



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLAR, SAĞLIKLI KARDEŞLERİ VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR
VE TAU PROTEİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FIRAT ÖZ

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ İLYAS KAYA

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI: ÖĞR. GÖR. DR. YAŞAR TANIR

İSTANBUL 2022



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLAR, SAĞLIKLI KARDEŞLERİ VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR
VE TAU PROTEİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FIRAT ÖZ

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ İLYAS KAYA

TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI: ÖĞR. GÖR. DR. YAŞAR TANIR

İSTANBUL 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması, yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖNSÖZ

Özellikle tez çalışma süresi boyunca bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İlyas Kaya' ya,

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda geçirdiğim zaman içerisinde kıymetli katkıları için Prof. Dr. Murat Coşkun, Prof. Dr. Nusret Soylu, Doç.Dr. Abdurrahman Cahid Örengül, Doç. Dr. Ali Karayağmurlu, Dr. Öğr. Üyesi İlyas Kaya ve Öğr. Gör. Yaşar Tanır'a,

Tez dönemindeki ve laboratuvar çalışmalarındaki emekleri ile yaklaşımı için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Canan Küçükgergin' e ve asistanlarına,

TTU-2022-38387 proje kodu ile maddi imkân sağlayan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' ne,

Psikiyatri rotasyonundaki katkıları için değerli hocalarım ve rotasyondaki asistan arkadaşlarıma,

Çocuk Nöroloji rotasyonundaki deneyimlerini paylaşan ve desteklerini hissettiren Prof. Dr. Zuhal Yazıcı ve Doç. Dr. Pınar Topaloğlu' na,

Asistanlık ve tez sürecinde sıcaklıklarını, dostluklarını, desteklerini her daim hissettiren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. Berna Aygün, Dr. Melodi Dinçel, Dr. Nur Seda Gülcü Üstün' e ve asistanlık dönemlerinde bana yol gösteren Dr. Nurgül Bakman, Dr. Tuğçe Varlı, Dr. Aydan Galandarova, Dr. Gökçe Sultan Tüzün, Dr. Alper Alnak'a,

Ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, pedagog, hemşire, sekreter ve personelimize,

Tezin araştırma sürecinde bilim adına katkıda bulunmayı kabul etmiş ailelere; eğitim, gelişimim ve hayatıma bakışıma birçok katkıları olan tüm çocuk, ergen ve ailelere,

Yardımlarını her zaman yanında hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahipleri olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Saygılarımı ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO DİZİNİ	V
ŞEKİL DİZİNİ	VI
SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ	VII
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU.....	8
4.1.1 Tanım ve Tarihçe	8
4.1.2 Epidemiyoloji.....	10
4.1.3 Klinik Özellikler.....	11
4.1.4 Etiyoloji	13
4.1.4.1. Genetik Faktörler	13
4.1.4.2 Çevresel Faktörler.....	14
4.1.4.3.Epigenetik Faktörler.....	14
4.1.4.4.Nöroanatomik Faktörler	15
4.1.4.5.Nörokimyasal Faktörler.....	16
4.1.4.6.Nörofizyolojik Faktörler	16
4.1.4.7.İmmunolojik Faktörler	17
4.2.OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA NÖROAKSONAL HASAR VE NÖRODEJENERASYON	17
4.3. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA ENDOFENOTİP VE BİYOBELİRTEÇLER.....	23
4.4. NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR VE TAU PROTEİNİ.....	25
4.4.1. Nörofilament Hafif Zincir.....	26
4.4.2. Tau Proteini.....	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	34
5.1 Örneklem Seçimi	34

5.1.1. Olgu Grubu	34
5.1.1.1. Olgu Grubu için Dâhil Edilme Kriterleri	34
5.1.1.2. Olgu Grubu için Dışlanma Kriterleri	35
5.1.2. Kontrol Grupları.....	35
5.1.2.1. 1.Kontrol Grubu için Dâhil Edilme Kriterleri	36
5.1.2.2 1.Kontrol Grubu için Dışlanma Kriterleri	36
5.1.2.3.2.Kontrol Grubu için Dâhil Edilme Kriterleri	36
5.1.2.4. 2.Kontrol Grubu için Dışlanma Kriterleri	37
5.2 Yöntem.....	37
5.2.1 Katılmak İsteyen Vaka Grubu için Yöntem	37
5.2.2 Katılmak İsteyen Kontrol Grubu için Yöntem.....	38
5.3. Gereçler.....	38
5.3.1. Çalışmada Kullanılan Veri Formları	38
5.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu	38
5.3.1.2.Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T).....	39
5.3.1.3.Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS)	39
5.3.1.4.Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL).....	40
5.3.1.5.Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA).....	40
5.4. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Serum Düzeylerinin Tayini	41
5.4.1. Serum NfL ve Tau Protein Düzeyi Ölçülmesi İçin Gereçler.....	41
5.4.2.Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	41
5.4.2.1.Nörofilament Düzeyinin Ölçülmesi	42
5.4.2.2.Tau Düzeyinin Ölçülmesi.....	43
5.5. İstatistiksel Analiz	44
6. BULGULAR.....	45
6.1.Sosyodemografik Veriler	45
6.2.Klinik Özellikler ve Ölçek Skorları.....	48
6.3.Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında Serum NfL ve Tau Protein Düzeyleri	48
6.4.Vaka Grubunun Ölçek Skorları	50
6.5.Vaka Grubunda Ölçek Skorları ve Klinik Özelliklerin NfL ve Tau Proteini İle Korelasyonu	50
6.6.Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında KSADS Tanılarının Karşılaştırılması	53
7. TARTIŞMA.....	55

8. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLAR	62
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
10. KAYNAKLAR	65
11. EKLER	97
11.1.Ek- 1:Etik Kurul Onayı	97
11.2.Ek- 2:Etik Kurul Yazısı.....	98
11.3.Ek- 3:Sosyodemografik Veri Formu.....	99
11.4.Ek- 4:Veli/Vasi İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	103
11.5.Ek- 5:Güçler ve Güçlükler Anketi.....	109
11.6.Ek- 6:Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi.....	110
11.7.Ek-7:Çocukluk Otizmi Puanlama Ölçeği.....	112



TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-1	46
Tablo 2: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-2.....	47
Tablo 3: Vaka Grubunda Klinik Özellikler ve Ölçek Skorları	48
Tablo 4: Vaka Grubu, 1.Kontrol Grubu ve 2. Kontrol Grubu Arasında Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein Düzeylerinin Kıyaslanması.....	49
Tablo 5: Ölçek Puanları.....	50
Tablo 6: NfL ile CARS Toplam Puanı, CARS 11.Madde, CARS 14. Madde, CARS 15.Madde, SDKL, SDKL alt ölçekleri ve GGA ile korelasyon analizi	52
Tablo 7: Tau proteini ile CARS Toplam Puanı, CARS 11.Madde, CARS 14. Madde, CARS 15.Madde, SDKL, SDKL alt ölçekleri ve GGA ile korelasyon analizi	53
Tablo 8: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında KSADS Tanılarının Karşılaştırılması.....	54

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Elde edilen sonuçların ProQuantum software ile hesaplanması.....	44
--	----



SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ

AD ekstra: Eksenel Ekstra Aksonal Difüzyon

ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CNV: Gen Kopya Sayısı

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme

D akson: Akson İçi Difüzyon

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DKG: Difüzyon Kurtosis Görüntüleme

DSM: The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders

DTG: Difüzyon Tensor Görüntüleme

EEG: Elektroensefalografi

F akson: Aksonal Su Fraksiyonu

FA: Fraksiyonel Anizotropi

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Gama Amino Butirik Asit

GGA: Güçler Güçlükler Anketi

ICD: International Classification of Diseases

IFN- γ : İnterferon-gama

IL: İnterlökin

kDa: Kilo Dalton

KOKGB: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu

MDB: Major Depresif Bozukluk

MR: Manyetik Rezonans

MS: Multiple Skleroz

NMDA: N-metil D-aspartat

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

P-Tau: FosforileTau

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

Pg: Pikogram

RD ekstra: Radyal Difüzyon

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SDKL: Sorunlu Davranış Kontrol Listesi

SSS: Santral Sinir Sistemi

T-Tau: Toplam Tau

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

ZY: Zihinsel Yetersizlik

1. ÖZET

AMAÇ: Otizm spektrum bozukluğunun (OSB) etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin rolü bilinmektedir. Son yıllarda nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonun OSB etiyolojisindeki rolü üzerinde bazı araştırmalar ve çalışmalar yapılmıştır. Nörofilament Hafif Zincir (NfL) ve Tau Proteini nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonun birer belirteci olarak kullanılmaktadır. Literatürde ise birçok nörodejeneratif hastalığın etiyolojisine yönelik NfL ve Tau çalışmaları mevcut olup OSB ile bu iki proteinin ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmanın temel amaçları OSB teşhisi konulmuş çocuklardaki serum NfL ve Tau seviyelerinin OSB teşhisi konulmuş çocukların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, ek klinik özellikler ve hastalık şiddetinin bu biyobelirteç adaylarının serum düzeyleri ile olası ilişkisinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM VE GEREÇ: Çalışmamız DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB teşhisi almış vaka grubu, OSB' li çocukların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 ayrı gruptan oluşmaktaydı. Vaka grubu ve sağlıklı kardeşlere 43 katılımcı, sağlıklı kontrollere 42 katılımcı dâhil edilmiş olup vaka grubu ile sağlıklı kontroller yaş ve cinsiyet açısından benzer tutuldu. Çalışma örnekleminin klinik ve sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek için sosyodemografik veri formu, psikiyatrik tanıları değerlendirmek için Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) kullanıldı. Ayrıca olgu grubunun klinik özelliklerini değerlendirmek için Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği, Sorunlu Davranış Kontrol Listesi, Güçler Güçlükler Anketi kullanıldı. Her üç gruptan kan örnekleri alındı. Serum örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek NfL ve Tau düzeyleri ölçüldü. Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 26.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Vaka grubu 8 kız ve 35 erkek, sağlıklı kardeşler 19 kız ve 24 erkek ve sağlıklı kontroller 7 kız ve 35 erkekten oluşmaktaydı. Vaka grubunun yaş ortalaması ay olarak $72,20 \pm 28,60$ iken, sağlıklı kardeşlerin yaş ortalaması $84,83 \pm 39,32$, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $73,85 \pm 27,67$ idi. Ortalama yaş açısından vaka grubu ve sağlıklı kontroller benzerdi ($p=0,149$). Vaka grubunun serum NfL düzeyleri her iki kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,031$ ve $p=0,008$). Vaka grubunun serum Tau düzeyi ile her iki kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,21$ ve

p=NS). OSB şiddetiyle NfL ve Tau düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık veya korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,465$, $r=0,134$ ve $p=0,167$, $r=-0,250$).

SONUÇ: Bu çalışmanın neticesinde OSB etiolojisinde serum NfL düzeylerinin önem teşkil edebileceği düşünülmüştür. Ayrıca bazı OSB vakalarında da Tau' nun rol oynayabileceği düşünülmüştür. Serum NfL düzeyinin vaka grubu ile kontrol grupları arasında farklılık göstermesi OSB' de nöroaksonal hasarın varlığının olabileceğini düşündürmektedir. NfL ve Tau ile ilgili daha geniş örneklemelerde, uzunlamasına ve multidisipliner bir yaklaşımın olduğu daha çok çalışmaya ihtiyaç mevcuttur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Otizm Spektrum Bozukluğu, Nörofilament Hafif Zincir, Tau Protein, Nöroaksonal Hasar, Nörodejenerasyon, Biyobelirteç, Endofenotip



2. ABSTRACT

OBJECTIVE: The role of environmental and genetic factors in the etiology of autism spectrum disorder (ASD) is known. In recent years, some experiments and studies have been conducted on the role of neuroaxonal damage and neurodegeneration in the etiology of ASD. Neurofilament Light Chain (NfL) and Tau Protein are used as markers of neuroaxonal damage and neurodegeneration. In the literature, there are many NfL and Tau studies for the etiology of many neurodegenerative diseases, and the number of studies examining the relationship between ASD and these two proteins is limited. The main objectives of this study are to compare serum NfL and Tau levels in children diagnosed with ASD, with healthy siblings of children diagnosed with ASD and healthy controls, and to investigate the possible relationship between additional clinical features and disease severity with serum levels of these biomarker candidates.

METHODS: Our study consisted of 3 separate groups: the case group diagnosed with ASD according to the DSM-5 diagnostic criteria, the healthy siblings of children with ASD, and the healthy control group. The case group and healthy siblings included 43 participants, and the healthy controls included 42 participants, and the case group and healthy controls were kept similar in terms of age and gender. Sociodemographic data form was used to evaluate the clinical and sociodemographic characteristics of the study sample, and the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present and Lifetime Version DSM-5-Turkish (CDSG-ŞY-DSM-5-T) was used to evaluate psychiatric diagnoses. In addition, Childhood Autism Rating Scale, Problematic Behavior Checklist, Strengths and Difficulties Questionnaire were used to evaluate the clinical features of the case group. Blood samples were taken from all three groups. Serum samples were evaluated by ELISA method and NfL and Tau levels were measured. In addition, SPSS 26.0 program was used to evaluate the research data.

RESULTS: The case group consisted of 8 girls and 35 boys, healthy siblings 19 girls and 24 boys, and healthy controls 7 girls and 35 boys. While the mean age of the case group was $72,20 \pm 28,60$ months, the mean age of healthy siblings was $84,83 \pm 39,32$, and the mean age of healthy controls was $73,85 \pm 27,67$. Case group and healthy controls were similar in terms of mean age ($p=0,149$). Serum NfL levels of the case group were found to be significantly higher than both control groups ($p=0,031$ and $p=0,008$, respectively). There was no significant difference between the serum Tau level of the case group and both control

groups ($p=0,21$ and $p=NS$, respectively). There was no statistically significant difference or correlation between the severity of ASD and NfL and Tau levels ($p=0,465$, $r=0,134$ and $p=0,167$, $r=-0,250$ respectively).

CONCLUSION: As a result of this study, it was thought that the differences between the ASD case group and the control groups may be important in the etiology of ASD in terms of serum NfL levels. The difference in serum NfL levels between the case group and control groups suggests that there may be neuroaxonal damage in ASD. More studies with a longitudinal and multidisciplinary approach are needed in larger samples related to NfL and Tau.

KEYWORDS: Autism Spectrum Disorder, Neurofilament Light Chain, Tau Protein, Neuroaxonal Damage, Neurodegeneration, Biomarker, Endophenotype

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); belirtileri erken çocukluk çağında başlamakta olup sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). OSB'nin toplumdaki sıklığı konusunda geçmiş yıllara göre artış görülmekte olup, şimdiki prevalansı %1-2 olarak bildirilmektedir (2,3). OSB erken çocukluk çağında başlayan, kronik gidiş gösteren ve hem etkilenen bireylerin hem de ailelerinin günlük yaşamı ile sosyal uyumunu ciddi biçimde olumsuz etkileyen önemli bir bozukluktur. Nörolojik, immünolojik, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminden oluşan multifaktöriyel bir bozukluk olarak değerlendirilen OSB'nin nedeni halen kesin olarak bilinmemektedir (4).

OSB'de erken tanı ve müdahalelerin önemi büyüktür. Erken tanı ve müdahale için ise biyobelirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Biyobelirteçler, vücut sıvılarında veya dokularda ve hücrelerde ölçülen moleküller, enzimler veya proteinler olarak kabul edilir. Altta yatan durumu veya hastalığı yansıtan ve tanı ve prognostik değerleri olan maddelerdir. Biyobelirteçler doğru, duyarlı, spesifik, güvenilir ve yüksek tahmin değerine sahiptir (5). OSB için biyobelirteçleri belirlemek çok önemlidir çünkü OSB'li çocuklar iletişim kurmakta zorlanırlar ve semptomlarını kolayca ifade edemezler (6). Bugüne kadar OSB tanısına özgü henüz biyobelirteç mevcut olmayıp tanı klinik olarak konulmaktadır.

Nöroaksonal hasar ve kayıp, kalıcı aksaklık ile sonuçlanan birçok akut ve kronik nörolojik bozukluğun patolojik ürünüdür (7). Nörodejenerasyon ise geri dönüşsüz nöronal hasara ve ölüme yol açan bir süreç olup yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda bulunan ortak son yolaktır (8). Otizmin etiyopatogeneziyle ilgili yapılan çalışmalar devam etmekte olup son yıllarda nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonla ilgili çalışmaların sıklığı artmıştır.

Nörofilamentler, nöronlarda spesifik olarak eksprese edilir ve başlıca hücre iskeleti proteinleridir (9). Gen ekspresyonları ve proteinlerin fosforilasyon seviyeleri akson çapını, miyelinizasyonu ve iletim hızını doğrudan etkiler (10–12). Nörofilamentlerin molekül kütlelerine göre birbirinden ayrılan nörofilament hafif zincir (NfL), nörofilament orta zincir (NfM) ve nörofilament ağır zincir (NfH) dâhil olmak üzere 3 farklı nörofilament alt birimi vardır (10,13). Nörofilamentlerin hafif alt birimi, nöronal hasar ve nörodejenerasyonun hassas bir göstergesidir (14). Nörofilament protein seviyeleri, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) ve/veya kandaki nöroaksonal hasar ile yükselir (7). BOS ve/veya kandaki seviyeleri,

inflamatuar (15), bilişsel gerileme ve nörodejeneratif (16), travmatik hasarlar (17) ve serebrovasküler hastalıklar (18,19) dâhil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklarda aksonal hasarın derecesi ile orantılı olarak yükselmektedir.

Tau proteini, merkezi nöronlardaki aksonal mikrotübüllerin stabilizasyonunda ve aksonal transportun sürdürülmesinde önemli bir rol oynar (20). Hiperfosforilasyon durumunda agregasyon meydana gelir ve intranöronal birikim ortaya çıkabilir, böylece aksonal transport bozukluğu, sinaptik yanlış iletişim ve nörodejenerasyona neden olabilir (21,22). Ek olarak, aksonal hasar varlığında Tau hücre dışı boşluğa oradan da BOS'a geçer (23). Ayrıca özellikle Alzheimer hastalığında olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta serum Tau düzeylerinin güvenilir biyobelirteç adayı olduğu düşünülmektedir (24).

Amaç

Bu çalışmada OSB etiolojisinde nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonun olası rolünün incelenmesi amaçlanmış olup nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyon belirteçlerinden olan NfL ve Tau serum düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hipotez

Çalışmamızdaki hipotezimiz OSB'li çocuklarda nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiş potansiyel biyobelirteçler olan NfL ve Tau düzeylerinin, OSB tanısı alan çocuklarda, OSB'li çocukların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olmasıdır. Ayrıca OSB'li çocukların sağlıklı kardeşlerinde ise sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması beklenmektedir.

Önemi

OSB ile ilgili çok sık etiyolojik çalışmaların varlığına rağmen henüz net kanıtlar elde edilememiştir. Son yıllarda ise OSB' de nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyon ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup kesin bulgular elde edilememiştir. Literatürde özellikle nörodejeneratif hastalıklarla çok sayıda yapılmış NfL ve Tau çalışmaları mevcuttur. Ayrıca psikiyatrik hastalıklarda da bu iki protein ile ilgili çalışmaların sayısı artış göstermekte olup OSB'de ise kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın temel amacı, OSB tanılı çocuklarda serum NfL ve Tau seviyelerinin sağlıklı kardeşler ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasının yapılması, hastalığın şiddeti veya klinik özelliklerinin bu biyobelirteç serum düzeyleriyle ilişkisinin araştırılmasıdır. Literatürde bu iki protein ile ilgili OSB tanısı almış çocuklar ve sağlıklı kontrollerle yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda serum

düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar mevcut olup endofenotip ile ilişkili verilere rastlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma OSB tanısı alan çocukların sağlıklı kardeşlerinin dâhil edildiği ilk çalışmadır. Çalışma sonunda elde edilen bulgu ve sonuçların, OSB etiyopatogenezine ışık tutması ve literatüre katkıda bulunması amaçlanmaktadır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

4.1.1 Tanım ve Tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); belirtileri erken çocukluk çağında başlamakta olup sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur (1).

Otizm terim olarak ilk kez 1912 yılında şizofreni hastalarının tanımlanması için Eugene Bleuler tarafından kullanılmıştır (25). Otizm kelimesi, Antik Yunanca'da autos (kendi) ve ismos (durum veya harekete ait bir ek) kelimelerinden türetilmiştir. Otizm kavramı ile şizofreninin farklı bir bozukluk olarak değerlendirilmesi ise 1943'te Leo Kanner tarafından olmuştur. Leo Kanner benzer davranışlara sahip 11 çocuğun incelendiği makale ile tekrar bu kavramı ele almıştır. Kanner, bu makalede insanlarla ilişki kurmakta güçlük, ekolali, zamirleri tersten söyleme, değişime direnç gösterme, tekrarlayıcı davranışlar gibi belirtiler gösteren olguları tanımlamış ve bu durumdan “infantil otizm” adıyla bahsetmiştir (26). 1944'te Avusturyalı çocuk hekimi Hans Asperger, tipik dilsel anormalliklerden yoksun olan sosyal izolasyonlu çocukları tanımlamış olup “otistik psikopati” terimini kullanmıştır (27). 1955 yılında Rank tarafından “Atipik Çocuk” tanımlaması kullanılmıştır (28). Rutter (1978); mevcut belirtilerin gelişimin 30. ayından önce ortaya çıkmış olması, sosyal gelişimde bozulma, dil gelişimde gecikme/sapma ve aynılıkta ısrar şeklinde 4 temel özellik gösteren “Çocukluk Çağı Otizmi” tanımını yapmıştır (29). “Otizm Spektrum Bozukluğu” ifadesi ilk kez Wing ve Gould (1979) tarafından kullanılmış olup üç temel alanda (sosyal karşılıklık, iletişim ve sınırlı ilgi alanı veya tekrarlayıcı davranışlar) yer alan belirtilerin her birinin değişebilen şiddette ve birbirinden farklı şekillerde ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (30).

Otizm tanısı, ilk olarak 1967 senesinde uluslararası tanılama sisteminde ICD-8 (International Classification of Diseases 8th Edition) içinde yer aldığı günden, 2013 yılında yayınlanan DSM-5'e (The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders) kadar birçok kez değişkenlik göstermiştir. ICD-8'de şizofreni alt gruplarından birisi olarak eklenen otizm, DSM (The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders) psikiyatrik tanılama sistemi içerisine ilk kez DSM-III (1980)'te “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” başlığı altında dâhil edilmiş olup DSM-III-R (1987)'de “Erken Bebeklik Otizmi”, “Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” ve “Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluklar alt

kategorileri tanımlanmıştır. DSM-IV(1994)'te Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB); Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Rett Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk olarak beş ayrı alt kategoriye ayrılmıştır.

DSM-V (2013)'te ise birçok alanda değişikliğe gidilerek eksenlerin kaldırıldığı, boyutsal yaklaşımla gruplandırmayı ve ortak etiyolojik faktörleri hedef alan değişiklikler yapılmıştır. DSM-V ile birlikte belirtilerin şiddetinin değerlendirildiği yaklaşım kabul edilmiş, temel belirtiler sosyal iletişim/etkileşimde yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları olmak üzere iki ana grupta ele alınmıştır. Nörogelişimsel bozukluklar isimli ana başlık içerisinde Otizm Spektrum Bozuklukları tanısı altında DSM-IV'te mevcut olan alt kategoriler birleştirilmiştir. Rett Sendromu, MeCP2 gen lokusundaki mutasyonla ilişkisinin aydınlatılması ve diğer YGB'lerden farklı bir klinik gidişata sahip olması nedeniyle bu kılavuzdan çıkarılmıştır.

DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri :

“A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

1) *Sosyal -duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yaklaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)*

2) *Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)*

3) *İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, Örneğin; farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi.*

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

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

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)

2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinlere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi.)

3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)

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

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

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşıcaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir.)

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

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır.

Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.”

4.1.2 Epidemiyoloji

Otizm spektrum bozukluğu prevalansı ile ilgili günümüze dek birçok çalışma yapılmıştır. 1966 yılında Victor Lotter'in otizmle ilgili yaptığı epidemiyolojik çalışmada otizmin prevalansı 4,5/10.000 olarak saptanmıştır (31). Ritvo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise toplumda otizm görülme prevalansı 4/10.000 olarak bulunmuştur (32). 1966-1998 yılları arasında yapılan, 23 epidemiyolojik çalışmanın bir meta-analizinde ise otizmin prevalansı 14,3/10.000 olarak belirlenmiştir (33). Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD)

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Center for Disease Control, CDC) 2002, 2008 ve 2012 yıllarında yaptıkları toplum tabanlı çalışmalarda görülme sıklığı sırasıyla 1/150, 1/88 ve 1/68 olarak belirlenmiştir. Daha güncel haliyle aynı merkez tarafından yürütülen çalışmada 2014 yılı için bu oran 1/59 olarak belirlenmiş olup erkeklerde kızlara göre görülme sıklığının yaklaşık 4-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3).

İlk yapılan çalışmaların sonucunda otizmin nadir bir hastalık olduğu düşünülmüştür fakat yıllar içinde yapılan yeni araştırmalar ve çalışmalar sonucunda otizm prevalansında artış görülmüştür. Otizmin prevalansında artış göstermesindeki muhtemel sebepler; ilgili ölçütlerin ve değerlendirme araçlarının daha ayrıntılı hale gelmesi, tanı ve tedavi merkezlerine daha ulaşılabilir olma durumu, hastalıkla ilgili farkındalığın artması, damgalanmanın azalması, ileri ebeveyn yaşı ve artan preterm doğum gibi az bilinen risk faktörlerinin artmasıdır (34).

4.1.3 Klinik Özellikler

DSM-V tanılama sisteminde, OSB'nin klinik özellikleri sosyal-iletişimsel yetersizlikler ve tekrarlayıcı ritüelistik davranışlar olarak iki alt boyutta ele alınmıştır. Belirtilerin önemli bir kısmı gelişimsel olarak erken dönemde ortaya çıkmakta olup çocuğun günlük işlevselliğinde önemli bir bozulma ile ilişkilidir. Belirtilerin ortaya çıkışı erken dönemde olsa da bu belirtilerin fark edilmesi, belirtilerin şiddeti, gelişimsel seviye ve kronolojik yaşla ilişkili olarak ilerleyen dönemlere sarkabilmektedir. Yaşamın birinci yılında OSB belirtilerine dair veriler, daha sonraki hayatlarında OSB tanısı alan çocukların ebeveynlerinin bildirimleri ve olgu sunumları ile bu dönemde çekilen video kayıtlarının ayrıntılı analizlerinden gelmektedir (35). Bu çalışmalarda, OSB tanısı alacak olan çocukların, ilk altı ayda diğer insanları daha az arama davranışlarının olduğu ve diğer insanlara daha az baktıkları bildirilmiştir. İlk bir senede saptanan belirtiler sosyal-iletişimsel yetersizlikle ilişkili olarak arasında nötr duygulanım, kucağa alınmaktan keyif almama, sosyal gülümsemenin daha az olması, babıldamanın olmaması ya da seyrek olması, aşırı yüksek tonda ciyıklama görülebilir. Duyusal uyarılara karşı aşırı ya da az tepki verme ya da özellikle eklem bölgelerinde hipotoni ve genel motor gelişim gecikmesi gibi belirtilerinde görüldüğü bildirilmiştir (35,36). Belirtilerin bir kısmı yaşamın ilk senesinde görülse de sıklıkla ikinci ve üçüncü senelerinde belirginleşir. Hastaların en sık başvuru sebebi 2-3 yaşlarındaki konuşma gecikmesidir. OSB tanılı çocukların ebeveynlerinin yaklaşık dörtte

biri, çocuklarının birkaç anlamlı kelime söyledikten sonra konuşmayı bıraktığını ve sosyal becerilerinde gerileme olduğunu belirtmişlerdir (37). Bu yaşlarda taklit becerilerinde kısıtlılık, yalnız kalmayı tercih etme, seslenince bakmama, ortak dikkat gerektiren eylemleri başlatmakta güçlükler, bakış anormallikleri ve akran ilişkisinin zayıf olması, paralel oyun oynayamama belirtileri görülmektedir. Dil gelişimi, iki yaşında çocuktan beklenen iki kelimelik basit cümleler kurabilme olan normal gelişim seviyelerinin altındadır. Sözel dikkat, ifade ve alıcı edici dil gelişimlerinde gerilikler görülür. Bu dönemde motor basmakalıp davranışlar belirgin hale gelmeye başlar; kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, kanat çırpma, el çırpma gibi davranışlar işlevselliği kötü olan çocuklarda daha sık görülür.

