante RJ, Beal MF. Increased oxidative

- damage to DNA in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurochem.* 2001; 79(6): 1246-9.
- 318.** Chan A, Rogers E, Shea TB. Dietary Deficiency in Folate and Vitamin E Under Conditions of Oxidative Stress Increases Phospho-Tau Levels: Potentiation by ApoE4 and Alleviation by S-Adenosylmethionine. *J Alzheimer's Dis.* 2009; 17(3): 483-7.
- 319.** Nishioka N, Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004; 12(2): 167-75.
- 320.** Fukuda M, Yamauchi H, Yamamoto H, Aminaka M, Murakami H, Kamiyama N, vd. The evaluation of oxidative DNA damage in children with brain damage using 8-hydroxydeoxyguanosine levels. *Brain Dev.* 2008; 30(2): 131-6.
- 321.** Al-Gadani Y, El-Ansary A, Attas O, Al-Ayadhi L. Metabolic biomarkers related to oxidative stress and antioxidant status in Saudi autistic children. *Clin Biochem.* Temmuz 2009; 42(10-11): 1032-40.
- 322.** Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review. *Curr Med Chem.* 2012; 19(23): 4000-5.
- 323.** Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--The antioxidant proteins. *Life Sci.* 2004; 75(21): 2539-49.
- 324.** McGinnis WR. Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med.* 2004; 10(6): 22-36.
- 325.** Jones BG, Rose FA, Tudball N. Lipid peroxidation and homocysteine induced toxicity. *Atherosclerosis.* 1994; 105(2): 165-70.
- 326.** Upchurch GR, Welche GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF, vd. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 1997; 272(27): 17012-7.
- 327.** Pasca S, Nemes B, Vlase L, Gagy C, Dronca E, Miu A, vd. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life Sci.* 2006; 78(19): 2244-8.
- 328.** Lonart G, Wang J, Johnson KM. Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices. *Eur J Pharmacol.* 1992; 220(2-3): 271-2.
- 329.** Hindley S, Juurlink BHJ, Gysbers JW, Middlemiss PJ, Herman MAR, Rathbone MP. Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-

- dependent mechanism. *J Neurosci Res.* 1997; 47(4): 427-39.
- 330.** Truman JW, De Vente J, Ball EE. Nitric oxide-sensitive guanylate cyclase activity is associated with the maturational phase of neuronal development in insects. *Development.* 1996; 122(12): 3949-58.
- 331.** Hölscher C, Rose SPR. An inhibitor of nitric oxide synthesis prevents memory formation in the chick. *Neurosci Lett.* 1992; 145(2): 165-7.
- 332.** Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988; 157(1): 87-94.
- 333.** Wong JM, Billiar TR. Regulation and function of inducible nitric oxide synthase during sepsis and acute inflammation. *Adv Pharmacol.* 1995; 34(1): 155-70.
- 334.** Nussler AK, Di Silvio M, Billiar TR, Hoffman RA, Geller DA, Selby R, vd. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J Exp Med.* 1992; 176(1): 261-4.
- 335.** Sweeten TL, Posey DJ, Shankar S, McDougale CJ. High nitric oxide production in autistic disorder: A possible role for interferon- γ . *Biol Psychiatry.* 2004; 55(4): 434-7.
- 336.** Perry EK, Lee MLW, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, vd. Cholinergic activity in autism: Abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(7): 1058-66.
- 337.** Welles Kellogg E, Fridovich I. Superoxide, hydrogen peroxide, and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J Biol Chem.* 1975; 250(22): 8812-7.
- 338.** Lombard J. Autism: A mitochondrial disorder? *Med Hypotheses.* 1998; 50(6): 497-500.
- 339.** Chugani D, Sundram B, Behen M, Lee M, Moore G. Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1999; 23(4): 635-41.
- 340.** Filipek PA, Juranek J, Nguyen MT, Cummings C, Gargus JJ. Relative carnitine deficiency in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2004; 34(6): 615-23.
- 341.** Coleman M, Blass JP. Autism and lactic acidosis. *J Autism Dev Disord.* 1985; 15(1): 1-8.
- 342.** Filipek PA, Juranek J, Smith M, Mays LZ, Ramos ER, Bocian M, vd. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. *Ann Neurol.* 2003; 53(6): 801-4.
- 343.** Filiano JJ, Goldenthal MJ, Harker Rhodes C, Marin-Garcia J. Mitochondrial dysfunction in patients with hypotonia, epilepsy, autism, and developmental delay: HEADD

