



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
MİKROGLİA REGÜLATÖR SİTOKİNLERİ VE T-HELPER
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zehra AKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Fatma SUBAŞI TURGUT

DİYARBAKIR-2025

2. TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi Masum ÖZTÜRK



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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
MİKROGLİA REGÜLATÖR SİTOKİNLERİ VE T-HELPER
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Zehra AKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Fatma SUBAŞI TURGUT
DİYARBAKIR-2025**

**2. TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Masum ÖZTÜRK**

ÖNSÖZ

Çocuk Psikiyatri serüvenimin başından beri desteğini gördüğüm, tecrübelerini bizden esirgemeyen değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Masum Öztürk'e,
Tez sürecimde her zaman yanımda olan, bilgi ve özveriyle ilham kaynağım olan danışman hocam Dr.Öğr.Üyesi Fatma Subaşı Turgut'a,
Tüm Biyokimya A.D çalışanlarına,
Çalışma hayatımı güzelleştiren değerli bölüm arkadaşlarıma,
Tez yazma sürecinde her zaman yanımda olan, isimlerini sayamadığım biricik arkadaşlarıma,
Anlayış ve destekleriyle her daim hayatımı kolaylaştıran sevgili aileme,
Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr.Zehra Akan

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, nöroinflamasyonun Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) etiyopatogenezindeki rolünü araştırmak amacıyla IL-34 ve CSF-1 ile IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17 ve IL-23 serum düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin OSB hastalık şiddeti ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmanın örneklemini OSB tanısı alan 42 çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. OSB tanısı alan çocukların belirti şiddeti; Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. ELISA yöntemiyle serum IL-34, CSF-1, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17 ve IL-23 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: IL-34, CSF-1, IFN- γ , IL-4, IL-10 ve IL-17 serum düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. IL-34, CSF-1, IFN- γ , IL-4, IL-10 ve IL-17 nin OSB yi ayırt etmede anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). ROC analizine göre en yüksek AUC değeri IL-10'a ait olup ($AUC = 0,743$; $p < 0,001$), Delong testi sonuçlarına göre diğer parametrelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha güçlü bir ayırt ediciliğe sahip olduğu saptanmıştır. İncelenen parametrelerle hastalık şiddeti arasında ise ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda mikroglial fonksiyonların temel düzenleyicisi olan IL-34 ve CSF-1 ile daha çok periferik inflamasyonla ilişkilendirilen ancak son zamanlarda nöronal fonksiyonlarda da önemli rolleri olduğu belirtilen T-helper ilişkili sitokinlerden olan IFN- γ , IL-4, IL-10 ve IL-17'nin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanması ve bu sitokinlerin birbiriyle pozitif korelasyonlar göstermesi OSB etiyopatogenezinde kompleks bir immün profilin rolü olabileceğini düşündürmekte ve boylamsal çalışmalarla birlikte potansiyel birer terapötik hedef ya da hastalık takibinde kullanılabilecek biyolojik parametreler olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: OSB, nöroinflamasyon, sitokin, T helper, IL-34, CSF-1

ABSTRACT

Objective: In this study, in order to investigate the role of neuroinflammation in the etiopathogenesis of Autism Spectrum Disorder (ASD), we aimed to evaluate serum levels of IL-34 and CSF-1, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17 and IL-23 and to examine the relationship between these parameters and ASD disease severity.

Material and Methods: The sample of this study consisted of 42 children diagnosed with ASD and 40 age- and gender-matched healthy children. Symptom severity of children diagnosed with ASD was evaluated using the Childhood Autism Rating Scale. Serum levels of IL-34, CSF-1, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17 and IL-23 were measured by ELISA.

Results: IL-34, CSF-1, IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-17 serum levels were significantly higher in the patient group compared to the control group. IL-34, CSF-1, IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-17 were found to have significant discriminatory power in differentiating ASD ($p < 0.05$). According to the ROC analysis, the highest AUC value belonged to IL-10 (AUC=0.743; $p < 0.001$) and according to the Delong test results, it was found to have a statistically significant stronger discriminative power compared to other parameters. No correlation was found between the analyzed parameters and disease severity.

Conclusion: In our study, IL-34 and CSF-1, which are the main regulators of microglial functions, and IFN- γ , IL-4, which are T-helper-associated cytokines that are mostly associated with peripheral inflammation but have recently been reported to have important roles in neuronal functions, The fact that IL-10 and IL-17 were found to be significantly higher in the patient group and that these cytokines showed positive correlations with each other suggests that a complex immune profile may play a role in the etiopathogenesis of ASD and suggests that they may be potential therapeutic targets or biological parameters that can be used in disease follow-up with longitudinal studies.

Keywords: ASD, neuroinflammation, microglia, cytokines, t helper, IL-34, CSF-1

İçindekiler

TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
KISALTMALAR	vii
TABLO DİZİNİ.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ	vix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Otizm Spektrum Bozuklukları	2
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2 Tanı Kriterleri.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4.Etiyoloji.....	6
2.1.4.1.Genetik Faktörler	6
2.1.4.2.Çevresel Faktörler ve Epigenetik	7
2.1.4.3 Nöroanatomik ve nöropatolojik bulgular	8
2.1.4.4 Nörokimyasal bulgular	9
2.1.4.5 Nöropsikiyatrik Kuramlar	9
2.1.4.5.1 Yürütücü İşlev eksikliği	9
2.1.4.5.2. Zihin Kuramı	10
2.1.4.5.3 Zayıf Merkezi Bütünleşme.....	11
2.1.5 Klinik Görünüm	11
2.1.6 Klinik değerlendirme ve Tanı	13
2.1.7 Ayırıcı Tanı	13
2.1.8 Komorbid Durumlar.....	14

2.1.8.1 Psikiyatrik komorbidite.....	14
2.1.8.2 Diğer Komorbid Durumlar.....	15
2.1.9 Tedavi yaklaşımları.....	16
2.1.10 Prognoz	17
2.2 Nöroinflamasyon	18
2.2.1 Otizm ve nöroinflamasyon.....	18
2.2.2 Mikroglia, CSF-1, IL34	19
2.2.3 T- Helper (Th) Hücreleri ve İlişkili Sitokinler.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.2. Araştırmanın Deseni.....	23
3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer	23
3.4. Araştırma Evreni	24
3.5. Yöntem	24
3.6. Veri Toplama Araçları	25
3.6.1 Sosyo-demografik Form	25
3.6.2 Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)(Childhood Autism Rating Scale, CARS)	25
3.7. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması	26
3.7.1 ELİSA yöntemi	26
3.8. İstatistiksel Yöntem.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	45
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR	66



KISALTMALAR

ABA : Applied Behavior Analysis (Uygulamalı Davranış Analizi)

ADDM : Otizm ve Gelişimsel Yetersizlik İzleme Ağı

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised (Otizm Tanı Görüşmesi-Gözden Geçirilmiş)

ADOS : Autism Diagnostic Observation Shedule (Otizm Tanı Gözlem Ölçeği)

CARS (ÇODÖ) : Childhood Autism Rating Scale (Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği)

CDC : Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

CSF : Koloni Stimulan Faktör

DEHB : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı

EEG : Elektroensefalogram

ELISA : Enzim Bağlı İmmunosorbent Testi

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, U.S. Food and Drug Administration

IFN : İnterferon

IL : İnterlökin

M-CHAT Modified Checklist for Autism in Toddlers

MRI : Magnetic Resonance Imaging (Manyetik rezonans görüntüleme)

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

BBB : Blood Brain Barrier

NGS : Next Generation Sequencing

OSB : Otizm Spektrum Bozukluğu

YGB : Yaygın Gelişimsel Bozukluk

SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TEACCH : Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children

Th : T helper (yardımcı T hücresi)

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TCR : T hücre reseptörü

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara göre kategorik değişkenlerin dağılımı 1	27
Tablo 2. Gruplara göre kategorik değişkenlerin dağılımı 2	29
Tablo 3. Gruplara göre kategorik değişkenlerin dağılımı 3	30
Tablo 4. Gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 5. Gruplara göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 6. Kan parametrelerinin kendi aralarındaki ilişkisinin incelenmesi.....	33
Tablo 7. Hasta grubunda kan parametreleri ile CARS maddeleri ve CARS toplam puanı arasındaki ilişkinin incelenmesi	35
Tablo 8. CARS Toplam Puanına ait tanımlayıcı istatistikler ve Cronbach's Alpha değeri.....	36
Tablo 9. Otizm Hastalığına Etki Eden Bağımsız Risk Faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi İle İncelenmesi	41
Tablo 10. Otizm Hastalığını Ayırt Etmede Kan Parametreleri İçin Kesme Değer Belirlenmesi	42

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. IL34 değişkenine ait histogram	36
Şekil 2. CSF1 değişkenine ait histogram	37
Şekil 3. IL12 değişkenine ait histogram	37
Şekil 4. IFN- γ değişkenine ait histogram.....	38
Şekil 5. IL4 değişkenine ait histogram	38
Şekil 6. IL10 değişkenine ait histogram	39
Şekil 7. TGF- β değişkenine ait histogram	39
Şekil 8. IL23 değişkenine ait histogram	40
Şekil 9. IL17 değişkenine ait histogram	40
Şekil 10. Otizm hastalığını ayırt etmede kan parameteleri için ROC Eğrisi	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), erken çocukluk döneminde başlayan sosyal iletişim ve etkileşimde yetersizlikler, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlarla kendini gösteren, nörogelişimsel bir bozukluktur (1). OSB'nin etiyopatogenezi oldukça karmaşık ve tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimiyle şekillendiği düşünülmektedir. Günümüzde OSB'nin görülme sıklığının ivmeli artışı bozukluğun etyolojisine yönelik merakı artırmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, OSB'de merkezi sinir sistemi (MSS) bağışıklık tepkilerinde bozulmalar olabileceğini, özellikle mikrogial hücre aktivasyonu ve sitokin seviyelerindeki değişikliklerin hastalıkla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (2, 3) . Mikroglialar, nöronal hayatta kalma, sinaptogenez ve sinaptik budama gibi çeşitli homeostatik fonksiyonlarda kritik rol alarak nöroprotektif etki gösterirken, inflamatuvar reaksiyonları tetikleyip yoğunlaştırarak patolojik bir süreci ifade eden nöroinflamasyona da sebep olabilmektedir (4, 5)

T-helper (Th) hücrelerinin de immün regülasyon ve nöroinflamasyon süreçlerinde aktif rol aldığı düşünülmektedir(6). Yazın incelendiğinde OSB tanılı bireylerde immün sistem düzensizliklerine dair çeşitli bulgular rapor edilmiş olsa da, mikrogia regülatör sitokinleri ile Th hücrelerine özgü sitokinlerin birlikte değerlendirildiği çalışmaya denk gelmedik.

Çalışmamızın amacı, OSB tanısı olan çocuklarda mikrogia regülatör sitokin düzeyleri (IL-34, CSF-1) ile T-helper ilişkili sitokinlerin (IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17, IL-23) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Böylece, otizmdeki immünolojik profilin daha kapsamlı bir şekilde ortaya konması ve bu parametrelerin hastalığın tanı, prognoz ya da tedavi süreçlerinde potansiyel biyobelirteç olarak değerlendirilebilme olasılığının araştırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Otizm Spektrum Bozuklukları

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal alanda farklı derecelerde bozulma, iletişim ve davranış alanlarında sorunlar ile seyreden bir nöropsikiyatrik bozukluktur (1).

Otizmin tarihçesi, ilk tanımlamaların yapıldığı dönemlerden günümüze kadar pek çok değişim ve gelişim göstermiştir. Otizm teriminin bilinen ilk kullanımı İsviçreli bir psikiyatrist olan Eugen Bleuer tarafından 1911 yılında gerçekleştirilmiştir. Bleuer, Yunancada 'kendi' anlamına gelen 'autos' kelimesinden türettiği bu kelimeyi şizofreni hastalarında kendi dünyasına çekilme, gerçeklikten kopma davranışlarını ifade etmek için kullanmıştır (7).

Otizmin günümüzdeki şekline benzer olarak tanısız boyutta ilk tanımlaması ise 1943 yılında Amerikalı psikiyatrist Leo Kanner tarafından yapılmıştır. Kanner, "autistic disturbances of affective contact" başlıklı makalesinde, 11 çocuğun benzer davranışsal özellikler sergilediğini ve bu çocukların sosyal etkileşimde güçlükler yaşadığını, dil gelişimlerinin geciktiğini ve yineleyici davranışlar sergilediklerini belirtmiştir. Kanner, bu durumu "otizm" olarak adlandırmış ve bu bozukluğun erken çocuklukta görüldüğünü vurgulamıştır (8).

Avusturyalı bir çocuk doktoru olan Hans Asperger aynı dönemde benzer bir çocuk grubu üzerinde çalışmış ve bu çocuklarda nonverbal iletişim becerilerinde eksiklik, empati eksikliği, sakarlık, bazen olağanüstü beceri veya yeteneklerin olabileceği bir dizi özellik tanımlamıştır (9). Asperger bu çalışmasında Kanner'in tanımladığı ağır otizmden farklı hafif bir form üzerinde durmuştur. O dönemde pek ilgi görmeyen çalışması 1981 yılında İngilizceye çevrilmesinden sonra büyük bir ilgi uyandırmış ve Asperger Sendromu adı verilerek DSM-IV'e dahil edilmiştir (10).

Otizmin, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı: (DSM)) sistemine göre tanımlanması da, zaman içinde önemli bir gelişim göstermiştir. Otizmin DSM sistemindeki tanımı, yıllar içinde yapılan araştırmalar ve farklı yaklaşımlara bağlı olarak değişerek gelmiştir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan Psikiyatrik Bozukluklar için Tanı Sınıflandırması El Kitabı'nda otizm ilk kez farklı bir psikiyatrik bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. Otizm, DSM-III sınıflandırmasında

“Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” (YGB) başlığı altında erken infantil otizm, çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluk ve atipik yaygın gelişimsel bozukluk şeklinde üç alt grupta sınıflandırılmıştır. 1987’ye gelindiğinde DSM-III-R’de YGB çatısı altında otistik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan adlarıyla iki ayrı bozukluk olarak ele alınmıştır (11). 1994 yılında DSM-IV ile birlikte tanı kriterleri üç temel alanda toplanmış ve Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu, Rett Bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (YGB-BTA) olmak üzere beş alt grupta tanımlanmıştır (12).

2013’te DSM’nin yeniden gözden geçirilmesiyle oluşturulan DSM-V’te nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmış ve bozukluğun ismi yaygın gelişimsel bozukluk yerine otizm spektrum bozukluğu olarak değiştirilmiştir. DSM-IV’te YGB başlığı altında tanımlanan beş alt gruptan dördü “Otizm Spektrum Bozukluğu” başlığı altında birleştirilmiş, Rett Bozukluğu ise dahil edilmemiştir (13). Bu yeni modelin temelinde, bu bozuklukların etyopatogenezinin benzer olduğu ve hafiften ağıra doğru giden bir sürekliliği olduğu ayrıca alt tanımlar arasında keskin bir ayrım yapmanın klinik açıdan oldukça güç olması fikri bulunmaktadır (14).

DSM-V ile birlikte daha önce üç boyutta toplanan tanı kriterleri iki boyutta ele alınmıştır. “Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” kategorisi aynı şekilde bırakılarak, toplumsal etkileşim ve lisan alanları “sosyal etkileşim ve iletişim yetersizlikleri” başlığı altında birleştirilmiştir (13).

Yapılan çalışmalarda birden fazla alt kategoriden tek bir boyuta geçişin, gelişmiş tanı özgüllüğü ve iyi tanı duyarlılığı ile sonuçlandığı ve YGB’li çocukların %90’ından fazlasının DSM-5 OSB kriterlerini karşıladığı, geri kalan kısmın da sosyal iletişim bozukluğu tanısıyla yakalandığı tespit edilmiştir (11).