OSB tanısı almış bireylerin %70'ten fazlasında eşlik eden bir psikiyatrik, tıbbi ya da gelişimsel bozukluk görülür. OSB'nin karmaşık etiyolojisi ve fenotipik heterojenitesi göz önüne alındığında, çoğu zaman bu değişkenlerle ilişkili olarak eşlik eden patolojiler ve başlangıç yaşları değişebilmekle birlikte, genel olarak çocuklukta mevcut olan komorbid hastalıklar çoğunlukla erişkin yaşamda devam etme eğilimindedir. Eşlik eden komorbid hastalıklar ne kadar fazla ise bireyin yetersizlikleri de o kadar fazladır. Eşlik eden komorbid hastalıkların fazlalığı ile ilgili öne sürülen nedenler içerisinde ortak patofizyolojik yollar, otizmlili olmanın getirdiği sekonder güçlükler, örtük semptom alanları ve ilişkili mekanizmalar ve tanı kriterleri arasındaki örtüşmeler sayılabilir (38,39) .

Otizmlili bireylerde en sık görülen gelişimsel patoloji zihinsel yetersizliktir (ZY). Zekânın tanımlanması ve değerlendirilmesindeki farklılıklar nedeniyle farklı sıklıklar bildirilse de yaklaşık %45 vakada eşlik eden ZY mevcuttur. Otizmlili kızlarda IQ düzeyleri erkeklerden daha düşük olarak belirlenmiştir. Zekâ düzeyi, otizmin ileriki yıllardaki gidişatın önemli belirleyicilerindendir ve düşük zekâ düzeyleri genel olarak daha kötü gidişat ile ilişkilidir. Ek olarak, daha düşük zekâ düzeylerine sahip bireylerde eşlik eden epilepsi gibi ek nörolojik hastalıklar da daha sık olarak görülür. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) (%28-83), Tik Bozuklukları (%14-38) ve Dil Bozuklukları da otizmlili bireylerde sıklıkla görülen diğer nörogelişimsel bozukluklara örnek olarak verilebilir (35,37-40). Otizmlili bireylerde yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklar ise Anksiyete Bozuklukları (%42- 56), Depresif Bozukluklar (%12-70), Obsesif Kompulsif Bozukluk (%7- 24) ve Uyku Bozukluklarıdır (%50-80). Psikotik Bozukluklar ve Yeme Bozuklukları gibi diğer birçok psikiyatrik bozukluğun görülme sıklığı da otizmlili olmayan bireylere kıyasla artmıştır. Anksiyete Bozuklukları bir spektrum olarak değerlendirildiğinde hemen her yaşta sık olarak görülür ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Sosyal Anksiyete Bozukluğu en sık olarak

görülen türleridir. Yüksek işlevselliğe sahip bireylerde daha sık tanı konulmakla birlikte, bu artmış birliktelik semptomların daha gözlemlenebilir ve belirlenebilir olması ile de ilişkili olabilir. Depresif bozukluklar daha sık olarak ergen ve yetişkin otizmlili bireylerde görülür ve akran zorbalığı ya da eşlik eden diğer psikososyal stresörler görüşmelerde belirlenebilir (39).

4.1.4 Etiyoloji

Otizm tanımı yapıldığından itibaren etiyolojisi üzerine birçok araştırma yapılmış olup farklı teoriler öne sürülmüştür. İlk zamanlarda uygun olmayan ebeveyn yaklaşımlarının otizme sebebiyet verebileceği düşünülürken ilerleyen senelerde ise biyolojik ve kalıtsal bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Güncel olarak literatürde OSB'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır, fakat birçok genetik ve çevresel faktörün birlikte rol oynadığı heterojen ve karmaşık bir nörolojik gelişim bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda birçok faktörün sonucu olarak beyinde ortaya çıkan hem işlevsel hem de yapısal farklılıkların ve bunların zamanlaması ile söz konusu etmenlerle ilişkilerinin aydınlatılmasına odaklanılmaktadır.

4.1.4.1. Genetik Faktörler

Otizmde yapılan etiyolojik çalışmalarda aile ve ikiz çalışmaları, kromozomal bozukluklar, ailelerdeki nüks riskleri ve nadir görülen bazı genetik sendromların otizm birlikteliğinin araştırılması sonucunda otizmde genetik geçişin rolü anlaşılmaya başlanmıştır. Etiyolojinin aydınlatması için yapılan çalışmalar, otizmin güçlü genetik bileşenlerinin olduğunu göstermektedir (41). Otizmde kalıtılabilirliğin genel anlamda %90'ın üzerinde olduğu kabul edilmektedir (42). Geçmiş yıllarda yapılan birçok farklı ikiz çalışmalarında otizmin konkordans oranları monozigotik ikizler için %36-96, dizigotik ikizler için ise %0-24 aralıklarında düşünülmüştür (43). Kromozomal anomalileri inceleyen çalışmalarda otizmde %10-37 oranında kromozomal anomali bildirmişlerdir (44,45). Ayrıca otizmle ilişkili 1000' in üzerinde gen bölgesi olduğu düşünülmektedir (46). OSB'li çocukların veya yetişkinlerin %20-25'inde genetik nedenler yaygın ve nadir genetik varyasyonlar, de novo mutasyonlar ve OSB ile ilişkili yaygın polimorfizmler şeklinde tanımlanabilir (47-49).

Mevcut OSB vakalarının bulunduğu ailelerde ailevi kümelenme görülebilir. Aile bireylerinin OSB tanısı olan küçük kardeşleri, daha küçük erkek kardeşler için daha fazla

OSB riski ile karşı karşıyadır (50,51). Ailesel geçişin otizmdeki yerini anlamak ve araştırmak için geniş fenotip kavramı üzerinde durulmuştur. Geniş otizm fenotip kavramı, otizmlili bireylerin ailelerinde otizme benzer sosyal ve iletişimsel eksikliklerin, daha hafif düzeylerde görülmesi olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarda ise otizmlili çocukların birinci derece akrabalarında geniş otizm fenotipi varlığının yaklaşık %12-20 olduğu düşünülmüştür (52).

4.1.4.2 Çevresel Faktörler

Otizm etiyojisine yönelik prenatal, natal ve postnatal faktörlerin yeriyle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Talidomid ve valproik asit gibi ilaçlara maruziyet otizm riski ile ilişkilendirilmiştir. Kısa gebelik aralıkları, çoğul gebelikler, gestasyonel kanama, gestasyonel diyabet, maternal obezite, enfeksiyonlar ve ileri ebeveyn yaşı otizm riskini artıran prenatal faktörlerdendir (53–56). Ayrıca gebelik döneminde geçirilmiş olan enfeksiyonların dolaylı ya da doğrudan maternal immünite aracılığıyla nöroinflamasyona yol açarak ve plasentadaki kan akımını etkileyerek otizm için bir risk etmeni olabileceği düşünülmüştür (57). D vitamini eksikliğinin otizm ile ilişkili aydınlatılmış net kanıtları olmasa da gebelik ve erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliğinin birçok yolla olumsuz etkileri olması mümkündür (58).

Ek çalışmalar aşılarda, tiomersal maruziyeti ve yardımcı üreme teknolojileri gibi çeşitli çevresel faktörlerin OSB riski ile ilişkisiz olduğunu göstermektedir. Travma veya iskemi ve hipoksi ile ilişkili doğum komplikasyonları da OSB ile güçlü bağlantılar gösterirken çalışmalar folik asit ve omega 3 eksikliğinin zararlı etkileri konusunda yetersiz kalmıştır. Çevresel faktörler ve OSB arasındaki ilişkinin mekanizmaları tartışılmaktadır ancak nedensel olmayan ilişkiler, gen ile ilgili etkiler, oksidatif stres, iltihaplanma, hipoksi/iskemi, endokrinolojik bozulmalar, nörotransmitter değişiklikleri ve sinyal yollarıyla etkileşimler bu ilişkili durumları içerebilir (59).

4.1.4.3. Epigenetik Faktörler

Epigenetik mekanizmalar, DNA dizisinin kendisini değiştirmeden gen ekspresyonunu değiştirebilen biyolojik süreçleri içerir ve DNA metilasyonunu, histon kuyruklarının asetilasyonu veya metilasyonu gibi histon modifikasyonlarını içermektedir (60). Rett Sendromu, otistik davranışları içeren ve etiyojisini doğrudan epigenetik düzenleme ile ilişkili olan bir genetik nörogelişimsel durumun çok iyi bilinen bir örneğidir (61). Rett Sendromu,

metillenmiş DNA bağlayıcı protein MeCP2'yi kodlayan MeCP2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (62). Metillenmiş DNA'nın bağlanması üzerine, MeCP2, genomik bağlama bağı olarak gen transkripsiyonunu aktive veya inhibe eder (63). MeCP2 genindeki mutasyonların otistik benzeri davranışa sahip bir sendromu indüklemesi, DNA metilasyonu ile düzenlenen gen ekspresyonu ile OSB semptomatolojisi arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu gösterir (61). OSB ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunan diğer kromozom bağlayıcı genler arasında MBD5, AUTS2 ve CHD8 bulunur (64–66).

Fragile X, Prader-Willi, Angelman ve CHARGE sendromu dâhil olmak üzere OSB ile birlikte görülen çeşitli genetik sendromlar epigenetik işaretlerin veya epigenetik mekanizmaların düzensizliğini göstermiştir. Ayrıca sendromik (15q11-13 maternal duplikasyon) veya sendromik olmayan otizm formları ile bağlantılı olarak anormal epigenetik düzenleme sergileyen genler veya genomik bölgeler hakkında da raporlar bildirilmiştir (67).

4.1.4.4.Nöroanatomik Faktörler

Otizmin etiyolojisini anlamaya yönelik ilk çalışmalar postmortem örneklerden gelmekte olup beyin ağırlığında artışı gündeme getirmiştir (68). Otizmin etiyolojisinde önemli teorilerinden biri, erken postnatal dönemde beynin büyüme aşamasına aşırı maruziyeti ve yaşa bağlı büyümede bir yavaşlamanın olmasıdır (69). OSB tanısı alan çocuklarda doğum esnasında ölçülen baş çevresinin normal ya da küçük olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden beyindeki anormal büyümenin genellikle doğum sonrası ve ilk iki yılda gerçekleştiği düşünülmektedir. Otizm tanılı çocukların önemli kısmının baş çevresinin 6-14 aylık oldukları dönemde büyüdüğü ve ortalamadan +1 sapma olduğu düşünülmüştür (70). 1 yaş öncesi dönemde progenitor hücrelerde farkedilen artmış proliferasyon sonrasında kortikal yüzey alanında rastgele olmayan bir genişlemenin olduğu, bu genişlemenin bozulmuş görsel dikkat ve sensorimotor ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (71).

Otizmi olan çocuklarda; frontal korteks, temporal lob, amigdala ve serebellum en çok anormal bulgular bildirilmiş bölgelerdir. Bazı çalışmalar özellikle sol hemisferde kortikal incelmeden, işitsel ve görsel alandaki gri madde artışından ve korpus kallosum hacminde azalmadan söz etmiştir. Gri madde anterior serebellumda azalmış olup putamen ve kaudat nukleusta subkortikal gri madde azalması tespit edilmiştir. Prefrontal, birincil sensorimotor korteks ve temporoparietal kavşakta yaşla birlikte değişimler not edilmiştir (72,73).

4.1.4.5.Nörokimyasal Faktörler

Otizm tanılı vakalarla yapılan çalışmalarda hem santral sinir sistemi (SSS) düzeyinde nörotransmitter anormallikleri, hem de periferik metabolitler ve nörotransmitter düzeyinde biyokimyasal anormallikler bildirilmiştir. Otizm ile ilişkisi diğerlerine göre daha çok nörotransmitterler glutamat, gama amino bütirik asit (GABA) ve serotoninidir.

Beynin temel inhibitör nörotransmitteri GABA ile temel eksitatuvar nörotransmitteri olan glutamat arasındaki dengenin eksitatuvar yönde kaymasının bazı otizm vakaları için sensoryal duygusal ve sosyal sistemlerdeki anormalliklerin altında yatan nedenlerden biri olabileceği düşünülmektedir (74).

OSB'li vakalarda hiperserotonin hipotezinin iki ana bulgusu, artmış kan serotonin seviyeleri ve azalmış beyin serotonin seviyeleridir. OSB'li bireylerin %25 ila %50'sinde hiperserotonemi varlığı, serotonerjik yolda anormallikler olabileceğini göstermek açısından önemlidir (75–78).

Otizimde ele alınmış olan başka bir sistem de noradrenerjik sistem olup otizimli vakaların kan noradrenalin metabolit seviyesinin kontrol grubuna kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmüş fakat benzer veriler BOS seviyesindeki incelemede saptanmamıştır. Genel olarak, araştırmalar, otizmin etiyojisi ve belirtilerinde noradrenalinin belirgin önemli bir yeri olmadığını düşündürmektedir (79).

4.1.4.6.Nörofizyolojik Faktörler

Otizm ile epilepsi ilişkisi etiyojiiye yönelik çalışmalarda önemli araştırma konusu olmuştur. Geniş bir literatür, genel popölasyona kıyasla OSB'li hastalarda epilepsi prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Literatür verilerinde, OSB'li hastalarda epilepsi prevalansı büyük ölçüde %2 ile %46 arasında değişmektedir (80,81).

Epilepsi varlığı daha şiddetli otizm semptomlarıyla da ilişkili olabilmektedir ve epileptik OSB hastalarında epilepsisi olmayan hastalara göre daha sık regresyon ve kazanılmış becerilerde kayıp öyküsü olduğu bildirilmiştir (82). Ayrıca, tüberoskleroz, frajil X sendromu ve diğer metabolik veya nörolojik anormallikler gibi ikincil veya sendromik otizm formu olan hastalarda ve zihinsel yetersizlik varlığında epilepsi prevalansı daha yüksektir (80,83–85). Pek çok raporda ise klinik bir epileptik nöbet öyküsü yokluğunda bile %4 ila

%86 arasında değişmekte olan tahminlerle OSB’de subklinik EEG anomali varlığını göstermiştir (86–89).

4.1.4.7.İmmunolojik Faktörler

OSB’nin çekirdek semptomları ile özellikle sosyal iletişim ve etkileşim alanındaki kısıtlılıklarla ilişkilendirilebilecek ve OSB tanılı bireylerde saptanmış immünolojik değişiklikler, serumda ve BOS’ta artış göstermiş olan pro-inflamatuvar sitokin profili, immün hücrelerde disfonksiyon, nöroinflamatuvar süreçler, beyine özgü oto-antikor varlığının artış göstermesi olarak sıralanabilir (90).

4.2.OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA NÖROAKSONAL HASAR VE NÖRODEJENERASYON

Nöroaksonal hasar ve kayıp, kalıcı aksaklıkla sonuçlanan birçok akut ve kronik nörolojik bozukluğun patolojik ürünüdür (7). Nörodejenerasyon ise geri dönüşsüz nöronal hasara ve ölüme yol açan bir süreç olup yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda bulunan ortak son yoldur (8). Otizmin etiyopatogeneziyle ilgili yapılan çalışmalar devam etmekte olup son yıllarda nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonla ilgili çalışmaların sıklığı artmıştır.

Otizmde nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyon varlığına dair tartışmalar ise devam etmektedir. Bu alanda yapılan çalışmaların kaynaklarını çoğunlukla beyin görüntüleme çalışmaları, postmortem incelemeler oluşturmakta olup serum düzeyinde biyobelirteç incelemeleri de devam etmektedir. Bu konudaki teoriler ise beyinde beyaz cevher hasarı ve beyaz cevher bozuklukları ile beyin bağlantısının anormal gelişimi üzerinde yoğunlaşmıştır. Ayrıca genetik çalışmalar, sinaptik disfonksiyon ve sinaptik hasar ile ilgili teoriler de tartışmaların ek kaynaklarını oluşturmaktadır. Otizmde düzensiz aksonal gelişim modeli için kanıtlar olduğuna dair veriler ise artış göstermektedir. Otizmde regresyonun eşlik etmesinin otizmin nörodejeneratif bir rahatsızlık olduğunu düşündüren kanıtlar oluşturabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (91,92).

Değişmiş yapıdaki beyaz cevher için mevcut kanıtların çoğu difüzyon nörogörüntüleme çalışmalarından oluşmakla birlikte literatürde farklı yöntemlerin kullanıldığı radyolojik nörogörüntüleme çalışmaları da mevcuttur. Özellikle otizmde temel ve

ileri difüzyon görüntüleme çalışmaları son yıllarda artış göstermektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sekansında bir doku içerisindeki protonların, birbirine dik en az 3 yönde uygulanan difüzyon gradyentleri boyunca yaptıkları mikroskobik harekete (difüzyon) bağlı oluşan voksel içi veya arası faz kaybı ya da kayması sonucu MR (Manyetik Rezonans) sinyalinde oluşan kayıp saptanır. Bu sayede hem dokuların difüzyon özelliklerine göre görüntülenebilmesi sağlanır hem de protonların mikroskobik boyuttaki hareketleri ölçülebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon tensor görüntüleme (DTG), difüzyon kurtosis görüntüleme (DKG), hibrit difüzyon görüntüleme difüzyon görüntüleme yöntemlerinden başlıcalarıdır (93).

Fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyon, su moleküllerinin dokudaki kısıtlı hareketini haritalamada yaygın olarak kullanılan iki DTG ölçümüdür ve daha yüksek FA, daha fazla yönlülük ve doku bütünlüğü ile ilişkilidir (94). DTG, çeşitli insan beyni bozukluklarında aksonal yoğunluk, aksonal hasar ve miyelinasyon gibi beyaz maddenin mikroyapısal özelliklerindeki değişiklikleri izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. OSB'nin gelişimsel bir bozukluk olduğu düşünüldüğünde OSB'li bireylerde gelişimsel yörüngeleri daha iyi tanımlamak için beyaz maddedeki varyasyonları belirlemek için DTG kullanılabilir (95). 2-3 yaş arası OSB'li çocukların frontal loblarında ve korpus kallozum bölgelerinde sağlıklı kontrollere göre artmış FA gözlenmiştir (96). Öte yandan, başka bir çalışma, 10-18 yaş arası OSB'li çocukların beyinlerinde ön-arka yollarda FA'nın azaldığını göstermiştir (97). DTG çalışmaları, ailede OSB geliştirme riski daha yüksek olan 6-24 aylık bebeklerde FA yörüngelerinde bir farklılık göstermiştir. OSB tanısı alan bebeklerde 6 aylıkken FA daha yüksek, 24 aylıkken FA daha düşük bulunmuştur (97). Bir çalışma, kontrollere kıyasla, yüksek işlevli otizm tanılı bireylerin parietal loblarında, temporal loblarda, lateral oksipital kortekste, sol anterior singulatta, orta frontal kortekste ve kortikospinal traktusta FA'nın azaldığını bildirmiştir (98). DTG traktografisi, OSB hastalarında korpus kallozum, alt uzunlamasına ve ön-okspital fasikül ve üstün uzunlamasına fasikulus bölgelerindeki beyaz madde yapılarının anormalliğini doğrulamıştır (99).

Özetle çok sayıda çalışma, çocuklarda (>4 yaş) ve otizmli erişkinlerde FA'da yaygın azalmalar (ve radyal difüzyonda veya benzer ölçümlerde eşzamanlı artışlar) bulmuştur (95). Bu eğilim en çok korpus kallozumda (100,101), cingulum demetinde ve temporal ve frontal lobları içeren çeşitli beyaz cevher yollarında (102,103) belirgindir. Böylece genel olarak hem fonksiyonel MR görüntüleme hem de yapısal MR görüntüleme büyüme yörüngesi verileriyle korelasyon gözlemlenmektedir. Bu beyaz cevher değişiklikleri, azalmış kanal yapışıklılığına

veya mikroyapısal bütünlük kaybına atfedilmektedir, ancak belirli bir etiyolojiye özgü olduğu düşünülmemektedir çünkü benzer etkiler potansiyel olarak azalan miyelinasyon, artan aksonal çap, aksonal yoğunluktaki değişiklikler veya azalmış aksonal fasikülasyon veya daha karmaşık beyaz madde ile üretilebilmektedir (95).

Lazar ve arkadaşları yüksek işlevli otizm tanılı hastalar ve kontrol grubunu DKG yöntemi ile karşılaştırmıştır (104). Bu çalışmada korpus kallozum, kortiko-spinal yollar ve superior longitudinal, inferior longitudinal ve inferior fronto-okspital fasiküller dâhil olmak üzere majör beyaz cevher yollarının çoğunda kontrol grubuna kıyasla yüksek işlevli otizm tanılı hastalarda önemli ölçüde azalmış aksonal su fraksiyonu (f akson) gözlenmiştir. Bu bölgelerin bazılarında akson içi difüzyonun (D akson) da azaldığı bulunmuştur. Korpus kallozum genusunda azalmış ekstenel ekstra aksonal difüzyon (AD ekstra) kaydedilmiştir. Aksonal su fraksiyonunun genellikle aksonal yoğunluk ve kalibre ile ilgili olduğu varsayılmaktadır ve daha yoğun ve/veya daha büyük aksonlar bu parametrenin daha büyük değerlerine neden olmaktadır (105–107). D akson ise akson içi mikroskobik organizasyonu yansıtmaktadır. Bu nedenle mikrofilamentler, mikrotübüller veya mitokondri gibi akson içi yapıların boyutundaki ve/veya sayısındaki değişiklikleri yansıtabilmektedir. AD ekstra ve radyal difüzyon (RD ekstra) ekstra-aksonal boşluğu tanımlayıp bu parametrelerdeki değişiklikler, oligodendrositler ve astrositler gibi ekstra aksonal yapıların kaybını yansıtabilmekte veya hücre dışı inflamasyonla ilişkili olabilmektedir (108). Ayrıca bu çalışmada azalmış işleme hızı, birkaç yolda azalmış f akson ve D akson ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Sol kortiko-omurilik yolunun ve superior longitudinal fasiküllerin f aksonu, yüksek işlevli otizm ve kontrol gruplarını ayırt etmede iyi bir kesinlik göstermiştir. Sonuç olarak bu bulgular, yüksek işlevli genç erişkinlerde, düşük işleme hızı ile ilişkili olarak değişen aksonal mikroyapıyı önermektedir (104). DAG incelemesinin yapıldığı bir çalışmada ise OSB'li daha genç katılımcılar, kontrol grubundaki akranlarından daha yüksek fraksiyonel anizotropiye ve aksiyal difüzyona sahip olma eğilimindeyken, daha yaşlı katılımcılar için bunun tersi geçerli bulunmuştur. Etkilenen yolların çoğu (singulum demeti, inferior ve superior longitudinal fasiküller) OSB'de anormal olan bilişsel, sosyal ve duygusal işlevlerle ilgili ilişki demetleri olarak bulunmuştur. Bu çalışmada OSB'nin çocukluktan erken yetişkinliğe kadar anormal beyin fonksiyonunun altında yatan ve temel özelliklere katkıda bulunabilen değişmiş beyaz cevher gelişimi ile karakterize olduğu sonucuna varılmıştır (109).

N-asetilaspartat beyinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu bilinen, miyelin oluşumu ve bakımının işlevsel yönlerini içeren işlevsel nöroaksonal dokunun bir belirtici olarak görülmektedir (110). Hardan ve arkadaşlarının (111) yaptığı proton manyetik spektroskopi görüntüleme çalışmasında kontrollere kıyasla OSB vaka grubunun ön beyaz cevher bölgelerinde önemli ölçüde daha düşük N-asetilaspartat/kreatin (NAA/Cr) oranları bulunmuştur. Bu çalışmada düşük NAA/Cr oranlarının nöroaksonal beyaz cevher dokusundaki bozulmayı yansıtmış olabileceği düşünülmüş ve OSB’de miyelin ve/veya aksonal gelişimde bir değişiklik olduğunu göstererek OSB'deki beyaz cevher anormalliklerinin nörobiyolojik temellerine ışık tutmuştur.

OSB'nin nöronal hücre kaybı ile karakterize olduğunu öne sürmekte olan birçok çalışma mevcuttur (112). OSB tanısı konan bireylerin beyinlerindeki serebellar Purkinje hücrelerinin sayısında önemli azalmalar bildiren çalışmalar mevcuttur (68,113–118). OSB teşhisi konan bireylerin beyinlerini inceledikten sonra, Vargas ve arkadaşları Purkinje hücrelerinde dejenerasyon bildirmiştir (117). Bailey ve arkadaşları, Purkinje hücre kaybının gliosis ile ilişkili olduğunu bildirmiş ve bu değişikliklerin nörogelişimsel olmaktan ziyade kazanılmış olduğunu belirtmiştir (115–119). Diğer çalışmalar, nörotipik deneklerle karşılaştırıldığında, OSB teşhisi konan bireylerde beynin diğer bölgelerinde daha az nöron bulunduğunu da gözlemlemiştir. Ayrıca OSB tanısı alan bireylerin amigdalasında nöron sayıları kontrollere göre daha az bulunmuştur (120). Diğer araştırmacılar, kontrollere kıyasla OSB teşhisi konan bireylerde fusiform girustaki nöronların da daha az ve daha küçük olduğunu gözlemlemiştir. Spesifik olarak, nöron yoğunluklarındaki bu önemli azalmalar, III. katmanda, toplam nöron sayıları III., V. ve VI. katmanlarda ve fusiform girusta V. ve VI. katmanlardaki nöronların ortalama perikaryal hacimlerinde bulunmuştur (121). Postmortem çalışmalar ayrıca kontrollere kıyasla OSB tanısı konan bireylerin beyinlerinde daha az piramidal hücre olduğunu göstermektedir (122). Bu çalışmalar, OSB teşhisi konan bireylerin beyninde bulunan nöronal patolojinin, nörodejeneratif bir süreci düşündürdüğünü göstermektedir (92).