- syndrome. *J Child Neurol*. 2002; 17(6): 435-9.
- 344.** Junaid MA, Kowal D, Barua M, Pullarkat PS, Brooks SS, Pullarkat RK. Proteomic studies identified a single nucleotide polymorphism in glyoxalase I as autism susceptibility factor. *Am J Med Genet*. 2004; 131(1): 11-7.
- 345.** Cohen IL, Liu X, Schutz C, White BN, Jenkins EC, Brown WT, vd. Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism. *Clin Genet*. 2003; 64(3): 190-7.
- 346.** Molloy CA, Keddache M, Martin LJ. Evidence for linkage on 21q and 7q in a subset of autism characterized by developmental regression. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(8): 741-6.
- 347.** Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2005; 73(5): 379-84.
- 348.** Melnyk S, Fuchs GJ, Schulz E, Lopez M, Kahler SG, Fussell JJ, vd. Metabolic imbalance associated with methylation dysregulation and oxidative damage in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(3): 367-77.
- 349.** Yui K, Tanuma N, Yamada H, Kawasaki Y. Decreased total antioxidant capacity has a larger effect size than increased oxidant levels in urine in individuals with autism spectrum disorder. *Environ Sci Pollut Res*. 2017; 24(10): 9635-44.
- 350.** Yui K, Tanuma N, Yamada H, Kawasaki Y. Reduced endogenous urinary total antioxidant power and its relation of plasma antioxidant activity of superoxide dismutase in individuals with autism spectrum disorder. *Int J Dev Neurosci*. 2017; 60: 70-7.
- 351.** Schopler E, Reichler R, Rothen R. *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Western Psychological Services. 11 Baskı. 2007.
- 352.** Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Gökler B. Otistikler çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *3P Derg*. 1996; 4(2): 116-21.
- 353.** Robert J, Reichler R, Rothen R. *Practice DVD on Using the CARS*. Western Psychological Services. 1988.
- 354.** Garfin DG, McCallon D. Validity and reliability of the Childhood Autism Rating Scale with autistic adolescents. *J Autism Dev Disord*. 1988; 18(3): 367-78.
- 355.** Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and Autism. *Pediatrics*. 2015; 136(6): 1051-61.
- 356.** Wentz E, Björk A, Dahlgren J. Neurodevelopmental disorders are highly over-represented in children with obesity: A cross-sectional study. *Obesity*. 2017; 25(1): 178-

- 357.** Emond A, Emmett P, Steer C, Golding J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010; 126(2): 337-42.
- 358.** Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jones MB, vd. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry*. 1989; 146(8): 1032-6.
- 359.** Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M, vd. Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: the results of a parent survey. *Int Breastfeed J*. 2006; 1(1): 16-7.
- 360.** Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic Risk Factors for Autism in a US Metropolitan Area. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37(4): 667-77.
- 361.** Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, Bourke J, vd. Autism and Intellectual Disability Are Differentially Related to Sociodemographic Background at Birth. Scott J, editor. *PLoS One*. 2011; 6(3): e17875.
- 362.** Bishop DVM, Maybery M, Maley A, Wong D, Hill W, Hallmayer J. Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45(8): 1431-6.
- 363.** Hamadé A, Salameh P, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F. Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *J Res Health Sci*. 2013; 13(2): 119-24.
- 364.** Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005; 46(9): 963-71.
- 365.** Chonchaiya W, Tassone F, Ashwood P, Hessler D, Schneider A, Campos L, vd. Autoimmune disease in mothers with the FMR1 premutation is associated with seizures in their children with fragile X syndrome. *Hum Genet*. 2010; 128(5): 539-48.
- 366.** Mouridsen SE, Rich B, Isager T, Nedergaard NJ. Autoimmune diseases in parents of children with infantile autism: a case-control study. *Dev Med Child Neurol*. Haziran 2007; 49(6): 429-32.
- 367.** Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(18): 6696.
- 368.** Zhang X, Lv C-C, Tian J, Miao R-J, Xi W, Hertz-Picciotto I, vd. Prenatal and Perinatal