2.1.2 Tanı Kriterleri

DSM-5’ e göre Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri (1):

- A. Aşağıdakilerin hepsinde görüldüğü gibi, birden fazla bağlamda sosyal iletişimde yaygın zorluklar (günümüzde veya geçmişte) :
 - Anormal sosyal yaklaşımdan ve normal karşılıklı diyalog yürütmenin başarısızlığından, ilgi alanlarını, duyguları veya duygulanımını paylaşmada azalmaya,

sosyal etkileşimleri başlatma veya bunlara yanıt vermede başarısızlığa kadar uzanan sosyal-duygusal karşılıklılıkta eksiklikler,

- Sosyal etkileşimde kullanılan sözel olmayan iletişimdeki eksiklikler; sözel ve sözel olmayan iletişimin zayıf bir şekilde bütünleşmesinden, göz teması ve beden dilinde anormalliklere, jestleri anlama ve kullanma eksikliklerinden, yüz ifadelerinin ve sözel olmayan iletişimin tamamen yokluğuna kadar uzanan yetersizlik,
- Davranışları çeşitli sosyal bağlamlara uyacak şekilde ayarlama güçlüğü çekmekten, yaratıcı oyunları paylaşmada veya arkadaş edinmede güçlüğü çekmeye, akranlarına karşı ilgi eksikliğine kadar uzanan ilişkileri geliştirme, sürdürme ve anlamada eksiklikler.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin şu anda veya geçmişte görülmesiyle kendini gösteren, kısıtlı, tekrarlayıcı davranış, ilgi veya aktivite kalıpları:

- Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (örneğin basit motor stereotipler, oyuncakları sıraya dizme veya nesneleri çevirme, ekolali, alışılmadık ifadeler).
- Aynılıkta ısrar, rutinlere katı bir şekilde bağlılık veya sözel veya sözel olmayan davranışların ritüelleştirilmiş kalıpları (örneğin, küçük değişikliklerde aşırı sıkıntı, geçişlerde zorluklar, katı düşünce kalıpları, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yoldan gitme veya aynı yemeği yeme ihtiyacı).
- Anormal yoğunlukta veya odakta, son derece sınırlı, sabit ilgi alanları (örneğin, alışılmadık nesnelere güçlü bağlanma veya bu nesnelerle meşgul olma, aşırı sınırlı veya ısrarcı ilgi alanları).
- Duyusal girdiye karşı aşırı veya az tepki verme ya da çevrenin duysal yönlerine karşı alışılmadık ilgi gösterme (örneğin, acıya/sıcaklığa karşı belirgin ilgisizlik, belirli seslere veya dokulara karşı olumsuz tepki, nesneleri aşırı koklama veya dokunma, ışıklara veya hareketlere karşı görsel hayranlık).

C. Belirtiler erken gelişim döneminde mevcut olmalıdır (ancak sosyal talepler sınırlı kapasiteleri aşana kadar tam olarak ortaya çıkmayabilir veya daha sonraki yaşamda öğrenilen stratejiler tarafından maskelenebilir).

D. Belirtiler sosyal, mesleki veya mevcut işlevselliğin diğer önemli alanlarında klinik açıdan önemli bozulmalara neden olur.

E. Bu rahatsızlıklar, zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gecikme ile daha iyi

açıklanamamaktadır. Zihinsel yetersizlik ve OSB çoğu kez bir arada bulunur. OSB ve zihinsel yetersizlik tanımlarını birlikte koymak için toplumsal iletişim genel gelişim düzeyi için beklenenin altında olmalıdır

2.1.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik araştırmalar, OSB'nin yıllık yaygınlığında artan bir eğilim olduğunu göstermektedir. ABD'de Otizm ve Gelişimsel Yetersizlik İzleme (ADDM) Ağı tarafından 11 farklı merkezden yürütülen yaygınlık çalışmalarının sonuçlarına göre; 8 yaşındaki çocuklarda OSB yaygınlığı 2000 yılında 150'de 1, 2008 yılında 88'de 1, 2014'te 59'da 1 ve 2016'da 54'te 1 olarak bildirilmiştir (15).

CDC'nin en son 2020 yılında yayınlanan ADDM verilerine göre bildirdiği raporda 8 yaşındaki çocuklarda OSB'nin genel yaygınlığı 1000'de 27,6 (36 çocukta 1) olarak tahmin edilmiştir ki bu da önceki sonuçlara göre oldukça yüksektir. Erkeklerdeki yaygınlık oranı kızlara göre 3,8 kat fazla bulunmuş olup ADDM'nin 2000 yılında ilk kez yayınlanan raporuyla tutarlıdır. Erkek-kız oranı zihinsel geriliğin eşlik ettiği durumlarda daha düşük olarak saptanmıştır. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre ilk kez beyaz çocuklarda OSB oranı diğer ırklara (siyah, hispanik) göre daha düşük saptanmıştır. OSB'li beyaz çocuklarla karşılaştırıldığında, OSB'li siyah çocuklarda eşlik eden zihinsel yetersizliğin yaygınlığı hala daha yüksektir (16).

Ayrıca, yaygınlık tahminleri farklı ülkelerde yapılan çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermekte olup, Güney Kore'de %2,7'den Çin ve İtalya'da %0,2'nin altına kadar değişmektedir (17). OSB prevalansındaki farklılıklar muhtemelen OSB'nin tanımlarını bile etkileyen farklı özelliklere sahip spektral bir hastalık olması da dahil olmak üzere, çeşitli ülkelerdeki farklı farkındalık düzeyleri, çocukların davranışlarını yorumlamada kültürel farklılıklar, tarama araçları ve tanı kriterlerindeki değişkenlikler, kültüre duyarlı tanı araçlarının eksikliği, değerlendirme yılı, örneklem ve çalışılan popülasyonlardaki farklılıklar gibi bir dizi nedenden kaynaklandığı düşünülmektedir (18, 19). Çalışma tasarımları ve protokollerindeki farklılıklar, OSB tahminlerinin yaygınlığını etkileyerek son tahminlerin karşılaştırılabilirliğini sınırlandırabilmektedir (20).

Türkiye'de Tohum Otizm Vakfı tarafından 2006 yılında yapılan ve 18-36 aylık yaklaşık 45.000 çocuğun otizm açısından tarandığı bir çalışmada OSB yaygınlık oranı 1/170 olarak

bildirilmiştir (21). 2017 yılında İstanbul'da yaklaşık 10.000 çocuğun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bu oran 1/82 olarak bulunmuştur (22).

2.1.4.Etiyoloji

OSB'nin etyopatogenezi çeşitli faktörlerin tetiklediği karmaşık genetik veya epigenetik mekanizmalar nedeniyle oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Bilimsel süreçteki ilerlemelere rağmen etiyoloji ve patojenik mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak, OSB tanısının temelini oluşturan ortak davranış özellikleri ve fenotipin varlığı, etkilenenlerin çoğunda paylaşılan temel bir patolojinin varlığını düşündürmektedir (23). Etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden oluşan multifaktöriyel bir mekanizma üzerinde görüş birliği mevcuttur.

2.1.4.1.Genetik Faktörler

1970'lerden önce otizmin güçlü bir biyolojik temele sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmiyordu. Bunun yerine, soğuk veya mesafeli bir annelik tarzının rolü de dahil olmak üzere çeşitli psikodinamik yorumlar olası nedenler olarak öne sürülüyordu (24). 1980'lerde, kromozomal bozuklukların ve birtakım nadir sendromların OSB ile birlikte görülmesinin kaydedilmesi, genetik katkıların önemini açık bir şekilde ortaya koydu (25).

Daha sonra yapılan aile ve ikiz çalışmaları karmaşık bir genetik etiyoloji için ek katkı sağladı. Epidemiyolojik çalışmalarda, monozigotik ikizlerde %98'e varan, dizigotik ikizlerde ise %40-60'a varan uyum oranları bu görüşü desteklemektedir. Akrabalarından birinde otizm tanısı konmuş küçük kardeşlerin, özellikle erkek kardeşlerde, genel nüfusa göre 20 kata kadar daha fazla otizme yakalanma riski altında olduğu belirtilmektedir (23) .

OSB tanısı almış çocuk veya yetişkinlerde, yaygın ve nadir genetik varyasyonlar, OSB ile ilişkili yaygın polimorfizmler ve de-novo mutasyonlar şeklinde genetik nedenler saptanabilmekte ve tüm OSB vakalarının yüzde 20-25'ni oluşturmaktadır (26).

Yakın tarihli NGS (Next Generation Sequencing) yöntemiyle yapılan moleküler çalışmalarda SYNGAP1, SERBP1, NRXN, SHANK, FMR1, CHD8, DYRK1A, NLGN, ANK, SCN2A, TBR1, PTEN, MECP2, UBE3A, CDLK56 dahil olmak üzere OSB ile ilişkili yüzden fazla gen tanımlanmıştır (27). Ekzom dizileme teknikleri kullanılarak çalışılan serilerde istatistiksel olarak anlamlı analizlerden ulaşılan bulgular şaşırtıcı niteliktedir. De novo mutasyonlar gösteren olguların daha düşük IQ ile birlikte daha şiddetli klinik bulgulara sahip olduğu, kalıtsal formların ise tersine daha yüksek IQ ve daha hafif semptom şiddetine sahip

olduğu saptanmıştır. OSB'li kadınlar incelendiğinde, patojenik genetik yükün ilgili erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmektedir; bu da kadınlarda düşük prevalansı açıklamaktadır. OSB'li kadınlardaki daha düşük prevalans oranları diğer faktörlerin yanı sıra doğal biyolojik durumlarına bağlı olarak ortaya çıkan immünolojik tepkilerindeki farklılıkların bir sonucu olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Bazı mutasyonlara (örneğin SHANK grubu genleri) sahip kadınlar asemptomatik veya hafif semptomatik olabilse de değişikliğin çocuklarına aktarılması durumunda otizme yol açabileceği belirtilmektedir (28).

Patolojik SHANK mutasyonları OSB'nin yanı sıra şizofreni ve zihinsel gerilikte de tespit edilmiştir. NGS tekniklerini kullanan OSB'li çeşitli hasta gruplarında gerçekleştirilen çok sayıda araştırma mevcut olmasına rağmen, tüm vakalarda nedeni belirlemek için yeterli değildir. Çevresel, epigenetik ve diğer faktörlerin yanı sıra mikro-RNA'ların olası rolünün de önemli unsurlar olduğu düşünülmekle birlikte, bu mekanizmaların gerçek doğası henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir (29).

OSB'nin kalıtımsallığı üzerine yapılan ikiz çalışmalarının yakın tarihli meta-analizinde kalıtım tahminleri tanıdaki heterojenliğe rağmen %64-%91 arası yüksek bir oranda bulunmuş olup önceki raporlarla uyumludur (30).

OSB ve tek gen bozukluklarının birlikte görülmesi de uzun zamandır gözlemlenen bir durumdur. OSB'de en sık görülen tek gen bozuklukları Tüberoskleroz (TSC1/TSC2; yaklaşık %1) ve Frajil X sendromudur (%3-5). Daha nadir (<1%), ancak tıbbi olarak tedavi edilebilen tek gen bozuklukları 7-dehidrokolesterol redüktazdaki mutasyonlardan kaynaklanan fenilketonüri ve Smith-Lemli-Opitz sendromudur (31, 32).

2.1.4.2.Çevresel Faktörler ve Epigenetik

OSB'nin etyolojisini araştıran çalışmalar, gen-çevre etkileşimlerinin epigenetik mekanizmalar aracılığıyla nasıl ortaya çıktığını incelemek yerine, genetik ve çevresel faktörleri bağımsız unsurlar olarak ele almıştır. Son 25 yıldır otizmin etiyolojisi üzerine yapılan araştırmalar genetik faktörlere odaklanmış olsa da, OSB'nin oluşumunda çevresel faktörlerin olası önemi konusunda farkındalık giderek artmaktadır (33).

Epigenetik süreçler, DNA dizilimi dışındaki faktörler tarafından düzenlenen genleri değiştirir ve bu değişiklikler geri döndürülebilir olabilir. Nörogelişimsel süreçleri düzensizleştiren genetik ve çevresel faktörlere ek olarak, DNA metilasyonu ve diğer epigenetik süreçlerin OSB etiyolojisinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (34, 35).

Çevresel tetikleyiciler kromatin yeniden şekillenmesini, miRNA ifade şekillerini ve DNA metilasyon kalıplarını değiştirebilir ve bu epigenetik değişiklikler otistik bireylerde tespit edilmiştir (36, 37).

OSB'de şimdiye kadar en çok araştırılan biyolojik çevresel risk faktörleri arasında anne ve baba yaşı, fetal çevre (cinsiyet steroidleri, immün aktivasyon/maternal enfeksiyonlar, diyabet, hipertansiyon, obezite, ultrason muayeneleri), perinatal ve obstetrik olaylar, valproat, seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, beslenme yetersizlikleri, aşılama ve toksik maruziyetler (hava kirliliği, ağır metaller, pestisitler, organik kirleticiler) bulunmaktadır (38, 39). Potansiyel olarak koruyucu olduğu düşünülen folat seviyesi ve yağ asidi alımı gibi faktörlerin rolü araştırmacılar tarafından çok az ilgi görmektedir (33). OSB'nin çevresel risk faktörlerini inceleyen güncel bir meta analizde ileri ebeveyn yaşı (özellikle baba yaşı) en fazla kanıta sahip faktör olarak bulunmuştur (33). İleri anne-baba yaşı ile kötü huylu de novo mutasyon riskinin artışı arasında bir ilişki olduğu ve bu mutasyonların daha çok baba kaynaklı olduğu ileri sürülmüştür (40, 41).Spermelerinde yaşa bağlı DNA metilasyon değişiklikleri saptanan ileri yaştaki babaların çocuklarında otizm riskinin arttığına dair kanıtlar vardır (42).

Çevresel risk faktörleri arasında en çok tartışılan konulardan biri de aşılardır. Epidemiyolojik çalışmalarda OSB ile kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı, çok sayıda aşı yapılmasından kaynaklanan artmış immünolojik maruziyet, alüminyum içeren aşılarda veya timerosal içeren aşılarından kaynaklanan cıva maruziyeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (43).

2.1.4.3 Nöroanatomik ve nöropatolojik bulgular

Son yıllarda yapılan MRI çalışmaları otizmde öne sürülen yaşa özgü anatomik anormallikler teorisini destekler niteliktedir. Bu teoriye göre otistik çocuklarda 2-4 yaş arasında özellikle frontal ve temporal korteks ile amigdalada olmak üzere beyinde aşırı bir büyüme, 12-16 yaşlar arasında ise total beyin hacminde azalma olduğu öne sürülmektedir (44). Daha sonraları yapılan postmortem beyin çalışmaları ve MRI çalışmalarının metaanalizleri 2-6 yaş arası aşırı beyin büyümesini doğrulamaktadır (45, 46).

Yapılan baş çevresi ölçüm çalışmaları beyindeki anormal büyüklüğün doğumda mevcut olmadığını, doğumdan sonraki ilk 2 yılda geliştiğini göstermektedir (47). Yakın tarihte yapılan 2-50 yaş arası otizmli hastaları kapsayan büyük ölçekli bir meta-analizde OSB'de yaşa özgü anatomik değişikliklerin belirgin olduğu, doğum sonrası yaşamın ilk yıllarında kısa süren aşırı

bir büyüme dönemi, bunu izleyen erken çocukluktan geç çocukluk ile preadölesan döneme kadar süren anormal derecede durağan veya yavaş bir büyüme dönemi izlediği saptanmıştır (44).

2024 yılında yapılan bir metaanalizde OSB'nin insula ve ACC/mPFC'nin (anterior cingulate cortex/medial prefrontal cortex) hem işlev hem de yapısında benzer değişiklikler sergilediği gösterilmiştir (48). OSB'de serebellar purkinje hücrelerinin sayısında azalma da gözlemlenen nöropatolojik bulgulardandır (49). Bununla birlikte OSB'nin en belirgin nöropatolojisi sinaptik işlev bozukluğudur (50).

2.1.4.4 Nörokimyasal bulgular

Otizmdeki nörokimyasal araştırmalar çoğunlukla az denekle ve uygun olmayan karşılaştırma gruplarıyla yapılmış olup bu yüzden sonuçlar çelişkili ve net değildir. Çalışmalar serotonin, dopamin, asetilkolin, oksitosin, endojen opioidler, kortizol, glutamat ve GABA gibi tranmitterlerle yapılmış, bunlardan kanıt düzeyi en yüksek olan serotoninidir (51).