OSB tanısı konan ve önceden kazanılmış becerilerin kaybindan mustarip olan önemli sayıda çocuğun yaşadığı regresyon nörodejenerasyon bağlamında özellikle ilgi çekmektedir (123–125). Tipik olarak, OSB tanısı konan çocuklarda regresyon sözel, sözel olmayan ve sosyal yeteneklerin kaybıyla kendini göstermektedir (124–127). OSB tanısı konan bireylerde bildirilen regresyon insidansı, farklı çalışmalarda vakaların %15'inden %62'sine kadar değişmektedir (123,124,126,128,129). Otistik regresyon olgusunu yaşamın erken

dönemlerinde nesnel olarak değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, Werner ve Dawson, OSB tanısı konan, rapor edilmiş bir regresyon öyküsü olan ve olmayan çocukların yanı sıra tipik gelişen çocuklar da dâhil olmak üzere, birinci ve ikinci doğum günü partileri arasındaki çocukların ev videokasetlerini değerlendirmiştir. Analizler, regresyonla giden OSB teşhisi konulmuş bebeklerin, 12 aylık tipik bebeklerle karşılaştırıldığında, benzer ortak dikkat kullanımı ve daha çok kelime kullanımı gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, belirtileri erken başlayan ve regresyon olmayan OSB teşhisi konulmuş bebekler, 12 aylıkken daha az ortak dikkat ve iletişim içeren davranışlar sergilemişlerdir. 24 aylık olduklarında, OSB teşhisi konan her iki küçük çocuk grubu, tipik olarak gelişen 24 aylık çocuklara kıyasla daha az kelime kullanımı, ses çıkarma, işaret etme, sosyal bakış ve ismine yönelme örnekleri sergilemiştir (130). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada Ozonoff ve arkadaşları, Kanner'ın tarihsel olarak önerdiği gibi, OSB'nin davranışsal belirtilerinin doğumda mevcut olmadığını, bunun yerine temel sosyal iletişim davranışlarını etkileyen bir azalma süreciyle zamanla ortaya çıktığını öne sürdüğü sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlar ayrıca, OSB'li daha fazla çocuğun önceden düşünülen daha fazla gerileyen bir seyir gösterebileceğini düşündürmektedir (131). OSB'deki nörolojik fonksiyon kaybı, regresyondan etkilenmiş çocuklarda gözlemlendiği gibi, nörodejenerasyon veya bir tür ilerleyici ensefalopati olarak açıklanabilir (92). Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı veya Huntington hastalığı gibi klasik olarak nörodejeneratif olarak bilinen hastalıklarda, erken klinik semptomlar nörolojik kayıp olarak kendini gösterir ve bu durum OSB tanısı konan ve regresyon ile giden çocuklarda da görülür. Courchesne ve arkadaşları (112), OSB teşhisi konan bireyin beyinlerinde ilerleyici, yaşa bağlı dejenerasyon kanıt olduğunu gözlemlemiştir. Bununla birlikte, diğerleri, otizmde nörodejenerasyona dair kanıt bulunmadığını öne süren yazarlar da mevcuttur (132).

Yakın zamanda yayınlanan genom çapında ilişkilendirme ve CNV (Gen Kopya Sayısı) çalışmaları aksonal kılavuz molekülleri dışında nöritik büyüme, nöronal polarite ve aksonal-dentritik hedefleme ile ilgili çok sayıda aday OSB geni tanımlamaktadır. Hem ortak ve altta yatan bir patofizyolojiyi tanımlamak hem de yeni potansiyel aday genlere işaret etmek için bu büyüyen listeyi düzenlemek için bir dizi şema oluşturulmuştur. Bu modellerin çoğu, ortak bir sinyal yoluna katılım, ortak moleküler veya hücresel fonksiyon veya ortak bir gelişim yoluna katılıma göre gruplandırılmaktadır. Bunlar mTOR sinyal kaskadı, nöronal hücre adhezyon molekülleri, Rho-GTPaz'lar ve aksonal kılavuzluğa aracılık ettiği bilinen geleneksel morfojenlerdeki çeşitli adayları içermektedir. Bunların çoğu, daha genel anlamda

konum bilgisi verme, yanıt veren hücreler tarafından bölünme, nörogenezdeki nihai sonlanmaların spesifikasyonu, nöronal göç, nöritik tomurcuklanma ve yollar oluşturma veya sinaptogenez sinyalleri olarak çeşitli şekilde yorumlanabilen ipuçları olarak düşünülmektedir. mTOR ve Rho GTPase sinyallemesine katılanlar gibi diğer adaylar, konumsal bilgilerin nöronal yorumlanmasına aracılık eder ve yanıtı bağlama göre yönlendirir. Bu geri dönüşüm faktörü, OSB'de bazı proliferasyon anormalliklerini (frontal aşırı büyüme), aksonal ve dendritik anormallikleri ve sinaptik disfonksiyon arasındaki bağlantıyı açıklayabilir. Genetik ve nöropatolojik verilerin güncel yorumları, karşılıklı dışlanmadan çok bir vurgu meselesi olup tüm klinik, yapısal ve işlevsel gözlemleri kapsayan bir model oluşturulurken OSB'nin patogeneğinde önemli bir aksonal bileşen kavramı göz önünde bulundurulmalıdır (91).

Mikroglia hücreleri merkezi sinir sisteminin doku makrofajı olup enfekte veya hasarlı dokuda ve enfekte olmayan bölgelerdeki homeostazın sürdürülmesinde görev almaktadır. Nöroinflamatuvar süreçlerde önemli görevleri olan bu hücreler ayrıca bazı nörodejeneratif ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde de yer almaktadır (133,134). OSB teşhisi konulan bireylerle son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışma beyin farklı bölgelerinde mikrogliyal aktivasyonun olduğuna dair kanıtlar olduğunu sunmaktadır. Bir çalışmada postmortem beyin dokusunda çalışılan beyin bölgeleri arasında, OSB tanısı konan bireylerde beyinciğin en fazla nöroglial yanıtı gösterdiğini gözlemlenmiştir (117). Tetreault ve arkadaşları (135) ise yaptıkları çalışmada OSB teşhisi konan bireylerde kontrollere kıyasla OSB teşhisi konan bireylerin beyinlerindeki her iki kortikal alanda da artan mikroglia yoğunlukları gözlemlemişlerdir. Suzuki ve arkadaşlarının (136) yaptığı PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) görüntüleme çalışmasında ise kontrollere kıyasla OSB teşhisi konan bireylerde serebellum, orta beyin, pons, fusiform girus ve anterior singulat ve orbitofrontal kortekslerde artan mikrogliyal aktivasyonun mevcut olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmalar OSB teşhisi konulan vakalarda hem beyinde hem beyincikte mikrogliyal aktivasyonun ve nörodejeneratif bir sürecin olabileceğini düşündürmektedir. Aktive edilmiş mikrogliyal ise reaktif oksijen türleri, nitrik oksit ve çeşitli proinflamatuvar sitokinler gibi bir dizi potansiyel olarak nörotoksik maddeyi serbest bırakabilir ve elimizdeki kanıtlar, kronik nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisine katkıda bulunan nöroinflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimini de düşündürmektedir (137). Çalışmalar, OSB teşhisi konan bireylerin beyinlerinde ve omuriliklerinde proinflamatuvar sitokinlerin yükseldiğini göstermektedir. Özellikle tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-6 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), Th1 sitokin (interferon (IFN) - γ) ve kemokin (IL-

8) düzeyinin kontrol gruplarına göre OSB'li bireylerde artış gösterdiği tespit edilmiştir (117,138,139).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi veya oksidatif stres, nörodejeneratif bozuklukların merkezi bir özelliğidir. ALS, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı dâhil olmak üzere nörodejeneratif bozukluklarla teşhis edilen bireylerden alınan ölüm sonrası beyin dokuları, etkilenen beyin bölgelerinde artmış ROS seviyeleri göstermektedir (140). OSB'de birkaç postmortem çalışma, OSB teşhisi konan kişilerde beynin etkilenen bölgelerinin oksidatif stres koşulları altında hızlandırılmış hücre ölümü gösterdiğini ve beynin bazı bölgelerinde oksidatif stres belirteçlerinde artış olduğunu ortaya koymuştur (141–147). Ayrıca nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif strese bağlı beyindeki hasarı ve dejenerasyonu değerlendirmek için bir RNA oksidatif hasar belirteci olan 8-okso-guanozinin serebellum düzeylerinin OSB'lilerde, kontrol grubuna kıyasla artış gösterdiği bildirilmiştir (148,149).

4.3. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA ENDOFENOTİP VE BİYOBELİRTEÇLER

OSB'nin etiyolojisi ve patogenezi henüz aydınlatılamamış olup çalışmalar OSB'nin karmaşık bir multifaktöriyel hastalık olduğunu göstermiştir (150). OSB, altta yatan hastalık mekanizmaları ve ilişkili tıbbi, nörolojik ve psikiyatrik komorbiditeler yeterince anlaşılmadığı için mevcut durumda davranışsal bazı kriterlere göre teşhis edilmektedir (151–153). Ayrıca OSB için kullanılan tanı yöntemleri ve tarama araçları öznel olduğu için küçük çocuklarda değerlendirilmesi zorlaşabilmektedir. OSB'de erken teşhis önemli olup yoğun davranışçı terapi programları sadece OSB'li birçok çocukta uyumsuz davranışları azaltmada etkili olmakla kalmayıp müdahaledeki erken başlangıç yaşıyla erken müdahalenin faydaları tipik olarak o kadar artmaktadır (154–156). Buna benzer birçok nedenden dolayı OSB'de erken tanı ve öngördürücüleri saptayabilmek gerekli ve önemlidir. OSB' deki klinik heterojenlik ve moleküler karmaşıklıkları, biyobelirteçlere ve endofenotiplere, daha erken ve daha güvenilir tanıları kolaylaştırabilen ölçülebilir nicel parametrelere ve muhtemelen ortak patofizyolojik temelleri paylaşan hasta alt gruplarının tanımlanmasına artan ilgiyi teşvik etmiştir (157).

Endofenotip (ara fenotip olarak da bilinir), ayrı bir biyolojik sistemin işlevini yansıtmada güvenilir olan ve belli ölçüde kalıtsal olan ve bu nedenle hastalığın temel nedeni ile geniş klinik fenotipten daha yakından ilişkili olan nicel bir biyolojik özelliktir (158–160).

Tanım olarak, bir "endofenotip", aşağıdaki beş kriterden oluşan bir diziyi karşılamalıdır. Kısaca, (a) genel popülasyondaki ilgili hastalıkla ilişkili, yani popülasyonda kontrol grubuna kıyasla hastalar arasında önemli ölçüde daha sık veya yüksek olmalıdır; (b) hastalık olan aileler endofenotip ve hastalık açısından birlikte ayrışmalıdır, yani hastalığın olduğu ailelerde endofenotip de görülmekte olup hastalık olmayan ailelerde hem hastalık hem de endofenotip görülmemelidir; (c) genetik bir temele sahip olması gerektiğini belirten kalıtılabilirliği olmalıdır; (d) ailesel olmalıdır, yani hastalar arasında en yüksek sıklığa veya yoğunluğa, etkilenmemiş aile üyeleri arasında orta sıklığa veya yoğunluğa ve özellikle etkilenmemiş durum için seçilmişse, kontrol grubu arasında en düşük sıklığa veya yoğunluğa sahip olması gerektiği anlamına gelir; ve (e) özelliğe bağlı ve duruma bağlı olmaması, yani bir “risk etiketi” olarak hareket etmesi gerektiği anlamına gelir, sorumlu bir bireyde akut hastalık veya remisyonda olup olmadığına bakılmaksızın tutarlı bir şekilde tespit edilmelidir (158).

Biyobelirteçler ise biyolojik veya patofizyolojik süreçlerin veya terapötik müdahalelere verilen farmakolojik yanıtların nesnel ölçümleri olarak tanımlanmaktadır (161). Hastalığın biyolojik belirteçleri veya biyolojik belirteçler, ilgili hastalıkla ilişkili biyolojik değişken olarak tanımlanabilir ve hassas ve güvenilir kantitatif prosedürler kullanılarak belirli bir hastada veya biyomateriyallerinde doğrudan ölçülebilir (157). Biyobelirteç Tanımları Çalışma Grubu'na göre, biyobelirteçlerin yaygın uygulamaları olarak anormal biyolojik süreci olan bireyleri tanımlayarak bir hastalığın teşhisine yardımcı olabilmesi, hastalık şiddetini sınıflandırabilmesi, prognozu veya prognozu gösterebilen biyobelirteçleri içermesi, tedaviye yanıtı tahmin edebilmesi veya izleyebilmesi kullanılmaktadır (161).

Biyobelirteçler mutlaka genetik temelli, ailesel ve özelliklere bağlı değildir. Bu nedenle, tüm endofenotipler aynı zamanda biyobelirteçtir, ancak bunun tersi doğru değildir. Güvenilir otizm biyobelirteç setleri, şu gibi klinik uygulamalarda son derece yararlı olacaktır: (a) koruyucu sağlık bakım stratejilerini tasarlamak ve takip etmek için, halihazırda otizm teşhisi konmuş çocukların “bebek kardeşlerinde” doğumda risk tahminleri sağlamak; (b) özellikle 12 ila 30 aylık arasında daha erken ve daha güvenilir tanıları teşvik etmek; (c) kendiliğinden gelişimsel yörüngeleri ve prognozu tahmin etmek; (d) belirli rehabilitasyon stratejilerine verilen tedavi yanıtını tahmin etmek ve (e) psikoaktif ilaçlara karşı nadir ve ciddi advers reaksiyonlar açısından yüksek risk altındaki bireyleri farmakogenetik olarak belirlemek. Ayrıca daha geniş biyobelirteç panellerine dâhil edilen endofenotipler, OSB hastalarının biyolojik olarak homojen alt gruplarını tanımlamaya, otizmin henüz bilinmeyen nedenlerini ortaya çıkarmaya ve bozukluğun altında yatan patofizyolojik süreçlerin daha

derin bir şekilde anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Özellikle, otizm patogenezinin katkıda bulunan sayısız genetik ve çevresel faktör, uygun biyolojik belirteçlerle tanımlandıktan sonra, kişiselleştirilmiş moleküler terapiler uygulanarak kısmi veya tam restorasyona uygun olması gereken çok daha küçük bir dizi nörogelişimsel mekanizmayı etkilemek zorunda olabilir (157,162).

OSB’de endofenotip ve biyobelirteçle ilgili birçok araştırma ve çalışma mevcuttur. Literatürde endofenotip ve biyobelirteç çalışmaları birçok kategorizasyona ayrılmış olup bu kategoriler kabaca davranışsal, genetik, biyokimyasal, hormonal, morfolojik, nörofizyolojik, nöroanatomik, immunolojik, aile öyküsü ve tıbbi öykü şeklinde sıralanabilir. OSB’de serum serotonin düzeyleri, oligopeptiduri, anormal serbest yağ asidi düzeyleri, mitokondriyal disfonksiyon, RNA ekspresyon düzeyleri, makrosefali, makrozomi, minör fiziksel anomaliler, düşük plazma melatonin ve oksitosin düzeyleri, artmış proinflamatuvar sitokin ve IL-10 üretimi, artmış saf CD8+ T lenfosit sayısı, azalmış farklılaşmış CD4+ ve CD8+ T lenfosit sayısı, sosyal olmayan bir görsel dikkat görevi sırasında prefrontal korteksin anormal aktivasyonu, insan hareketine görsel yanıt olarak fusiform girusun bilateral, sol dorsolateral prefrontal korteks, sağ alt temporal girusun hipoaktivasyonu, anormal ayna nöron devresi, görsel bir imgeleme görevi sırasında prefrontal korteksin azaltılmış aktivasyonu, işitsel olarak uyarılmış potansiyeller sırasında işitsel korteksin azaltılmış tepkisi, göz takibi ile değerlendirilen insan yüzlerinin anormal görsel taranması, ortak dikkat, zayıf merkezi tutarlılık, bazı yürütücü işlevlerdeki eksiklikler, sözel dil gelişiminde eksiklik veya gecikme, zekâ düzeyi ve savant özelliklerin bazı endofenotipik özellikler ve biyobelirteç kategorisinden olduğu not edilmiş olup bazıları OSB ile daha yüksek ilişkili bulunmuştur (157,163,164). NfL ve Tau biyobelirteç ve endofenotip çalışmaları için araştırma konusu olup son yıllarda OSB’de serum NfL ve Tau düzeyleriyle ilgili çalışmalar mevcuttur (165–167).

4.4. NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR VE TAU PROTEİNİ

NfL ve Tau Proteini son yıllarda nörolojik hastalıklar başta olmak üzere birçok alanda biyobelirteç adayı olarak yer almıştır. NfL, BOS’a ve nihayetinde aksonal hasar veya nörodejenerasyonu takiben önemli miktarlarda kana salınan nörofilament proteinlerinin üç alt biriminden biridir. Tau proteini, nöronlarda mikrotübül ile ilişkili bir proteindir ve beyin dejenerasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda nöroaksonal hasar ve

nörodejenerasyon ile ilişkili durumlarda bu iki proteinin düzeyleri araştırma konusu olmuştur (7,168-177).

4.4.1. Nörofilament Hafif Zincir

Nörofilamentler, moleküler kütlelerine göre alışılagelmiş olarak hafif (NfL), orta (NfM) ve ağır (NfH) zincirlerinden oluşan bir üçlüden oluştuğu düşünülen nöronal spesifik heteropolimerlerdir (178). Daha yeni keşifler, merkezi sinir sistemindeki α -interneksin (179) ve periferik sinir sistemindeki periferinin (180) nörofilament heteropolimerlerine dâhil edilebileceğini göstermektedir. Nörofilamentler ayrıca aktin filamentleri (6 nm) ve miyozin filamentleri (15nm) arasındaki çaplarına (yaklaşık 10 nm) göre ara filamentler olarak sınıflandırılmaktadır (181). Bu beş protein, nöron tipine, aksondaki konuma ve gelişim aşamasına bağlı olarak farklı kombinasyonlarda ve konsantrasyonlarda 10 nm ara filamentler halinde bir araya gelir. İnsan nörofilament ağır zinciri (DNA dizisi temelinde NfH, 112,5 kDa ve poliakrilamid jel elektroforezi temelinde 200-220 kDa), nörofilament orta zincir (NfM, 102,5kDa ve 145-160 kDa), nörofilament hafif zincir (NfL, 61,5 kDa ve 68-70 kDa) ve α -interneksin (55,4 kDa ve 58-66 kDa) sınıf IV ara filamentlerdir ve periferin (53,7 kDa ve 57-59 kDa) bir sınıf III ara filamenttir. Molekül kütleleri poliakrilamid jel elektroforezinde ve in vivo dizilerinde bol miktarda negatif yüklü amino asitler (glutamik asitler) ve translasyon sonrası modifikasyonlar nedeniyle daha yüksektir (10).

Nörofilament proteinleri, özünde yapılandırılmamış bölgeler içermekte olup bu yapılandırılmamış bölgelerin önemli bir özelliği, lizin kalıntıların yüksek bir oranda olmasıdır (177,182). Ayrıca lizin ve serin, nörofilament kuyruk alanındaki baskın amino asitlerdir (182). Nispeten korunmuş merkezi bir α -sarmal çubuk bölgesi, amino-terminal ucunda kısa değişken bir baş bölgesi ve karboksi-terminal ucunda oldukça değişken uzunlukta bir kuyruk, nörofilament protein alt birimlerinin son derece karakteristik özellikleridir (10). Baş bölgesi, serin ve treonin kalıntıları ve O-bağlı glikosilasyon ve fosforilasyon bölgeleri içerir. Kuyruk bölgesi, çoklu serin fosforilasyon bölgeleri ile değişken uzunlukta bol miktarda glutamik asit ve lizinden zengin uzantılar içerir. Merkezi çubuk bölgesi, bobinden bobine dimerlerin oluşumunu kolaylaştıran hidrofobik tekrarlar içerir. Nörofilament protein dimerlerinin oluşumu, heteropolimer düzeneğindeki ilk adımdır. Bu dimerlerin antiparalel agregasyonu, tetramerlerin oluşumuna yol açar ve yanal olarak ilişkili sekiz tetramer, silindirik birim uzunluklu filament (UFL) yapısını oluşturur (10,183). NfL'lerin işlenmesi nörofilamentlerin uzunlamasına uzamasına yol açar, bunu 10 nm çapa sahip son uzun nörofilamentleri

oluşturmak için radyal sıkıştırma takip eder (183). Nörofilamentlerin translasyon sonrası modifikasyonları, bireysel serin ve treonin kalıntılarına O-bağlı N-asetilglukozamin (O-GlcNAc) eklenmesini, nitrasyonu, oksidasyonu, ubiquitilasyonu ve en önemlisi fosforilasyonu içermektedir (10,184). Tüm alt birimler baş alanlarında fosforillenir, ancak yalnızca NfM ve NfH, karboksi-terminal alanlarında yoğun şekilde fosforlanır ve bu fosforilasyon, bu alt birimlerin proteazlara karşı direncini arttırmaktadır (184).

Olgun miyelinli aksonlarda, nörofilamentler en bol bulunan proteindir (185). Nörofilamentler, dış basınçlara direnmek, akson çapını belirlemek, dolaylı olarak iletim hızını azaltmak ve organeller ve diğer proteinler için bir bağlantı görevi görmek için nöroaksonal yapı iskelesinin bir parçası olarak kilit roller üstlenirler (10). Aksonlardaki birincil yapısal rollerinin ötesinde, artan kanıtlarla birlikte benzersiz bir sinaptik nörofilament protein havuzunun statik yapısal desteğin ötesinde dinamik işlevlerde de katkılarının olduğunu göstermektedir (186). Ayrıca nörofilament fosforilasyonundaki değişiklikler, hafızayı destekleyen uzun vadeli güçlenme ile ilgili olabilir ve NMDA reseptör stabilitesi, nörofilament proteinlerinin sinaptik inşasına bağlıdır (187).

Nörofilamentler, yalnızca nöronlarda eksprese edilen ve nörodejeneratif, inflamatuvar, vasküler ve travmatik hastalıklarda sadece BOS'ta değil, aynı zamanda nörodejeneratif, inflamatuvar, vasküler ve travmatik hastalıklarda serum düzeyi anormal seviyelere ulaşan bol miktarda yapısal iskele proteinleri oldukları için nöroaksonal hasarın aday biyobelirteçleri olarak artan bir ilgi görmektedir. Nörofilamentler, nöronal hücre hasarı ve nihai nöronal hücre ölümü için oldukça spesifiktir ve diğer olası biyolojik belirteçlere göre önemli bir avantaj sunmaktadır (7). Santral sinir sisteminde degrade diğer proteinlerin alışverişine dayanarak, kısmen degrade olmuş nörofilament parçalarının birden fazla yoldan doğrudan BOS'a ve kana akması muhtemel gözükmektedir. Bunlar, araknoid granülasyonlar yoluyla BOS ve kana doğrudan drenajın yanı sıra subaraknoid boşluklara ve perivasküler boşluklara lenfatik drenajı içerir (188,189). Birkaç çalışma, derleme ve meta-analiz kan ve BOS NfL arasında 0,7 ve üzeri değişmekte olan r değerleri ile güçlü korelasyonlar göstermiştir (170,190,191). Nörofilament hafif zinciri, nörofilament proteinlerinin en bol ve çözünür olanı iken, fosforile edilmiş nörofilament ağır zincirinin proteaz aktivitesine daha dirençli olduğu düşünülmüştür. NfL'nin proteaz aktivitesine NfH ve NfM'den daha duyarlı olmasının biyolojik bir nedeni olabilir ve NfL'nin kendi başına polimerleşme potansiyeli, protein birikimine, bir araya gelmesine ve hastalığa neden olabilmektedir. Bu biyolojik gibi özellikler

NfL'nin hastalıkların taranmasında daha iyi bir ayırıcı olduğunu düşündürmektedir (176,177).

Nörofilamentlerin nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu birçok patolojik süreçler mevcuttur. Nörofilament gen ekspresyonunun düzensizliği, NF mutasyonları, nöroinflamatuvar süreçler, yapısal nöron hasarı veya kaybı, metabolik değişimler, otoantikor veya antijen hasarı, aksonal taşınmadaki kusurlar, anormal translasyon sonrası modifikasyonlar ve proteoliz dâhil olmak üzere birçok faktör potansiyel olarak nörofilament birikimini indükleyebilmektedir (7,11,189).

NfL düzeylerinin yaşlanma, kognitif bozulma, Multipl Skleroz (MS), Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığının bazı formları, Frontotemporal Demans, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Progresif Supranukleer Palsi, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama, iskemik inme, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Huntington hastalığı, Psöriasis ve HIV ilişkili ensefalopatide BOS ve serumda artmış veya anormal düzeyleri gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda NfL'nin nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonun önemli bir belirteci olduğu ve NfL'nin hem diagnostik olarak hem de hastalığın prognostik ve tedaviye yanıtlarda önemli olduğu belirtilmiştir (19,192-214).

Pediyatrik gruptaki serum NfL düzeyleriyle ilgili veriler son yıllarda artış göstermektedir. Yakın zamanda spinal kaslar atrofisi, pediyatrik MS, febril ve epileptik nöbet, çocukluk çağı serebral adrenolökodistrofi ve OSB grubunda vaka kontrol çalışmaları ve sağlıklı çocuklarda serum NfL düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda kontrol gruplarında ve sağlıklı çocuklarda NfL düzeyi, hastalığın şiddeti ve aktivitesi, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıt gibi parametreler incelenmiştir (165,215–219).

Psikiyatrik hastalıklarda nörofilament düzeyleri ve genetik ekspresyon ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Şizofreni ile ilgili yapılmış farmakolojik ve biyokimyasal araştırmalarda NMDA reseptör hipofonksiyonunun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (220,221). Aynı zamanda nörofilamentlerin NMDA reseptör protein ekspresyonunda ve sinaptik plastisitede rol alması, NMDA reseptör stabilizasyonunda görev alması şizofreni etiyojisi çalışmalarının bir ayağını oluşturmuştur (222). Şizofrenide NMDA reseptör disfonksiyonu ile başka bir potansiyel ilişkinin daha olduğu düşünülmüştür. Şizofrenide etkilenmiş olan bilişsel ve davranışsal işlevlerdeki ilgili beyin bölgelerinde seçici olarak azalmış NfL alt birim seviyelerinin olduğu görülmüştür (223). Ayrıca NfL, NfM ve NfH

genlerinin şizofrenide güçlü bir şekilde rol oynayan kromozomal bölgelerle (sırasıyla 8p21, 8p22 ve 22q12) eşleşmesi, bu rahatsızlıkta nörofilament proteinlerinin rol oynadığını düşündürmüştür (224,225). Bazı kanıtlar, nörodejenerasyon ve nöroaksonal hasarın bipolar bozukluğun bazı alt tipleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (226,227). Bu bakış bipolar bozukluğun belirgin özellikleri olmasa da, bir çalışmada hastaların bazı kümelerinde BOS'ta NfL seviyelerinin hafifçe arttığı bulunmuştur fakat hastalığın hangi epizotta olduğu, ilaç kullanımı gibi faktörlerin bipolar bozuklukta NfL düzeyinde dikkat edilmesi gereken durumlar olduğu belirtilmiştir (228). Major depresif bozuklukta nöroaksonal hasar ve nöroinflamasyon varlığına yönelik artan kanıtlar düşünülmektedir (229–231). Güncel bir çalışmada kontrol grubuna göre MDB tanısı alan grupta serum NfL düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu ve yürütücü işlevlerdeki eksiklerin de daha yüksek NfL düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (232).

OSB ile ilgili yapılan güncel bir çalışmadaki veriler, serum NfL düzeyinin OSB'li bireylerde kontrol grubuna göre yükseldiğini ve semptom şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum NfL'nin OSB progresyonunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür (165). Ayrıca nöronal ve glial proteinlerden oluşan bir otoantikor paneli ile yapılan çalışmada OSB'li vakaların kontrol grubuna göre nörofilament IgG otoantikor düzeyinin anlamlı düzeyde yükseldiği literatür verilerinde mevcuttur (233). Bu verilerin kısıtlı sayıda olması OSB ve NfL ilişkisinin ek araştırmalara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

4.4.2. Tau Proteini

Tau proteini, esas olarak merkezi ve periferik sinir sistemlerinde eksprese edilen mikrotübül ile ilişkili bir proteindir. Tau, tübüline bağlanır ve mikrotübülün montajını ve stabilizasyonunu düzenler, böylece nöron morfolojisi, akson gelişimi ve navigasyonunda kritik bir rol oynar (168,234).