- Risk Factors for Autism in China. *J Autism Dev Disord.* 2010; 40(11): 1311-21.
- 369.** Bastaki M, Huen K, Manzanillo P, Chande N, Chen C, Balmes JR, vd. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16(4): 279-86.
- 370.** Metwally FM, Rashad H, Zeidan HM, Kilany A, Abdol Raouf ER. Study of the Effect of Bisphenol A on Oxidative Stress in Children with Autism Spectrum Disorders. *Indian J Clin Biochem.* 2018; 33(2): 196-201.
- 371.** Wang L, Jia J, Zhang J, Li K. Serum levels of SOD and risk of autism spectrum disorder: A case-control study. *Int J Dev Neurosci.* 2016; 51: 12-6.
- 372.** El-Ansary A, Cannell JJ, Bjørklund G, Bhat RS, Al Dbass AM, Alfawaz HA, vd. In the search for reliable biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder: the role of vitamin D. *Metab Brain Dis.* 2018; 33(3): 917-31.
- 373.** Kulikowska-Karpińska E, Czerw K. [Estimation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) concentration in the urine of cigarette smokers]. *Wiad Lek.* 2015; 68(1): 32-8.
- 374.** Chen Z, Wang D, Liu X, Pei W, Li J, Cao Y, vd. Oxidative DNA damage is involved in cigarette smoke-induced lung injury in rats. *Environ Health Prev Med.* 2015; 20(5): 318-24.

7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/04/2017-E.12153

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 09.03.2017
OTURUM	: 03
SAAT	: 15:00

17/03/30	<p>Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hamza AYAYDIN'ın yürütücüsü olduğu "Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Olan Hastalarda Anti-Purkinje Hücre Antikorların Miyeloperoksidaz ve DNA Hasarı ile İlişkisi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p style="text-align: center;">Oybirliğiyle karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;">ASLI GİBİDİR Yrd. Doç. Dr. Hakan ÇELİK Etik Kurul Raportörü</p>
----------	--

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

Ek-2: Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu (Hasta)

Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu (Hasta)

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Olan Hastalarda Anti-Purkinje Hücre Antikorların Miyeloperoksidaz ve DNA Hasarı ile İlişkisi

GÖNÜLLÜNÜN ADI: _____

Bu çalışmada OSB olan çocuklarda Anti-Purkinje hücre antikorları ile myeloperoksidaz düzeyleri ve DNA hasarı ile ilişkisi değerlendirilip, otizmin şiddeti ile ilişkisinin araştırılması için, polikliniğimizde istenen rutin kan tetkiki için alınan venöz kan örneğinden bu değerlere bakılacaktır. Bu değerlendirme dahilinde çocuğunuz için sosyodemografik veri formu ve Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği (ÇODÖ) doldurulacaktır. Alınan kan serumlarında Anti-Purkinje hücre antikorları (anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin ve anti-Ri), Myeloperoksidaz, 8-hidroksi 2-deoksi guanozin (8-OHdG) düzeylerine bakılacaktır. Çalışma tahminen 2 yıl sürecektir ve bu çalışmaya yaklaşık 100 (50 OSB ve 50 sağlıklı çocuk) çocuğun katılması planlanmıştır.

Yukarıda açıklanan çalışma esnasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin çocuğuma aşağıda belirtilen risk ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, çocuğumun kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, çocuğumu bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu araştırmacı veya destekleyen kuruluş, çocuğumun almakta olduğu tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan çocuğumu çalışma kapsamından çıkarabilir. Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir gönüllü katılımcı olarak çocuğumun hakları konusunda kafamda sorular belirlediğinde Arş. Görv. Dr. Fethiye KILIÇASLAN (Tel No 04143444444-5213) ile bağlantı kurmam yeterli olacaktır:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Arş. Gör. Dr. Fethiye KILIÇASLAN'a ulaştırılacaktır. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katıldığı için çocuğum zarar görürse, çocuğumun ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu araştırmacı yerine getirilecektir. Masraflarım Arş. Gör. Dr. Fethiye KILIÇASLAN tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak çocuğumun yasal haklarının hiçbirinden vazgeçmediğinin bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Helsinki Deklarasyonuna uygunluk onayı bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde çocuğum hiçbir yasal hakkından

vazgeçmiş olmayacak. Bu çalışmada çocuğumun yer almasını gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Gönüllünün Adı-İmzası	Tarih
(Veli veya vasisinin)	
Sorumlu Araştırmacı Adı-İmzası	Tarih
Arş. Görv. Dr. Fethiye KILIÇASLAN	
Tanığın Adı-İmzası	Tarih