Otizmde kan serotoninini üzerine yapılan ilk çalışmalar, otizmli kişilerin üçte birinde sürekli olarak hiperserotonemi bulmuştur; bu bulgu birçok çalışmada tekrarlanmıştır. Daha sonraki araştırmalar, tam kan serotonininin %99'undan fazlasının trombositlerde bulunduğunu ve trombosit serotonininin otizmdeki hiperserotonemiye açıkladığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, otizmdeki bu yüksek kan serotonin seviyelerinin nedeni ve önemi belirsizliğini korumaktadır (51).

Araştırmacılar, kokain ve alkol dahil olmak üzere serotonin seviyelerini artırdığı bilinen ilaçlara anne karnında maruz kalan çocuklarda daha yüksek otistik bozukluk oranlarının ortaya çıktığını göstermiştir (52, 53). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, hiperserotoneminin ayrılık sıkıntısını engelleyerek sosyal bağlanma dürtüsünü azaltabileceğini göstermiştir ki bu durum otizmli bireylerde bulunan sosyal ilişki yetersizliğini açıklayabilir (54).

2.1.4.5 Nöropsikiyatrik Kuramlar

2.1.4.5.1 Yürütücü İşlev eksikliği

Yürütücü işlev; irade, planlama, hedef ve amaca yönelik eylem, dikkatin dağılmasına karşı gösterilen sebat, problem çözüme, strateji geliştirme, görevin gidişatına göre eylemleri

esnetebilme, hedefe giden yolda istikrarlı olma ve öz farkındalık gibi kavramları içeren kapsamlı bir terimdir (55).

Frontal lob hasarı geçiren hastalarda görülen perseveratif ve tekrarlayıcı davranışlar ile otizmde görülen tekrarlayıcı davranışlar arasındaki paralellik, bu bilişsel teorinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu teori, nöropsikolojik çalışmalardan elde edilen beyin ve davranış arasındaki bağlantıya dayanmaktadır (56). Otizmlili bireylere bir takım yürütücü işlev testi (Wisconsin kart sıralama görevi, Hanoi Kulesi, çalışma belleği, akıcılık) uygulanmış ve zihinsel yaş açısından eşleştirilmiş engelli kontrollerle karşılaştırıldığında otizm grubunun önemli bozukluklar gösterdiği bulunmuştur (57).

Ozonoff ve arkadaşları yürütme işlevi eksikliklerinin Asperger Sendromu olan kişilerde de karakteristik olduğunu bulmuş ve bu nedenle bu teorinin OSB olan bütün bireylere genellenebilir olduğunu öne sürmüştür (58).

Bununla beraber farklı sonuçlar bulan çalışmalar da vardır. Örneğin, Barth ve arkadaşları (1995), frontal hasara duyarlı olduğu bilinen bir gecikmeli eşleştirme-örnekleme görevinde, genç ve yetenekli otistik çocukların performanslarının bozulmadığını bulmuşlardır (59).

Bulgularının otizmde frontal işlev bozukluğundan ziyade temporal (örn. amigdala) işlev bozukluğu olasılığı ile daha tutarlı olduğu sonucuna varmışlardır (59).

Yürütücü işlevlerdeki sorunlar otizmdeki sosyal olmayan bozuklukların tüm yönlerini açıklamamaktadır(60) .

2.1.4.5.2. Zihin Kuramı

Başkalarının zihinsel durumunu anlama ve tahmin etme kabiliyeti zihin teorisi olarak adlandırılır. Bu beceri kişinin kendi öznel gerçekliğini, diğer insanların gördüğü gerçeklikten ayırmasını gerektirir (61).

Wimmer ve Perner zihin teorisini değerlendirmek için küçük çocuklarda meşhur Anne ve Sally deneyini kullandılar. Bu deneyde Anne ve Sally isminde iki çocuk görünür. Sally odadan çıkmadan önce sepetine bir bilye koyar. Sally odadan çıkınca, Anne bilyeyi Sally'nin sepetinden alır ve kutusuna koyar. Katılımcılara Sally odaya döndüğünde bilyesini nerede arayacağı sorulur. Çocuklar Sally'nin bakış açısını hesaba katabiliyorlarsa, yani bilyenin yeri hakkında yanlış bir inancı olduğunu düşünebiliyorlarsa, Sally'nin bilyesini koyduğu sepette arayacağını söylemelidirler (62).

Araştırmacılar OSB'li bireylerin zihin teorisi yetersizliği olduğunu mükerrer çalışmalarda tespit etmiştir. Sally ve Anne görevi ile test edilen OSB'li çocuklar, tipik gelişim gösteren

çocuklardan yaklaşık beş yaş büyük olmalarına rağmen Sally'nin yanlış inancını tanıyamadılar (63). Bu becerinin normal gelişen çocuklarda 4 yaş civarında geliştiği düşünülmektedir (64). OSB'de zihin teorisi eksikliklerini ele alan bazı nörogörüntüleme çalışmaları da vardır. Bazı çalışmalarda, tipik olarak gelişen kontrollere kıyasla OSB'li bireylerde azalmış Medial Prefrontal Korteks ve Temporo-parietal bileşke aktivitesi saptanmıştır (65, 66) ve daha ciddi şekilde etkilenen OSB'li bireylerin daha az aktivasyon gösterdiği bulunmuştur (66). Beynin bu bölgeleri zihin kuramıyla ilişkilendirilen bölgelerdir (61).

2.1.4.5.3 Zayıf Merkezi Bütünleşme

Zayıf merkezi bütünleşme teorisi ilk defa Frith tarafından ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre otizmlili çocuklarda parçaları bir araya getirerek anlamlı bütünlük oluşturmada eksiklikler vardır (67).

Yapılan çalışmalarda, normal ve zihinsel engelli çocuklar anlamlı cümleleri rastgele kelime dizilerinden daha iyi hatırlarken, otizmlili çocukların ikincisini hatırlamada neredeyse birincisi kadar iyi olduğu görülmüştür (68). Aynı şekilde, normal denekler tipik olarak bir metnin veya hikayenin özünü çıkarıp ayrıntıları unutturken, otizmlili çocuklar ve yetişkinler kullanılan gerçek kelimeleri hatırlayıp, parçada verilmek istenen mesajı anlamada başarısız olabilmektedirler (69).

2.1.5 Klinik Görünüm

OSB'nin klinik özellikleri DSM-5 sınıflama sisteminde temel olarak iki kategoride ele alınmıştır; sosyal iletişim ve toplumsal etkileşimde yetersizlik ve tekrarlayıcı davranış ve kısıtlı ilgiler. Bu belirtiler çoğunlukla erken çocukluk döneminde başlar ve günlük işlevselliği anlamlı düzeyde bozar. OSB'nin klinik görünümü oldukça heterojendir ve yaşa göre farklılıklar gösterir (13).

Bebeklik döneminde babıldamanın olmaması, konuşanın yüzüne bakmama, karşılıklı gülümsemenin olmayışı, motor gelişim geriliği, duyuusal uyarılara aşırı veya az tepki, yatıştırılması güç huzursuzluk nöbetleri, bazı objelere atipik ilgi, beslenme problemleri, bakım verene ilgisizlik gibi belirtiler gözlenebilir (70).

Yaşamın ikinci ve üçüncü yılları, OSB belirtilerinin belirginleştiği ve sıklıkla klinik başvuruların yapıldığı dönemdir. En sık başvuru nedeni konuşmanın gecikmesidir. İki yaş civarında 100'ün üzerinde anlamlı kelime kullanımı ve 2 kelimeli cümle kurma beklenirken, OSB'li çocuklarda bu ilerleme çoğunlukla gözlenmez (19). Araştırmalar, OSB tanısı alan çocukların yaklaşık %70'inin iki yaşından önce alıcı ve ifade edici dil becerilerinde ciddi

gecikmeler yaşadığını göstermektedir (71). Bu dönemde göz teması azlığı, insanlar yerine nesnelere ilgi gösterme, sosyal etkileşim başlatmada isteksizlik, motor aktivite azlığı, taklit becerilerinde yetersizlik ve tekrarlayıcı hareketler gibi belirtiler sıklıkla gözlemlenir (72). Dil gelişimiyle birlikte ekolali, basmakalıp ifadeler ve tonlama farklılıkları da belirginleşebilir (73)

Okul öncesi dönemde de en yaygın başvuru nedeni gecikmiş dil gelişimidir. İfade edici dilde sorunlar belirgindir. Bazılarında ise akıcı konuşma mevcuttur ancak anlamsız jargon kullanma ya da karşısındakine dikkat etmeden kendi özel ilgi alanında konuşma şeklinde iletişim kısıtlılığı görülebilir. Kısa cümleler, ekolali, garip ses tonu, uygun olmayan zamir kullanımı, ve zayıf karşılıklı iletişim en yaygın dil problemleridir (74). Akranları bu yaş döneminde zengin hayali oyunlar oynarken, OSB'li çocuklar basit taklit oyunlarında bile yetersizlik gösterirler. Bu dönemde OSB'li çocuklarda karşıdakiyle empati kurma yetersizliği belirgindir. Bunların yanı sıra duyuşal hassasiyetler, tekrarlayıcı ve ritüelistik davranışlar, değişim karşısında öfke problemleri, aynılıkta ısrar gibi belirtiler de görülmektedir (75).

Okul çağında OSB'nin temel belirtileri çoğunlukla devam etmekle birlikte sosyal becerilerde iyileşmeler görülebilir. Bununla birlikte bu dönemde dış çevrenin beklentileri daha yüksek olduğu ve daha fazla sosyal beceriye ihtiyaç duyulduğu için OSB'li çocukların yaşadığı zorluklar artabilmektedir. Bazı öğrenciler eğitimlerine örgün eğitim yoluyla devam ederken, bazıları kaynaştırma veya özel alt sınıfta devam etmektedir (74). Sınıf arkadaşlarıyla oyun oynamakta zorlanma, işbirliğine dayalı oyunlarda uygunsuz ve yıkıcı davranışlar gösterme, sınırları aşıldığında aşırı tepki verme, talimatları anlama ve takip etmede zorlanma ve duyuşal uyarılara alışılmadık tepkiler verme gibi belirtiler bu dönemde yaygın olarak görülür (74).

Ergenlik döneminde OSB'nin temel belirtileri değişen şiddette devam etmekte, buna eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle psikiyatrik başvurularda artış gözlenmektedir. Bu dönem, akran ilişkilerinin yoğunlaştığı bir süreç olduğundan, OSB'li ergenlerdeki sosyal beceri yetersizlikleri sosyal entegrasyonda belirgin sorunlara zemin hazırlamaktadır. Zihinsel gerilik göstermeyen ve işlevselliği yüksek bireylerde sosyal yetersizliğin fark edilmesi depresyon ve intihar riskini artırmaktadır (76). Buna ek olarak, ergenlikte yıkıcı davranışlar, öfke kontrol sorunları ve dürtüsellik sık görülmekte, bu durum hem bireyin hem de çevresinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (77).

2.1.6 Klinik değerlendirme ve Tanı

Otizm tanısı, ayrıntılı bir gelişimsel öykü alma ve sistematik bir muayeneye dayanır. Derecelendirme ölçekleri ve yapılandırılmış görüşmeler tanı koymak için değil, klinik tanı sürecini güçlendirmek için kullanılır. Bu araçlar klasik otizmin teşhisinde doğru sonuçlar verse de, otizmin ağır zihinsel engellilikle komplike olduğu veya semptomların psikoz gibi karmaşık psikiyatrik bozukluklarla birlikte görüldüğü durumlarda dikkatli yorumlanmaları gerekir (78). Bu nedenle, altın standart tanı yöntemi; derecelendirme ölçekleri, yapılandırılmış görüşmeler ve gözlem çizelgeleriyle sistematik bir şekilde bilgi toplamak ve ardından kapsamlı bir klinik muayene yapmaktır. Seçilen araçların türü, zamana ve mevcut kaynaklara bağlıdır. Örneğin, ADI (Otizm Tanı Görüşmesi), ADOS (Otizm Tanı Gözlem Çizelgesi) ve DISCO'nun (Sosyal ve İletişim Bozuklukları Tanı Görüşmesi) uygulanması saatler alır (uygun şekilde yapılırsa 3-5 saat) ve uygulayabilmek için özel bir eğitim almış olmayı gerektirir. Otizme özgü sorulara ek olarak standart bir mental durum muayenesinin unsurlarını içeren daha yeni araçlar -Otizm Zihinsel Durum Muayenesi (AMSE)-yararlı olabilir (79).

Otizmli çocuklar farklı klinisyenlerle ve farklı ortamlarda farklı davranabileceğinden, değerlendirmede multidisipliner bir yaklaşımın olması da kritik önem taşır. Çocuk psikiyatristinin yanında ekipte bir dil ve konuşma terapisti, psikolog ve eğitim danışmanının bulunması hastaların yüksek yararına olacaktır (80).

Erken tanı koymak amacıyla, tarama araçları tüm popülasyonda risk taraması yapmak amacıyla tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi, OSB için rutin tarama değerlendirmesinin 18 ila 24 ay arasındaki bir konsültasyonda yapılmasını önermektedir, ancak yaşamın diğer aşamalarında da yapılabilir (81). Tarama araçları arasında tüm dünyada ve ülkemizde en çok kullanılan M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) ölçeğidir. Belirti şiddetini ölçmek için ise en sık “Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale-CARS)” ve “Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi (Autism Behaviour Checklist)” kullanılır (82).

2.1.7 Ayırıcı Tanı

OSB, zihinsel engellilik, anksiyete bozuklukları, çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni, duyuşal bozukluklar, dil bozuklukları ve diğer organik durumlardan ayırt edilmelidir (83)

Gelişimsel dil bozukluklarının sosyalleşme üzerinde etkisi vardır ve özellikle okul öncesi çocuklarda OSB ile ayırımı yapmak zor olabilir. Bununla birlikte, 20 ve 42 aylıkken

OSB'li çocukları dil bozukluğu olan akranlarından tutarlı bir şekilde ayıran 2 davranış bildirilmiştir: ilgiyi göstermek için işaret etme ve geleneksel jestlerin kullanımı (84). Benzer şekilde, hafif ila orta dereceli gelişimsel gecikmeyi OSB'den ayırmak, özellikle küçük çocukları değerlendirirken zor olabilir ancak iki grup arasında ayırım yapmayı sağlayan bazı belirtiler vardır; 24. ayda, dikkati yönlendirme ve sese dikkat, 36. ayda; beden dilini anlama, sese dikkat, işaret etme ve parmak hareketleri. 38 ila 61 ay arasında ise, otizmlili çocukların sosyal etkileşimi düzenlemek için nonverbal davranışlarda bozulma gösterme ihtimali daha yüksektir (85-87).

Çocukluk çağında, OSB ile dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu arasında tanısal örtüşme olabilir ve bu da ayırıcı tanıyı zorlaştırır (88).

Tepkisel bağlanma bozukluğu olan çocuklar bağlanmada eksiklikler ve dolayısıyla uygunsuz sosyal tepkiler sergileyebilir, ancak yeterli bakım sağlandığında bunlar genellikle önemli ölçüde iyileşir (89). Obsesif-kompulsif bozukluk OSB'den daha geç başlar, tipik olarak sosyal ve iletişimsel bozukluklarla ilişkili değildir ve ego-distonik olan tekrarlayan davranış kalıpları ile karakterizedir (90). Aşırı kaygı, güvence ihtiyacı, rahatlayamama ve öz-farkındalık duyguları gibi anksiyete bozukluklarını karakterize eden belirtiler, özellikle yüksek işlevli otizmlili bireylerde de görülür. Ancak bu iki durum, OSB'de görülen ancak anksiyete bozukluklarında görülmeyen belirgin sosyal ve iletişimsel bozukluklar ve anksiyete bozukluğu olan çocuklarda OSB'de görülmeyen gelişmiş sosyal içgörü ile ayırt edilebilir. Çocukluk çağı şizofrenisini otizmden ayırmak zor olabilir, çünkü sosyal bozukluklar ve garip düşünce kalıpları ile karakterizedirler. Bununla birlikte, otizmde şiddetli sanrılar ve halüsinasyonlar nadiren görülür (83).