Fizyolojik koşullar altında, insan beynindeki Tau daha çok nöronlarda ve daha az ölçüde oligodendrosit ve astrositlerde eksprese edilir (235,236). İntranöronal Tau esas olarak aksonlarda (237) ve daha düşük miktarlarda plazma zarı, çekirdek ve mitokondri (238) dâhil olmak üzere somatodendritik bölmelerde (239) bulunur.

Mikrotübül birleşmesini düzenlemeye ek olarak, son çalışmalar tau proteininin başka işlevleri de olduğunu göstermektedir (237,240–242). Tau proteini, mitokondrinin işlevini,

RNA dinamiklerini, stres granüllerinin oluşumunu, nöronal DNA'nın bütünlüğünü, motor proteinlerin hareketliliğini ve beyin insülininin sinyal yolunu düzenler (243–248).

İnsan Tau geni 17q21 bant pozisyonunda 17.kromozomun uzun kolunda 100 kb'nin üzerinde yer alır (249) ve 16 ekzon içermektedir (250,251). Beyinde, Tau proteinleri, 352 ila 441 amino asit arasında değişen altı izoformdan oluşan bir aile oluşturmaktadır. Molekül ağırlıkları, sodyum dodesil sülfat (SDS–PAGE) varlığında poliakrilamid jel elektroforezi üzerinde çalıştırıldığında 45 ila 65 kDa arasında değişir. Tau varyantları, molekülün karboksi terminali (C terminali) kısmında üç ya da dört tekrar bölgesinin mevcudiyeti ve bir ya da iki eklentinin (29 ya da 58 amino asit) amino terminali (N terminali) kısmındaki yokluğu ya da mevcudiyeti ile birbirinden farklılıklar göstermektedir (252–255).

Tau proteini, yüksek düzeyde hidrofilik bir protein olup asidik koşullar ve yüksek sıcaklıklarda kararlılık göstermektedir. Tau, C terminal montaj alanı ve N terminal projeksiyon alanı olmak üzere 2 ana alana bölünmektedir. İki alanı birbirine bağlayan prolinden zengin bölge ise proteinlerin sinyalleşmesi için bağlantı yeri olarak görev almaktadır (168). Tau ayrıca geniş ölçüde posttranslasyonel olarak modifiye edilmiş olup Tau'nun fosforilasyon, asetilasyon, glikozilasyon, glikasyon, deamidasyon, izomerizasyon, nitrasyon, metilasyon, ubiquitinasyon, sumolasyon ve trunkasyon ile modifiye edildiği rapor edilmiştir (256). Fosforilasyon, en yaygın olarak tanımlanan posttranslasyonel Tau modifikasyonudur (257). Tau fosforilasyonu, protein kinazlar ve fosfatazlar arasındaki denge tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir (258). Tau fosforilasyonu hücrede hem fizyolojik hem de patolojik roller oynamaktadır. Tau' nun fosforilasyonu uygun şekilde koordine edildiğinde, nörit büyümesinin düzenlenmesinde, aksonal taşımada ve mikrotübül stabilitesi ve dinamiklerinde rol oynamaktadır (259–263). Bununla birlikte, Tau fosforilasyonu ve defosforilasyonunda bir dengesizliğin olduğu patolojik durumlarda, anormal Tau fosforilasyonu, Tau filaman oluşumuna neden olabilir, azalmış mikrotübül bağlanması nedeniyle mikrotübül bazlı süreçleri bozabilir ve hatta belki de hücre ölümünü arttırabilmektedir (264–266).

Tau proteininin nörodejeneratif hastalıkların bir biyolojik belirtici olarak düşünülmesinin sebebi Alzheimer hastalığı da dâhil olmak üzere çok sayıda tauopatide gözlenen anormal intranöronal kümelenmelerin ana bileşeni olmasıdır. Tau'nun moleküler çeşitliliği, onu beyinde veya periferik sıvılarda analiz ederken çok faydalıdır. Beyindeki Tau kümelerinin immünohistokimyasal ve biyokimyasal karakterizasyonu, tauopatilerin ölüm

sonrası sınıflandırmasına ve ayırıcı tanısına izin vermektedir. Beyin omurilik sıvısında Alzheimer hastalığının çevresel biyobelirteçleri olarak Tau proteinleri artık teşhis ve tahmin amaçları için doğrulanmıştır. Çok sayıda araştırma tutarlı bir şekilde beyin omurilik sıvısındaki (BOS) Tau düzeylerinin Alzheimer hastalarında kontrollere kıyasla belirgin şekilde arttığını bildirmiştir. Bu nedenle, beyin metabolizmasına erişim ve değerlendirmek için kullanılan BOS, Tau patolojisini yansıtmak ve terapötiklerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Toplam Tau (T-tau) ve hiperfosforile Tau (P-tau) dâhil olmak üzere Alzheimer hastalığı için BOS'ta bir çekirdek biyobelirteç olarak hizmet veren Tau, ELISA ile başarılı bir şekilde elde edilmiştir. T-tau, nörodejenerasyonun şiddeti ile ilişkili olup P-tau ise nörofibriler patolojik değişiklikleri yansıtmaktadır. Bütün bu bilgilerin ışığında nörodejeneratif hastalıkları olan hastalardaki Tau seviyeleri, beyindeki nöronal disfonksiyon ve dejenerasyon ile ilişkili olup Tau proteini nöroaksonal hasarın potansiyel bir belirteci olarak düşünülmektedir. Gelecekte, Tau proteininin beyinde ve periferik sıvılarda ayrıntılı karakterizasyonu, demansın ayırıcı tanısı ve terapötiklerin izlenmesi için umut vadeden yeni biyobelirteçlere kapı açabilir (174,267–270).

Tau proteininin çeşitli mekanizmalarla başka hastalıkların etyopatogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalıklardan bazılarında kortikobazal dejenerasyon (271,272), Down Sendromu (273), Kromozom 17'ye Bağlı Frontotemporal Demans-Parkinsonizm (274), progresif supranükleer palsi (275), Pick hastalığı (276), myotonik distrofi (277), subakut sklerozan panensefalit (278), Nieman-Pick hastalığı (279) örnek olarak verilebilir. Ayrıca akut iskemik inme (174) ve kafa travması (280–282) gibi durumlarda da Tau düzeyinin biyobelirteç olarak kullanabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur.

Psikiyatrik hastalıklarda Tau proteinin rolüyle ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada en çok araştırma konusu olan psikiyatrik hastalık şizofreni olmuştur. Şizofreniyle ilgili yapılan çalışmalar şizofreniye bilişsel yıkımın eşlik etmesinin bu hastalığın nörodejeneratif süreçlerle gidebileceği temeline dayandırılmış olmakla birlikte bu konuyla ilgili kesin kanıtlar henüz mevcut değildir (283–285). Ayrıca psikotik bozuklukların nöronal migrasyon, farklılaşma ve olgunlaşma bozuklukları ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (286–290). Bazı çalışmalar ise Tau patolojisi ile psikotik semptomlar arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum Tau düzeyinin anlamlı olarak daha düşük çıktığı sonuçlar bulunmakla beraber anlamlı bir farklılık olmayan çalışmalar da mevcuttur (291–293). Erken başlangıçlı psikozlu (EOP; başlangıç yaşı <18 yaş) ergenlerin dâhil edildiği bir MR görüntüleme çalışmasında erken

başlangıçlı psikoza ergenlerin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük plazma Tau konsantrasyonları gösterdiği ve psikoza hastalarda, Tau seviyeleri, mikrotübül ilişkili Tau geni ve psikoza ile ilişkili yapısal beyin ölçümleriyle bağlantılı bulunmuştur. Bu sonuçlar ergen psikoza vakalarının Tau ile ilişkili bir nörogelişimsel bozukluğu olduğunu düşündürmüştür (294). Bir çalışma serum Tau proteini ve fosforile Tau (p-Tau181) düzeyleri ile DEHB oluşumu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır. Hastalarda, Tau seviyeleri kontrollerinkinden önemli ölçüde farklı bulunmamış olup p-Tau181 seviyeleri, kontrollerinkinden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışma yüksek p-Tau181'in DEHB' nin ilerlemesi ve DEHB'deki bilişsel değişiklikler ile ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır (295). Bilişsel olarak normal olan katılımcıların dâhil edildiği bir PET görüntüleme çalışmasında ise Tau yüksekliği olan katılımcıların depresyona girme olasılığı iki kat daha fazla bulunmuş olup antidepresan kullanımının bu ilişkiyi değiştirdiği belirtilmiştir (296).

Otizm ve Tau proteinin ilişkisi bazı çalışmalarda araştırma konusu olmuştur. OSB ve kontrol grubunun incelendiği bir çalışmada OSB grubunda kontrol grubuna göre serumda daha düşük Tau seviyeleri olduğu bulunmuş olup bu çalışmada sinaptik aktivite ile OSB etiyojisi arasında ilişki olabileceği not edilmiştir (166). Benzer bir çalışmada ise OSB grubunda kontrol grubuna göre serum Tau seviyeleri daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu çalışmada farklı düzeyde Tau seviyelerinin bulunmasının OSB patogenezi anlamak için önemli olabileceği ifade edilmiştir (167). Ayrıca bu ilişki ile ilgili son yıllarda deneysel hayvan çalışmaları da mevcuttur. Bir çalışmada otizm benzeri davranışlar gösteren farelerin hipokampusündeki fosforile Tau/fosforile olmayan Tau oranındaki azalmanın, otizm etiyojisindeki anormal mikrotübül depolimerizasyonu fikrini desteklediği öne sürülmüştür (297).

Otizm risk genleri olarak ortaya çıkan yüzlerce genden, yüzeysel olarak farklı fonksiyonel gruplar arasında bile, etkilenen moleküler yollardaki örüntüler ortaya çıkmaya başlamıştır. Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/Akt (protein kinaz B)/rapamisin (mTOR) mekanik hedefi (mTOR) sinyal yolu, OSB ile ilişkili birçok farklı gen ailesi için bir yakınsama noktası olarak görülmektedir (298). OSB'nin çeşitli sendromik biçimlerine, tuberoskleroz kompleksi (TSC), PTEN hamartom tümör sendromu ve diğer pek çoğu, frajil X, Rett, Phelan-McDermid ve Dravet sendromları dâhil olmak üzere mTOR yolunun üyelerinin genetik bozulmaları neden olmaktadır. Uyumlu bir şekilde, mTOR yolunun inhibitörleri, bu rahatsızlık sınıfı için mekanizma temelli tedaviler olarak önerilmiştir ve TSC durumunda, ilişkili birkaç semptomun tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (299). Tai ve

arkadaşları Mapt geninin silinmesinin, mTOR yolunun patolojik aşırı aktivasyonunu engellediğini ve fare modellerinde OSB ile ilişkili davranışsal fenotipleri normalleştirdiğini göstermiştir (300). Bu anormalliklerin, Tau' nun kısmen veya tamamen genetik olarak çıkarılmasıyla önlenmiş veya belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Tau' nun kontrol ettiği negatif bir PI3K regülatörü olan kromozom 10'da (PTEN) silinen fosfataz ve tensin homologunun disinhibisyonunu makul bir mekanizma olarak tanımlanmış ve Tau'nun prolin açısından zengin alanı aracılığıyla PTEN ile etkileşime girdiğini göstermişlerdir. Özetle bu çalışmada Tau proteinini genetik olarak azaltmanın, bu durumun farklı nedenlerini simüle eden iki fare modelinde otizmin davranışsal belirtilerini önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmadaki bulgular Tau proteininin PI3K/Akt/mTOR yolağı üzerinden PTEN aktivitesini azaltarak bazı OSB vakalarının gelişimini mümkün kıldığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca bu çalışma otizmin patogenezinde Tau'nun etkinleştirici bir rolü olduğunu öne sürmüş olup bu duruma neden olan bazı bozukluklar için tau proteinini azaltmayı potansiyel bir terapötik strateji olarak tanımlamıştır (300).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

“Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar, Sağlıklı Kardeşleri ve Sağlıklı Kontrollerde Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein Seviyelerinin İncelenmesi” başlıklı çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.12.2021 tarih, 22 sayılı toplantısında değerlendirilerek etik olarak uygun görülmüş olup İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-38387 proje kodu ile 24.01.2022 tarihli 2 sayılı toplantıda değerlendirilmiş ve desteklenmiştir. Çalışma, 25.01.2022-30.04.2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri’nde yürütülmüştür.

5.1 Örneklem Seçimi

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği’nde takipli, DSM-5 tanı ve sınıflama sistemine göre OSB tanısı almış 2-12 yaş arasındaki 43 çocuk, bu çocukların 2-12 yaş arasındaki sağlıklı kardeşleri ve olgu grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 42 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 3 grup ile yapılmıştır.

Çalışmaya katılımcı olabilmek için Helsinki Deklarasyonu’na uygun olacak şekilde gönüllülük esas alınarak aday katılımcıların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Katılımcı olmayı kabul eden ebeveynlerden hem sözel olarak hem de Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu ile yazılı olarak gönüllü olduklarını beyan etmeleri istenmiştir.

5.1.1. Olgu Grubu

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri tarafından takip edilen, DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre OSB tanısı alan 2-12 yaş arası 43 çocuk dâhil edilmiştir.

5.1.1.1. Olgu Grubu için Dâhil Edilme Kriterleri

- 2-12 yaş aralığında olması,

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı almış olması,
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin sözlü ve yazılı onamının olması.

5.1.1.2. Olgu Grubu için Dışlanma Kriterleri

- Çocuğun ebeveynlerinin çalışmaya katılım için rızasının olmaması,
- Çocukta tanımlanmış metabolik, genetik, ürolojik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığın olması,
- Kronik bir hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olması,
- Son bir ay içinde vitamin, balık yağı vb. takviye edici gıdaların alınmış olması,
- Aktif enfeksiyon öyküsü olması,
- İşitme/görme engeli olması,
- Geçmiş dönemde ciddi bir kafa travması öyküsünün olması,
- Gerekli değerlendirmeler ve tetkiklerin tamamlanamaması veya ebeveynlerin çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi.

5.1.2. Kontrol Grupları

Çalışma, OSB tanısı alan çocukların sağlıklı kardeşleri (1. kontrol grubu) ve sağlıklı kontrol grubu (2. kontrol grubu) olmak üzere iki kontrol grubundan oluşmaktadır. 1. kontrol grubuna, olgu grubunun OSB tanısı almayan ve diğer dışlama ölçütlerine uygun görülen 2-12 yaş arasındaki kardeşlerinden oluşan 43 çocuk dâhil edilmiştir.

2. kontrol grubuna ise, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne rutin sağlıklı çocuk kontrolü sebebiyle başvuran ve herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan olgular dâhil edilmiştir. Bu olgulardan, araştırmacı tarafından yapılan Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) ile yapılan değerlendirme sonucu nörogelişimsel bozukluk, şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı almayan ve araştırmaya dâhil olma kriterlerini karşılamakta olan 2-12 yaş arası toplam 43 çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir.

5.1.2.1. 1.Kontrol Grubu için Dâhil Edilme Kriterleri

- 2-12 yaş aralığında olması,
- OSB tanısı alan 2-12 yaş arasındaki kardeşinin olması,
- Çalışmaya katılmak için ebeveynlerinin sözlü ve yazılı onamının olması.

5.1.2.2 1.Kontrol Grubu için Dışlanma Kriterleri

- Çocuğun ebeveynlerinin çalışmaya katılmasını onaylamaması,
- Çocukta tanımlanmış metabolik, genetik, ürolojik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığın olması,
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB, entelektüel yetiyitimi, özgül öğrenme bozukluğu, geçici/kronik tik bozukluğu, şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı almış olması
- Kronik bir hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olması,
- Son bir ay içinde vitamin, balık yağı vb. takviye edici gıdaların alınmış olması,
- Aktif enfeksiyon olması,
- İşitme/görme engeli olması,
- Geçmiş dönemde ciddi bir kafa travması öyküsünün olması,
- Gerekli değerlendirmeler ve tetkiklerin tamamlanamaması veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi.

5.1.2.3.2.Kontrol Grubu için Dâhil Edilme Kriterleri

- 2-12 yaş aralığında olması,
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması.

5.1.2.4. 2.Kontrol Grubu için Dışlanma Kriterleri

- Çocuğun ebeveynlerinin çalışmaya katılmasını onaylamaması,
- Çocukta tanımlanmış metabolik, genetik, ürolojik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığın olması,
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre nörogelişimsel bozukluk, şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı almış olması
- Kronik bir hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olması,
- Son bir ay içinde vitamin, balık yağı vb. takviye edici gıdaların alınmış olması,
- Aktif enfeksiyon olması,
- İşitme/görme engeli olması,
- Geçmiş dönemde ciddi bir kafa travması öyküsünün olması,
- Gerekli değerlendirmeler ve tetikleri tamamlanamaması veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi.

5.2 Yöntem

İlk olarak, çalışmaya dâhil edilmesi planlanan vaka grubu ve her iki kontrol grubunun çalışmayı yürüten araştırmacılar tarafından DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre OSB tanısı alıp almadığı değerlendirilmiştir.

5.2.1 Katılmak İsteyen Vaka Grubu için Yöntem

- Hastanın temel sosyodemografik verileri not edildi.
- Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS) ile hastalığın şiddeti derecelendirildi.

- Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) formu uygulanara ek komorbid tanılar not edildi.
- Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ile eşlik eden problemli davranışlar kategorik olarak değerlendirildi.
- Güçler ve Güçlükler Ölçeği (GGA) ile hastanın güçlük yaşadığı alanlar değerlendirildi.
- Kan alma işlemi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli, pediatrik hastalarda kan alımında deneyimli hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferik damardan 5-8 cc kan EDTA'lı tüplere alındı.

5.2.2 Katılmak İsteyen Kontrol Grubu için Yöntem

- Sosyodemografik veriler not edildi.
- Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) formu uygulanarak psikiyatrik tanı/tanımlar mevcut ise not edildi.
- Kan alma işlemi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli, pediatrik hastalarda kan alımında deneyimli hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferik damardan 5-8 cc kan EDTA'lı tüplere alındı.

5.3. Gereçler

5.3.1. Çalışmada Kullanılan Veri Formları

5.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışma için araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik bilgi formu ile çalışmaya dâhil edilen olguların ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy ve kilo, toplam kardeş sayısı, bilinen kronik hastalık öyküsü, psikiyatrik hastalık/psikiyatrik ilaç kullanımı öyküsü, ebeveynlerin yaşı, ebeveynlerin eğitim durumu, ailede tıbbi veya psikiyatrik hastalık öyküsü ile kullandıkları ilaçlar ve ailenin ortalama aylık geliri öğrenildi. Ayrıca gebelik dönemi anne ve baba yaşı, annenin gebelik öncesinde folat takviyesinin başlanması, annenin gebelik

sürecinde sigara, alkol veya madde kullanımı, gebelik sürecinde psikososyal sorun varlığı, gebelik veya doğum sırasında komplikasyon varlığı, gebelik sürecinde ilaç kullanımı, doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu öğrenildi. OSB şiddeti, zihinsel yetersizlik varlığı ve şiddeti, regresyon öyküsü, self-mutilasyon varlığı sorgulandı.

5.3.1.2.Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Çocuk ve ergenlerde psikiyatrik belirtilerin değerlendirilip geçmişte ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla kullanılmakta olan yarı yapılandırılmış bir görüşme çizelgesidir. Bu görüşme çizelgesinin kökenleri ilk olarak Endicott ve Spitzer (1978) tarafından erişkinler için geliştirilen ve Chambers ve arkadaşlarının (1985) çocuklara uyarladığı Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi'ne (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-SADS) uzanmaktadır (301). Kaufman ve arkadaşları tarafından DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre “Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli” olarak düzenlenmiştir (301,302). DSM-V tanı ölçütlerine göre güncellenmiş son versiyonu ise Ünal ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması olarak yapılmıştır (303).

Üç bölümden oluşan görüşme çizelgesinin ilk bölümünde çocuğun ve ailesinin sosyo-demografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgiler, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği, arkadaş ve aile ilişkileri ile ilgili bilgiler sorgulanır. Tarama sorularından oluşan ikinci bölümde geçmişteki ve şu andaki (son iki aydaki) 200'den fazla özgül belirti değerlendirilir. Üçüncü bölüm DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur.

5.3.1.3.Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS)

Schopler ve arkadaşları tarafından otizmi olan çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesi amacıyla geliştirilen bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir (304). Bu ölçek, aileden alınan bilgiler ve klinisyen tarafından çocuğun gözlemlenmesi ile elde edilen bilgiler kıstas alınarak doldurulmaktadır. Toplam 15 maddeden oluşan ölçek, kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücut kullanımı, değişikliklere verilen tepkiler, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanımı, korku-sinirlilik, sözel ve sözel

olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ile çocuğa ilişkin genel izlenimler başlıkları altında toplanmaktadır. 1 ve 4 arasında puanlanan her bir madde, yarım puanlık aralıklarla otizmin klinik düzeydeki şiddetini hafif-orta ve orta-ağır olarak derecelendirme imkânı vermektedir. Puanlamaya göre: 15-29,5 puan alan çocuklar otizmlili kabul edilmemektedir. 30-36,5 puan alan çocuklar klinik olarak hafif-orta düzeyde otizmlili, 37-60 puan alanlar ağır düzeyde otizmlili kabul edilir. CARS'ın Türkçe'ye uyarlanması Sucuoğlu ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmış olup geniş bir örnekleme İncekaş tarafından yapılan geçerlik ve güvenirlik çalışmasında (2009) Cronbach alfa katsayısı 0,95 olarak bulunmuştur. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 30 olarak saptanmıştır. CARS'ın otizmi olan ve olmayan zihinsel engelli grup arasında otistik belirtileri iyi derecede ayırt ettiği gösterilmiştir ($p<0,001$)(305,306).

5.3.1.4.Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL)

Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi farklı yaş ve gruplardaki çocukların davranışlarını belirli gruplar halinde değerlendiren bir ölçektir. Bu ölçek Aman ve arkadaşları tarafından ZY'si olan bireylerde gözlenen problem davranışları ve bu davranışlardaki değişikliği değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (307). Bu ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması 10-25 yaş arası bireylerde Sucuoğlu (2003) tarafından yapılmıştır (308). Türkçe formunda toplamda 46 madde bulunmakta olup her madde için dörtlü likert puanlama sistemi mevcuttur. Ölçeğin, aşırı hareketlilik (1-15. maddeler), atalet (16-33. maddeler), yinelenen davranışlar (34-39), zarar veren davranışlar (40-42. maddeler) ve diğer davranışlar (43-46. maddeler) olmak üzere toplamda beş alt boyutu bulunmaktadır. Her madde 0: problem oluşturmaz, 1:hafif derecede, 2: orta derecede, 3: ağır derecede problem olmak üzere dörtlü dereceleme ile puanlanmıştır. Araştırmadan elde edilecek toplam puan, 0 ile 138 arasında değişmektedir.

5.3.1.5.Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) 1997 yılında Goodman tarafından geliştirilen 25 maddeli bir ölçektir (309). Çocuklardaki bazı olumlu veya olumsuz davranışsal özellikleri inceleyen sorular hem uygun tanınal ölçütler, hem de faktör analizi sonuçlarına göre Davranış Sorunları, Duygusal Sorunlar, Akran Sorunları, Sosyal Davranışlar ve Dikkat Eksikliği ve

Aşırı Hareketlilik olarak beş alt başlık altında toplanmıştır. Her alt başlık kendi içinde değerlendirilip her biri için ayrı puan elde edildiği gibi, ilk dört başlığın toplamı ile ‘Toplam Güçlük Puanı’ da hesaplanabilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güvenir ve arkadaşlarının tarafından yapılmıştır (310).

5.4. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Serum Düzeylerinin Tayini

5.4.1. Serum NfL ve Tau Protein Düzeyi Ölçülmesi İçin Gereçler

1. Hassas terazi (Scaltec, Germany)
2. Manyetik karıştırıcı (IKA Labortechnik RH Basic, USA)
3. Mikrotüp santrifüjü (Hettich, Germany)
4. Mikrosantrifüj tüpü (Labosel, TR)
5. Otomatik pipet (Eppendorf, USA)
6. Santrifüj cihazı (Heraeus, Germany)
7. Vorteks karıştırıcı (IKA WorkInc. Minishaker, USA)
8. ELISA plak yıkama sistemi (ESW 300 Medispec, US)
9. Yatay karıştırıcı (IKA-Werke, USA)
10. Mikroplaka spektrofotometre (Biotech, UK)
11. Etüv (Nüve FN400, TR)
12. Bidistile su cihazı (Millipore, USA)
13. Rotor Gene qPCRcihazı (Qiagen)

5.4.2. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerden 8 ml’lik jelli tüplerde antiseptik kurallara uyularak venöz kan örnekleri sabah 8.00-12.00 arası aç karna olacak şekilde alınmıştır. Pıhtılaşmasını tamamlayan kan örnekleri 3000 x g’de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Elde edilen serumlar porsiyonlara ayrılarak çalışma gününe kadar -80 °C’de saklanmıştır.

Firmanın belirlediği prosedürlere uyularak ticari ELISA kitleri ile NfL ve Tau düzeyleri ölçülmüştür.

5.4.2.1.Nörofilament Düzeyinin Ölçülmesi

Toplanan örneklerin nörofilament düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında My Biosource marka (San Diego, USA; katalog no:MBS8802206) sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit kullanılarak Eon-Biotek Marka (Winooski/USA) mikrolaka spektrofotometre ile tayin edilmiştir. Kullanılan ticari kit için üretici firma tarafından sensitivite 6,5 pg/mL, intraassay CV: <8% ve interassay CV: < 10% olarak bildirilmektedir.

İşlem Prensibi: Nörofilamente özgü monoklonal antikorlarla kaplanmış kuyucuk yüzeylerinde çalışıldı. Kontrol örnekleri, standartlar ve hasta örnekleri bu kuyucuklara pipetlendikten sonra biotin ile işaretli antikor ve Streptavidin-Peroksidaz enzimi eklendi. İnkübasyon ve yıkama işlemlerinin ardından eklenen substrat solüsyonu enzime bağlanarak renk oluştu. Nörofilament konsantrasyonuyla doğru orantılı olan absorbans 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Ayırıcılar:

- Nörofilament standardı
- Standart çözücü
- Antikorla kaplı kuyucuklardan oluşan mikrolaka
- Biotinile işaretli antikor
- Streptavidin-HRP çözeltisi
- Yıkama çözeltisi
- TMB substrat
- Stop (durdurma) çözeltisi

Uygulama:

- Standart ve örneklerden 50 µL pipetlendi. 80 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- Üç kez yıkama yapıldı.
- Kuyucuklara 100 µL biotin antikor eklenildi. 50 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- Üç kez yıkama yapıldı.
- Her kuyucuğa 100 µL streptavidin-HRP çalışma çözeltisi eklenip 50 dakika 37 °C’de

inkübe edildi.

- Beş kez yıkama yapıldı.
- 90 µLTMB eklenerek 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.
- 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve mikrolaka spektrofotometre kullanılarak 450 nm’de absorbanlar okundu.