Ek-3: Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu (Sağlıklı Kontrol)

OSB olan çocuklarda Anti-Purkinje hücre antikorları ile myeloperoksidaz düzeyleri ve DNA hasarı ile ilişkisi' adlı çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak çocuğunuz katılacaktır. Önkol uygun toplar damardan yapılacak inceleme için kan alınacaktır. Bu değerlendirme dahilinde çocuğunuz için sosyodemografik veri formu doldurulacaktır. Alınan kan serumlarında Anti-Purkinje hücre antikorları (anti-Yo, anti-Hu, anti-Amfifizin ve anti-Ri), Myeloperoksidaz, 8-hidroksi 2-deoksi guanozin (8-OHdG) düzeylerine bakılacaktır. Çalışma tahminen 2 yıl sürecektir ve bu çalışmaya yaklaşık 100 (50 OSB ve 50 sağlıklı çocuk) çocuğun katılması planlanmıştır.

Yukarıda açıklanan çalışma esnasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin çocuğuma aşağıda belirtilen risk ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, çocuğumun kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, çocuğumu bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu araştırmacı veya destekleyen kuruluş, çocuğumun almakta olduğu tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı

almadan çocuğumu çalışma kapsamında çıkarabilir. Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir gönüllü katılımcı olarak çocuğumun hakları konusunda kafamda sorular belirlediğinde Arş. Görv. Dr. Fethiye KILIÇASLAN (Tel No 04143444444-5213) ile bağlantı kurmam yeterli olacaktır:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Arş. Gör. Dr. FethiyeKILIÇASLAN'a ulaştırılacaktır. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katıldığı için çocuğum zarar görürse, çocuğumun ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu araştırmacı yerine getirilecektir. Masraflarım Arş. Gör. Dr. Fethiye KILIÇASLAN tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak çocuğumun yasal haklarının hiçbirinden vazgeçmediğinin bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Helsinki Deklarasyonuna uygunluk onayı bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde çocuğum hiçbir yasal hakkından vazgeçmiş olmayacak. Bu çalışmada çocuğumun yer almasını gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Gönüllünün Adı-İmzası

Tarih

(Veli veya vasisinin)

Sorumlu Araştırmacı Adı-İmzası

Tarih

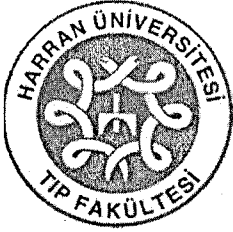
Arş.Görv.Dr.Fethiye KILIÇASLAN

Tanığın Adı-İmzası

Tarih

Ek-4: Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı: Tel.No:
Kilo-Boy: Yaşı:
Kardeş Sayısı: Kaçınıcı Çocuk: Kendi Cinsinden Kardeşi:
Eğitimi: 1. Okula Gitmiyor 2. Anaokulu-Kreş 3.İlkokul 5.Ortaokul 6.Özel Eğitim
Anne: 1.Var 2.Yok
Annenin Eğitimi: Annenin İşi: Annenin Yaşı:
Annede Hastalık: 1.Geçici 2.Süreğen
Annede Psikiyatrik Hastalık: 1.Var 2.Yok Varsa Ne:
Baba: 1.Var 2.Yok
Babanın Eğitimi: Babanın İşi: Babanın Yaşı:
Babada Hastalık: 1.Geçici 2.Süreğen
Babada Psikiyatrik Hastalık: 1.Var 2.Yok Varsa Ne:
Ailenin Durumu: 1.Anne Baba Birlikte 2.Boşanmış 3.Parçalanmış
Ailede Ruhsal Hastalık(1. Ve 2. Derece):
Anne Baba Arasında Akrabalık: 1.Var 2.Yok
Aile Durumu: 1.Çekirdek Aile 2.Geniş Aile 3.Anne İle 4.Baba İle 5.Üvey Anne Yada
Baba İle 6.Akraba İle 7.Koruyucu Aile İle 8.Evlat Edinilmiş 9.Kurumda(Anne Baba İle
Görüşüyor) 10.Kurumda(Anne Baba İle Görüşmüyor)
Beslenme (İlk 6 Ay): 1.Anne Sütü 2.Mama 3.Birlikte 4.Diğer
Geçirdiği Önemli Hastalık: 1.Var 2.Yok Varsa Ne:
Epilepsi: 1.Var 2.Yok
Konvülziyon: 1:Ateşli 2.Ateşsiz 3:Yok
Anne Hamileyken Sigara İçiyor Muydu?: Baba Sigara İçer Mi?:



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 65980230946

Adı, Soyadı : Fethiye (ABUZETOĞLU) KILIÇASLAN

Anabilim Dalı : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Tezin Adı : Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Olan Hastalarda Anti-Purkinje Hücre Antikorlarının Myeloperoksidaz ve DNA Hasarı ile İlişkisi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen **Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Olan Hastalarda Anti-Purkinje Hücre Antikorlarının Myeloperoksidaz ve DNA Hasarı ile İlişkisi** çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 142 sayfalık kısmına ilişkin, 20.07.2018 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %14'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden herhangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 20.07.2018

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Fethiye (ABUZETOĞLU) KILIÇASLAN

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 20.07.2018

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç. Dr. Mustafa AYAYDIN

İmzası:

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Danışman
Doç. Dr. Mustafa AYAYDIN
No: 154/2018
Tarih: 20.07.2018

fethiye tez son hali

Yazar Fethiye Kılıçaslan

Gönderim Tarihi: 20-Tem-2018 10:01AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 983875891

Dosya adı: Fethiye_Tez_son_hali.doc (2.33M)

Kelime sayısı: 36445

Karakter sayısı: 255487

fethiye tez son hali

ORIJINALLIK RAPORU

% **14**

BENZERLIK ENDEKSİ

% **12**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

tip.harran.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **2**

2

issuu.com

İnternet Kaynağı

% **2**

3

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

5

toad.edam.com.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

www.jpедres.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

8

Submitted to Konya Necmettin Erbakan
University

Öğrenci Ödevi

<% **1**

9	readgur.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.gata.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	"Second-Generation Investigational HIV-1 Maturation Inhibitor Demonstrates Positive New Phase IIa Res", Business Wire, July 21 2015 Issue Yayın	<% 1
13	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
14	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	limanadm.com İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.psikofarmakoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	Julia Buckroyd. "Weight loss as a primary objective of therapeutic groups for obese women: two preliminary studies", British	<% 1

- | | | |
|----|--|------|
| 19 | psikolojikdanisma.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 20 | www.sporbilim.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 21 | acikerisim.deu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 22 | www.elabscience.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 23 | Submitted to Bahcesehir University
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 24 | vfdergi.yyu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 25 | www.journalagent.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 26 | Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 27 | Submitted to Erciyes Üniversitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 28 | ÖNGEL ATAR, Ayça, YALÇIN, Özhan, UYGUN,
Ersin, ÇİFTÇİ DEMİRCİ, Arzu and ERDOĞAN,
Ayten. "Madde Kullanım Bozukluğu Olan | <% 1 |

Ergenlerde Aile İşlevlerinin, Çift Uyumunun ve Anne Baba Tutumunun Değerlendirilmesi", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2016.

Yayın

29	tr.wikipedia.org İnternet Kaynağı	<% 1
30	mucizeyedokun.com İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.noroloji.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
32	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
33	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	www.cocukergenkongre.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	tanjuyildon.tr.gg İnternet Kaynağı	<% 1
36	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
37	jfas.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
38	Argani, Hassan, Amir Ghorbanihaghjo,	<% 1

Ghodratollah Panahi, Nadereh Rashtchizadeh,
Javid Safa, and Saeed Mahmoudi Meimand.
"Serum Fetuin-A and Pentraxin3 in
hemodialysis and renal transplant patients",
Clinical Biochemistry, 2012.