2.1.8 Komorbid Durumlar

OSB sıklıkla tanı ve tedaviyi daha komplike hale getiren bir dizi eşlik eden durumla birlikte görülür. Bu eşlik eden hastalıklar psikiyatrik, nörolojik ve fiziksel alanları kapsar ve OSB'li bireylerin yaşam kalitesini ve işlevselliklerini önemli ölçüde etkiler (91).

2.1.8.1 Psikiyatrik komorbidite

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada otizmlili bireylerin genel popülasyona kıyasla daha fazla psikiyatrik ve davranışsal problem sergilediği gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda %70-90'a varan psikiyatrik komorbidite tespit edilmiştir (92). OSB olan bireylerde sıklığı arttığı belirtilen psikiyatrik durumlar arasında anksiyete bozuklukları, DEHB, yıkıcı/dürtü kontrol/davranış bozuklukları, depresif ve yıkıcı duygudurum düzensizliği, obsesif kompulsif bozukluk, uyku ile ilgili bozukluklar ve stereotipik hareketler

yer almaktadır (93) . Eşlik eden davranışsal ve psikiyatrik durumlar, OSB’li çocuk ve ergenler ile ailelerinin sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir bu yüzden komorbiditelerin dikkatli bir şekilde değerlendirilerek tedavi edilmesi olguların yaşam kalitesi üzerinde hayati önem taşımaktadır (94, 95).

Otizimde DEHB yaygınlığı çalışmalar arasında %28 ile %83 arasında değişmektedir. 2022 yılında yayınlanan bir meta-analizde OSB’li deneklerin %25’inde DEHB komorbiditesi tespit edilmiştir (96).

OSB’de anksiyete bozukluklarını değerlendiren çalışmaların çoğu yüksek işlevli olgularla yapılmıştır. Çeşitli çalışmalarda %20’den %42’ye varan oranlar bildirilmiştir (93, 97). Çalışmalar arasındaki bu büyük farkın çalışma desenleri arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. OSB’li yetişkinlerle yapılan çalışmaların güncel bir meta analizinde genel anksiyete bozukluklarının yaygınlığı %17.8 bulunmuştur (98). 6-18 yaş arası OSB’li olguların dahil edildiği başka bir meta-analizde anksiyete komorbiditesi %11.1 olarak bulunmuştur (96).

Yapılan çalışmalarda OSB’de yıkıcı davranış bozukluklarının yaygınlığının %12 ile %48 arasında olduğu saptanmıştır (96).

OSB li çocukların yaklaşık %40-80’inde uyku sorunları görülmektedir (99). Karşılaşılan yaygın uyku sorunları uykuya dalmada zorluk, sık uyanma, sabah erken uyanma ve uykusuzluktur (100).

2.1.8.2 Diğer Komorbid Durumlar

Otizimli çocukların yaklaşık %30-50’sinde zihinsel engellilik mevcuttur (zeka katsayısı <70). Çocukların %20-40’ı ortalama zekaya sahipken geri kalanlar sınırda zekaya sahiptir (101). Otizmde zeka örüntüsü düzensiz olabilir ve az sayıda çocuk hafıza, matematik ve müzik gibi belirli alanlarda olağanüstü yeteneklere sahip olabilir (102).

Otizimli çocuklarda beslenme sorunlarının tahmini yaygınlığı %90’a kadar çıkmaktadır ve yaklaşık %70’i beslenme konusunda seçicidir (103, 104). OSB’li çocukların yaklaşık %46’sının yeme alışkanlıklarını içeren ritüelleri vardır (105).

Epilepsi ve otizm birlikteliği ise %8'den %46'ya kadar değişmektedir. Çeşitli çalışmalar ayrıca belirgin nöbetler olmaksızın EEG'de epileptiform deşarjların varlığını göstermekte olup yaygınlık oranı %20 ile %60 arasında değişmektedir (102). Otizm özelliklerinin ortaya çıkması, Landau-Kleffner sendromu gibi çocukluk çağı epileptik sendromlarında daha yüksek olma eğilimindedir (106). OSB'li çocuklarda epilepsi birlikteliği, artan yaş, kız cinsiyet, zihinsel yetersizlik, konuşma sorunları ve düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkilendirilmiştir (107).

2.1.9 Tedavi yaklaşımları

OSB, genellikle yaşam boyu süren ve bireyin sosyal iletişim, davranışlarını ve öğrenme yeteneklerini etkileyen nörogelişimsel bozukluktur (1). OSB'ye yönelik tedaviler bireyin işlevselliğini ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlamaktadır. Klinisyenler erken tanı ve yönlendirilmeden uzun süreli takibe kadar birçok aşamada önemli rol oynamaktadır. Müdahale süreci eğitim yaklaşımlarını, davranış terapilerini, aile desteğini, tıbbi bakımı ve gerekirse ilaç tedavilerini içerir (108).

Erken ve yoğun eğitim müdahaleleri OSB tedavisinin temel taşıdır. Uygulamalı Davranış Analizi, TEACCH, DIR ve Denver modeli gibi yaklaşımlar sıklıkla kullanılmaktadır (109, 110). Terapinin mümkün olan en kısa sürede, tanıdan hemen sonra veya hatta tanı şüphesi durumunda bile sağlanmasının önemi konusunda fikir birliği vardır (111-113). Haftada en az 25 saat süren bireyselleştirilmiş eğitim programlarının sosyal beceriler, iletişim, oyun, günlük yaşam ve akademik başarı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (114). Ayrıca konuşma terapileri ve alternatif iletişim yöntemleri çocukların iletişim becerilerini desteklerken, sosyal beceri eğitimleri sosyal etkileşim ve ortak dikkat gibi alanları geliştirmeyi amaçlamaktadır (115).

Farmakoterapi, temel OSB semptomlarını tedavi etmez; ancak irritabilite, agresyon, dikkat eksikliği, obsesif-kompulsif davranışlar ve uyku bozuklukları gibi belirgin semptomlar için faydalı olabilir. Farmakolojik tedavi, davranışsal yöntemlere yetersiz yanıt alındığında ve bu semptomlar işlevselliği ciddi biçimde etkilediğinde gündeme gelmelidir (108).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, OSB'li bireylerde psikotrop ilaç kullanımının oldukça yaygın olduğunu ve ileri yaş, düşük sosyal yeterlilik ve uyum becerilerinin ve daha yüksek düzeyde zorlayıcı davranışların varlığının, ilaç kullanım olasılığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (116-118). En sık kullanılan ilaç sınıfları arasında SSRI'lar, atipik antipsikotikler,

uyarıcılar ve alfa-2 agonistler yer almaktadır. Risperidon ve Aripiprazol OSB’de sinirlilik ve ajitasyon tedavisi için FDA tarafından onaylanmış olup etkinliği ve tolere edilebilirliği çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir (119). SSRI’lar tekrarlayıcı davranışlar ve anksiyete üzerinde etkili olabilirken, uyarıcılar ve atomoksetin dikkat eksikliği ve hiperaktivite semptomlarına yönelik tercih edilmektedir. Klonidin ve guanfazin gibi alfa-2 agonistler de hiperaktivite ve uyarılma ile ilişkili davranışlarda fayda sağlayabilir. Her ilaç kullanımı, belirli hedef semptomlara yönelik planlanmalı ve yan etkiler dikkatle izlenmelidir (120).

Son olarak, aile desteği OSB yönetiminin önemli bir parçasıdır. Aileler çocuklarının tanı ve tedavi süreçlerinde yüksek düzeyde stres ve duygusal yük yaşayabilirler (121). Bu nedenle hekimlerin ailelere rehberlik etmesi, psikososyal destek sağlaması ve onları doğru kaynaklara yönlendirmesi büyük önem taşımaktadır (122). Ayrıca tamamlayıcı ve alternatif tedavilere ilgi yaygın olsa da bilimsel kanıtlara dayanmayan uygulamalar konusunda aileler bilinçlendirilmelidir. Hem çocuk hem de aile uzun vadeli, multidisipliner ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla desteklenmelidir (108).

2.1.10 Prognoz

OSB’nin uzun dönem sonuçlarına yönelik araştırmalar, OSB’li bireylerin seyrinin oldukça değişken olup bazı bireylerde belirgin iyileşme görülürken bazılarında işlevsellikte azalma yaşandığını, çoğunda ise stabil bir gidişat olduğunu göstermektedir (123).

2014 yılında yapılan bir sistematik inceleme, yetişkinlikte 25 boylamsal takip çalışmasını ele almış ve OSB’li bireylerde dil becerilerinin, sosyal ve bilişsel becerilerin bazı çalışmalarda nispeten sabit kaldığını, bazılarında ise zaman içinde bir bozulma olduğunu ortaya koymuştur. Sosyalleşme ile karşılaştırıldığında, adaptif işlevsellik günlük yaşam ve iletişim becerisi alanlarında daha iyi performans göstermiş ve çalışmaların çoğunda iyileşme gözlenmiştir. OSB tanısı genellikle stabil kalmıştır, ancak otistik semptomların şiddeti genellikle iyileşmiştir. Önemli dil bozuklukları, özellikle işlevsel ve sosyal düzeyde devam etmiştir (124).

2016’da toplam 828 OSB’li bireyi içeren 15 çalışmayı içeren bir meta-analizde, sosyallik ve işlevsellik açısından değerlendirilen vakaların %19,7’sinde iyi ve çok iyi sonuç, %31,1’inde vasat düzeyde sonuç ve %47,7’sinde kötü ile çok kötü sonuç bulunmuştur. Dolayısıyla, bu bulgular OSB’li bireylerin neredeyse yarısında olumsuz bir uzun vadeli sonuç olduğunu göstermektedir (125).

2008 yılında Helt ve arkadaşları, uzun vadeli sonuçlarla ilgili incelemelerinde, OSB’li bireylerin %3 ila 25’inin artık bu tanı için kriterleri karşılamadığını bulmuşlardır. Yazarlar,

daha yüksek IQ, alıcı dil, sözel ve motor taklit ve motor becerilerin yanı sıra daha erken tanı ve tedavi ve Otistik Bozukluk (yani “klasik” otizm) yerine Yaygın Gelişimsel Bozukluk- Başka Türü Adlandırılmayan (YGB-BTA) tanısı da dahil bir dizi erken iyileşme belirleyicisi tanımlamışlardır. Ancak otizm spektrumundan iyileşme, bireyin kesinlikle tam bir ruh sağlığı ve sosyal uyum koşullarında yaşayabileceği anlamına gelmez. İyileşmeden sonra bile depresyon, fobiler ve tikler gibi nöropsikiyatrik komorbiditeler genellikle kalmaktadır (126).

2.2 Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon, MSS’nin geniş yelpazedeki bağışıklık tepkilerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve periferik inflamasyondan, başta ilgili temel hücreler (mikroglia ve astrositler gibi) olmak üzere çeşitli şekillerde farklılık gösterir (127). Sitokinlerin, kemokinlerin, reaktif oksijen türlerinin ve ikincil habercilerin üretimi nöroinflamatuvar yanıtı aracılık eder. Bu araçlar, yerleşik MSS glia (mikroglia ve astrositler), endotel hücreleri ve periferik kaynaklı immün hücreler tarafından üretilir (5).

Oldukça özelleşmiş bir endotel formu olan kan beyin bariyerinin daha önce merkezi sinir sistemini periferik bağışıklık sisteminden tamamen ayırdığı düşünülüyordu. Ancak yapılan çalışmalar periferik inflamasyondan kaynaklanan pro-inflamatuvar mediatörlere karşı geçirgen olduğunu, aynı zamanda bu mediatörleri hem salmak hem de iletmek ve beyne lökosit göçüne izin vermek için uyarılabilir olduğunu göstermiştir. Bu nöroinflamatuvar yanıt sinaptik bozulma, nöron ölümü ve beyinde çeşitli hastalık patolojilerinin alevlenmesiyle sonuçlanır (127).

2.2.1 Otizm ve nöroinflamasyon

OSB’nin nedeni kesin olarak belirlenememiş olsa da son araştırmalar immün disregülasyon ve MSS inflamasyonunun OSB’nin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir (128). Çok sayıda çalışma, OSB hastalarının kan, beyin ve beyin-omurilik sıvısındaki (BOS) sitokin düzeylerinde sağlıklı deneklerle kıyasla değişiklikler olduğunu göstermiştir. Dahası, immün faktörlerin ekspresyonundaki değişiklik, sosyal etkileşim bozukluğu ve tekrarlayıcı davranışlar gibi OSB semptomlarının ciddiyeti ile de ilişkilendirilmiştir (129).

Sitokinler ve kemokinler, nöroimmün sistemi modüle eden nöronal-nörogial etkileşim süreçlerinde ve MSS’deki enflamatuvar reaksiyonların araçları olarak önemli roller

oynamaktadır. Sitokinler, MSS'de pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar tepkilere aracılık ederek nöroinflamasyona katkıda bulunabilir (130). Virüsle enfekte olmuş yenidoğan otistik sıçan modellerinde yapılan bir çalışmada yüksek pro-enflamatuar sitokinler hem serebral hem de hipokampus hasarı ile ilişkili bulunmuştur (131).

Güncel bir meta-analizde otistik bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek pro-inflamatuar sitokin IFN- γ , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerine dair kanıtlar bulunmuştur (132). Bazı çalışmalar mikrogliyal aktivasyonla OSB'yi ilişkilendirmektedir (133). Mikrogliyal aktivasyon, interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin salınımını indükleyerek nöronal hasara ve kayba yol açabilmektedir (133, 134).

2.2.2 Mikrogliya, CSF-1, IL34

Mikrogliya, merkezi sinir sisteminin yerleşik bağışıklık hücreleridir ve normal fizyolojik koşullar altında tüm beyni patojenler ve hücrel atıklar açısından sürekli olarak kontrol eder. Nöronal hücre ölümü, nöronal hayatta kalma, sinaptogenez ve sinaptik budama gibi çeşitli homeostatik fonksiyonlarda rol alır. Çevresel bir tehdit varlığında, mikrogliyalara aktive olarak morfoloji ve fonksiyonunu hızla değiştirir. Aktive edilmiş mikrogliya, patojen veya hasar olan bölgeye göçü sağlamak için kısa şişmiş hücre gövdeleri ve kısalmış dalları ile amoeboid morfolojisi kazanır. Aktive mikrogliyalara antijen presentasyonunu, sitokin üretimini ve fagositozu tetikleyen bir dizi molekülün artışına neden olur (135). Nöroprotektif olan bu kısa süreli mikrogliya aktivasyonu devam ederek, inflammatuar reaksiyonları tetikleyip yoğunlaştırarak patolojik bir süreci ifade eden nöroinflamasyona sebep olabilir (4).

Mikrogliya'nın gelişimi ve korunumu, koloni uyarıcı faktör 1 reseptörü (CSF1R) ve ligandları, CSF-1 ve interlökin-34 (IL-34) tarafından düzenlenir (136). Mononükleer fagositik hücrelerinin gelişimi, hayatta kalması, çoğalması ve düzgün çalışması büyük ölçüde miyeloid progenitörler üzerinde eksprese edilen bir tip III yüksek affiniteli tirozin kinaz reseptörü olan CSF-1 R sinyalizasyonuna bağlıdır. Önceleri CSF-1R'in sadece homodimerik büyüme faktörü olan CSF-1 tarafından aktive edildiği düşünülmekteydi. Fakat yapılan yeni çalışmalarda CSF-1R'ye 2008 yılında bulunan IL-34'ün de ligand olarak etki ettiği tespit edilmiştir. Vücutta birçok doku ve hücre tipinde eksprese edilen CSF-1 'den farklı olarak, IL-34, dinlenme durumunda deride keratinositler ve beyindeki nöronlar tarafından spesifik olarak üretilir ve derideki Langerhans Hücreleri ve beyindeki mikrogliyaların gelişimi ve fonksiyonlarını düzgün sürdürebilmelerinde kritik rol oynar (137).