5.4.2.2.Tau Düzeyinin Ölçülmesi

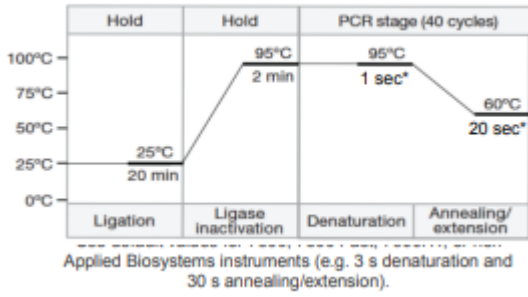
Toplanan örneklerin Tau düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Invitrogen marka (Rockford, USA; katalog no:A46738) ProQuantum immunoassay yöntemine dayanan ticari kitle Rotor Gene Marka (Hilden/Germany) qPCR cihazı ile tayin edilmiştir. Bu yöntemde 3’ ve 5’ oligonükleotidle işaretli hedef moleküle spesifik iki antikorun hedef moleküle bağlanmasıyla oligonükleotidler birbirine yaklaşır ve bir DNA ligaz ile birleştirilir. Oluşan 100 baz uzunluğundaki dizi miktarı antijen-antikor kompleksi ve dolaylı olarak antijen miktarı ile orantılıdır. Bu dizi qPCR yöntemiyle amplifiye edilir ve başlangıç antijen miktarı ile ölçülebilir sinyalin elde edildiği ilk PCR döngüsü arasında var olan ters ilişki kullanılarak antijen miktarı kantite edilir.

Ayırıcılar:

- Protein standartı
- Örnek sulandırma tamponu
- Antikor sulandırma tamponu
- Konjugat A antikor
- Konjugat B antikor
- Ligaz

Uygulama:

- 5 µL antikor konjugat karışımı üzerine standart ve örneklerden 5 µL pipetlendi. 3000 x g de 1 dakika santrifüj edildi. 1 saat oda ısısında inkübe edildi.
- 40 µL qPCR reaksiyon karışımı eklendi. 3000xg de 1 dakika santrifüj edildi.
- Rotor Gene cihazında aşağıda gösterilen qPCR reaksiyonuna konuldu.



Şekil 1.Elde edilen sonuçların ProQuantum software ile hesaplanması

5.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değer ve %25-75 percentiller, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Niteliksel olan veriler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi (X^2) testi kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediğinde bağımsız üç grup için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, korelasyon analizi için ise Spearman korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için ise bağımsız üç grup için parametrik testlerden ANOVA (One-way analysis of variance) ve korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Biyokimyasal parametreleri etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) percentili parametreleri kovaryant olarak belirlendi. Serum NfL ve Tau düzeyleri normal dağılım göstermediğinden log-tranformasyonu yapıldı. Olgu ve kontrol gruplarının serum log-NfL ve log-Tau düzeyleri MANCOVA (multivariate analysis of covariance) testi ile karşılaştırıldı. Klinik ve biyolojik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için korelasyonel analizler kullanıldı. Post-hoc testler için, Bonferroni testleri çoklu test düzeltmeleri ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1.Sosyodemografik Veriler

Çalışma örneklemini OSB tanılı 43 çocuk, OSB'li çocukların sağlıklı kardeşleri (1.kontrol grubu) ve OSB tanısı olmayan sağlıklı 42 çocuk (2. kontrol grubu) olmak üzere toplam 128 olgudan oluşmaktaydı.

Vaka grubu 8 kız ve 35 erkek, 1. kontrol grubu 19 kız ve 24 erkek ve 2. kontrol grubu 7 kız ve 35 erkekten oluşmaktaydı. Vaka grubunun yaş ortalaması ay olarak $72,20 \pm 28,60$ iken, 1.kontrol grubunun yaş ortalaması $84,83 \pm 39,32$, 2. kontrol grubunun yaş ortalaması $73,85 \pm 27,67$ idi. Ortalama yaş açısından vaka grubu ve 2. kontrol grubu benzerdi ($p=0,149$).

Vücut kitle indeksi, vaka grubunda ortalama $16,20 \pm 3,00$, 1. kontrol grubunda $16,88 \pm 3,21$, 2. kontrol grubunda ise ortalama $16,71 \pm 2,67$ idi. Her 3 grup VKİ açısından istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,275$).

Vaka grubunda ortalama kardeş sayısı $2,60 \pm 0,90$ iken, 2. kontrol grubunda ortalama $2,00 \pm 0,76$ idi. Vaka grubu ve 1. kontrol grubundaki kardeş sayısı 2. kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,003$).

Vaka grubu ve 1. kontrol grubunda ortalama anne yaşı $35,77 \pm 5,14$ ve ortalama baba yaşı $39,07 \pm 4,37$ iken, 2. kontrol grubunun ortalama anne yaşı $36,60 \pm 6,16$ ve ortalama baba yaşı $40,74 \pm 6,73$ idi. Gruplar anne ve baba yaşları açısından benzerdi (sırasıyla $p=0,885$ ve $p=0,277$).

Anne eğitim düzeyi kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere, gruplar arasında anlamlı derecede fark saptanmıştır ($p=0,004$). Baba eğitim düzeyi açısından her üç grup birbirine benzerdi ($p=0,081$). Annelerin kronik hastalığı 2. Kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere, gruplar arasında anlamlı derecede fark saptanmıştır ($p=0,010$).

Gruplar arasında babaların kronik hastalık öyküsü ve anne-baba ruhsal hastalık öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Vaka grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ailenin gelir düzeyi açısından anlamlı farklılık olup, vaka grubunun %51,1' sinin geliri asgari ücret altındadır ($p<0,001$).

Akraba evliliği açısından vaka grubu sağlıklı kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildi ($p=0,418$).

Prekonsepsiyonel folik asid kullanımı, vaka grubu ve 1. kontrol grubunda, 2. kontrol grubuna kıyasla daha düşük olmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,664$).

Her üç grup arasında gebelikte düşük tehdidi ve psikososyal stres faktörü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,501$, $p=0,088$).

Gebelikte sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık yokken ($p=0,797$), her iki grupta da gebelikte alkol-madde kullanımı yoktu. Gebelikte ilaç kullanımı ve enfeksiyon öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,056$ ve $p=0,779$).

Doğum komplikasyonu ve küvöz öyküsü vaka grubunda yüksek olmak üzere, gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu (sırasıyla $p= 0,015$ ve $p= 0,029$). (Tablo 2).

Tablo 1: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-1

Değişken	Vaka Grubu (n=43)	1. Kontrol Grubu (n=43)	2. Kontrol Grubu (n=42)	<i>p</i> değeri
Yaş, ay, ortalama (SS)	72,20±28,60	84,83±39,32	73,85±27,67	0,149 ^a
Boy(cm)	115,58±15,54	119,51±20,77	117,85±14,57	0,569 ^a
Kilo(kg)	22,18±8,52	26,16±13,32	23,77±8,35	0,480 ^b
VKİ(kg/m ²), ortalama±SS	16,20±3,00	16,88±3,21	16,71±2,67	0,275 ^b
Kardeş Sayısı	2,60±0,90	2,60±0,90	2,00±0,76	0,003^b
Anne yaşı	35,77±5,14	35,77±5,14	36,60±6,16	0,885 ^b
Baba yaşı	39,07±4,37	39,07±4,37	40,74±6,73	0,277 ^a
Gebelikte anne yaşı	29,58±4,84	28,09 ±5,70	30,35±5,64	0,150 ^a
Gebelikte baba yaşı	33,20±4,99	31,88 ±5,65	34,38±5,95	0,121 ^a
Anne ortalama eğitim süresi	8,58±4,84	8,65±4,45	11,23±3,75	0,004^b
Baba ortalama eğitim süresi	10,60±3,87	10,53±3,95	12,07±4,11	0,081 ^b

Notlar: ^aANOVA. ^bKruskal-Wallis test; Bold data, $p<0,05$.

Kısaltmalar: SS: Standard Sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, NS: non-significant

Tablo 2: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-2

Değişken	Vaka Grubu (n=43)	1. Kontrol Grubu (n=43)	2. Kontrol Grubu (n=42)	<i>p değeri</i>
Cinsiyet (kız)	%18,6 (8)	%44,2(19)	%16,7 (7)	
Cinsiyet(erkek)	%81,4 (35)	%55,8 (24)	%83,3 (35)	
Özel eğitim (var)	%67,4 (29)	%2,3 (1)	%0 (0)	<0,001^a
Annenin kronik hastalığı(var)	%13,9 (6)	%13,9 (6)	%35,7 (15)	0,010^a
Babanın kronik hastalığı(var)	% 9,3 (4)	%9,3 (4)	%16,7 (7)	0,477 ^a
Annenin ruhsal hastalığı(var)	%13,9 (6)	%13,9 (6)	%14,3 (6)	0,999 ^a
Babanın ruhsal hastalığı(var)	%6,9 (3)	%6,9 (3)	%2,3 (1)	0,562 ^a
Ailenin gelir düzeyi (asgari ücret altı)	%51,1 (22)	%51,1 (22)	%7,1 (3)	<0,001^a
Akraba evliliği(var)	%16,3 (7)	%16,3 (7)	%7,1 (3)	0,418 ^a
Prekonsepsiyonel folik asit kullanımı(var)	%79,1 (34)	%79,1 (34)	%85,7(36)	0,664 ^a
Gebelikte enfeksiyon(var)	%4,6 (2)	%2,3 (1)	%2,3 (1)	0,779 ^a
Gebelikte ilaç(var)	%32,6 (14)	%11,6 (5)	%28,6 (12)	0,056 ^a
Gebelikte düşük tehdidi(var)	%23,3 (10)	%16,3 (7)	%14,3 (6)	0,501 ^a
Gebelikte sigara(var)	%13,9 (6)	%11,6 (5)	%9,5 (4)	0,797 ^a
Gebelikte alkol/madde(var)	%0	%0	%0	NS
Gebelikte psikososyal stres(var)	%16,3 (7)	%2,3 (1)	%14,3 (6)	0,088 ^a
Anormal doğum kilosu(var)	%13,9 (6)	%6,9 (3)	%2,4 (1)	0,134 ^a
Doğum komplikasyonu(var)	%32,6 (14)	%13,9 (6)	%9,5 (4)	0,015^a
Küvöz öyküsü(var)	%37,2 (16)	%18,6 (8)	%14,3 (6)	0,029^a

Notlar: ^aPearson Ki-kare test; Bold data, $p < 0,05$.

Kısaltmalar: SS: Standard Sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

6.2.Klinik Özellikler ve Ölçek Skorları

OSB şiddeti DSM-5'nin şiddet belirteçlerine göre derecelendirildi. Vaka grubundaki 43 olgunun %37,2'si hafif, %39,5'i orta ve %23,3' ü ağır derece otizm olarak değerlendirildi. Vakaların %72,1'ine zihinsel yetersizlik (ZY) eşlik etmekteydi ve tüm vakaların %48,8'i hafif düzeyde ZY, %18,6'sı orta düzeyde ZY ve %4,6' sı ağır düzeyde ZY'e sahipti. Vakaların %44,2'sinde regresyon ve %23,3'ünde self-mutilasyon mevcuttu. Vakaların %44,2'si anlaşılır cümlelere sahipti. (Tablo 3)

Tablo 3:Vaka Grubunda Klinik Özellikler ve Ölçek Skorları

OSB Şiddeti	Vaka Grubu (n=43)	Zihinsel Yetersizlik	Vaka Grubu (n=43)		Vaka Grubu (n=43)
Hafif	%37,2(16)	Hafif	%48,8(21)	Regresyon(var)	%44,2(19)
Orta	%39,5(17)	Orta	%18,6(8)	Self mutilasyon(var)	%23,3(10)
Ağır	%23,3(10)	Ağır	%4,6(2)	Anlaşılır cümle(var)	%44,2(19)

6.3.Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında Serum NfL ve Tau Protein Düzeyleri

Serum NfL düzeyleri vaka grubunda ortalama $80,507 \pm 128,882$; 1. kontrol grubunda $31,407 \pm 25,997$ ve 2. kontrol grubunda $28,419 \pm 19,965$ olarak hesaplandı. NfL düzeyleri açısından, vaka grubu, 1. kontrol grubu ve 2. kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,031$ ve $p=0,008$). 2. kontrol grubuna göre 1. kontrol grubu grubunda serum NfL düzeyleri fazla olmasına rağmen, iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=NS$). (Tablo 4)

Serum Tau düzeyleri vaka grubunda ortalama $145,521 \pm 599,521$; 1. kontrol grubunda $23,743 \pm 105,767$ ve 2. kontrol grubunda $91,171 \pm 436,115$ olarak hesaplandı. Tau düzeyleri açısından vaka grubu 1. kontrol ve 2. kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,216$ ve $p=NS$). 2. kontrol grubunda ise 1. kontrol grubuna göre serum Tau düzeyi daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,637$).

Tablo 4: Vaka Grubu, 1. Kontrol Grubu ve 2. Kontrol Grubu Arasında Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein Düzeylerinin Kıyaslanması

Variable (pg/mL)	Vaka Grubu (n=43) Mean±SD	1. Kontrol Grubu(n=43) Mean±SD	2. Kontrol Grubu(n=42) Mean±SD	MANCOVA ^a			Post Hoc Comparisons ^{a,b}		
				F	p	ηp2	I vs II	I vs III	II vs III
NFL	80,507±128,882	31,407±25,997	28,419±19,965	5,564	0,005	0,084	0,031	0,008	NS
Tau	145,521±599,521	23,743±105,767	91,171±436,115	1,709	0,185	0,027	0,216	NS	0,637

Notlar: ^aKovaryantlar: Yaş, cinsiyet, VKİ **Bold data**, p <0,05 (anlamlı) **NS: non-significant**

a: MANCOVA öncesi logaritmik transformasyon yapılmıştır. **a,b:** Post Hoc Comparisons Bonferroni

6.4.Vaka Grubunun Ölçek Skorları

Vaka grubunda uygulanan ölçeklerin toplam puanları ve alt ölçeklerin puanları Tablo 5' te belirtilmiştir.

Tablo 5: Ölçek Puanları

Ölçekler	Min	Maks	Ortalama	SS
CARS_T	24,5	55,0	38,2093	8,0321
SDKL_T	5,0	107,0	59,884	23,376
SDKL_HA	3,0	41,0	22,186	10,1189
SDKL_ATALET	2,0	51,0	24,000	9,5668
SDKL_YD	,0	18,0	6,4884	4,23912
SDKL_ZVD	,0	6,0	1,116	1,8285
SDKL_Diğer	,0	12,0	6,093	2,6169
GGA_T	6	27	17,74	4,441
Kısaltmalar: CARS: Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği SDKL_T: Sorun Davranış Kontrol Listesi-Toplam Puan SDKL_HA: Davranış Kontrol Listesi -Hiperaktivite SDKL_YD: Davranış Kontrol Listesi - Yineleyen Davranış SDKL_ZVD: Davranış Kontrol Listesi - Zarar Veren Davranışlar SDKL_YD: Davranış Kontrol Listesi-Yineleyen Davranışlar GGA_T: Güçler Güçlükler Anketi-Toplam Puan				

6.5.Vaka Grubunda Ölçek Skorları ve Klinik Özelliklerin NfL ve Tau Proteini İle Korelasyonu

NfL ile ölçek puanları arasındaki korelasyona bakılınca, herhangi bir ölçek ile NfL düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (Tablo 6) NfL ile OSB toplam şiddeti arasındaki korelasyona bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p=0,465$). NfL ile SDKL arasındaki korelasyona bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p=0,588$) NfL ile GGA arasındaki korelasyona bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p=0,227$). NfL düzeyi ile regresyon varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,565$).

Tau ile ölçek puanları arasındaki korelasyona bakılınca, hiçbir ölçekle anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (Tablo 7) Tau ile SDKL toplam skor puanı arasındaki korelasyona bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p=0,445$). Tau ile GGA toplam skor puanı arasındaki korelasyona bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p=0,337$). Tau ile OSB şiddeti arasındaki korelasyona bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p=0,167$). Tau düzeyi ile regresyon varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,961$).



Tablo 6:NfL ile CARS Toplam Puanı, CARS 11.Madde, CARS 14. Madde, CARS 15.Madde, SDKL, SDKL alt ölçekleri ve GGA ile korelasyon analizi

	Korelasyon Katsayısı	<i>p</i>-value^a
NFL– CARS Toplam Puan	0,134	0,465
NFL – CARS 11.Madde	-0,048	0,795
NFL – CARS 14.Madde	0,181	0,321
NFL – CARS 15.Madde	0,018	0,923
NFL– SDKL Toplam Puan	0,100	0,588
NFL – SDKL HA	0,295	0,101
NFL – SDKL Atalet	0,027	0,883
NFL – SDKL YD	-0,143	0,436
NFL – SDKL ZVD	0,179	0,328
NFL – SDKL Diğer	0,175	0,338
NFL – GGA Toplam Puan	0,202	0,227

Notlar: ^a Spearman korelasyon analizi.

Kısaltmalar:

NFL: Nörofilament Hafif Zincir

CARS: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği

SDKL_T: Sorun Davranış Kontrol Listesi

SDKL_ZVD: Sorun Davranış Kontrol Listesi - Zarar Veren Davranışlar,

SDKL_HA: Sorun Davranış Kontrol Listesi - Hiperaktivite,

SDKL_YD: Sorun Davranış Kontrol Listesi - Yineleyici Davranışlar

GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi

Tablo 7: Tau proteini ile CARS Toplam Puanı, CARS 11.Madde, CARS 14. Madde, CARS 15.Madde, SDKL, SDKL alt ölçekleri ve GGA ile korelasyon analizi

	Korelasyon Katsayısı	p-value^a
Tau– CARS Toplam Puan	-0,250	0,167
Tau – CARS 11.Madde	-0,274	0,130
Tau – CARS 14.Madde	-0,174	0,341
Tau – CARS 15.Madde	-0,154	0,400
Tau– SDKL Toplam Puan	0,140	0,445
Tau – SDKL HA	0,038	0,838
Tau – SDKL Atalet	0,026	0,886
Tau – SDKL YD	0,252	0,165
Tau – SDKL ZVD	0,107	0,559
Tau – SDKL Diğer	0,403	0,022
Tau – GGA Toplam Puan	0,175	0,337

Notlar: ^a Spearman korelasyon analizi.

Kısaltmalar:

CARS: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği

SDKL_T: Sorun Davranış Kontrol Listesi

SDKL_ZVD: Sorun Davranış Kontrol Listesi - Zarar Veren Davranışlar,

SDKL_HA: Sorun Davranış Kontrol Listesi - Hiperaktivite,

SDKL_YD: Sorun Davranış Kontrol Listesi - Yineleyici Davranışlar

GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi

6.6.Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında KSADS Tanılarının Karşılaştırılması

KSADS tanıları açısından vaka grubu ve her iki kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman, vaka grubunun %67,4'ünde (n = 29), 1.kontrol grubunun %25,5'sinde (n=11) ve 2. kontrol grubunun %30,9' unda (n=13) en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı mevcuttu. Vaka grubunu %51,2'sinde (n=22) DEHB tanısı varken kontrol gruplarında DEHB tanısı hiç yoktu. Diğer tanıları açısından iki grup karşılaştırıldığı zaman, gruplar birbirlerine benzerdi. (Tablo 8)

Tablo 8:Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında KSADS Tanılarının Karşılaştırılması

	Vaka Grubu (n:43)	1. Kontrol Grubu (n:43)	2. Kontrol Grubu (n:42)
Depresyon	0	0	0
Bipolar Bozukluk	0	0	0
Psikoz	0	0	0
Panik Bozukluk	0	0	0
SeperasyonAnksiyetesi	0	0	%4,8(2)
Sosyal Fobi	0	%6,9 (3)	0
Özgül Fobi	%11,6 (5)	%4,6 (2)	%4,8 (2)
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	0	%2,3 (1)	%2,4(1)
OKB	%2,3 (1)	0	%11,9(5)
Enuresis- Enkoperesis	%4,6 (2)	0	%7,1(3)
DEHB	%51,2 (22)	%2,3 (1)	0
KOKGB	%2,3 (1)	%2,3 (1)	0
Davranım Bozukluğu	0	0	0
TSSB	0	0	0
Tik Bozukluğu	0	0	0
Kısaltmalar: OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu KOKGB: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu			

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda, OSB teşhisi olan vakaların Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein serum düzeyi, OSB'li vakaların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve bu biyobelirteç adaylarının OSB teşhisi olan vakalarla hastalığın şiddeti gibi klinik bazı belirtilerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Literatürde OSB ile NfL ve Tau arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalara rastlanmış olup OSB'li vakaların sağlıklı kardeşlerinin dâhil edildiği bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Ayrıca NfL ve Tau' nun bazı nörodejeneratif hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklarla olan ilişkisine rastlanılmıştır. Bu bakımdan çalışmamızın verilerini diğer OSB çalışmaları, nörodejeneratif hastalıklar ve diğer psikiyatrik bozukluklarla ilgili çalışmaların verileriyle karşılaştırmaktayız.

Çalışmamızda OSB vaka grubunun kız erkek dağılımı 4,3 olup epidemiyolojik verilerdeki erkeklerde görülme sıklığının 3,8 kat fazla olması verisiyle ve toplum örneklemiyle uyushmaktadır (33). Ayrıca çalışmamızda regresyon ile giden OSB oranı %44,2 olup güncel çalışmalarda bildirilen regresyon insidansı, farklı çalışmalarda vakaların %15'inden %62'sine kadar değişmektedir (123,124,126,128,129). Çalışmamızda vaka grubunda mental retardasyon sıklığı %72 bulunmuştur. Çalışmalarda otizm vakalarında mental retardasyon sıklığı %70-75 olarak düşünölmektedir (311). Bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca vaka grubunun ortalama toplam CARS puanı $38,20 \pm 8,03$, ortalama toplam SDKL puanı $59,88 \pm 23,37$ ve ortalama toplam GGA puanı $17,74 \pm 4,44$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda vaka grubundaki DEHB tanısı sıklığı %51,2 olarak bulunmuştur. Literatürde OSB tanısı olan vakaların yarısından fazlasında DEHB eş tanısı olduğu düşünölmektedir (312,313).

Çalışmamızın sonucunda NfL serum düzeyleri vaka grubunda her iki kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla $p=0,031$, $p=0,008$) bulunmuş olup Tau serum düzeylerinde ise anlamlı bir fark ($p=0,216$, $p=NS$) bulunamamıştır.

Çalışmamızda OSB belirti şiddetini belirlemeye yarayan CARS, güçlük alanlarını belirlemeye yarayan GGA ve sorunlu davranışların şiddetini belirlemeye yarayan SDKL toplam ve alt ölçek puanları ile serum NfL ve Tau düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

OSB ile yapılan çalışmalarda NfL ve Tau ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSB'li vaka grubunun ortalama yaşı 5,1 ve %78,3' ü erkek olup bu veriler bizim çalışmamızdaki vaka grubu ile benzer özellikler göstermektedir (165). Bu çalışmada ortalama serum NfL konsantrasyonları, OSB'de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur ($10,2\pm 5,0$ pg/mL ve $7,1\pm 3,2$ pg/mL). Ayrıca bu çalışmada serum NfL düzeyindeki artışlar hem OSB riskindeki artışla hem OSB şiddetindeki artış ile korele bulunmuştur. Bu çalışmanın verileri OSB şiddeti açısından çalışmamızla uyumlu olmayıp kontrol gruplarıyla OSB vaka grubu arasındaki korelasyon açısından uyumludur. İki çalışmadaki örneklem seçiminin büyüklüğü, etnik grup ve ölçekleri uygulayan kişiler arasındaki farklılıklar, OSB tanısının klinik olarak konuluyor olması OSB şiddeti ile NfL arasındaki korelasyonun farklı şekilde bulunmuş olmasını açıklayabilir.

Kadak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama serum Tau konsantrasyonları kontrol grubunda OSB vaka grubuna göre anlamlı düzeyde ($p <0,001$) yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $509,78\pm 269,25$ ng/mL, $241,23\pm 290,5$ ng/mL) (166). Ayaydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum Tau konsantrasyonları OSB vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p=0,002$) yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $131,4\pm 183,2$ pg/mL, $57,5\pm 47$ pg/mL) (167). Bizim çalışmamızda ise Ayaydın ve arkadaşlarının sonucuna benzer şekilde OSB grubunda kontrol gruplarına göre serum Tau düzeyleri yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kadak ve arkadaşları ise olgu grubundaki düşük serum Tau seviyelerin örneklemdeki olgularda BOS' tan seruma hasarlı taşıma mekanizmalarıyla ilişkili olabileceğini not etmişlerdir. Ölçüm değerleri, ölçüm birimleri, kullanılan kitlerin hassasiyeti, laboratuvar analizleri, kullanılan metodolojik yöntemler, kısıtlı sayıdaki katılımcı sayısı ve bu bağlamda verilerin heterojen dağılmaması bu verilerin uyumsuzluğunu kısmen açıklayabilir.

Bu çalışmaların verileri ile yaptığımız çalışmadaki sonuçları karşılaştırdığımızda OSB etiyopatogenezinde belli OSB olgularında Tau'nun rolünün olabileceğini ayrıca geniş örneklemelerde daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini, bunun yanı sıra OSB etiyopatogenezinde NfL' nin rolünün olabileceğini düşünmekteyiz.

Merkezi sinir sistemi hasar gördüğünde BOS ve serumdaki NfL seviyeleri yükselir (314). Nöronlar yok edildiğinde, NfL'nin iki fizyolojik yolun, ubikuitin aracılı proteasomal hidrolizi ve apoptotik hücrelerin fagositozu kombinasyonunun bir sonucu olarak salındığı öne sürülmektedir (315). Kısmen degrade olmuş nörofilamentler, farklı yollardan kana ve BOS' a salınır, ayrıca perivasküler ve subaraknoid boşluklara lenfatik drenaja uğrar. Burada araknoid

granülasyonlar yoluyla kana ve BOS'a drene edilir (316,317). Kan NfL seviyeleri ile BOS seviyeleri arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir (176). NfL proteini, MS (318), ALS (319), Huntington hastalığı (320), Alzheimer hastalığı (197), Parkinson hastalığı (169), bilişsel gerileme (16), omurilik yaralanması (321), iskemik inme (18) dâhil olmak üzere birçok durumda sinir sistemi hastalıklarının tanısall ve/veya prognostik bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. Bu çalışmalarda serum ve BOS NfL düzeyleri hasta gruplarında anlamlı düzeyde yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda benzer şekilde OSB' li vakalarda serum NfL düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göz önüne alırsak OSB' nin etiopatogenezinde nöroaksonal hasar ve nörodejenerasyonun olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra OSB semptomlarının, değişmekte olan beyaz cevher bağlantısının bozulmuş gelişiminden ve anormal beyin bağlantılarından kaynaklandığı varsayılan çalışmalar da mevcuttur (109,322,323). Ayrıca, OSB özellikleri ile beyaz cevher organizasyonu indeksleri arasındaki ilişkiler olduğu ileri sürülmüştür (324). Ayrıca bazı modeller ise OSB' de yüzeysel beyaz madde değişiklikleri, işlevsel bağlantı ve semptom yükü arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir(325). Önceki beyin görüntüleme çalışmaları, OSB için potansiyel bir mekanizma olarak beyaz cevher ağının yetersiz bağlantısı olduğunu bildirmiştir (326). Erişkin ve ergen vakalarla yapılan bu nörogörüntüleme çalışmalarının ışığında nöroaksonal hasarın belirteçi olan NfL' nin OSB patogenezinde rol oynadığını düşünmekteyiz.