Yayın

39

istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

40

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<% 1

41

Submitted to Istanbul Gelisim University

Öğrenci Ödevi

<% 1

42

ÖZKAN, İrem, DEVRİM, Aslı and BİLGİÇ, Pelin.
"Hafif Şişman ve Obez Kadınlarda Yeme
Bağımlılığı ", Türkiye Diyetisyenler Derneği,
2017.

Yayın

<% 1

43

Submitted to Kafkas Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

44

ÇANKAYA, Seyhan, YILMAZ, Sema Dereli,
CAN, Ruveyde and KODAZ, Neslihan Değerli.
"Postpartum Depresyonun Maternal ", Bayt
Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım,
2017.

Yayın

<% 1

45 Submitted to Istanbul University
Öğrenci Ödevi <% 1

46 tip.baskent.edu.tr
İnternet Kaynağı <% 1

47 www.phdernegi.org
İnternet Kaynağı <% 1

48 library.cu.edu.tr
İnternet Kaynağı <% 1

49 mersin.mitosweb.com
İnternet Kaynağı <% 1

50 P. Stourac. "Paraneoplastic neurological
syndromes - patients' cohort profile in the
Czech Republic", Acta Neurologica
Scandinavica, 8/2001
Yayın <% 1

51 www.khsdergisi.com
İnternet Kaynağı <% 1

52 Submitted to Gaziantep Aniversitesi
Öğrenci Ödevi <% 1

53 www.dogaltedavi.net
İnternet Kaynağı <% 1

54 link.springer.com
İnternet Kaynağı <% 1

www.timurca.com

55

İnternet Kaynağı

<% 1

56

Submitted to Beykent Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

57

www.firattipdergisi.com
İnternet Kaynağı

<% 1

58

Submitted to Mersin Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

59

egitimvaktim.com
İnternet Kaynağı

<% 1

60

www.ctf.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

61

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

62

ÜNAL, Gökçe and ÖZENOĞLU, Aliye.
"Nörogelişimsel Bozukluklarda Beslenme",
AVES Yayıncılık, 2016.
Yayın

<% 1

63

cukurovatip.cu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

64

www.turkderm.org.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

65

CEYHAN DİRİCAN, Ayten, ELİBİRLİK, Sevilay,
KÖKSAL, Ayhan, ÖZTÜRK, Musa,

<% 1

ALTUNKAYNAK, Yavuz, BAYBAŞ, Sevim and DİRİCAN, Ahmet. "Evaluation of Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Levels in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy and Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2016.

Yayın

66

library.neu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

67

ERİŞİR, Mine, ERİŞİR, Zeki and SEYRAN, Ayşe. "Farklı yetiştirme sistemlerinin Pekin ördeklerindeki plazma malondialdehit, retinol ve β -karoten düzeyleri üzerine etkisi", Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2010.

Yayın

<% 1

68

old.baria.cz
İnternet Kaynağı

<% 1

69

dusunenadamdergisi.org
İnternet Kaynağı

<% 1

70

igitur-archive.library.uu.nl
İnternet Kaynağı

<% 1

71

www.oncotarget.com
İnternet Kaynağı

<% 1

72

journal.frontiersin.org
İnternet Kaynağı

<% 1

73

docs.neu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

74

web.inonu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

75

tgkdc.dergisi.org
İnternet Kaynağı

<% 1

76

COŞKUN, Gözde Narin, AKKIN GÜRBÜZ, H. Gözde, ÇERİ, Veysi and DOĞANGÜN, Burak. "Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda psikiyatrik eş tanılarının incelenmesi", Esform Ofset, 2018.
Yayın

<% 1

77

Feridun Gurlek, Eyyup Tasdemir. "Evaluating of Thyroid Function Tests and Thyroid Autoantibodies in Patients with Allergic Rhinitis", Istanbul Medical Journal, 2017
Yayın

<% 1

78

tiac.wisconsin.gov
İnternet Kaynağı

<% 1

79

GÜVEN, Şirin, AKTEPE, Uğur, YAZAR, Ahmet Sami, ERDEM, Ayhan, KARAKAYALI, Burcu and BAŞAT, Sema. "OBEZ COCUKLARDA FARKLI KRİTERLERE GÖRE METABOLİK SENDROM PREVALANSI", Haydarpaşa Numune Hastanesi, 2015.
Yayın

<% 1

80

repository.lib.polyu.edu.hk

İnternet Kaynağı

<% 1

81

www.scribd.com

İnternet Kaynağı

<% 1

82

AKDEMİR, Devrim, PEHLİVANTÜRK, Berna, ÜNAL, Fatih and ÖZUSTA, Şeniz. "Otistik bozukluk ve gelişim geriliğinde bağlanmaya yönelik sosyal davranışların karşılaştırılması", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2009.