IL-34, özellikle nöronlar, mikrogliya ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri üzerinde etkili olarak SSS homeostazının korunmasında kritik rollere sahiptir. IL-34

primer nöronlarda CSF1-R üzerinden, nöronların hayatta kalmasını ve nörotoksinlere karşı korumayı sağlayan p-CREB sinyal yolağını aktive eder. Aynı reseptör aracılığıyla IL-34, mikrogial proliferasyonu arttırarak ayrıca İnsülin Parçalayıcı Enzim ve Heme Oksijenaz-1'in upregülasyonu yoluyla Oligomerik Amiloid-P nörotoksisitesini hafifleterek nöroprotektif etki gösterir. IL-34, SSS endotel hücrelerindeki CSF1-R reseptörlerini uyararak çeşitli tight junction (sıkı bağlantı) moleküllü seviyelerini arttırarak kan-beyin bariyeri bütünlüğünün korunmasında rol oynar. Bu fonksiyonlarından dolayı, IL-34'ün çeşitli nörolojik bozuklukların patolojisinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (137).

Beyinde primer olarak astrositler, oligodendrositler ve mikrogialardan eksprese edilen CSF-1 ve primer olarak nöronlardan eksprese edilen IL-34'ün beynin farklı bölgelerinde farklı etkileri vardır. Yapılan bir fare deneyinde periferik olarak verilen CSF-1 antikorları beyin beyaz cevherdeki, IL-34 antikorları ise gri cevherdeki mikrogialların azalmasına neden olmuştur (138). Farelerle yapılan başka bir çalışmada serebellar mikrogliadan yoksun olan CSF-1 eksikliği olan hayvanlarda, serebellar morfolojide değişiklikler, artan dallanma karmaşıklığı ile purkinje hücre kaybı ve motor öğrenme ve sosyalite kusurları gözlemlenmiştir (139).

2.2.3 T- Helper (Th) Hücreleri ve İlişkili Sitokinler

1980'lerde yardımcı T hücrelerinden (Th) salınan sitokinlerin incelenmesiyle, ürettikleri sitokin profiline göre birbirinden ayırt edilebilen, fonksiyonel olarak farklı CD4⁺ T hücre alt gruplarının varlığı ortaya konulmuş ve son yıllarda bu alt gruplara yenileri eklenmiştir (140). Th1 ve Th2 alt popülasyonlarına, her biri farklı bir sitokin profili üreten ve vücut içinde farklı faaliyetleri düzenleyen Th17 ve Treg alt popülasyonları da katılmış ve günümüzde en az 7 farklı yardımcı T hücresi alt tipi tanımlanmıştır (141).

Her bir efektör alt kümesinin farklılaşmasını neyin düzenlediği ve her bir alt kümenin hangi işlevi oynadığı hala açıklığa kavuşmamıştır ve araştırmacıların ilgi odağıdır (141).

Antijen sunan hücreler (APC), kostimülatör moleküllerle birleştiğinde T hücresi proliferasyonunu ve polarize edici sitokinlerin üretimini arttıran MHC II ile bağlantılı patojen türevi peptidleri sunarak naif CD4⁺ T hücrelerini aktive eder, böylece naif CD4⁺ T hücrelerinin farklı hücrelere farklılaşmasını sağlar. T-hücresi reseptörü (TCR) sinyali, polarize edici sitokinlerin belirli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu ve/veya yukarı regülasyonunu indükleyebildiği bir süreç olan Th hücresi farklılaşması için gereklidir (142). CD4⁺ T hücrelerinin efektör farklılaşması yalnızca T hücre reseptörü (TCR) ve kostimülatör reseptörlere bağlı olmakla kalmaz, aynı zamanda enfeksiyonun veya çevresel saldırının

doğasına ilişkin ipuçları sağlayan doğuştan gelen bağışıklık tarafından üretilen sitokinler tarafından farklı şekilde düzenlenir (143). Bazı sitokinler soylara özgü ana transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu tetikler (144). Th1 hücreleri için ana transkripsiyon faktörü T-bet, Th2 için GATA-3 ve Th17 için ROR γ T'dir (140).

Naif T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını sağlayan temel polarize edici sitokinler IL-12, IL-18 ve IFN- γ 'dır. IL-12, patojenlerle karşılaştıktan sonra dendritik hücreler tarafından üretilir. Ayrıca aktive T hücreleri ve aktive NK hücreleri tarafından üretilen IFN- γ 'ya yanıt olarak da yukarı regüle edilir. Dendritik hücreler tarafından da üretilen IL-18, gelişmekte olan Th1 hücrelerinin proliferasyonunu teşvik eder ve IFN üretimlerini artırır. Bu polarize edici sitokinler, ana gen düzenleyici T-Bet'in ifadesini yukarı doğru düzenleyen sinyal yollarını tetikler. Bu ana transkripsiyon faktörü, Th1 yönünde farklılaşmayı indükleyerek IFN-ve TNF dahil olmak üzere Th1 efektör sitokinlerinin ekspresyonunu indükler (141).

IFN- γ özellikle güçlü bir efektör sitokindir. Makrofajları aktive ederek, bu hücreleri mikrop öldürücü aktiviteyi artırmaları, sınıf II MHC seviyesini yükseltmeleri ve Th1 farklılaşmasını daha da artıran IL-12 gibi sitokinleri salgılamaları için uyarır. Böylelikle Th1 hücrelerinin hücre içi patojenlere ve viral enfeksiyonlara karşı olan savunma tepkilerine aracılık eder. Th1 hücreleri aynı zamanda aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynayarak organ spesifik otoimmünite gelişiminden de sorumludur (140).

Th2 alt kümesine farklılaşma polarize edici bir sitokin olan IL-4 tarafından teşvik edilir. Bir bağışıklık yanıtının başlangıcında naif yardımcı T hücrelerinin IL-4'e maruz bırakılması Th2 hücrelerine farklılaşmalarına neden olur. İlginç bir şekilde, Th2 gelişimi Th1 gelişimine büyük ölçüde tercih edilir. IFN- γ ve IL-12 varlığında bile, naif T hücreleri IL-4 mevcutsa Th2 efektörlerine farklılaşacaktır. IL-4, T hücresi içinde ana gen düzenleyicisi GATA3'ü yukarı düzenleyen bir sinyal yolunu tetikler ve bu da IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 dahil olmak üzere Th2'ye özgü sitokinlerin ekspresyonunu düzenler. Th2 hücreleri tarafından üretilen efektör sitokinler, helmintlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil olmak üzere hücre dışı parazit enfeksiyonlarının temizlenmesine yardımcı olur. Th2 efektör sitokinini tanımlayan IL-4, hem B hücreleri hem de eozinofiller üzerinde etkilidir. Eozinofil farklılaşmasını, aktivasyonunu ve göçünü indükler ve B hücresi aktivasyonunu ve IgE'ye sınıf değiştirmeyi indükleyerek alerjik reaksiyonlara da aracılık eder (141).

Th17 hücrelerinin farklılaşmasının ise ilk olarak IL-6 ve TGF- β 'nin kombinasyonu ile indüklendiği, çeşitli aşamalarda IL-23 ve IL-1'in de katıldığı gösterilmiştir (145). IL-12 sitokin

ailesinin bir üyesi olan IL-23, benzersiz bir p19 alt birimi ve IL-12 ile paylaşılan ortak bir p40 alt biriminden oluşur. IL-23, IL-6 ve IL-21 tarafından indüklenen reseptörü IL-23R aracılığıyla, daha sonraki bir aşamada Th17 hücrelerinin genişlemesinde ve olgunlaşmasında işlev görüyor gibi görünmektedir (146).

Th17 hücreleri IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler salgılar (147). IL-17A ve IL-17F, enflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu artırmanın yanı sıra enflamatuar bölgelerde nötrofil alımını teşvik ederek makrofajlar, epitel hücreleri ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipi üzerinde etkili olur (148).

Son yıllarda, T helper hücrelerinin, özellikle de Th17 hücrelerinin ruhsal bozukluklardaki rolü dikkat çekmiştir. Th hücrelerinin farklı alt kümeleri ve hücre üretilen ürünleri MSS üzerinde farklı etkilere sahiptir. Genel olarak, Th17 hücrelerinin zararlı bir rol oynaması muhtemelken, Treg hücrelerinin genellikle koruyucu bir etkiye sahip olduğu kabul görmüştür. Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki dengesizlik de birçok ruhsal bozuklukta patojenik bir faktördür (144).

Depresyon ortamında Th hücreleri ve bunların spesifik alt kümelerinde değişiklikler tanımlanmıştır. Bir çalışmanın sonuçlarına göre, depresyon hastalarının periferik kanında daha fazla CD4+ T hücresi ve daha yüksek IL-6 seviyesi vardı (149).

Şizofreni hastalarında da CD4+ T hücrelerinin artışı bildirilmiştir (150). Şizofreni hastalarında artmış bir Th17 yüzdesi gözlemlenmiş ve hücrelerinin oranı ile psikotik semptomlar arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (151). Transkripsiyon faktörü sinyal yolları üzerine yapılan çalışmalar Th17 yolağının yukarı regülasyonunu doğrulamıştır (152).

DiStasio ve arkadaşları OSB hastalarının postmortem beyinlerinde sitotoksik astrosit blebleri ve T hücreleri arasında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (153). Th hücre alt kümelerinin otizm patogeneğinde temel katılımcılar olduklarına dair neredeyse şüphe yoktur. Otizm hastalarında çarpık bir Th1/Th2 sitokin profili uzun zamandır gözlemlenmektedir (154).

Th17 hücreleri de otizmde patojenite göstermektedir. Bazı çalışmalarda otizmde Th17 hücrelerinin aşırı aktivitesine işaret eden IL-6/IL-17A sinyal yolağının yukarı doğru düzenlendiği bildirilmiştir (155, 156).

Otizmde Th hücre disfonksiyonu için daha fazla kanıt sağlayan transkripsiyon faktörü sinyal yolları üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Otizmlili çocuklar, tipik olarak gelişen kontrol çocuklarına kıyasla, artmış RORgt+, T-bet+ ve GATA-3+ T hücreleri ve Foxp3+ Treg hücre eksikliği ile karakterize edilen Th1, Th2, Treg ve Th17 hücresi ile ilişkili transkripsiyon faktörü sinyal geçişlerinde düzensizlik sergilemiştir (157).

Sonuç olarak artan sayıda çalışma OSB'nin nöroimmünolojik bir temele sahip olabileceğini gündeme getirmektedir. Bu bağlamda özellikle mikroglial aktivite ve MSS'yi etkileyen immün belirteçler üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda mikrogiliyal fonksiyonların temel düzenleyicisi olan IL-34 ve CSF-1 ile daha çok periferik inflamasyonla ilişkilendirilen ancak son zamanlarda nöronal fonksiyonlarda da önemli rolleri olduğu belirtilen T-helper ilişkili sitokinlerin serum düzeylerini değerlendirmek, bu düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve otizm şiddeti ile olası ilişkisini incelemek hedeflenmiştir. Bu kapsamda çalışmanın hipotezleri şu şekilde belirlenmiştir:

1-Mikroglia regülatör sitokinleri olan IL-34 ve CSF-1 düzeyleri OSB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir.

2- T helper sitokinleri açısından da gruplar arasında farklılık vardır.

3- İncelenen sitokin düzeyleri OSB'nin şiddeti ile anlamlı bir ilişki göstermektedir.

4- IL-34 ve CSF-1 başta olmak üzere incelenen sitokinler OSB tanısında ayırt edici biyolojik belirteçler olarak kullanılabilir potansiyele sahiptir.

Bu çalışmanın sonuçlarının, OSB tanı veya takip süreçlerine katkı sağlayabilecek biyobelirteçlerin belirlenmesine ve terapötik müdahaleler için yeni hedeflerin tanımlanmasına katkı sunması beklenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.2. Araştırmanın Deseni

Bu araştırma Dicle Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine ayaktan başvuran 3-12 yaş Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı olan çocuklar ile sağlıklı kontrollerde serum Mikroglia Regülatör Sitokinleri ve T-helper Sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ve otizmlili çocuklarda bu parametrelerin otizm şiddeti ile ilişkisini incelemeyi amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Dicle Üniversitesi Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'ndan 2024/191 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma Diyarbakır İl Merkezinde bulunan Dicle Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ile Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı Polikliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya belirlenen araştırma süresi boyunca bu polikliniklere başvuran hastalar arasından dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Araştırma Evreni

Araştırmaya, Haziran 2024 ile Aralık 2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ayaktan tedavi amaçlı başvuran ve DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısını karşılayan 3-12 yaş hastalar ile yine bu polikliniğe ve Çocuk Sağlığı Polikliniğine başvuran herhangi bir psikopatolojisi bulunmayan ve araştırmanın diğer dahil edilme kriterlerini karşılayan, 3-12 yaş arası sağlıklı kontroller dahil edilmiştir

Vaka Grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı almış olmak
2. 3-12 yaşları arasında olmak
3. Ebeveynlerinden çalışma için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu almış olmak

Vaka Grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Akut enfeksiyöz veya inflamatuvar bir hastalık geçiriyor olmak
2. Kronik tıbbi bir hastalığa sahip olmak
3. Tıbbi özgeçmişinde epilepsi, diğer nörolojik hastalıklar veya travmatik beyin hasarı hikayesi olmak

Kontrol Grubu için çalışmaya alınma ölçütleri

1. Ebeveynlerinden çalışma için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu almış olmak
2. 3-12 yaş arasında olmak

Kontrol Grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri

1. Klinik olarak OSB ve/veya Anlıksal yetiyitimi olması
2. Aktif psikiyatrik bozukluğa sahip olması
3. Akut enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıkların olması (kafa travması öyküsü, epilepsi ve diğer nörolojik hastalıklar ...)
4. Kronik tıbbi hastalık varlığı

3.5. Yöntem

Çalışmaya alınan OSB tanıli çocukların ve kontrol grubunun ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışma hakkında bilgi sahibi olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan ebeveynlere Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldı. Hem hasta hem de kontrol grubu çocuklar bir çocuk psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildi ve sosyodemografik veri formu ebeveynlere sorularak klinisyen tarafından dolduruldu. Ayrıca otizmlili çocuklar için Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale, CARS) aynı

klinisyen tarafından, hem ebeveynlere sorularak hem de çocuğun gözlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler esas alınarak dolduruldu. Ebeveynlerin izni dahilinde çocuktan bir tüp kan alındı.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1 Sosyo-demografik Form

Yarı-yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak otizmlı ve sağlıklı çocukların adı, soyadı, yaşı, doğum zamanı, doğum şekli, doğum sonrası kuvöz bakımı, anne sütü alma süresi, eğitim bilgileri, anne ve babalarının yaşları ve mesleği, sosyoekonomik düzeyi, ailede (1. ve 2. derece) herhangi bir ruhsal hastalık olup olmadığı, hangi eli baskın olarak kullandığı, anne ve babada tıbbi veya ruhsal bir hastalık olup olmadığı sorgulandı. Vaka grubuna ayrıca kullandığı psikiyatrik ilaçlar, ne zaman otizm tanısı aldığı, özel eğitime gidip gitmediğı soruldu.