OSB' li vakalarda yapılan bazı DTG çalışmalarında FA yörüngelerinde ve tutulumlarında farklılıklar ve beyaz maddede farklı varyasyonlar görülmüştür. DTG traktografisinde beyaz madde anormallikleri doğrulanmıştır. Benzer şekilde MS hastalarıyla yapılan çalışmalarda difüzyon ölçümlerinin ince beyaz cevher patolojisi ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayan mikroyapısal yollar gösterilmiştir. Hastalığın başlangıcında potansiyel olarak öngörücü FA değerleri ve MS'nin ilerlemesi yoluyla artan radyal difüzyon değerleri, temel olarak lokal lezyon yükünden bağımsız olarak altta yatan beyaz cevher patolojisinin göstergesi olarak düşünülmüştür (327). MS hastalarında serum ve BOS NfL düzeyleriyle ilgili çalışmaları göz önüne aldığımızda OSB vakalarının patofizyolojisinde beyaz maddede anormal mikroyapısal yolların görüntüleme çalışmalarıyla desteklendiği eş zamanlı yapılacak NfL çalışmalarının tanı ile takiplerde önemli olabileceğini ve aksonal hasar varlığının somut delillerinin aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca Hardan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük N-asetilaspartat/Kreatin oranlarının nöroaksonal beyaz cevher dokusundaki bozulmayı yansıtmış olabileceği düşünülmüş ve OSB'de myelin ve/veya aksonal gelişimde bir değişiklik olduğunu göstererek

OSB'deki beyaz cevher anormalliklerinin nörobiyolojik temellerine ışık tutmuştur (111). Bizim çalışmamızda NfL serum düzeyinin daha yüksek olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda OSB etiolojisinde nöroaksonal hasar olabileceğini düşünmekteyiz. OSB' nin etiolojisine yönelik yapılan nörogörüntüleme çalışmalarıyla birlikte NfL ve Tau' nun etiolojideki rolüne artan ilgi düşünüldüğünde çalışmamızdaki veriler eş zamanlı yapılacak nörogörüntüleme ve NfL ve Tau ile ilişkili endofenotip ve biyobelirteç araştırmalarına kaynak oluşturabilir.

OSB'deki nörolojik fonksiyon kaybı, regresyondan etkilenmiş çocuklarda gözlemlendiği gibi, nörodejenerasyon veya bir tür ilerleyici ensefalopati olarak açıklanabilir. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı veya Huntington hastalığı gibi klasik olarak nörodejeneratif olarak bilinen hastalıklarda, erken klinik semptomlar nörolojik kayıp olarak kendini gösterir ve bu durum OSB tanısı konan ve gerileyen çocuklarda da görülebilmektedir. Courchesne ve arkadaşları, OSB teşhisi konan bireyin beyinlerinde ilerleyici, yaşa bağlı dejenerasyon kanıt olduğunu gözlemlemişlerdir (112). Bununla birlikte bazı çalışmalar otizmde nörodejenerasyona dair kanıt bulunmadığını öne sürmüşlerdir (132). Bizim çalışmamızda ise serum NfL ve Tau düzeylerinin regresyon ile giden OSB vakalarındaki ilişkisine baktığımızda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte bizim çalışmamızın verileri regresyonla giden otizmlili vakaların etiopatogeneizde NfL ve Tau' nun rolünün aydınlatılması adına erken çocukluk çağından itibaren yapılacak takip çalışmalarına kaynak oluşturabilir.

Tai ve arkadaşları tarafından Tau proteinini genetik olarak azaltmanın, bu durumun farklı nedenlerini simüle eden iki fare modelinde otizmin davranışsal belirtilerini önlediği gösterilmiştir (300). Bu çalışmadaki bulgular Tau proteininin PI3K/Akt/mTOR yolu üzerinden PTEN aktivitesini azaltarak bazı OSB vakalarının gelişimini mümkün kıldığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca bu çalışma otizmin patogenezinde Tau proteininin etkinleştirici bir rolü olduğunu öne sürmüş olup bu duruma neden olan bazı bozukluklar için Tau proteinini azaltmayı potansiyel bir terapötik strateji olarak tanımlamıştır. Bizim çalışmamızda her ne kadar Tau seviyeleri anormal dağılım göstermiş olsa da OSB grubunda kontrol grubuna göre serum düzeyinin daha yüksek olması olguların bir kısmında Tau' nun rol oynadığını düşündürmektedir. OSB homojen özellikler gösteren sendromik alt gruplarında serum veya BOS çalışmalarının artması etiopatogenetik süreçlere yardımcı olabilir. Ayrıca benzer mutasyonlara uğramış olduğu bilinen veya bu genetik sendromların mevcut olduğu OSB vakalarında multidisipliner bir yaklaşımın alt gruplarda tedavi stratejilerine ve OSB ile

Tau ilişkisinin aydınlatılmasına katkısı olacağını düşünüyoruz. Nihai olarak Tau ve OSB ilişkisine dair hem genom hem proteom düzeyinde ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ayrı üç grup arasında anlamlı fark olmaması, ayrıca sağlıklı kontroller ve sağlıklı kardeşler arasında anlamlı korelasyonun olmaması, OSB’deki heterojen etiyoloji göz önüne alındığında NfL ve Tau’nun endofenotipik bir özellik olarak kullanılması adına daha geniş örneklemle araştırmaların yapılması gerektiğini düşündürmüştür.

Pediyatrik gruptaki serum NfL düzeyleriyle ilgili veriler son yıllarda artış göstermektedir. Yakın zamanda spinal kaslar atrofi, pediyatrik MS, febril ve epileptik nöbet, çocukluk çağı serebral adrenolökodistrofi ve OSB grubunda vaka kontrol çalışmaları ve sağlıklı çocuklarda serum NfL düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (165,215–219). Bu çalışmalarda kontrol gruplarında ve sağlıklı çocuklarda NfL düzeyi, hastalığın şiddeti ve aktivitesi, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıt gibi parametreler incelenmiştir. Reinert ve arkadaşlarının (216) yaptığı çalışmada NfL seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı vurgulanmış olup bizim çalışmamızda ise NfL serum düzeyiyle artan yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu, bebeklerde NfH için yakın zamanda gösterildiği gibi gelişen beyindeki nöronal yeniden şekillenme süreçleri dahil hücre göçünü ve hücre farklılaşmasını yansıtabilir (328). Ayrıca, kan-beyin bariyerinin gelişimi ve BOS akış hızı ile bir korelasyon düşünülebilir. İyi bilinen bir BOS tanı belirteci olan albümin katsayısı, doğumdan sonra yüksek düzeyler, çocuklukta azalma ve yaşlı bireylerde artan düzeylerde bir dinamik göstermektedir (329,330). Bu perspektiften baktığımızda OSB ile ilgili yapılacak uzunlamasına takip çalışmalarına ihtiyaç duyulabilir. Fetal dönemdeki OSB’deki nörogelişimsel heterojenite düşünüldüğünde erken yaşlardaki yıkım ürünleri ilerleyen yaşlardaki biyobelirteç adaylarıyla ilgili öngördürücü olmayabilir. Her ne kadar bu çalışmalarda bizim çalışmamızdaki gibi serum düzeyleri incelenmiş olsa da çocuk popülasyonunda BOS’ ta NfL/albümin ve Tau/albümin oranlarıyla ilgili epilepsi ve ensefalopati hasta gruplarıyla ilgili veriler de mevcuttur (331). İlerleyen araştırmalarda NfL ve Tau BOS düzeyiyle yapılacak araştırmalarda serum düzeyindeki verilerimiz bu iki biyobelirteç adayıyla ilgili BOS ve serum korelasyonlarının incelenmesi adına literatüre katkıda bulunabilir.

Psikiyatrik hastalıklar bakımından NfL ve Tau’nun incelendiği kısıtlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar ise Tau patolojisi ile psikotik semptomlar arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. Özellikle erişkinlerde yapılan bu çalışmalarda serum Tau düzeyinin anlamlı olarak daha düşük çıktığı sonuçlar bulunmakla beraber anlamlı bir farklılık olmayan

çalışmalar da mevcuttur (291–293). Erken başlangıçlı psikozlu (EOP; başlangıç yaşı <18 yaş) ergenlerin dâhil edildiği bir MR görüntüleme çalışmasında erken başlangıçlı psikozlu ergenlerin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük plazma Tau konsantrasyonları gösterdiği ve psikozlu hastalarda, Tau seviyeleri, mikrotübül ilişkili Tau geni ve psikoz ile ilişkili yapısal beyin ölçümleriyle bağlantılı bulunmuştur. Bu çalışma ergen psikoz vakalarının Tau ile ilişkili bir nörogelişimsel bozukluğu olduğunu düşündürmüştür (294). Bizim çalışmamızda ise psikotik semptomu olan hasta veya kontrol grubu çalışmaya dâhil edilmemiş olup çocuk ve ergen popülasyonunda psikoz vakalarıyla yapılacak ek çalışmalar yapılması bilişsel yıkım ve nörodejeneratif süreçlerde NfL ve Tau'nun rolünün aydınlatılması için önem teşkil edecektir. Bizim çalışmamızdaki sağlıklı kardeş ve sağlıklı kontrol gruplarının verileri sonraki çalışmalara yardımcı olabilir. Ayrıca OSB ve komorbid psikoz tanısı olan vakalarla yapılacak uzunlamasına takip çalışmaları NfL ve Tau'nun bu rahatsızlıklardaki etiyolojik rolünü aydınlatılabilir.

Bir çalışma serum Tau proteini ve fosforile Tau (p-Tau181) düzeyleri ile DEHB oluşumu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır (295). Hastalarda, Tau seviyeleri kontrollerinkinden önemli ölçüde farklı bulunmamış olup p-Tau181 seviyeleri, kontrollerinkinden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma yüksek p-Tau181'in DEHB'nin ilerlemesi ve DEHB'deki bilişsel değişiklikler ile ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır. Bizim çalışmamızda ise OSB tanılı vakalarda DEHB eş tanısının sıklığı toplum örneklemiyle uyumlu olup DEHB eş tanısının NfL ve Tau düzeyleriyle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. OSB eşlik etmeyen DEHB tanılı çocuklarla yapılacak olan NfL ve Tau çalışmalarının nörogelişimsel bir rahatsızlık olduğu bilinen DEHB' de bu iki biyobelirteç adayının rolünün anlaşılmasına yardımcı olacağı düşünülebilir. Ayrıca DEHB tanılı vakalarda Tau'nun rolünün olduğu bulgusunu, nörogelişimsel rahatsızlıklarda NfL ve Tau ile ilgili artan önemi düşündüğümüzde daha geniş örneklemde eş tanılarla ilgili yapılacak çalışmalarda sonuçlarımız araştırmalara ışık tutabilir.

Bazı kanıtlar, nörodejenerasyon ve nöroaksonal hasarın bipolar bozukluğun bazı alt tipleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (227,228). Bu bakış bipolar bozukluğun belirgin özellikleri olmasa da, bir çalışmada hastaların bazı kümelerinde BOS'ta NfL seviyelerinin hafifçe arttığı bulunmuştur fakat hastalığın hangi epizotta olduğu, ilaç kullanımı gibi faktörlerin bipolar bozuklukta NfL düzeyinde dikkat edilmesi gereken durumlar olduğu belirtilmiştir (229). Major depresif bozuklukta nöroaksonal hasar ve nöroinflamasyon varlığına yönelik artan kanıtlar düşünülmektedir (230–232). Güncel bir çalışmada kontrol

grubuna göre MDB tanısı alan grupta serum NfL düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu ve yürütücü işlevlerdeki eksiklerin de daha yüksek NfL düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (232). Bilişsel olarak normal olan katılımcıların dâhil edildiği bir PET görüntüleme çalışmasında ise Tau yüksekliği olan katılımcıların depresyona girme olasılığı iki kat daha fazla bulunmuş olup antidepresan kullanımının bu ilişkiyi değiştirdiği belirtilmiştir (296). Bizim çalışmamızda duygudurum bozukluğu olan vakaya rastlanmamış olup serum NfL düzeylerinin yüksek bulunması ortak etiyolojiye dair bu konuda ek çalışmalar yapılması açısından literatüre katkıda bulunabilir. Ayrıca verilerimiz OSB ve komorbid duygudurum tanısı olan populasyonda yapılacak biyobelirteç çalışmaları için de yardımcı olabilir.



8. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLAR

Çalışmamız bazı güçlü yanlar ve kısıtlılıklar içermektedir. Bildiğimiz kadarıyla NfL ve Tau düzeylerinin nörogelişimsel bozukluklardan OSB ile olan ilişkisi araştırılmış olmakla birlikte literatürde OSB’li çocukların kardeşlerinin dâhil olduğu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum genetik yatkınlığı olan bireylerde NfL ve Tau’nun endofenotip olarak değerlendirilmesiyle ilgili veriler elde etmeyi amaçlamıştır. Ayrıca çocuk popülasyonunda NfL ve Tau serum düzeyleriyle ilgili verilerin de kısıtlı olması nedeniyle çalışmadaki veriler yeni çalışmalara ışık tutabilir. NfL ve Tau ile ilgili nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklarla ilgili az sayıda biyobelirteç çalışması olması çalışmamızın güçlü bir yanıdır. Ayrıca NfL ve Tau düzeylerini etkileyebilecek durumların varlığı dışlama kriteri olarak alınmış olup ilaç kullanan vaka ve kontroller çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastalığın şiddetiyle ilgili korelasyonlar için ölçeklerin çalışmaya dâhil edilmesi ve yarı yapılandırılmış görüşmelerin mevcudiyeti güçlü yan olarak sayılabilir.

Çalışmamızın nispeten küçük bir klinik örnekleme yapılmış olması ve NfL ve Tau düzeylerine BOS’ta bakılmaması, nörodejeneratif süreçlerin tanınmasındaki postmortem örnek analizleri ve nörogörüntüleme yöntemlerinin çalışmamızda yer almaması kısıtlı yanları olarak değerlendirilebilir.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma OSB tanısı almış 2-12 yaş arasındaki 43 çocuk, bu çocukların 2-12 yaş arasındaki sağlıklı kardeşleri ve olgu grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 42 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 3 grup ile yapılmıştır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla OSB tanısı alan çocukların sağlıklı kardeşlerinin dâhil edildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda serum NfL düzeyleri vaka grubunda her iki kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca OSB grubunda ortalama serum Tau düzeyleri yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda OSB belirti şiddetini belirlemeye yarayan CARS, güçlük alanlarını belirlemeye yarayan GGA ve sorunlu davranışların şiddetini belirlemeye yarayan SDKL toplam ve alt ölçek puanları ile serum NfL ve Tau düzeyi arasında anlamlı bir ilişki veya korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca serum NfL ve Tau düzeylerinin regresyon ile giden OSB vakalarındaki ilişkisine baktığımızda ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda regresyonla giden otizmlili vakaların etiyopatogenezinde NfL ve Tau'nun ilişkisi gösterilememekle birlikte daha geniş örnekleme yeni tanı almış OSB vakalarında takip çalışmalarına ve daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda üç grup arasında anlamlı fark olmaması, sağlıklı kontroller ve sağlıklı kardeşler arasında anlamlı korelasyon bulunmaması, NfL ve Tau' nun endofenotipik bir ilişkisinin saptanamamasıyla birlikte bu konuda ileri ve geniş örneklemlili takip çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde OSB'nin patogenezinde beyaz madde değişiklikleri, işlevsel bağlantı ve semptom yükü arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda NfL serum düzeyinin daha yüksek olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda OSB etiyolojisinde nöroaksonal hasar olabileceğini düşünmekteyiz. Nöroaksonal hasarın belirteci olan NfL' nin OSB patogenezinde rol oynadığını ve OSB vakalarının patofizyolojisinde beyaz maddede anormal mikroyapısal yolların görüntüleme çalışmalarıyla desteklendiği eş zamanlı yapılacak NfL çalışmalarının tanı ile takiplerde önemli olabileceğini ve aksonal hasar varlığının aydınlatılabileceğini önermekteyiz.

Literatürle yaptığımız çalışmadaki serum Tau verileri tam olarak örtüşmemekle birlikte OSB etiyopatogenezinde Tau proteini ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda Tau seviyelerinin anormal dağılımını göz

önünde bulundurduğumuzda OSB alt gruplarında serum veya BOS çalışmalarının artması etiyopatogenetik süreçler açısından daha yardımcı olabilir. Ayrıca benzer mutasyonlara uğramış olduğu bilinen veya bu genetik sendromların mevcut olduğu OSB vakalarında multidisipliner bir yaklaşımın alt gruplarda tedavi stratejilerine ve OSB ile Tau ilişkisinin aydınlatılmasına katkısı olacağını düşünüyoruz.



10. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 2013.
2. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators. (2012). Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ.* 61(3):1–19.
3. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 20.
4. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol.* 2006 Jul;80(1):1-15.
5. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx.* 2004;1(2):182-8.
6. Sokolowska I, Ngounou Wetie AG, Wormwood K, Thome J, Darie CC, Woods AG. The potential of biomarkers in psychiatry: focus on proteomics. *J Neural Transm (Vienna).* 2015 Aug;122 Suppl 1:S9-18.
7. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018 Oct;14(10):577-589.
8. Giacalone M, Di Sacco F, Traupe I, Pagnucci N, Forfori, F, Giunta F. Blueberry polyphenols and neuroprotection. In: *Bioactive nutraceuticals and dietary supplements in neurological and brain disease.* Academic Press.2015:17-28.
9. Yuan A, Sasaki T, Rao MV, Kumar A, Kanumuri V, Dunlop DS, et al. Neurofilaments form a highly stable stationary cytoskeleton after reaching a critical level in axons. *J Neurosci.* 2009;29(36):11316-11329.
10. Yuan A, Rao MV, Veeranna Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a018309.
11. Perrot R, Berges R, Bocquet A, Eyer J. Review of the multiple aspects of

- neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2008;38(1):27-65.
12. Garcia ML, Lobsiger CS, Shah SB, Deerinck TJ, Crum J, Young D, et al. NF-M is an essential target for the myelin-directed “outside-in” signaling cascade that mediates radial axonal growth. *J Cell Biol.* 2003;163(5):1011-1020.
 13. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et al. Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA.*
 14. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, Tijms BM, Teunissen CE; and the NFL Group, Alvarez-Cermeño JC, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology: a systematic review and meta-analysis. *JAMA neurology.* 2019; 7.
 15. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019; 90(8): 870–881.
 16. Mielke MM, Syrjanen JA, Blennow K, Zetterberg H, Vemuri P, Skoog I, et al. Plasma and CSF neurofilament light: Relation to longitudinal neuroimaging and cognitive measures. *Neurology.* 2019 Jul 16;93(3):e252-e260.
 17. Shahim P, Zetterberg H, Tegner Y, Blennow K. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports. *Neurology.* 2017 May 9;88(19):1788-1794.
 18. Tiedt S, Duering M, Barro C, Kaya AG, Boeck J, Bode FJ, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology.* 2018 Oct 2;91(14):e1338-e1347.
 19. Uphaus T, Bittner S, Gröschel S, Steffen F, Muthuraman M, Wasser K, et al. NfL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019 Nov;50(11):3077-3084.
 20. Watanabe A, Hasegawa M, Suzuki M, Takio K, Morishima Kawashima M, Titani K, et al. In vivo phosphorylation sites in fetal and adult rat tau. *J Biol Chem.* 1993;268:25712-25717.

21. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9:35-66.
22. Johnson GV, Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 24): 5721-5729.
23. Shaw GJ, Jauch EC, Zemlan FP. Serum cleaved tau protein levels and clinical outcome in adult patients with closed head injury. *Ann Emerg Med.*2002;39:254-257.
24. Nam E, Lee YB, Moon C, Chang KA. Serum Tau Proteins as Potential Biomarkers for the Assessment of Alzheimer's Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15;21(14):5007.
25. Bleuler E. The theory of schizophrenic negativism: Journal of Nervous and Mental Disease Publishing Company; 1912.
26. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child.* 1943;2(3):217-50.
27. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten.* 1944;117(1):76-136.
28. Rank B. Intensive study and treatment of preschool children who show marked personality deviations, or “atypical development,” and their parents. *Emotional problems of early childhood.* 1955:491-501.
29. Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of autism and childhood schizophrenia.* 1978;8(2):139-61.
30. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of autism and developmental disorders.* 1979;9(1):11-29.
31. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry.* 1966;1(3):14.
32. Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, et al. The UCLA University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence. *The American journal of psychiatry.* 1989;146(2):194-9.
33. Fombonne E. The epidemiology of autism: A review. *Psychol Med.*1999;29(4):769-786.

34. Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele J. The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2018 May 1;75(5):514-523.
35. Mukaddes Motavalli N. Otizm Spektrum Bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
36. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: A prospective study. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2006;47(6):629-638.
37. Dell ML. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders: Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior, 3rd Edition, Volumes 1 and 2. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Jun 1;45(6):759–61.
38. 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.
39. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. In: *The Lancet*. Lancet Publishing Group. 2014: 896–910.
40. Mattila ML, Hurtig T, Haapsamo H, et al. Comorbid psychiatric disorders associated with asperger syndrome/high-functioning autism: A community- and clinic-based study. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(9):1080-1093.
41. Won H, Mah W, Kim E. Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. *Front Mol Neurosci*. 2013 Aug 5;6:19.
42. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1095-1102.
43. Bohm HV, Stewart MG, Healy AM. On the Autistic Spectrum Disorder concordance rates of twins and non-twin siblings. *Med Hypotheses*. 2013 Nov;81(5):789-91.
44. Gillberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. Cambridge University Press, 2000.
45. Rutter M, Silberg J, O'Connor T, Simonoff E. Genetics and child psychiatry: II

- Empirical research findings. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. (1999); 40(1): 19-55.
46. Ramaswami G, Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorder. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:321-329.
 47. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*. 2008;9(5):341–55.
 48. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci*. 2011 Sep;15(9):409-16.
 49. Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genet Med*. 2011 Apr;13(4):278-94.
 50. Genovese A, Butler MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 2;21(13):4726.
 51. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):e488-95.
 52. Rutter M. Genetic influences and autism. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2005: 425-452.
 53. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011 Jul;41(7):891-902.
 54. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696-703.
 55. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):344-55.
 56. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):29-41.
 57. Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum

- Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):284-298.
58. Mazahery H, Camargo CA Jr, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients*. 2016 Apr 21;8(4):236.
 59. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017 Mar 17;8:13.
 60. Schuebel K, Gitik M, Domschke K, Goldman D. Making Sense of Epigenetics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec 3;19(11):pyw058.
 61. Nardone S, Elliott E. The Interaction between the Immune System and Epigenetics in the Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci*. 2016 Jul 12;10:329.
 62. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999 Oct;23(2):185-8.
 63. Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong ST, Qin J, Zoghbi HY. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science*. 2008 May 30;320(5880):1224-9.
 64. Cukier HN, Lee JM, Ma D, Young JI, Mayo V, Butler BL, et al. The expanding role of MBD genes in autism: identification of a MECP2 duplication and novel alterations in MBD5, MBD6, and SETDB1. *Autism Res*. 2012 Dec;5(6):385-97.
 65. Sultana R, Yu CE, Yu J, Munson J, Chen D, Hua W., et al. Identification of a novel gene on chromosome 7q11.2 interrupted by a translocation breakpoint in a pair of autistic twins. *Genomics*. 2002 Aug;80(2):129-34.
 66. Bernier R, Golzio C, Xiong B, Stessman HA, Coe BP, Penn O, et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell*. 2014 Jul 17;158(2):263-276.
 67. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Aug;49(8):794-809.
 68. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp*

- Neurol. 1998 Jul;57(7):645-52.
69. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 2003 Jul 16;290(3):337-44.
 70. Courchesne E, Webb SJ, Schumann CM. From toddlers to adults: the changing landscape of the brain in autism. *Autism spectrum disorders*. 2011: 611-631.
 71. Piven J, Elison JT, Zylka MJ. Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism. *Mol Psychiatry*. 2017 Oct;22(10):1385-1394.
 72. Foster NE, Doyle-Thomas KA, Tryfon A, Ouimet T, et al. NeuroDevNet ASD imaging group. Structural Gray Matter Differences During Childhood Development in Autism Spectrum Disorder: A Multimetric Approach. *Pediatr Neurol*. 2015 Oct;53(4):350-9.
 73. D'Mello AM, Crocetti D, Mostofsky SH, Stoodley CJ. Cerebellar gray matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *Neuroimage Clin*. 2015 Feb 20;7:631-9.
 74. Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*. 2003 Oct;2(5):255-67.
 75. Yang CJ, Tan HP, Du YJ. The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development. *Neuroscience*. 2014 May 16;267:1-10.
 76. Anderson BM, Schnetz-Boutaud NC, Bartlett J, Wotawa AM, Wright HH, Abramson RK, Cuccaro ML, Gilbert JR, Pericak-Vance MA, Haines JL. Examination of association of genes in the serotonin system to autism. *Neurogenetics*. 2009 Jul;10(3):209-16.
 77. Cook EH Jr, Charak DA, Arida J, Spohn JA, Roizen NJ, Leventhal BL. Depressive and obsessive-compulsive symptoms in hyperserotonemic parents of children with autistic disorder. *Psychiatry Res*. 1994 Apr;52(1):25-33.
 78. Tordjman S, Anderson GM, Cohen D, Kermarrec S, Carlier M, Touitou Y, et al. Presence of autism, hyperserotonemia, and severe expressive language impairment in Williams-Beuren syndrome. *Mol Autism*. 2013 Aug 23;
 79. Chugani DC. Neuroimaging and neurochemistry of autism. *Pediatr Clin North Am*.

2012 Feb;59(1):63-73.

80. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008 Oct 1;64(7):577-82.
81. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci*. 2005 Jan;36(1):15-20.
82. Shubrata KS, Sinha S, Seshadri SP, Girimaji S, Subbakrishna DK, Srinath S. Childhood autism spectrum disorders with and without epilepsy: clinical implications. *J Child Neurol*. 2015 Mar;30(4):476-82.
83. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2010 Oct;32(9):783-9.
84. Pavone P, Incorpora G, Fiumara A, Parano E, Trifiletti RR, Ruggieri M. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. *Neuropediatrics*. 2004 Aug;35(4):207-10.
85. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Apr;54(4):306-12.
86. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol Sci*. 2017 Aug;38(8):1353-1361.
87. Ghacibeh GA, Fields C. Interictal epileptiform activity and autism. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:158-62.
88. Akshoomoff N, Farid N, Courchesne E, Haas R. Abnormalities on the neurological examination and EEG in young children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2007 May;37(5):887-93.
89. Mulligan CK, Trauner DA. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Feb;44(2):452-8.
90. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun*. 2012 Mar;26(3):383-92.

91. McFadden K, Minshew NJ. Evidence for dysregulation of axonal growth and guidance in the etiology of ASD. *Front Hum Neurosci*. 2013 Oct 22;7:671.
92. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Geier MR. Evidence of neurodegeneration in autism spectrum disorder. *Transl Neurodegener*. 2013 Aug 8;2(1):17.
93. Bulakbaşı N, Fidan D. Temel ve İleri Difüzyon Ağırlıklı MRG Teknikleri. 2020.
94. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Jun;4(6):469-80.
95. Travers BG, Adluru N, Ennis C, Tromp do PM, Destiche D, Doran S, et al. Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. *Autism Res*. 2012 Oct;5(5):289-313.
96. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, et al. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage*. 2007 Aug 1;37(1):40-7.
97. Sahyoun CP, Belliveau JW, Mody M. White matter integrity and pictorial reasoning in high-functioning children with autism. *Brain Cogn*. 2010 Aug;73(3):180-8.
98. Mueller S, Keeser D, Samson AC, Kirsch V, Blautzik J, Grothe M, et al. Convergent Findings of Altered Functional and Structural Brain Connectivity in Individuals with High Functioning Autism: A Multimodal MRI Study. *PLoS One*. 2013 Jun 18;8(6):e67329.
99. Jou RJ, Jackowski AP, Papademetris X, Rajeevan N, Staib LH, Volkmar FR. Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorders: preliminary evidence of abnormal neural connectivity. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011 Feb;45(2):153-62.
100. Shukla DK, Keehn B, Lincoln AJ, Müller RA. White matter compromise of callosal and subcortical fiber tracts in children with autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Dec;49(12):1269-78, 1278.e1-2.
101. Jeong JW, Kumar AK, Sundaram SK, Chugani HT, Chugani DC. Sharp curvature of frontal lobe white matter pathways in children with autism spectrum disorders: tract-based morphometry analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Oct;32(9):1600-6.

102. Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Oct;32(9):1607-13.
103. Shukla DK, Keehn B, Müller RA. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Mar;52(3):286-95.
104. Lazar M, Miles LM, Babb JS, Donaldson JB. Axonal deficits in young adults with High Functioning Autism and their impact on processing speed. *Neuroimage Clin*. 2014 Feb 7;4:417-25.
105. Barazany D, Basser PJ, Assaf Y. In vivo measurement of axon diameter distribution in the corpus callosum of rat brain. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1210-20.
106. De Santis S, Assaf Y, Jones DK. Using the biophysical CHARMED model to elucidate the underpinnings of contrast in diffusional kurtosis analysis of diffusion-weighted MRI. *MAGMA*. 2012 Aug;25(4):267-76.
107. Fieremans E, Jensen JH, Helper JA, Kim S, Grossman RI, Inglese M, Novikov DS. Diffusion distinguishes between axonal loss and demyelination in brain white matter. The 20th Annual Meeting International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Melbourne, .
108. Fieremans E, Benitez A, Jensen JH, Falangola MF, Tabesh A, Deardorff RL, Spampinato MV, Babb JS, Novikov DS, Ferris SH, Helpern JA. Novel white matter tract integrity metrics sensitive to Alzheimer disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Nov-Dec. 34(11):2105–12.
109. Karahanoğlu FI, Baran B, Nguyen QTH, Meskaldji DE, Yendiki A, Vangel M, Santangelo SL, Manoach DS. Diffusion-weighted imaging evidence of altered white matter development from late childhood to early adulthood in Autism Spectrum Disorder. *Neuroimage Clin*.
110. Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, Wu G, Ledeen RW. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *J Neurochem*. 2001 Aug;78(4):736-45.

111. Hardan AY, Fung LK, Frazier T, Berquist SW, Minshew NJ, Keshavan MS, Stanley JA. A proton spectroscopy study of white matter in children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Apr 3;66:48-53.
112. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, Morgan J. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 2007 Oct 25;56(2):399-413.
113. Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R, Iversen P, Bauman M, Perry E. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1483-95.
114. Bauman ML, Kemper TL: Neuroanatomic observations of the brain in autism. In *The neurobiology of autism*. Edited by Bauman ML, Kemper TL. Baltimore: Johns Hopkins UP; 1994.
115. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P. A clinicopathological study of autism. *Brain*. 1998 May;121(Pt 5):889-905.
116. Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain*. 2004 Dec;127(Pt 12):2572-83.
117. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005 Jan;57(1):67-81.
118. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, Duong T, Robinson H, Guthrie D, Ritvo A: Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research reports. *Am J Psychiat*. 1986;143:862–866.
119. Casanova MF: The neuropathology of autism. *Brain Pathol*. 2007; 417:422–433.
120. Schumann CM, Amaral DG. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci*. 2006 Jul 19;26(29):7674-9.
121. van Kooten IA, Palmen SJ, von Cappeln P, Steinbusch HW, Korr H, Heinsen H, Hof PR, van Engeland H, Schmitz C. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain*. 2008 Apr;131(Pt 4):987-99.
122. Camacho J, Combs Z, Schumman C, Amaral D, Martinez-Cerdeno V: Postmortem

- analysis of cell density in autistic temporal cortex. Soc Neurosci Annu Meet. 2013.
123. Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev*. 2008 Dec;18(4):305-19.
 124. Ozonoff S, Williams BJ, Landa R. Parental report of the early development of children with regressive autism: the delays-plus-regression phenotype. *Autism*. 2005 Dec;9(5):461-86.
 125. Kern JK, Van Miller S, Evans PA, Trivedi MH. Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord*. 2002 Jun;32(3):153-60.
 126. Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, Modahl C, Flodman P, Spence MA. Language and other regression: assessment and timing. *J Autism Dev Disord*. 2003 Dec;33(6):607-16.
 127. Malhi P, Singhi P. Regression in children with autism spectrum disorders. *Indian J Pediatr*. 2012 Oct;79(10):1333-7.
 128. Ji L, Chauhan V, Flory MJ, Chauhan A. Brain region-specific decrease in the activity and expression of protein kinase A in the frontal cortex of regressive autism. *PLoS One*. 2011;6(8):e23751.
 129. Hansen RL, Ozonoff S, Krakowiak P, Angkustsiri K, Jones C, Deprey LJ, Le DN, Croen LA, Hertz-Picciotto I. Regression in autism: prevalence and associated factors in the CHARGE Study. *Ambul Pediatr*. 2008 Jan-Feb;8(1):25-31.
 130. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug;62(8):889-95.
 131. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, Rogers SJ, Rozga A, Sangha S, Sigman M, Steinfeld MB, Young GS. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Mar;49(3):256-66.
 132. World Health Organization: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on Thiomersal. *Weekly Epidemiological Record* on 7 January 2005; 2013. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/Dec_2004/en/index.html.

133. Carson MJ, Bilousova TV, Puntambekar SS, Melchior B, Doose JM, Ethell IM. A rose by any other name? The potential consequences of microglial heterogeneity during CNS health and disease. *Neurotherapeutics*. 2007 Oct;4(4):571-9.
134. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010 Nov 5;330(6005):841-5.
135. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, Allman JM. Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Dec;42(12):2569-84.
136. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan.
137. Xing B, Bachstetter AD, Van Eldik LJ. Microglial p38 α MAPK is critical for LPS-induced neuron degeneration, through a mechanism involving TNF α . *Mol Neurodegener*. 2011 Dec 20;6:84.
138. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, Ji L, Brown T, Malik M. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*. 2009 Feb 15;207(1-2):111-6.
139. 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 Jun;36(6):361-5.
140. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med*. 2004 Jul;10 Suppl:S18-25.
141. Lopez-Hurtado E, Prieto JJ: A microscopic study of language-related cortex in autism. *Am J Biochem Biotechnol*. 2008;4:130–145.
142. Evans TA, Siedlak SL, et al.. The autistic phenotype exhibits a remarkably localized modification of brain protein by products of free radical-induced lipid oxidation. *Am J Biochem Biotechnol*. 2008;4:61–72.

143. Sajdel-Sulkowska EM, Lipinski B, Windom H, Audhya T, McGinnis W: Oxidative stress in autism: elevated cerebellar 3-nitrotyrosine levels. *Am J Biochem Biotechnol.* 2008; 4: 73–84.
144. Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, Koibuchi N. Increase in cerebellar neurotrophin-3 and oxidative stress markers in autism. *Cerebellum.* 2009 Sep;8(3):366-72.
145. Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, McGinnis W, Koibuchi N. Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD). *Cerebellum.* 2011 Mar;10(1):43-8.
146. Chauhan A, Audhya T, Chauhan V. Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism. *Neurochem Res.* 2012 Aug;37(8):1681-9.
147. Chauhan A, Gu F, Essa MM, Wegiel J, Kaur K, Brown WT, Chauhan V. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. *J Neurochem.* 2011 Apr;117(2):209-20.
148. Sheng Z, Oka S, Tsuchimoto D, Abolhassani N, Nomaru H, Sakumi K, Yamada H, Nakabeppu Y. 8-Oxoguanine causes neurodegeneration during MUTYH-mediated DNA base excision repair. *J Clin Invest.* 2012 Dec;122(12):4344-61.
149. Rose S, Melnyk S, Pavliv O, Bai S, Nick TG, Frye RE, James SJ. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl Psychiatry.* 2012 Jul 10;2(7):e134.
150. Shen L, Liu X, Zhang H, Lin J, Feng C, Iqbal J. Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:41-54.
151. Murphy CM, Wilson CE, Robertson DM, Ecker C, Daly EM, Hammond N, Galanopoulos A, Dud I, Murphy DG, McAlonan GM. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Jul 7;12:1669-86.
152. Oztan O, Jackson LP, Libove RA, Sumiyoshi RD, Phillips JM, Garner JP, Hardan AY, Parker KJ. Biomarker discovery for disease status and symptom severity in children with autism. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Mar;89:39-45.
153. Anderson GM. Autism biomarkers: challenges, pitfalls and possibilities. *J Autism Dev Disord.* 2015 Apr;45(4):1103-13.

154. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2008 Jan;37(1):8-38.
155. Dawson G, Zanolli K. Early intervention and brain plasticity in autism. *Novartis Found Symp.* 2003;251:266-74; discussion 274-80, 281-97.
156. El-Ansary A, Hassan WM, Daghestani M, Al-Ayadhi L, Ben Bacha A. Preliminary evaluation of a novel nine-biomarker profile for the prediction of autism spectrum disorder. *PLoS One.* 2020 Jan 16;15(1):e0227626.
157. Ruggeri B, Sarkans U, Schumann G, Persico AM. Biomarkers in autism spectrum disorder: the old and the new. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Mar;231(6):1201-16.
158. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003 Apr;160(4):636-45.
159. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol.* 2006;2:267-90.
160. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Oct;7(10):818-27.
161. Biomarkers Definitions Working Group.. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95.
162. Vorstman JA, Spooren W, Persico AM, Collier DA, Aigner S, Jagasia R, Glennon JC, Buitelaar JK. Using genetic findings in autism for the development of new pharmaceutical compounds. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Mar;231(6):1063-78.
163. Frye RE, Vassall S, Kaur G, Lewis C, Karim M, Rossignol D. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2019 Dec;7(23):792.
164. Persico AM, Sacco, R. Endophenotypes in autism spectrum disorders. 2014.
165. He WC, Zhang XJ, Zhang YQ, Zhang WJ. Elevated serum neurofilament light chain in children autism spectrum disorder: A case control study. *Neurotoxicology.* 2020 Sep;80:87-92.
166. Kadak MT, Cetin I, Tarakçıoğlu MC, Özer ÖF, Kaçar S, Çimen B. Low Serum Level α -Synuclein and Tau Protein in Autism Spectrum Disorder Compared to Controls.

- Neuropediatrics. 2015 Dec;46(6):410-5.
167. Ayaydin H, Kirmit A, Çelik H, Akaltun İ, Koyuncu İ, Bilgen Ulgar Ş. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020 Ma.
 168. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nature reviews neuroscience*. 2016;17(1); 22-35.
 169. Lin YS, Lee WJ, Wang SJ, Fuh JL. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease. *Sci Rep*. 2018 Nov 26;8(1):17368.
 170. Gaiottino J, Norgren N, Dobson R, Topping J, Nissim A, Malaspina A, et al. Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e75091.
 171. Sjögren M, Blomberg M, Jonsson M, Wahlund LO, Edman A, Lind K, et al. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a marker of white matter changes. *J Neurosci Res*. 2001 Nov 1;66(3):510-6.
 172. Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions - cross-sectional results from the LADIS study. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):377-82.
 173. Rübsamen N, Maceski A, Leppert D, Benkert P, Kuhle J, Wiendl H, et al. Serum neurofilament light and tau as prognostic markers for all-cause mortality in the elderly general population-an analysis from the MEMO study. *BMC Med*. 2021 Feb 15;19(1):38.
 174. Bitsch A, Horn C, Kemmling Y, Seipelt M, Hellenbrand U, Stiefel M, et al. Serum tau protein level as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2002;47(1):45-51.
 175. Li D, Mielke MM. An Update on Blood-Based Markers of Alzheimer's Disease Using the SiMoA Platform. *Neurol Ther*. 2019 Dec;8(Suppl 2):73-82.
 176. Thebault S, Booth RA, Freedman MS. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines*. 2020 Nov 21;8(11):523.

177. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci.* 2005 Jun 15;233(1-2):183-98.
178. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science.* 1998 Jan 23;279(5350):514-9.
179. Yuan A, Rao MV, Sasaki T, Chen Y, Kumar A, Veeranna, et al. Alpha-internexin is structurally and functionally associated with the neurofilament triplet proteins in the mature CNS. *J Neurosci.* 2006 Sep 27;26(39):10006-19.
180. Yuan A, Sasaki T, Kumar A, Peterhoff CM, Rao MV, Liem RK, Julien JP, Nixon RA. Peripherin is a subunit of peripheral nerve neurofilaments: implications for differential vulnerability of CNS and peripheral nervous system axons. *J Neurosci.* 2012 Jun 20;32(2).
181. Ishikawa H, Bischoff R, Holtzer H. Mitosis and intermediate-sized filaments in developing skeletal muscle. *J Cell Biol.* 1968 Sep;38(3):538-55.
182. Dyson HJ, Wright PE. Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005 Mar;6(3):197-208.
183. Herrmann H, Aepli U. Intermediate Filaments: Structure and Assembly. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Nov 1;8(11):a018242.
184. Nixon RA, Sihag RK. Neurofilament phosphorylation: a new look at regulation and function. *Trends Neurosci.* 1991 Nov;14(11):501-6.
185. Fliegner KH, Liem RK. Cellular and molecular biology of neuronal intermediate filaments. *Int Rev Cytol.* 1991;131:109-67.
186. Bragina L, Conti F. Expression of Neurofilament Subunits at Neocortical Glutamatergic and GABAergic Synapses. *Front Neuroanat.* 2018 Sep 11;12:74.
187. Hashimoto R, Nakamura Y, Komai S, Kashiwagi Y, Tamura K, Goto T, et al. Site-specific phosphorylation of neurofilament-L is mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the apical dendrites during long-term potentiation. *J Neurochem.* 2000.
188. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, Page AM, Nicoll JA, Perry VH, Weller RO. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement

membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunolog.

189. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien JP, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):1975-1998.
190. Thebault S, R Tessier D, Lee H, Bowman M, Bar-Or A, Arnold DL, L Atkins H, Tabard-Cossa V, Freedman MS. High serum neurofilament light chain normalizes after hematopoietic stem cell transplantation for MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Aug 8;6(5).
191. Alagaratnam J, von Widekind S, De Francesco D, Underwood J, Edison P, Winston A, et al. Correlation between CSF and blood neurofilament light chain protein: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Neurol Open*. 2021 Jun 16;3(1):e000143.
192. Vågberg M, Norgren N, Dring A, Lindqvist T, Birgander R, Zetterberg H, Svenningsson A. Levels and Age Dependency of Neurofilament Light and Glial Fibrillary Acidic Protein in Healthy Individuals and Their Relation to the Brain Parenchymal Fraction. *PLoS O*.
193. Sun B, Dalvi P, Abadjian L, Tang N, Pulliam L. Blood neuron-derived exosomes as biomarkers of cognitive impairment in HIV. *AIDS*. 2017 Sep 10;31(14):F9-F17.
194. Malmeström C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1720-5.
195. Kuhle J, Barro C, Disanto G, Mathias A, Soneson C, Bonnier G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(12):1550-15.
196. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017 Nov 28;89(22):2230-2237.
197. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Plasma Neurofilament Light With

- Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2017 May 1;74(5):557-566.
198. Weston PSJ, Poole T, Ryan NS, Nair A, Liang Y, Macpherson K, et al. Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease: A marker of early neurodegeneration. *Neurology.* 2017 Nov 21;89(21):2167-2175.
 199. Jin M, Cao L, Dai YP. Role of Neurofilament Light Chain as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Correlative Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019 Sep 13;11:254.
 200. Forgrave LM, Ma M, Best JR, DeMarco ML. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* .
 201. Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2019 Feb;25(2):277-283.
 202. Constantinescu R, Rosengren L, Eriksson B, Blennow K, Axelsson M. Cerebrospinal fluid neurofilament light and tau protein as mortality biomarkers in parkinsonism. *Acta Neurol Scand.* 2019 Aug;140(2):147-156.
 203. Rohrer JD, Woollacott IO, Dick KM, Brotherhood E, Gordon E, Fellows A, et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2016 Sep 27;87(13):1329-36.
 204. Alcolea D, Vilaplana E, Suárez-Calvet M, Illán-Gala I, Blesa R, Clarimón J, et al. CSF sAPP β , YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2017 Jul 11;89(2):178-188.
 205. Xu Z, Henderson RD, David M, McCombe PA. Neurofilaments as Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Oct 12;11(10):e0164625.
 206. Feneberg E, Oeckl P, Steinacker P, Verde F, Barro C, Van Damme P, et al. Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2018 Jan 2;90(1):e22-e30.

207. Rojas JC, Karydas A, Bang J, Tsai RM, Blennow K, Liman V. et al. Plasma neurofilament light chain predicts progression in progressive supranuclear palsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Feb 1;3(3):216-25.
208. Shahim P, Gren M, Liman V, Andreasson U, Norgren N, Tegner Y, et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2016 Nov 7;6:36791.
209. Thompson AGB, Luk C, Heslegrave AJ, Zetterberg H, Mead SH, Collinge J, Jackson GS. Neurofilament light chain and tau concentrations are markedly increased in the serum of patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, and tau correlates with rate of di.
210. Constantinescu R, Romer M, Oakes D, Rosengren L, Kieburtz K. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Mar;15(3):245-8.
211. Niemelä V, Landtblom AM, Blennow K, Sundblom J. Tau or neurofilament light- Which is the more suitable biomarker for Huntington's disease? *PLoS One.* 2017 Feb 27;12(2):e0172762.
212. Soylu-Kucharz R, Sandelius Å, Sjögren M, Blennow K, Wild EJ, Zetterberg H, Björkqvist M. Neurofilament light protein in CSF and blood is associated with neurodegeneration and disease severity in Huntington's disease R6/2 mice. *Sci Rep.* 2017 Oct 26;7(1):14.
213. Okan G, Baki AM, Yorulmaz E, Doğru-Abbasoğlu S, Vural P. A preliminary study about neurofilament light chain and tau protein levels in psoriasis: Correlation with disease severity. *J Clin Lab Anal.* 2021 Jan;35(1):e23564.
214. Yilmaz A, Blennow K, Hagberg L, Nilsson S, Price RW, Schouten J, et al. Neurofilament light chain protein as a marker of neuronal injury: review of its use in HIV-1 infection and reference values for HIV-negative controls. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 Aug;1.
215. Nitz E, Smitka M, Schallner J, Akgün K, Ziemssen T, von der Hagen M, Tüngler V. Serum neurofilament light chain in pediatric spinal muscular atrophy patients and healthy children. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Oct;8(10):2013-2024.

216. Reinert MC, Benkert P, Wuerfel J, Michalak Z, Ruberte E, Barro C, et al. Serum neurofilament light chain is a useful biomarker in pediatric multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 13;7(4):e749.
217. Evers KS, Hügli M, Fouzas S, Kasser S, Pohl C, Stoecklin B, et al. Serum Neurofilament Levels in Children With Febrile Seizures and in Controls. *Front Neurosci*. 2020 Sep 29;14:579958.
218. Wang H, Davison MD, Kramer ML, Qiu W, Gladysheva T, Chiang RMS, et al. Evaluation of Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Neurodegeneration in X-Linked Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *Cells*. 2022 Mar 7;11(5):913.
219. Jin J, Cui Y, Hong Y, Zhou D, He N, Mao Z, Mao S. Reference values for plasma neurofilament light chain in healthy Chinese children. *Clin Chem Lab Med*. 2021 Aug 27;60(1):e10-e12.
220. Balu DT, Li Y, Puhl MD, Benneyworth MA, Basu AC, Takagi S, et al. Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun 25;110(26):E2400-9.
221. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006 Jul-Aug;26(4-6):365-84.
222. Yuan A, Nixon RA. Specialized roles of neurofilament proteins in synapses: Relevance to neuropsychiatric disorders. *Brain Res Bull*. 2016 Sep;126(Pt 3):334-346.
223. Kristiansen LV, Beneyto M, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Changes in NMDA receptor subunits and interacting PSD proteins in dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex indicate abnormal regional expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2.
224. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):34-48.
225. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):405-11.
226. Cousins DA, Grunze H. Interpreting magnetic resonance imaging findings in bipolar

- disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2012 Mar;18(3):201-7.
227. Isgren A, Sellgren C, Ekman CJ, Holmén-Larsson J, Blennow K, Zetterberg H, et al. Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes. *Brain Behav Immun.* 2017 Oct;65:195-201.
 228. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AG, Zetterberg H, et al. Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid of bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Sep;39(10):2349-56.
 229. Csabai D, Wiborg O, Czéh B. Reduced Synapse and Axon Numbers in the Prefrontal Cortex of Rats Subjected to a Chronic Stress Model for Depression. *Front Cell Neurosci.* 2018 Jan 30;12:24.
 230. Duarte-Silva E, Macedo D, Maes M, Peixoto CA. Novel insights into the mechanisms underlying depression-associated experimental autoimmune encephalomyelitis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019 Jul 13;93:1-10.
 231. Williams MR, Sharma P, Macdonald C, Pearce RKB, Hirsch SR, Maier M. Axonal myelin decrease in the splenium in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Jun;269(4):387-395.
 232. Chen MH, Liu YL, Kuo HW, Tsai SJ, Hsu JW, Huang KL, et al. Neurofilament Light Chain Is a Novel Biomarker for Major Depression and Related Executive Dysfunction. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022 Feb 11;25(2):99-105.
 233. Abou-Donia, M. B., Suliman, H. B., Siniscalco, D., Antonucci, N., ElKafrawy, P., & Brahmajothi, M. V. (2019). De novo blood biomarkers in autism: autoantibodies against neuronal and glial proteins. *Behavioral Sciences*, 9(5), 47.
 234. Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jul;2(7):a006247.
 235. Müller R, Heinrich M, Heck S, Blohm D, Richter-Landsberg C. Expression of microtubule-associated proteins MAP2 and tau in cultured rat brain oligodendrocytes. *Cell Tissue Res.* 1997 May;288(2):239-49.
 236. Papasozomenos SC, Binder LI. Phosphorylation determines two distinct species of Tau in the central nervous system. *Cell Motil Cytoskeleton.* 1987;8(3):210-26.

237. Morris M, Maeda S, Vossel K, Mucke L. The many faces of tau. *Neuron*. 2011 May 12;70(3):410-26.
238. Li XC, Hu Y, Wang ZH, Luo Y, Zhang Y, Liu XP, et al. Human wild-type full-length tau accumulation disrupts mitochondrial dynamics and the functions via increasing mitofusins. *Sci Rep*. 2016 Apr 21;6:24756.
239. Tashiro K, Hasegawa M, Ihara Y, Iwatsubo T. Somatodendritic localization of phosphorylated tau in neonatal and adult rat cerebral cortex. *Neuroreport*. 1997 Aug 18;8(12):2797-801.
240. Sotiropoulos I, Galas MC, Silva JM, Skoulakis E, Wegmann S, Maina MB, et al. Atypical, non-standard functions of the microtubule associated Tau protein. *Acta Neuropathol Commun*. 2017 Nov 29;5(1):91.
241. Brandt R, Trushina NI, Bakota L. Much More Than a Cytoskeletal Protein: Physiological and Pathological Functions of the Non-microtubule Binding Region of Tau. *Front Neurol*. 2020 Oct 19;11:590059.
242. Papin S, Paganetti P. Emerging Evidences for an Implication of the Neurodegeneration-Associated Protein TAU in Cancer. *Brain Sci*. 2020 Nov 16;10(11):862.
243. Dixit R, Ross JL, Goldman YE, Holzbaur EL. Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science*. 2008 Feb 22;319(5866):1086-9.
244. Sultan A, Nessler F, Violet M, Bégard S, Loyens A, Talahari S, et al. Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. *J Biol Chem*. 2011 Feb 11;286(6):4566-75.
245. Marciniak E, Leboucher A, Caron E, Ahmed T, Tailleux A, Dumont J, et al. Tau deletion promotes brain insulin resistance. *J Exp Med*. 2017 Aug 7;214(8):2257-2269.
246. Cruz A, Verma M, Wolozin B. The Pathophysiology of Tau and Stress Granules in Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1184:359-372.
247. Szabo L, Eckert A, Grimm A. Insights into Disease-Associated Tau Impact on Mitochondria. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 1;21(17):6344.
248. Koren SA, Galvis-Escobar S, Abisambra JF. Tau-mediated dysregulation of RNA: Evidence for a common molecular mechanism of toxicity in frontotemporal dementia

- and other tauopathies. *Neurobiol Dis.* 2020 Jul;141:104939.
249. Neve RL, Harris P, Kosik KS, Kurnit DM, Donlon TA. Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain Res.* 1986 Dec;387(3):271-80.
 250. Andreadis A, Broderick JA, Kosik KS. Relative exon affinities and suboptimal splice site signals lead to non-equivalence of two cassette exons. *Nucleic Acids Res.* 1995 Sep 11;23(17):3585-93.
 251. Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry.* 1992 Nov 3;31(43):10626-33.
 252. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron.* 1989 Oct;3(4):519-26.
 253. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J.* 1989;8(2):393-9.
 254. Himmler A, Drechsel D, Kirschner MW, Martin DW Jr. Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. *Mol Cell Biol.* 1989 Apr;9(4):1381-8.
 255. Kosik KS, Kowall NW, McKee A. Along the way to a neurofibrillary tangle: a look at the structure of tau. *Ann Med.* 1989;21(2):109-12.
 256. Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 2011 Mar;58(4):458-71.
 257. Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2017 May;133(5):665-704.
 258. Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol Med.* 2009 Mar;15(3):112-9.
 259. Biernat J, Mandelkow EM. The development of cell processes induced by tau protein

- requires phosphorylation of serine 262 and 356 in the repeat domain and is inhibited by phosphorylation in the proline-rich domains. *Mol Biol Cell*. 1999 Mar;10(3):727-40.
260. Biernat J, Wu YZ, Timm T, Zheng-Fischhöfer Q, Mandelkow E, Meijer L, Mandelkow EM. Protein kinase MARK/PAR-1 is required for neurite outgrowth and establishment of neuronal polarity. *Mol Biol Cell*. 2002 Nov;13(11):4013-28.
 261. Spittaels K, Van den Haute C, Van Dorpe J, Geerts H, Mercken M, Bruynseels K, et al. Glycogen synthase kinase-3 β phosphorylates protein tau and rescues the axonopathy in the central nervous system of human four-repeat tau transgenic mice. *J Biol Chem*. 275(52):41340–9.
 262. Tatebayashi Y, Haque N, Tung YC, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Role of tau phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 β in the regulation of organelle transport. *J Cell Sci*. 2004 Apr 1;117(Pt 9):1653-63.
 263. Cho JH, Johnson GV. Primed phosphorylation of tau at Thr231 by glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) plays a critical role in regulating tau's ability to bind and stabilize microtubules. *J Neurochem*. 2004 Jan;88(2):349-58.
 264. Abraha A, Ghoshal N, Gamblin TC, Cryns V, Berry RW, Kuret J, Binder LI. C-terminal inhibition of tau assembly in vitro and in Alzheimer's disease. *J Cell Sci*. 2000 Nov;113 Pt 21:3737-45.
 265. Lu Q, Wood JG. Functional studies of Alzheimer's disease tau protein. *J Neurosci*. 1993 Feb;13(2):508-15.
 266. Fath T, Eidenmüller J, Brandt R. Tau-mediated cytotoxicity in a pseudohyperphosphorylation model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2002 Nov 15;22(22):9733-41.
 267. Schraen-Maschke S, Sergeant N, Dhaenens CM, Bombois S, Deramecourt V, Caillet-Boudin ML, et al. Tau as a biomarker of neurodegenerative diseases. *Biomark Med*. 2008 Aug;2(4):363-84.
 268. Gao YL, Wang N, Sun FR, Cao XP, Zhang W, Yu JT. Tau in neurodegenerative disease. *Ann Transl Med*. 2018 May;6(10):175.
 269. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004 Apr;1(2):213-25.

270. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar;6(3):131-44.
271. Paulus W, Selim M. Corticonigral degeneration with neuronal achromasia and basal neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*. 1990;81(1):89-94.
272. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, Brewer RP, Mirra SS. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):959-69.
273. Flament S, Delacourte A, Mann DM. Phosphorylation of Tau proteins: a major event during the process of neurofibrillary degeneration. A comparative study between Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Res*. 1990 May 14;516(1):15-9.
274. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol*. 1998 Apr;8(2):387-402.
275. Hauw JJ, Verny M, Delaère P, Cervera P, He Y, Duyckaerts C. Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging. *Neurosci Lett*. 1990 Nov 13;119(2):182-6.
276. Hof PR, Bouras C, Perl DP, Morrison JH. Quantitative neuropathologic analysis of Pick's disease cases: cortical distribution of Pick bodies and coexistence with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 1994;87(2):115-24.
277. Kiuchi A, Otsuka N, Namba Y, Nakano I, Tomonaga M. Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy. *Acta Neuropathol*. 1991;82(1):1-5.
278. McQuaid S, Allen IV, McMahon J, Kirk J. Association of measles virus with neurofibrillary tangles in subacute sclerosing panencephalitis: a combined in situ hybridization and immunocytochemical investigation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1994 Apr;20(2):103.
279. Love S, Bridges LR, Case CP. Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Brain*. 1995 Feb;118 (Pt 1):119-29.
280. Shaw GJ, Jauch EC, Zemlan FP. Serum cleaved tau protein levels and clinical outcome in adult patients with closed head injury. *Ann Emerg Med*. 2002 Mar;39(3):254-7.

281. Ni P, Qiao Y, Tong W, Zhao C, Zheng P. Associations between serum tau, neurological outcome, and cognition following traumatic brain injury. *Neurol India*. 2020 Mar-Apr;68(2):462-467.
282. Ost M, Nylén K, Csajbok L, Ohrfelt AO, Tullberg M, Wikkelsö C, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1600-4.
283. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov;18(11):787-93.
284. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):729-39.
285. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008.
286. Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*. 2013 Oct 22;251:90-107.
287. Hagihara H, Ohira K, Takao K, Miyakawa T. Transcriptomic evidence for immaturity of the prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Mol Brain*. 2014 May 29;7:41.
288. Hagihara H, Takao K, Walton NM, Matsumoto M, Miyakawa T. Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. *Neural Plast*. 2013;2013:318596.
289. Muraki K, Tanigaki K. Neuronal migration abnormalities and its possible implications for schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015 Mar 10;9:74.
290. Torkamani A, Dean B, Schork NJ, Thomas EA. Coexpression network analysis of neural tissue reveals perturbations in developmental processes in schizophrenia. *Genome Res*. 2010 Apr;20(4):403-12.
291. Demirel ÖF, Cetin I, Turan Ş, Yıldız N, Sağlam T, Duran A. Total Tau and Phosphorylated Tau Protein Serum Levels in Patients with Schizophrenia Compared with Controls. *Psychiatr Q*. 2017 Dec;88(4):921-928.

292. Frisoni GB, Prestia A, Geroldi C, Adorni A, Ghidoni R, Amicucci G, et al. Alzheimer's CSF markers in older schizophrenia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Jun;26(6):640-8.
293. Schönknecht P, Hempel A, Hunt A, Seidl U, Volkmann M, Pantel J, Schröder J. Cerebrospinal fluid tau protein levels in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 Apr;253(2):100-2.
294. Andreou D, Jørgensen KN, Nerland S, Smelror RE, Wedervang-Resell K, Johannessen CH, et al. Lower plasma total tau in adolescent psychosis: Involvement of the orbitofrontal cortex. *J Psychiatr Res*. 2021 Dec;144:255-261.
295. Saraçoğlu H, Kılıç E, Demirci E. The study of Tau and phospho Tau protein levels in attention deficit and hyperactivity disorder. *Turk J Med Sci*. 2021 Aug 30;51(4):2107-2111.
296. Babulal GM, Roe CM, Stout SH, Rajasekar G, Wisch JK, Benzinger TLS, et al. Depression is Associated with Tau and Not Amyloid Positron Emission Tomography in Cognitively Normal Adults. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(4):1045-1055.
297. Barón-Mendoza I, García O, Calvo-Ochoa E, Rebollar-García JO, Garzón-Cortés D, Haro R, González-Arenas A. Alterations in neuronal cytoskeletal and astrocytic proteins content in the brain of the autistic-like mouse strain C58/J. *Neurosci Lett*. 2018 Aug 24.
298. Sahin M, Sur M. Genes, circuits, and precision therapies for autism and related neurodevelopmental disorders. *Science*. 2015 Nov 20;350(6263):10.1126/science.aab3897 aab3897.
299. Winden KD, Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M. Abnormal mTOR Activation in Autism. *Annu Rev Neurosci*. 2018 Jul 8;41:1-23.
300. Tai C, Chang CW, Yu GQ, Lopez I, Yu X, Wang X, Guo W, Mucke L. Tau Reduction Prevents Key Features of Autism in Mouse Models. *Neuron*. 2020 May 6;106(3):421-437.
301. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA DM. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and

- schizophrenia for school-age children, present episode version. Arch Gen Psychiatry. 1985;42(7):696–702.
302. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D RN. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(7):980–8.
 303. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM 5 Kasım 2016 Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği. Turk Psikiyatri Derg. 2019;30(1):42–50.
 304. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J Autism Dev Disord. 1980 Mar;10(1):91-103.
 305. İncekaş Gassaloğlu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması [Validity and Reliability Analysis of Turkish Version of Childhood Autism Rating Scale]. Turk Psikiyatri Derg. 20.
 306. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Kökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi. 1996; 4(2): 116-121.
 307. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. Am J Ment Defic. 1985 Mar;89(5):485-91.
 308. Sucuoğlu NB. Sorun davranışlar kontrol listesi Türkçe formunun psikometrik özelliklerinin incelenmesi. Türk Psikoloji Dergisi. 2003; 18(52): 77-91.
 309. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. J Child Psychol Psychiatry. 1997 Jul;38(5):581-6.
 310. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler ve Güçlükler Anketi'nin (GGA) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. Turkish Journal of

- Child and Adolescent Mental Health. 2008; 15: 65-74.
311. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:235-58.
 312. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2-2):486-92.
 313. Antshel KM, Zhang-James Y, Wagner KE, Ledesma A, Faraone SV. An update on the comorbidity of ADHD and ASD: A focus on clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(3):279-93.
 314. Kouchaki E, Dashti F, Mirazimi SMA, Alirezaei Z, Jafari SH, Hamblin MR, Mirzaei H. Neurofilament light chain as a biomarker for diagnosis of multiple sclerosis. *EXCLI J*. 2021 Aug 16;20:1308-1325.
 315. Bomont P. Degradation of the intermediate filament family by gigaxonin. *Methods Enzymol*. 2016;569: 215-31.
 316. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien JP, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain*. 2020;143:1975-98.
 317. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, Page AM, Nicoll JA, Perry VH, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries:significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Ne*.
 318. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum neurofilament light:a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;81:857-70.
 319. Verde, F., Steinacker, P., Weishaupt, J.H., et al., 2019. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90 (2), 157–164.
 320. Johnson, E.B., Byrne, L.M., Gregory, S., et al., 2018. Neurofilament light protein in blood predicts regional atrophy in Huntington disease. *Neurology* 90 (8), e717–e723.
 321. Kuhle J, Gaiottino J, Leppert D, Petzold A, Bestwick JP, Malaspina A, et al. Serum

- neurofilament light chain is a biomarker of human spinal cord injury severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Mar;86(3):273-9.
322. Di X, Azeez A, Li X, Haque E, Biswal BB. Disrupted focal white matter integrity in autism spectrum disorder: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Mar 2;82:242-248.
 323. Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex*. 2015 Jan;62:158-81.
 324. Aoki Y, Yoncheva YN, Chen B, Nath T, Sharp D, Lazar M, et al. Association of White Matter Structure With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2017 Nov 1;74(11):1120-1128.
 325. Hong SJ, Hyung B, Paquola C, Bernhardt BC. The Superficial White Matter in Autism and Its Role in Connectivity Anomalies and Symptom Severity. *Cereb Cortex*. 2019 Sep 13;29(10):4415-4425.
 326. Payabvash S, Palacios EM, Owen JP, Wang MB, Tavassoli T, Gerdes M, et al. White Matter Connectome Edge Density in Children with Autism Spectrum Disorders: Potential Imaging Biomarkers Using Machine-Learning Models. *Brain Connect*. 2019 Mar;9(2):209-220.
 327. Schneider R, Genç E, Ahlborn C, Gold R, Lukas C, Bellenberg B. Temporal Dynamics of Diffusion Metrics in Early Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndrome: A 2-Year Follow-Up Tract-Based Spatial Statistics Study. *Front Neurol*. 2019 Nov 5;10:1165.
 328. Darras BT, Crawford TO, Finkel RS, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:932–944.
 329. Statz A, Felgenhauer K. Development of the blood-CSF barrier. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:152–161.
 330. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci* 2003;21:79–96.
 331. Shahim P, Darin N, Andreasson U, Blennow K, Jennions E, Lundgren J, et al . Cerebrospinal fluid brain injury biomarkers in children: a multicenter study. *Pediatr Neurol*. 2013 Jul;49(1):31-39.e2.



11.3.Ek- 3:Sosyodemografik Veri Formu**SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU**

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Dosya no:

Doğum tarihi:

Cinsiyeti: K() E()

Telefon:

Birlikte yaşadığı kişiler:

Kardeş sayısı, yaşları ve cinsiyetleri:

Okula devam ediyor mu? 1-Evet 2-Hayır

Sınıfı:

Okula ne kadar süredir devam ediyor (yıl olarak) / haftada kaç saat?

Özel eğitime devam ediyor mu? 1-Evet 2-Hayır

Özel eğitime ne kadar süredir devam ediyor? (Yıl olarak)

Anne:

Sağ mı?

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok () 2-Okuryazar () 3-İlkokul () 4-Ortaokul () 5- Lise () 6-Üniversite ()

Eğitim süresi (Yıl olarak) :

Aktif çalışma durumu: 1- Çalışmıyor 2- Çalışıyor (meslek)

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık:

3- Psikiyatrik Hastalık: 1-Var 2-Yok

Varsa tanıyı belirtiniz:

Tedavi:

Fayda: var () yok () kısmi ()

BABA:

Sağ mı?

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok () 2-Okuryazar () 3-İlkokul () 4-Ortaokul () 5- Lise () 6-Üniversite ()

Eğitim süresi (Yıl olarak):

Aktif çalışma durumu: 1- Çalışmıyor 2- Çalışıyor (meslek....)

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık.....

3- Psikiyatrik Hastalık: 1-Var 2-Yok - Varsa tanıyı belirtiniz:

Tedavi: fayda: var () yok() kısmi()

Anne & baba: 1) birlikteler 2) ayrılar

Ayrılık var ise kaç yıldır ve çocuk kiminle kalıyor belirtiniz:

Aile gelir durumu: asgari ücret ve altı () asgari ücret üstü ()

Akraba Evliliği: 1- Var 2- Yok

AKRABALAR:

Bipolar bozukluk: 1-Var 2-Yok- Var ise akrabalık derecesi:

Depresyon: 1-Var 2-Yok- Var ise akrabalık derecesi:

Kaygı Bozukluğu: 1-Var 2-Yok- Var ise akrabalık derecesi:

Şizofreni: 1-Var 2-Yok- Var ise akrabalık derecesi:

GEBELİK ve DOĞUM ÖYKÜSÜ

- 1- Planlı Gebelik: Evet () Hayır ()
- 2- Gebelik sırasında alkol kullanımı: Evet () Hayır ()
- 3- Gebelik sırasında madde kullanımı: Evet () Hayır ()
- 4- Gebelik sırasında sigara kullanımı: Evet () Hayır ()
- 5- Gebelik sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz.
(Prenatal-natal-postnatal hipoksik doğum öyküsü, uzamış sarılık,...):
- 6- Gebelik sırasında ilaç kullanımı:
- 7- Gebelik Haftası (Haftasını belirtiniz): Prematüre () Zamanında () Postmatüre ()
- 8- Doğum sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz:
- 9- Doğum kilosu: 1.5000 mg'ın altında () 1.500-2.500 mg () 2.500-4.500 mg ()
4.500 ve üstü ()
- 10- Doğum sonrası problemler oldu mu? Küvöz öyküsü var mı?

ÇOCUK İLE İLGİLİ ÖZELLİKLER:

Boy:

Kilo:

Bel çevresi:

- 1- Çocuğun tanı konmuş kronik bir hastalığı var mı? (epilepsi, genetik sendrom, bilinç kaybına yol açan kafa travması vs.) 1- Var 2- Yok

Var ise ne olduğunu yazınız:

Belirttiğiniz hastalık için ilaç kullanımı varsa yazınız:

Non psikiyatrik ilaç kullanımı ve dozları (şu an):

- 2- Psikiyatrik hastalık öyküsü? 1- Var 2- Yok Var ise ne olduğunu yazınız:
- 3- Psikiyatrik ilaç kullanımı? 1-Var 2-Yok Var ise ne olduğunu yazınız:
- 4- Konuşma (şu anki kendini ifade becerisi): 1- Anlaşılabilir cümle kurabiliyor 2- Anlaşılabilir cümle kuramıyor
- 5- Özbakım becerisi: bağımlı() bağımsız()
- 6- Sosyal destek düzeyi
- 7- OSB şiddeti: desteği gerektir-birinci düzey() önemli ölçüde desteği gerektirir-ikinci düzey() çok önemli ölçüde desteği gerektirir-üçüncü düzey()
- 8- Bilinen uyku bozukluğu ? var() yok()
- 9- Konuşma bozukluğu: var() yok ()
- 10- Mentalretardasyon: var() yok () IQ puanı:.....
- 11- Katatoni : var() yok()
- 12- Regresyon öyküsü: var() yok()
- 13- Self-mutilasyon: var() yok()
- 14- Baskın el?

11.4.Ek- 4:Veli/Vasi İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ARAŞTIRMANIN ADI: “Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar, Sağlıklı Kardeşleri ve Sağlıklı Kontrollerde Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein Seviyelerinin İncelenmesi”

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce verebilmeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyun.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR? Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyal iletişim ve etkileşim alanında belirgin yetersizlik, basmakalıp ve yineleyici (stereotipik) davranışlar, sınırlı ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, OSB'nin prevalansını 100 kişide 1 olarak önermiştir. OSB nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Otizm spektrum bozukluğunun nedenleri henüz tamamen açıklanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda OSB ve benzer gelişimsel hastalıklarda bazı biyolojik ve kalıtsal faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle OSB gelişimi ile bu faktörlerin ilişkili olup olmadığının gösterilmesi hastalığın nedenlerini belirlemekte katkıda bulunmak, hastalığın gidişatını öngörebilmek ve yeni tedavi seçenekleri geliştirebilmek için oldukça önem teşkil etmektedir. Çalışmamızın amacı, polikliniğimize başvuran Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklardan kan örnekleri alarak, bu örneklerden Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Proteini incelemelerini yaparak ve çocuğunuzdaki kan düzeyleri ile otizmlili çocuğunuzun sağlıklı kardeşi ve sağlıklı gelişen diğer çocuklarıdaki kan düzeyleri arasında farklılıklar olup olmadığını, varsa bu farklılıkların hastalık gelişimi ile ilgili olup olmadığını belirlemektir.

KATILMA KOŞULLARI NELERDİR? Bu çalışmaya OSB teşhisi almış, 2-12 yaş arasındaki çocuklar katılabilecektir. Katılımcıların bilinen bir genetik, metabolik ve/veya nörolojik bir hastalığının olmaması, işitme/görme engeli olmaması, kronik bir hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olmaması, akut travmatik hadisenin olmaması ve katılımcının aktif enfeksiyon belirtilerinin olmaması, ayrıca son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsünün olmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR? Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden ve çocuğunuzdan bazı formları doldurmanız istenecektir. Öncelikle çocuğunuzun için sosyodemografik bilgi formunu doldurmanız istenecektir. Sonrasında eşlik eden hastalıkları tespit etmek için Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY/K-SADS-PL-DSM-5) uygulanacaktır. OSB şiddetini belirlemek için Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği-CARS, Güçlükler Anketi-SDQ ve Sorun Davranışlar Kontrol Listesi-ABC uygulanacaktır.

Anlamadığınız ya da okumakta zorlandığınız herhangi kısımda Araş. Gör. Dr. Fırat Öz size yardım edecektir. Bu değerlendirmelerin sonrasında klinik hemşiresi tarafından çocuğunuzdan 5-8 cc kan alınacak, özel bir tüpün içine alındıktan sonra incelemeyi yapacak laboratuvara gönderilecektir. Bu çalışma esnasında daha önceden kullandığınız ilaçlarınızı kullanmaya devam edebilirsiniz, çalışma ile ilgili size başka bir ilaç verilmeyecektir.

SORUMLULUKLARIM NELERDİR? Araştırma için yapılacak görüşmeye ve kan vermeye kendi imkanlarınızla gelmeniz istenecektir. Araştırmaya katıldığınız için rutin tedavi masraflarınız dışında bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEK? Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 1 saat kadardır. Birden fazla görüşme planlanmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARARLAR NELERDİR? Bu araştırma ile Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Proteini düzeylerinde farklılıklar olup olmadığını görerek hastalığın biyolojik ve gelişimsel nedenlerini daha iyi anlamak amaçlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NELERDİR? Bu araştırma için çocuğunuzdan (otizmlili çocuğunuz ve sağlıklı kardeşinden) kan alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında kan alınan bölgede ağrı ve morarma ile nadiren işlem sırasında bayılma olabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük kan pıhtısı oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASI SAKINCA İLAÇLAR VEYA BESİNLER NELERDİR? Eğer herhangi bir nedenle kan sulandırıcı ilaç kullanıyorsanız gerekli önlemlerin alınabilmesi için bunu kan alma işleminden önce söylemelisiniz. Kan alınıyor esnasında aç kalmanız gerekli değildir. Çalışma esnasında tarafımızdan size herhangi

bir ilaç uygulaması söz konusu olmayacağından çeşitli nedenlerle kullandığınız başka ilaçlarınız varsa bunları doktorlarınızın uygun gördüğü şekilde almaya devam ediniz.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM? Çalışma kriterlerine uymamanız veya çalışma sürecinde araştırdığımız değerlerin değişmesine neden olabilecek herhangi bir durum gelişmesi halinde çalışma dışı bırakılabilirsiniz. Bu durum çocuğunuzun tedavisini etkilemeyecektir, poliklinik hekimi takibine devam edecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ARAMAM GEREKİRSE SİZE NASIL ULAŞABİLİRİM? Araştırma hakkında bilgi almak için ya da diğer sorularınız için 05321370909'dan Araş. Gör. Dr. Fırat Öz'e ulaşabilir ya da ya da 12832'den klinik sekreteri Sema Tınmaz'a mesaj bırakabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR? Bu araştırma ile ilgili hiçbir tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR? Bu çalışmayı destekleyen kurum İstanbul Üniversitesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE ŞAHSIMA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR? Bu çalışma gönüllülük esasına dayalı olup size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR? Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları yukarıda belirtilen bilimsel amaçla kullanılacaktır. Alınan kan örnekleri, daha sonra başka biyolojik ve kalıtsal faktörleri incelemek amacı ile de kullanılabilir. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz veya araştırmadan ayrılmanız çocuğunuzun polikliniğimizdeki tedavi sürecini etkilemeyecektir.

ARAŞTIRMA ESNASINDA VERDİĞİM BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ SAĞLANABİLECEK MİDİR? Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Tıbbi bilgilerinize sadece çalışmada yer alan kişilerle araştırmanın güvenilirliğini denetleyen kurum ve kuruluşlar ulaşabilirler.

Katılımcının Velisinin/Vasisinin Beyanı

Sayın Araş. Gör. Dr. Fırat Öz tarafından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Araş. Gör. Dr. Fırat Öz'e 05321370909 no'lu telefon ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Süleymaniye Mahallesi Takvimhane Cad. No:19 adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük

çerisinde kabul ediyorum.

- “Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar, Sağlıklı Kardeşleri ve Sağlıklı Kontrollerde Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein Seviyelerinin İncelenmesi” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- “Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar, Sağlıklı Kardeşleri ve Sağlıklı Kontrollerde Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein Seviyelerinin İncelenmesi” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- “Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar, Sağlıklı Kardeşleri ve Sağlıklı Kontrollerde Nörofilament Hafif Zincir ve Tau Protein Seviyelerinin İncelenmesi” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Velisinin/Vasisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Yasal temsilcinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

11.5.Ek- 5:Güçler ve Güçlükler Anketi

GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur)

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

Çocuğunuzun Adı:

Kız / Erkek

Doğum Tarihi:

	Doğru Değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru
Diğer insanların duygularını önemser.	☐	☐	☐
Huzursuz ve aşırı hareketlidir, uzun süre kıpırdamadan duramaz.	☐	☐	☐
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri olur	☐	☐	☐
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyeceğini, oyuncaklarını, kalemini v.s.)	☐	☐	☐
Sıkça öfke nöbetleri olur yada aşırı sinirlidir.	☐	☐	☐
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.	☐	☐	☐
Genellikle söz dinler, büyüklerin isteklerini yapar.	☐	☐	☐
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.	☐	☐	☐
Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş yada kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.	☐	☐	☐
Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır yada oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	☐	☐	☐
En az bir yakın arkadaşı vardır.	☐	☐	☐
Sıkça diğer çocuklarla kavga eder yada onlarla alay eder.	☐	☐	☐
Sıkça mutsuz, kederli yada ağlamaklıdır.	☐	☐	☐
Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.	☐	☐	☐
Dikkati kolayca dağılır. Dikkatini toplamakta güçlük çeker.	☐	☐	☐
Yeni ortamlarda gergin yada huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.	☐	☐	☐
Kendinden küçüklere iyi davranır.	☐	☐	☐
Sıkça yalan söyler yada hile yapar.	☐	☐	☐
Diğer çocuklar ona takarlar yada onunla alay ederler.	☐	☐	☐
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.	☐	☐	☐
Bir şeyi yapmadan önce düşünür.	☐	☐	☐
Ev, okul yada başka yerlerden çalar.	☐	☐	☐
Büyüklerle çocuklardan daha iyi geçinir.	☐	☐	☐
Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.	☐	☐	☐
Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.	☐	☐	☐

İmza:

Tarih:

Anne / Baba / Diğer (lütfen belirtiniz):

Yardımanız için teşekkür ederiz

© Robert Goodman, 2005

11.6.Ek- 6:Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
OTİZM BİRİMİ

Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

Hastanın Adı ;
Dosya No ;

Doğum Tarihi ;
Tarih ;

Aşağıdaki soruları, çocuğunuzun son 1 aydır davranışları göz önünde bulundurarak doldurunuz.

- 0..... davranış problem oluşturmaz
1..... davranış hafif şiddette bir problem oluşturur.
2..... davranış orta derecede bir problem oluşturur.
3..... davranış şiddetli probleme yol açar.

1. Atılgandır (düşünmeden hareket eder.).	0	1	2	3
2. İtaatsizdir, kontrol etmek güçtür.	0	1	2	3
3. Sakin oturmaz.	0	1	2	3
4. Aşırı hareketli olmaya eğilimlidir.	0	1	2	3
5. Grup etkinliklerini bozar.	0	1	2	3
6. Odada sürekli olarak koşar ya da zıplar.	0	1	2	3
7. Aşırı derecede hareketlidir.	0	1	2	3
8. Diğerlerini rahatsız eder.	0	1	2	3
9. Taşkındır (uygun olmayan şekilde gürültülü, hoyrat)	0	1	2	3
10.Ders sırasında yerinde oturmaz.	0	1	2	3
11.Nesneleri bir yere vururken ayaklarını yere vurur ya da kapıları çarpar.	0	1	2	3
12.Diğer çocuklara ve yetişkinlere karşı saldırgan olur.	0	1	2	3
13.Garip, tuhaf davranışları vardır.	0	1	2	3
14.Yönergeleri kasıtlı olarak duymazlıktan gelir.	0	1	2	3
15.Huzursuz, sakın oturmaz.	0	1	2	3
16.Sınıf etkinliklerinde tepki vermez.	0	1	2	3
17.Diğerlerine çok az sosyal tepki verir.	0	1	2	3
18.Sözcükler ya da jestlerle iletişim kurmaya çalışmaz.	0	1	2	3
19.İlişki kurmak ya da ulaşmak güçtür.	0	1	2	3
20.Kendisi ile konuşulduğunda dikkatini vermez.	0	1	2	3
21.Sabit yüz ifadesi, duygusal tepkilerinde yetersizlik vardır.	0	1	2	3
22.Hiçbir şey yapmaz, oturup etrafı seyreder.	0	1	2	3
23.İşbirliği yapmaz.	0	1	2	3
24.Yönergelere dikkatini vermez.	0	1	2	3
25.Bir pozisyonda uzun zaman oturur ya da durur.	0	1	2	3
26.Yalnız kalmayı tercih eder.	0	1	2	3
27.İçe kapanıktır, yalnız etkinlikleri tercih eder.	0	1	2	3
28.Kendisini diğerlerinden uzak tutar.	0	1	2	3
29.Dalgin, boşluğa bakar.	0	1	2	3
30.Kayıtsız, tembel /miskin, hareketsizdir.	0	1	2	3
31.Kolayca dikkati başka tarafa çekilir.	0	1	2	3
32.Sevgiye/ şefkate olumsuz tepki verir.	0	1	2	3
33.Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.	0	1	2	3
34.Anlamsız, tekrarlanan vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
35.Yinelenen el, baş ve vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
36.Öne arkaya sallanır.	0	1	2	3
37.Kollarını, bacaklarını sürekli olarak sallar.	0	1	2	3
38.Yinelenen, tekrar edilen hareketleri vardır.	0	1	2	3
39.Hareket eder ya da başını öne arkaya sallar.	0	1	2	3
40.Kasıtlı olarak kendini incitir.	0	1	2	3

41. Kendine fiziksel zarar verir.	0	1	2	3
42. Kendisine zarar verir.	0	1	2	3
43. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	0	1	2	3
44. Tekrarlanan konuşmaları vardır.	0	1	2	3
45. Duygu durumu çabuk değişir.	0	1	2	3
46. Diğerlerinden ayrı olmayı ister.	0	1	2	3

1. Aşırı hareketlilik (1-15) ;
2. Atalet (16-33) ;
3. Yinelenen davranışlar (34-39) ;
4. Zarar veren davranışlar (40-42) ;
5. Diğer davranışlar (43-46) ;

TOPLAM PUAN ;



11.7.Ek-7:Çocukluk Otizmi Puanlama Ölçeği

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

1-İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı yok. Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızımlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecededir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal ilişkiler-çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetiştikten kaçınabilir veya mızımlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetiştikine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlıkgösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2-TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit-Çocuk yalnızca yetiştikinin büyük ısrarı ve yardımı

olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası takliteder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3-DUYGUSAL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçınan veya aşırı ve durumlailişkisiz

olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlargösterebilir.

4-VÜCUT KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasındaise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Orta derecede anormal vücut kullanımı-yukarıda sayılan davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

5-NESNE KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

6-DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetişkin

görevlerideğiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyal kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

7-GÖRSEL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

8-DİNLEME TEPKİSİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

9-TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

10-KORKU VEYA ÜRKEKLİK

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda

gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sıklıkla gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

11-SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

12- SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

13-ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasındaise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

14-ENTELEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VEUYGUNLUĞU

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise) **2** Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

15-GENELİZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otistik

38-60 Aşırı Derecede Otistik