Yayın

<% 1

83

GÖKÇE, Ceren and TONGUÇ, Mine Öztürk. "Antioksidan Besinlerin Periodontal Sağlıktaki Rolü", Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2018.

Yayın

<% 1

84

slideplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

85

eyh.aile.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

86

ŞİMŞEK, Ayşe, YILDIZ, Ramazan and ELBASAN, Bülent. "HEMİPLEJİK VE DİPLEJİK SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA GÖVDE KONTROLÜ İLE DENGE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ", Türkiye Fizyoterapistler Derneği, 2017.

Yayın

<% 1

87

molecularautism.biomedcentral.com

İnternet Kaynağı

<% 1

88

docplayer.net

İnternet Kaynağı

<% 1

89

www.nimhindia.org

İnternet Kaynağı

<% 1

90

www.docstoc.com

İnternet Kaynağı

<% 1

91

ERTÜRK, Süheyla, HANCI, İ. Hamit, KOÇAK, Aytaç and AKTAŞ, E. Özgür. "1990-1994 yılları arasında İzmir'de adli otopsilerde saptanan zehirlenmelere bağlı ölümler", TUBITAK, 2001.

Yayın

<% 1

92

KİZİR,, Mine and YIKMIŞ,, Ahmet. "Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Bireylere Sosyal Beceri ", Bartın Üniversitesi Eğitim Fakültesi, 2016.

Yayın

<% 1

93

acikerisim.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

94

YILDIZBAŞ, Füsün and ASLIYÜKSEK, Muhammet. "MONTESSORİ EĞİTİMİNİN 4-5 YAŞ ÇOCUKLARININ MOTOR BECERİ, GÖRSEL ALGI VE BELLEK, EL-GÖZ KOORDİNASYONU İLE KÜÇÜK KAS

<% 1

BECERİLERİNİN GELİŞİMİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ", Erzincan Üniv. Fen Edebiyat Fak. Türk Dili ve Edebiyatı Bl., 2016.

Yayın

95

"Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders", Springer Nature, 2013

Yayın

<% 1

96

Nahit Motavalli Mukaddes, Tuba Mutluer, Basak Ayik, Ayla Umut. "What happens to children who move off the autism spectrum? Clinical follow-up study", Pediatrics International, 2017

Yayın

<% 1

97

ÇETİNKAYA, Ülfet, HAMAMCI, Berna, KAYNAR, Leylagül, KUK, Salih, ŞAHİN, İzzet and YAZAR, Süleyman. "Kemik İliği Transplant Hastalarında Encephalitozoon intestinalis ve Enterocytozoon bienensu Varlığının IFA-MAbs Yöntemiyle Araştırılması", Mikrobiyoloji Derneği, 2015.

Yayın

<% 1

98

ÇÖP, Esra, ÇENGEL KÜLTÜR, S Ebru and ŞENSES DİNÇ, Gülser. "Anababalık Tutumları ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Belirtileri Arasındaki İlişki", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2017.

Yayın

<% 1

99

EYÜBOĞLU, Murat, BAYKARA, Burak and EYÜBOĞLU, Damla. "Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların sağlıklı gelişim gösteren kardeşlerinin psikososyal özellikler ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmesi", Esform Ofset, 2017.

Yayın

<% 1

100

ATMACA, Enes and AKSOY, Abdurrahman. "Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi", Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2009.

Yayın

<% 1

101

"Posters Session 1, Sunday 18 September", European Journal of Neurology, 9/2005

Yayın

<% 1

102

Onder Ozturk, Omer Basay, Burge Kabukcu Basay, Huseyin Alacam et al. "Oxidative Imbalance in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016

Yayın

<% 1

103

Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice, 2015.

Yayın

<% 1