3.6.2 Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeğı (ÇODÖ)(Childhood Autism Rating Scale, CARS)

ÇODÖ, YGB tanısı koymak için sıklıkla kullanılan güvenilir ve geçerli bir ölçektir. 15 maddeden oluşan bu ölçek otizmi teşhis etmek ve bunun yanı sıra otizmlı çocuklarla gelişimsel olarak engelli olup otizmi olmayan çocukları birbirinden ayırmak için kullanılır. Ölçek klinisyen tarafından; aile ile görüşme, diğer kaynaklardan bilgi alma ve çocuğun gözlemlenmesine dayanarak doldurulur. Değerlendirme, davranışsal belirtilerin tanımlanması, araştırma ve sınıflandırma amaçları için uygundur. Ölçeğın doldurulmasıyla otizm belirtileri hakkında bir değerlendirme yapılabilmektedir. Ölçekteki maddeler kişilerarası ilişki, taklit, duygusal tepkiler, beden kullanımı, değişime tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat, koku ve dokunma kullanımı, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, zihinsel faaliyetler ve genel izlenimler başlıkları altında gruplandırılmış olup her bir madde 1'den 4'e kadar derecelendirilmektedir. Burada çocuğun yaşına göre normal kabul edilen davranışlara 1 puan, normalden en çok sapan davranışlara ise 4 puan verilmektedir. 15. Madde ise diğerlerinden farklı olarak herhangi bir davranış yerine çocuğun genel izlenimiyle ilgili bilgi verir. ÇODÖ'den en az 15, en fazla 60 puan alınmakta ve 15-29,5 arasında puan alan çocukların otizmlı olmadığı, 30-36,5 arasında puan alan çocukların hafif otizmlı olduğu, 37-60 arasında puan alan çocukların ise orta-ağır otizmlı olduğu kabul edilmektedir. ÇODÖ ülkemizde geçerliliğı ve güvenilirliğı yapılmış bir ölçektir. Ölçek ilk olarak Sucuoğlu ve arkadaşları (1996) tarafından Türkçeye uyarlanmış, daha sonra Gassaloğlu, Baykara ve

arkadaşları (2016) tarafından geçerlilik ve güvenilirlik analizi genişletilerek otizm tanısı için kesme puanı 29,5 olarak belirlenmiştir.

3.7. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması

Gönüllülerden kan alma işlemi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan alma ünitesinde yapıldı. Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri 08:00'da toplandı. Hastalardan ve sağlıklılarından oturur pozisyonda ön kol antekübital bölgesi alkolü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyondan sonra kan alındı. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüpe alınıp 10 dakika 4000 devirde santrifüj edildikten sonra serum ayrılıp -80 santigrad derecede analiz süresine kadar saklandı. Numuneler tamamlandıktan sonra IL-34, CSF-1, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-23 ve IL-17 düzeyleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda tayin edildi. Çalışmadaki tüm parametreler hazır kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.7.1 ELİSA yöntemi

IL-34, CSF-1, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-23 ve IL-17 testleri için kan örnekleri düz biyokimya tüplerine alınıp 1500 g de 15 dk santrifüj edilerek elde edilen serum testler çalışılana kadar -80 ° C derin dondurucuda ependorflarda saklandı. Plazmalar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra IL-34, CSF-1, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-23 ve IL-17 testleri ticari olarak elde edilen enzim –linked immunosorbent assay– ELİSA yöntemi kullanılarak kit içeriğine (Human CSF-1 ELISA KIT Sunred Biological Technology, Shanghai, China) uygun olarak BioTek ELx50 Microplate Washer ve BioTek ELx800 Microplate Reader (BioTek Instruments Inc. USA) cihazları kullanılarak ölçümleri yapıldı. Plazma IL-34, CSF-1 ve IFN- γ için sonuçlar ng/L, IL-4, IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-23 için sonuçlar pg/mL ve TGF- β için sonuçlar μ g/L olarak verildi.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ve R programlama dilinin 4.4.1 versiyonu ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk Testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin incelenmesinde Yates Düzeltmesi, Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. Gruplara göre normal dağılıma uymayan nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Otizm

hastası olma riskine etki eden bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Otizm hastalığını ayırt etmede kan parametreleri için kesme değerin belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. Otizm spektrum bozukluğunu ayırt etmede kullanılan bazı kan parametrelerinin tanısal doğrulukları arasındaki farklılığın incelenmesinde Delong Testi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızın örneklemini, 3-12 yaş arası 42 OSB tanılı çocuk ve yaş ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 82 katılımcıdan oluşmaktadır. OSB tanılı grup hasta grubu, sağlıklı çocuklar ise kontrol grubu olarak ele alınacaktır.

Tablo 1. Gruplara göre kategorik değişkenlerin dağılımı 1

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	Test İstatistiği	P
Cinsiyet					
Kadın	4 (9,5)	7 (17,5)	11 (13,4)	0,541	0,462 ^x
Erkek	38 (90,5)	33 (82,5)	71 (86,6)		
Doğum zamanı					
Zamanında	38 (90,5)	36 (90)	74 (90,2)	—	1,000 ^z
Erken doğum	4 (9,5)	4 (10)	8 (9,8)		
Doğum şekli					
Normal doğum	21 (50)	20 (50)	41 (50)	0,000	1,000 ^x
Sezaryen	21 (50)	20 (50)	41 (50)		
Kuvöz bakımı					
Yok	6 (14,3)	20 (50)	26 (31,7)	10,475	0,001^x
Var	36 (85,7)	20 (50)	56 (68,3)		
Gelişim basamakları					
Zamanında	6 (14,3)	37 (92,5)	43 (52,4)	47,166	< 0,001^x
Gecikmiş	36 (85,7)	3 (7,5)	39 (47,6)		
Anne işi					
Ev hanımı	29 (69,1)	32 (80)	61 (74,4)	1,346	0,578 ^y
Memur	10 (23,8)	6 (15)	16 (19,5)		
Serbest meslek	3 (7,1)	2 (5)	5 (6,1)		
Baba işi					
İşsiz	1 (2,4)	3 (7,5)	4 (4,9)	1,338	0,752 ^y

İşçi	3 (7,1)	3 (7,5)	6 (7,3)
Memur	15 (35,7)	12 (30)	27 (32,9)
Serbest meslek	23 (54,8)	22 (55)	45 (54,9)

Gruplar cinsiyet açısından incelendiğinde hasta grubunda kadınların oranı %9,5 iken, erkeklerin oranı %90,5 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise kadın oranı %17,5 iken, erkek oranı %82,5 olarak elde edilmiş olup farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubunda sınıf dağılımları incelendiğinde 1.sınıfa devam edenlerin oranı %35, 2.sınıf oranı %10, 3.sınıf oranı %10, 4.sınıf oranı %5, 5.sınıf oranı %10, 6.sınıf oranı %10, 7.sınıf oranı %20 ve 8.sınıf olanların oranı %0 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise 1.sınıf olanların oranı %15.2, 2.sınıf %12.1, 3.sınıf %12,1, 4.sınıf %18.2, 5.sınıf %9.1, 6.sınıf %21.2, 7.sınıf %3 ve 8.sınıf oranı %9.1 olarak elde edilmiştir ($p>0,05$).

Doğum zamanı dağılımları incelendiğinde hasta grubunda erken doğum olanların oranı %9.5, kontrol grubunda %10 olarak elde edilmiş ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubu doğum şekli açısından incelendiğinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda sezaryen ile doğanların oranı %50 olarak elde edilmiştir.

Kuvöz bakımı alma açısından iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda kuvöz bakımı alanların oranı %85,7 iken, almayanların oranı %14,3 olarak elde edilmiş, kontrol grubunda ise bu oran %50'ye %50 şeklinde olmuştur ($p<0,05$).

Hasta grubunda gelişim basamaklarında gecikme olmayanların oranı %14,3 iken, gecikme olanların oranı %85,7 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırayla %92,5 ve %7,5 olarak elde edilmiştir. Gelişim basamakları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Hasta grubunda anne işi dağılımı incelendiğinde ev hanımı oranı %69,1, memur oranı %23,8 ve serbest meslek oranı %7,1 iken kontrol grubunda ise ev hanımı oranı %80, memur oranı %15 ve serbest meslek oranı %5 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunda baba işi dağılımları incelendiğinde işsiz olanların oranı %2,4, işçi oranı %7,1, memur oranı %35,7 ve serbest meslek oranı %54,8 iken kontrol grubunda işsiz oranı %7,5, işçi oranı %7,5, memur oranı %30 ve serbest meslek oranı %55 olarak elde edilmiştir. Anne ve baba işi yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubundaki katılımcıların anneleri arasında okuryazar olmayanların oranı %9,5, ilkokul mezunu olanların oranı %28,6, ortaokul mezunu olanların oranı %9,5, lise olanların oranı %14,3 ve üniversite olanların oranı %38,1 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise okuryazar olmayanların oranı %15, ilkokul mezunu olanların oranı %25, ortaokul mezunu olanların oranı %15, lise olanların oranı %17,5 ve üniversite olanların oranı %27,5 olarak elde edilmiştir. Baba eğitim düzeyi incelendiğinde ise hasta grubunda okuryazar olmayanların oranı %0, ilkokul mezunu olanların oranı %23,8, ortaokul mezunu olanların oranı %9,5, lise olanların oranı %19,1 ve üniversite olanların oranı %47,6 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise okuryazar olmayanların oranı %10, ilkokul mezunu olanların oranı %20, ortaokul mezunu olanların oranı %10, lise olanların oranı %30 ve üniversite olanların oranı %30 olarak elde edilmiştir. Anne ve baba eğitim düzeyleri açısından her 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2. Gruplara göre kategorik değişkenlerin dağılımı 2

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	Test İstatistiği	P
Ailede OSB					
Var	10 (23,8)	2 (5)	12 (14,6)	4,394	0,036 ^x
Yok	32 (76,2)	38 (95)	70 (85,4)		
MR eşlik ediyor mu					
Var	14 (33,3)	—	14 (33,3)	—	—
Yok	28 (66,7)	—	28 (66,7)		
Şuan psikiyatrik ilaç kullanımı					
Var	27 (64,3)	—	27 (64,3)	—	—
Yok	15 (35,7)	—	15 (35,7)		
El kullanımı					
Sağ	35 (83,3)	37 (92,5)	72 (87,8)	1,925	0,483 ^y
Sol	3 (7,1)	2 (5)	5 (6,1)		
Her ikisi	4 (9,5)	1 (2,5)	5 (6,1)		
Komorbid DEHB					
Var	32 (76,2)	—	32 (76,2)	—	—
Yok	10 (23,8)	—	10 (23,8)		
Komorbid diğer psikiyatrik bozukluk					
Var	3 (7,1)	—	3 (7,1)	—	—
Yok	39 (92,9)	—	39 (92,9)		

Özel eğitim					
Var	36 (85,7)	—	36 (85,7)	—	—
Yok	6 (14,3)	—	6 (14,3)	—	—

Ailede OSB öyküsü varlığı açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Hasta grubunda ailede OSB öyküsü oranı %23,8 iken kontrol grubunda bu oran %5 olarak saptanmıştır.

Hasta grubundaki katılımcılarda mental retardasyon komorbiditesi %33,3 olarak saptanmıştır. Mevcut durumda psikiyatrik ilaç kullananların oranı %64,3 olarak saptanmış olup kullanılan ilaçlar incelendiğinde; antipsikotik oranı %63, metilfenidat oranı %14,8, atomoksetin oranı %7,4 ve antipsikotik+metilfenidat oranı %14,8 olarak elde edilmiştir.

Hasta grubunda el kullanımı dağılımları incelendiğinde sağ el baskın olanların oranı %83,3, sol el baskın olanların oranı %7,1 ve el dominansı olmayanların oranı %9,5 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırayla %92,5, %5 ve %2,5 olarak elde edilmiştir ($p>0,05$).

Hasta grubunda komorbid DEHB varlığı %76,2 olarak saptandı. DEHB dışı komorbid psikiyatrik hastalık oranı ise %7,1 olarak elde edildi.

Hasta grubunda örgün eğitime gidenlerin oranı %50'dir. Hasta grubunda okula hiç gitmemiş olanların oranı %0, anaokulu-kreşe devam edenlerin oranı %0, anasınıfı oranı %9,5, ilkökul oranı %52,4 ve ortaokul oranı %38,1 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda eğitim seviyesi dağılımları incelendiğinde ise okula hiç gitmemiş olanların oranı %7,5, anaokulu-kreş oranı %10, anasınıfı oranı %2,5, ilkökul oranı %47,5 ve ortaokul oranı %32,5 olarak elde edilmiştir ($p>0,05$).

Hasta grubunda özel eğitim alanların oranı %85,7 iken, özel eğitim almayanların oranı %14,3 olarak saptanmıştır.

Tablo 3. Gruplara göre kategorik değişkenlerin dağılımı 3

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	Test İstatistiği	P
Ailede psikiyatrik hastalık					
Var	7 (16,7)	3 (7,5)	10 (12,2)	—	0,313 ^z
Yok	35 (83,3)	37 (92,5)	72 (87,8)		
Annede tıbbi hastalık					
Var	5 (11,9)	9 (22,5)	14 (17,1)	0,962	0,327 ^x
Yok	37 (88,1)	31 (77,5)	68 (82,9)		

Babada tıbbi hastalık					
Var	4 (9,5)	6 (15)	10 (12,2)	—	0,514 ^z
Yok	38 (90,5)	34 (85)	72 (87,8)		
Annede psikiyatrik hastalık					
Var	3 (7,1)	4 (10)	7 (8,5)	—	0,709 ^z
Yok	39 (92,9)	36 (90)	75 (91,5)		
Babada psikiyatrik hastalık					
Var	3 (7,1)	1 (2,5)	4 (4,9)	—	0,616 ^z
Yok	39 (92,9)	39 (97,5)	78 (95,1)		
Ailenin sosyoekonomik düzeyi					
Düşük	5 (11,9)	8 (20)	13 (15,9)	2,318	0,315 ^y
Orta	36 (85,7)	29 (72,5)	65 (79,3)		
Yüksek	1 (2,4)	3 (7,5)	4 (4,9)		

^xYates Düzeltmesi; ^y Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Test; ^z Fisher's Exact Test ; n(%)

Hasta grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı %16,7 iken kontrol grubunda %7,5 olarak elde edilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubunda annede tıbbi hastalık bulunma oranı %11,9 kontrol grubunda %22,5; babada tıbbi hastalık olanların oranı hasta grubunda %9,5 iken kontrol grubunda %15 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda annede psikiyatrik hastalık olanların oranı %7,1 iken, kontrol grubunda %10 bulunmuştur. Babada psikiyatrik hastalık olanların oranı hasta grubunda %7,1 iken, kontrol grubunda %2,5 olarak elde edilmiştir. Anne ve babada tıbbi ve psikiyatrik hastalık bulunma oranı gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Hasta grubunda ailenin sosyoekonomik düzeyi dağılımları incelendiğinde sosyoekonomik düzeyi düşük olanların oranı %11,9, orta olanların oranı %85,7 ve yüksek olanların oranı %2,4 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise düşük olanların oranı %20, orta olanların oranı %72,5 ve yüksek olanların oranı %7,5 olarak elde edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. Gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	Test İstatistiği	P
Kardeş Sayısı	3 (0 - 5)	3 (0 - 8)	3 (0 - 8)	807,000	0,754 ^x
Kaçıncı Çocuk	2 (1 - 5)	2 (1 - 8)	2 (1 - 8)	984,000	0,163 ^x

Anne Sütü Alma Süresi	13 (2 - 30)	18 (0 - 36)	18 (0 - 36)	648,500	0,074 ^x
Anne Yaşı	37 (21 - 53)	37 (27 - 50)	37 (21 - 53)	945,500	0,329 ^x
Baba Yaşı	40 (27 - 58)	38 (30 - 55)	40 (27 - 58)	962,000	0,259 ^x

^x Mann Whitney U Test; Ortanca (minimum – maksimum)

Çalışmamızda katılımcıların yaş ortalaması hasta grubunda 7, kontrol grubunda ise 9 olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, anne sütü alma süresi, anne ve baba yaşı ile ilgili ayrıntılar tablo 4 de gösterilmiş olup bahsedilen nicel değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür ($p>0,05$)

Tablo 5. Gruplara göre kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu Ortanca (min– max)	Kontrol Grubu Ortanca (min-max)	Test İstatistiği	P
IL34	159,32 (73,11 - 616,01)	131,69 (78,52 - 421,77)	1083,000	0,025^x
CSF1	1000,7 (322 – 5762,7)	620,07 (324,22 - 2458,05)	535,500	0,005^x
IL12	8,82 (1,14 - 39,17)	6,51 (1,38 - 19,28)	678,500	0,134 ^x
IFNγ	83,22 (26,7 - 993,13)	37,15 (26,62 - 533,93)	1134,000	0,007^x
IL4	355,02 (160,82 - 679,22)	300,14 (158,72 - 781,37)	1115,500	0,011^x
IL10	430,34 (144,36 - 1783,08)	289,32 (118,56 - 964,66)	1249,000	< 0,001^x
TGFβ	9,74 (1,42 - 65,01)	8,37 (2,27 - 31,26)	961,000	0,265 ^x
IL23	18,18 (12,01 - 83,49)	17,83 (10,76 - 79,05)	841,500	0,993 ^x
IL17	138,83 (62,13 - 645,45)	113,13 (34,03 - 263,01)	1082,000	0,025^x

^x Mann Whitney U Test; Ortanca (minimum – maksimum)

Hasta grubunda ortanca IL34 değeri 159,32 iken kontrol grubunda 131,69 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortanca değerler grup faktörüne göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Hasta grubunda ortanca CSF1 değeri 1000,7 iken kontrol grubunda 620,07 olarak elde edilmiştir. Ortanca CSF1 değerleri hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Hasta grubunda ortanca IL12 değeri 8,82 iken kontrol grubunda 6,51 olarak elde edilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda ortanca IFN- γ değeri 83,22 iken kontrol grubunda 37,15 olarak elde edilmiş ve elde edilen değerler arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubunda ortanca IL4 değeri 355,02 iken kontrol grubunda 300,14 olarak bulunmuş olup değerler grup faktörüne göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Hasta grubunda ortanca IL10 değeri 430,34 iken kontrol grubunda 289,32 olarak elde

edilmiş olup değerler arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Hasta grubunda ortalama TGF- β değeri 9,74 iken kontrol grubunda 8,37 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalama değerler gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup faktörüne göre ortalama IL23 değerleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Hasta grubunda ortalama değer 18,18 iken kontrol grubunda 17,83 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunda ortalama IL17 değeri 138,83 iken kontrol grubunda 113,13 olarak elde edilmiş olup ortalama IL17 değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Tablo 6. Kan parametrelerinin kendi aralarındaki ilişkisinin incelenmesi

		IL34	CSF1	IL12	IFN GAMA	IL4	IL10	TGF BETA	IL23	IL17
IL34	r	1								
	p	.								
CSF1	r	0,699	1							
	p	<0,001	.							
IL12	r	0,788	0,601	1						
	p	<0,001	<0,001	.						
IFN- γ	r	0,560	0,850	0,485	1					
	p	<0,001	<0,001	<0,001	.					
IL4	r	0,839	0,566	0,670	0,455	1				
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.				
IL10	r	0,785	0,741	0,664	0,565	0,653	1			
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.			
TGF- β	r	0,615	0,836	0,485	0,812	0,476	0,561	1		
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.		
IL23	r	0,787	0,629	0,696	0,532	0,667	0,636	0,575	1	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.	
IL17	r	0,703	0,725	0,696	0,628	0,603	0,719	0,678	0,701	1
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Çalışmamızda IL34 ile CSF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki saptandı ($r=0,699$; $p<0,001$). IL34 ile IL12 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki bulundu ($r=0,788$; $p<0,001$). CSF-1 ile IL12 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki elde edildi ($r=0,601$; $p<0,001$). IL-34 ile IFN- γ değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,56$; $p<0,001$). CSF-1 ile IFN- γ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,85$; $p<0,001$). IL-12 ile IFN- γ değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,485$; $p<0,001$). IL-34 ile IL-4 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,839$; $p<0,001$). CSF-1 ile IL4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,566$; $p<0,001$). IL12 ile IL4 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,67$; $p<0,001$). IFN- γ ile IL4 değerleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,455$; $p<0,001$). IL34 ile IL10 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,785$; $p<0,001$). CSF-1 ile IL10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,741$; $p<0,001$). IL12 ile IL10 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,664$; $p<0,001$). IFN- γ ile IL10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,565$; $p<0,001$). IL4 ile IL10 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,653$; $p<0,001$). IL34 ile TGF- β değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,615$; $p<0,001$). CSF-1 ile TGF- β değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,836$; $p<0,001$). IL12 ile TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,485$; $p<0,001$). IFN- γ ile TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,812$; $p<0,001$). IL4 ile TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,476$; $p<0,001$). IL10 ile TGF- β değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,561$; $p<0,001$). IL34 ile IL23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,787$; $p<0,001$). CSF-1 ile IL23 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,629$; $p<0,001$). IL12 ile IL23 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,696$; $p<0,001$). IFN- γ ile IL23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,532$; $p<0,001$). IL4 ile IL23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,667$; $p<0,001$). IL10 ile IL23 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,636$; $p<0,001$). TGF- β ile IL23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,575$; $p<0,001$). IL34 ile IL17 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,703$; $p<0,001$). CSF1 ile IL17 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,725$; $p<0,001$). IL12 ile IL17 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,696$; $p<0,001$). IFN- γ ile IL17 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,628$; $p<0,001$). IL4 ile IL17 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,603$; $p<0,001$). IL10 ile IL17 değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,719$; $p<0,001$). TGF- β ile IL17 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,678$; $p<0,001$). IL23 ile IL17 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,701$; $p<0,001$).

Tablo 7. Hasta grubunda kan parametreleri ile CARS maddeleri ve CARS toplam puanı arasındaki ilişkinin incelenmesi

		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	CT
IL34	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,12	0,06	0,12	0,28	0,06	0,04	0,04	0,00	0,12	0,17	0,12	0,01	0,08	0,0	0,16	0,13
	p	9	6	9	7	3	5	3	4	1	3	4	0	0	72	6	5
CSF 1	r	0,41	0,67	0,41	0,06	0,69	0,77	0,78	0,97	0,44	0,27	0,43	0,95	0,61	0,6	0,29	0,39
		5	9	6	6	3	8	6	9	5	4	6	1	5	49	4	5
	p	5	9	6	6	3	8	6	9	5	4	6	1	5	49	4	5
IL12	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,05	0,00	0,29	0,19	0,07	0,11	0,01	0,04	0,01	0,00	0,17	0,10	0,00	0,1	0,16	0,00
	p	7	4	1	6	2	0	0	2	7	1	0	0	5	62	7	8
IFN- γ	r	0,71	0,98	0,06	0,21	0,65	0,48	0,95	0,79	0,91	0,99	0,28	0,53	0,97	0,3	0,29	0,96
		9	0	2	4	0	7	2	4	4	7	1	0	4	07	1	2
	p	9	0	2	4	0	7	2	4	4	7	1	0	4	07	1	2
IL4	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,22	0,09	0,31	0,19	0,14	0,03	0,01	0,03	0,15	0,15	0,11	0,05	0,02	0,0	0,14	0,10
	p	5	2	3	5	3	3	9	2	8	2	7	6	2	43	6	7
IL10	r	0,15	0,56	0,04	0,21	0,36	0,83	0,90	0,84	0,31	0,33	0,45	0,72	0,89	0,7	0,35	0,50
		2	4	3	7	8	4	5	1	7	6	9	4	2	88	6	1
	p	2	4	3	7	8	4	5	1	7	6	9	4	2	88	6	1
TGF- β	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,00	0,00	0,38	0,12	0,03	0,19	0,08	0,17	0,04	0,04	0,13	0,18	0,00	0,2	0,07	0,04
	p	8	5	1	5	3	6	5	0	8	5	5	5	9	14	5	2
IL23	r	0,95	0,97	0,01	0,43	0,83	0,21	0,59	0,28	0,76	0,77	0,39	0,24	0,95	0,1	0,63	0,79
		9	5	3	1	5	3	1	2	1	9	5	1	6	74	5	0
	p	9	5	3	1	5	3	1	2	1	9	5	1	6	74	5	0
IL17	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,30	0,11	0,02	0,30	0,05	0,16	0,00	0,00	0,19	0,23	0,12	0,03	0,24	0,0	0,12	0,22
	p	5	8	8	0	4	9	2	3	4	8	0	0	2	51	1	2
IL17	r	0,05	0,45	0,86	0,05	0,73	0,28	0,99	0,98	0,21	0,12	0,44	0,84	0,12	0,7	0,44	0,15
		0	5	1	3	3	5	2	7	9	9	8	8	2	49	6	8
	p	0	5	1	3	3	5	2	7	9	9	8	8	2	49	6	8
IL17	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,04	0,05	0,17	0,13	0,07	0,06	0,01	0,06	0,11	0,12	0,08	0,10	0,07	0,1	0,08	0,01
	p	6	3	3	7	7	8	6	6	7	1	1	1	6	17	7	9
IL17	r	0,77	0,73	0,27	0,38	0,62	0,67	0,92	0,67	0,46	0,44	0,61	0,52	0,63	0,4	0,58	0,90
		4	7	4	6	8	0	2	7	0	6	0	4	2	59	2	5
	p	4	7	4	6	8	0	2	7	0	6	0	4	2	59	2	5
IL17	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,03	0,09	0,24	0,25	0,12	0,17	0,06	0,13	0,00	0,01	0,24	0,02	0,09	0,0	0,25	0,08
	p	2	2	9	9	4	3	0	2	3	4	0	8	6	67	5	8
IL17	r	0,84	0,56	0,11	0,09	0,43	0,27	0,70	0,40	0,98	0,92	0,12	0,85	0,54	0,6	0,10	0,58
		0	2	2	7	3	2	7	4	3	8	5	9	7	73	3	1
	p	0	2	2	7	3	2	7	4	3	8	5	9	7	73	3	1
IL17	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,05	0,06	0,05	0,25	0,13	0,00	0,06	0,18	0,10	0,33	0,08	0,06	0,21	0,1	0,17	0,23
	p	5	1	3	7	1	6	4	8	1	6	0	6	3	36	0	2
IL17	r	0,72	0,70	0,74	0,10	0,40	0,96	0,68	0,23	0,52	0,03	0,61	0,68	0,17	0,3	0,28	0,14
		7	0	1	1	7	8	9	4	3	0	3	0	6	92	3	0
	p	7	0	1	1	7	8	9	4	3	0	3	0	6	92	3	0
IL17	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,11	0,06	0,31	0,15	0,01	0,19	0,18	0,10	0,01	0,29	0,00	0,01	0,08	0,1	0,06	0,04
	p	2	2	9	1	3	0	9	4	6	7	5	7	4	19	7	9
IL17	r	0,48	0,69	0,03	0,34	0,93	0,22	0,23	0,51	0,91	0,05	0,97	0,91	0,59	0,4	0,67	0,76
		1	8	9	0	5	8	1	1	9	6	6	3	8	51	4	0
	p	1	8	9	0	5	8	1	1	9	6	6	3	8	51	4	0

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

C: CARS

CARS3 ile IL12 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır (r=0,313; p=0,043). CARS3 ile IFN- γ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif

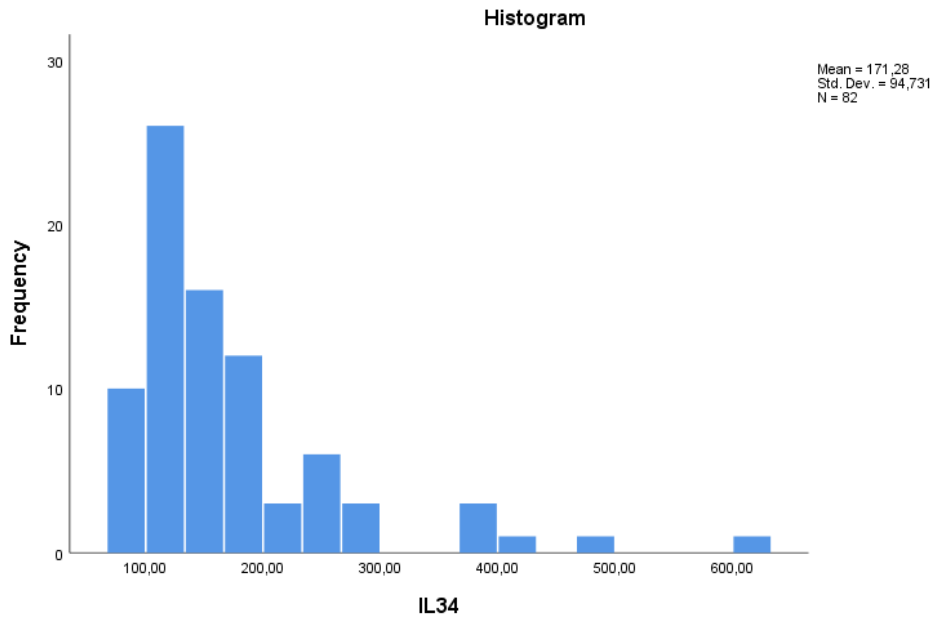
yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,381$; $p=0,013$). CARS3 ile IL17 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,319$; $p=0,039$). CARS10 ile IL23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,336$; $p=0,03$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 8. CARS Toplam Puanına ait tanımlayıcı istatistikler ve Cronbach's Alpha değeri

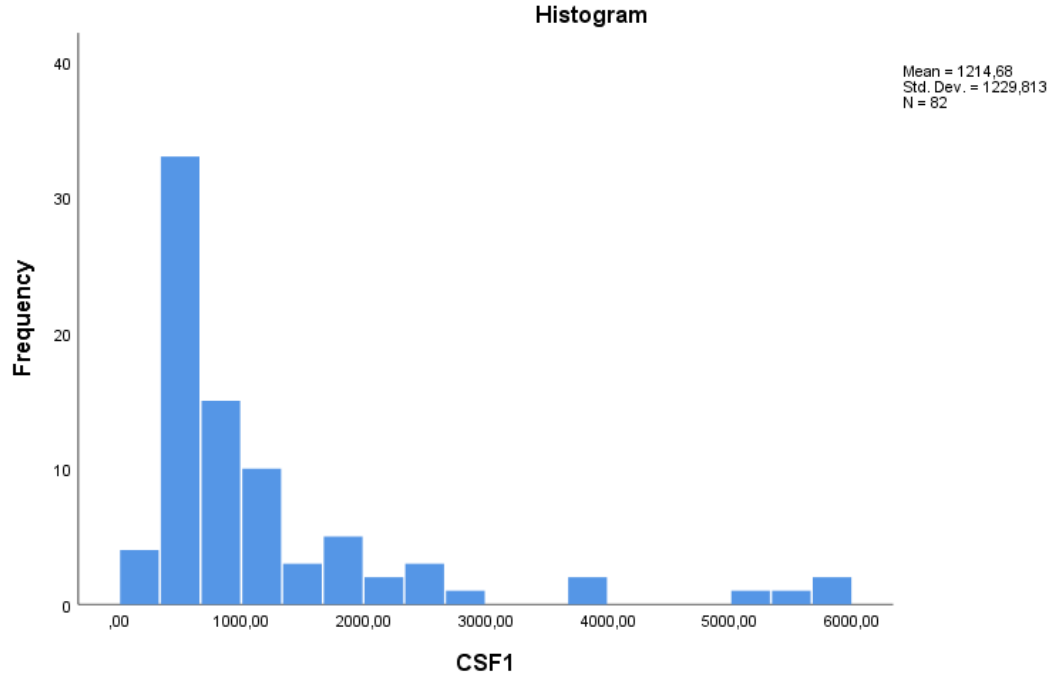
	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min-mak)	Cronbach's Alpha
CARS Toplam Puanı	37,42 $\pm$ 5,85	36,75 (23,5 - 48)	0,760

Katılımcıların CARS Toplam Puanı ortalama değeri 37,42 olarak elde edilmiş ve Cronbach's Alpha değeri 0,760 ile oldukça güvenilir olarak elde edilmiştir.

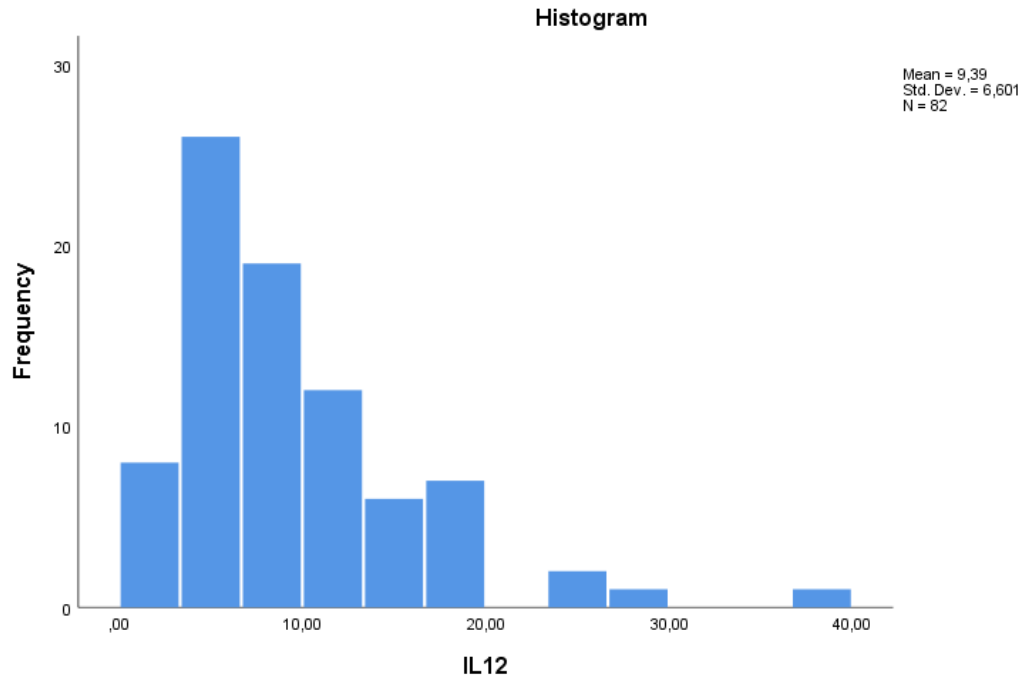
Çalışmamızda incelediğimiz IL-34, CSF-1, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17 ve IL-23 parametrelerine ait elde edilen histogram grafikleri aşağıda yer almaktadır;



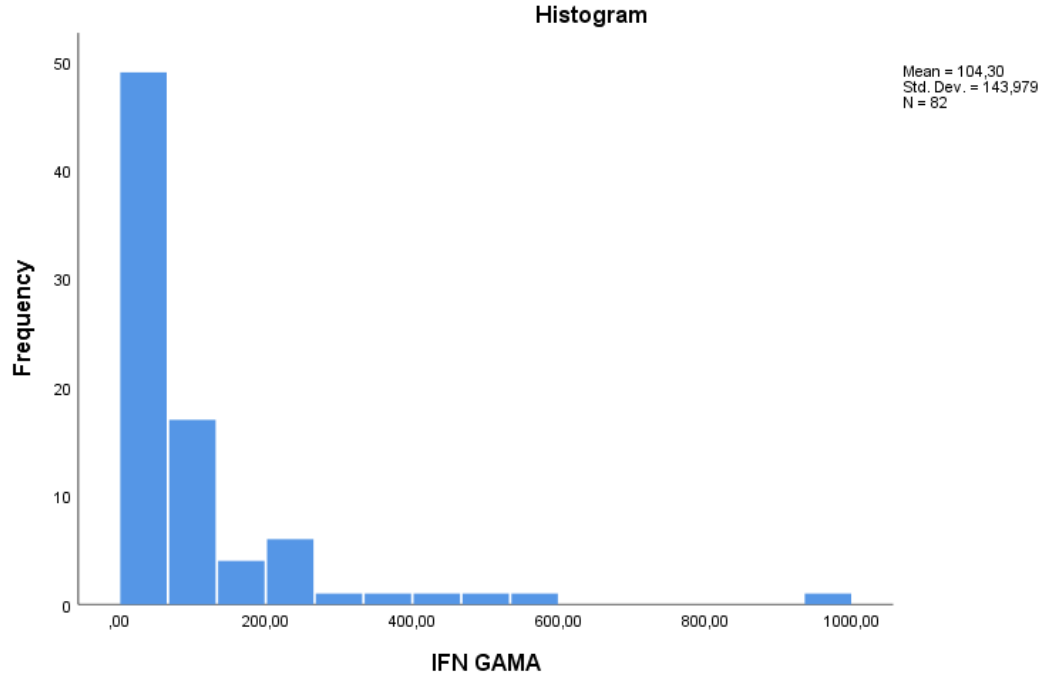
Şekil 1. IL34 değişkenine ait histogram



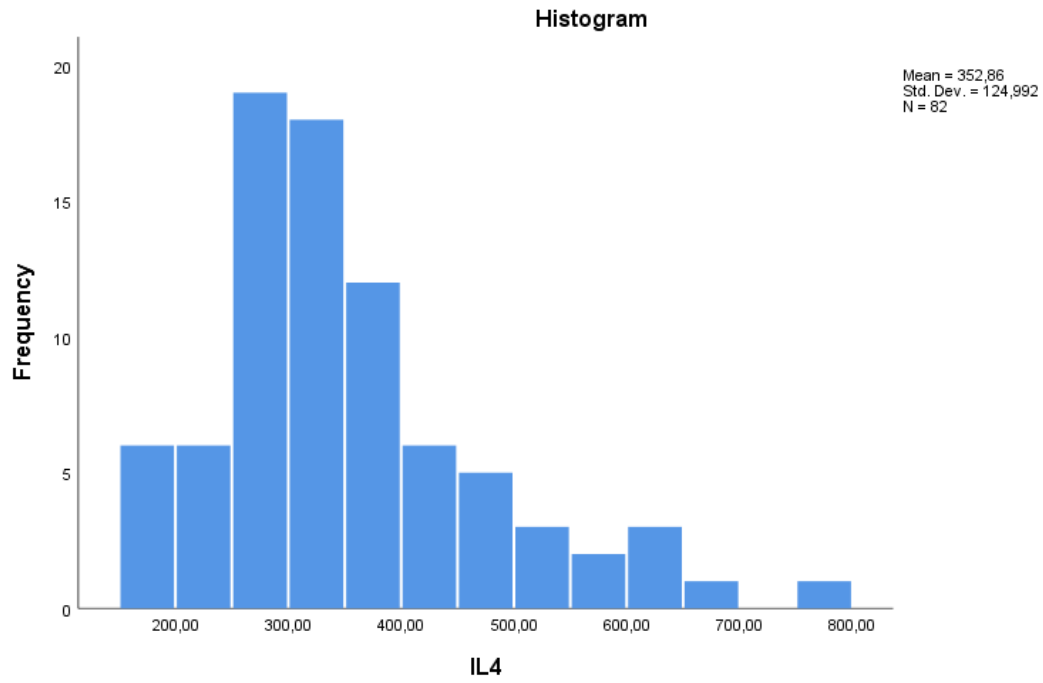
Şekil 2. CSF1 değişkenine ait histogram



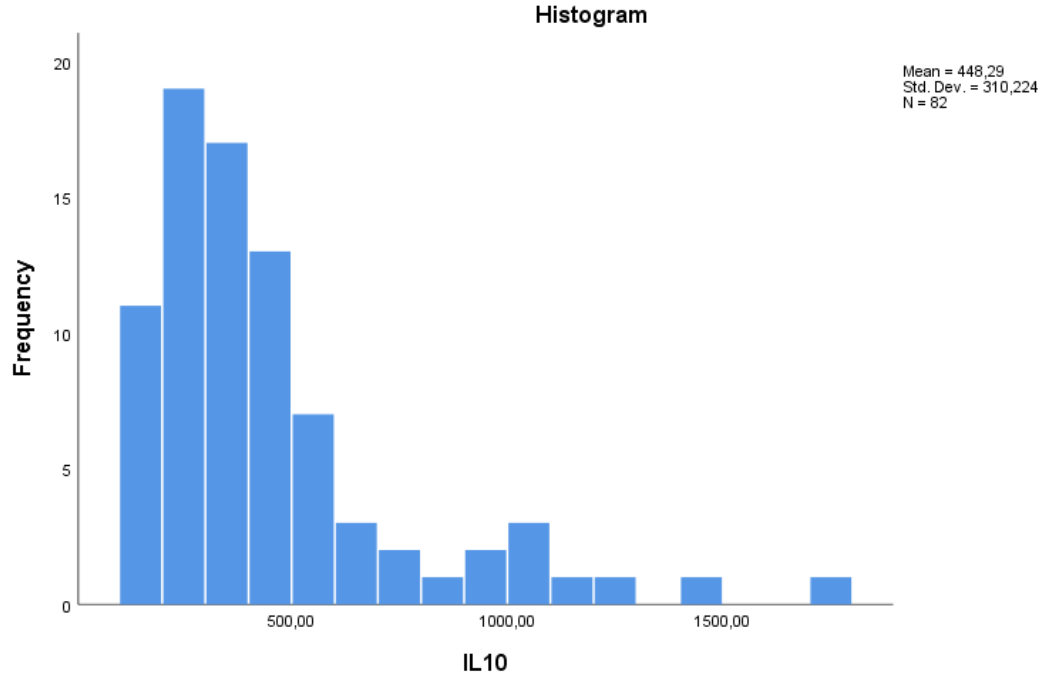
Şekil 3. IL12 değişkenine ait histogram



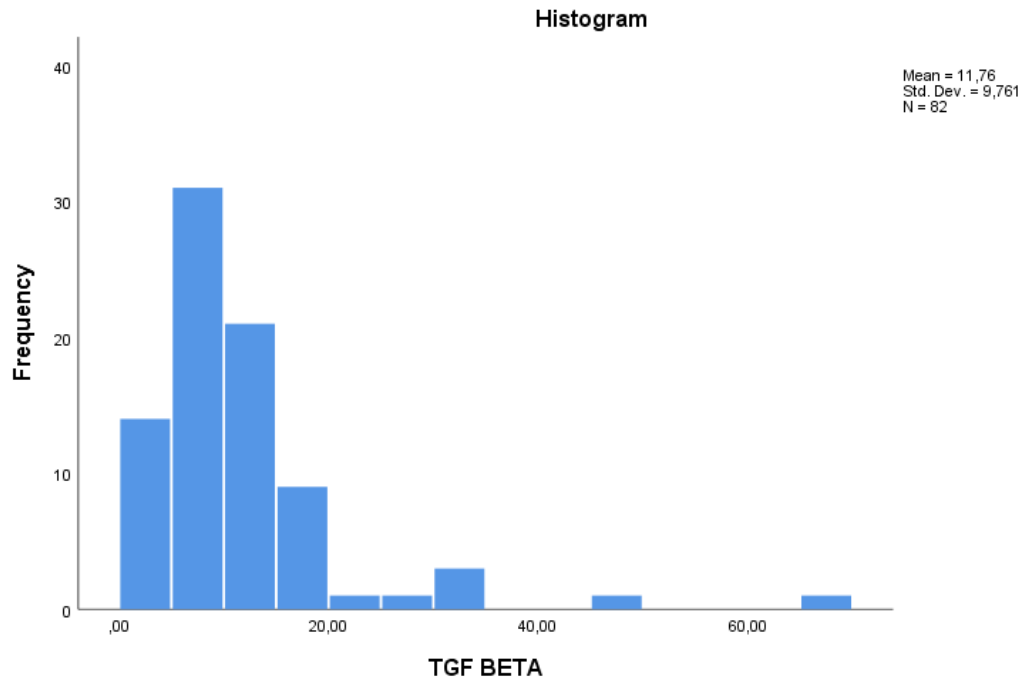
Şekil 4. IFN- γ değişkenine ait histogram



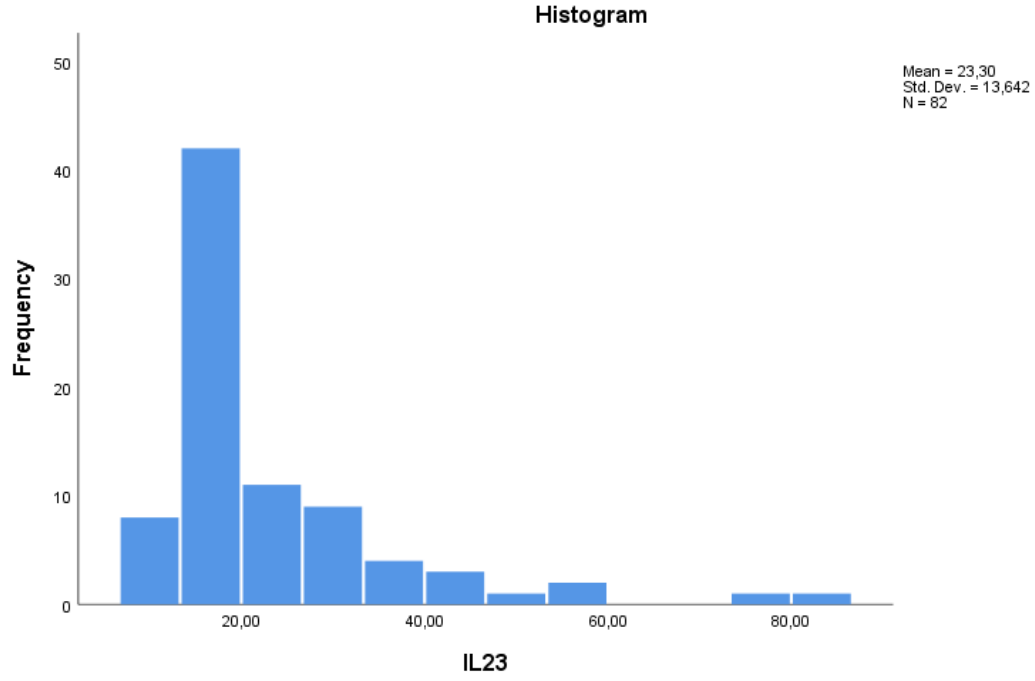
Şekil 5. IL4 değişkenine ait histogram



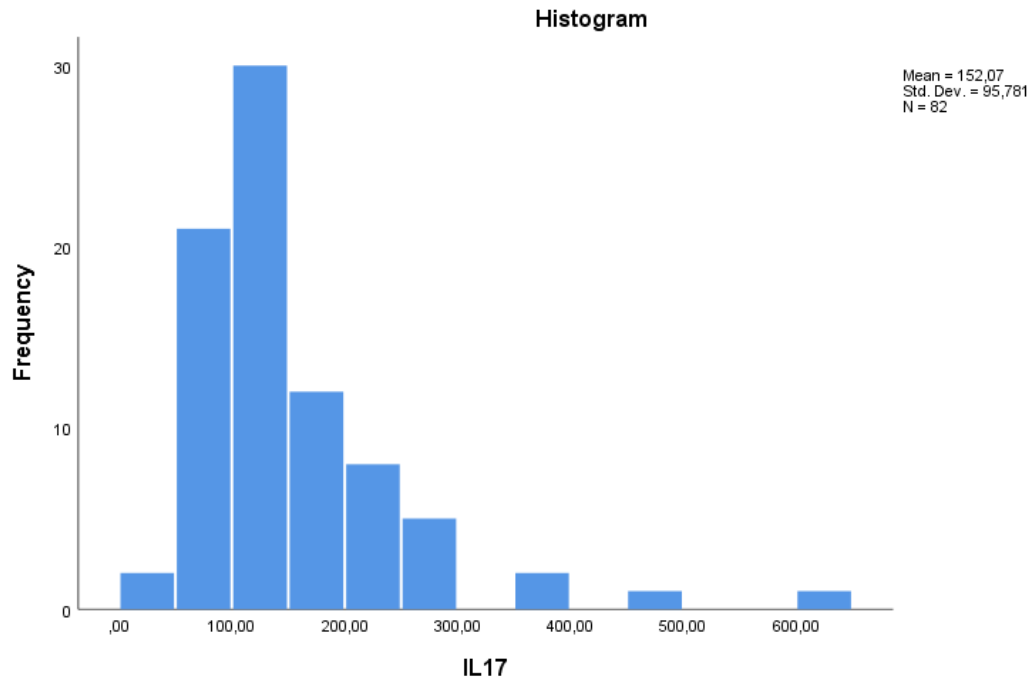
Şekil 6. IL10 değişkenine ait histogram



Şekil 7. TGF- β değişkenine ait histogram



Şekil 8. IL23 değişkenine ait histogram



Şekil 9. IL17 değişkenine ait histogram

Tablo 9. Otizm Hastalığına Etki Eden Bağımsız Risk Faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi İle İncelenmesi

	Grup		Univariate		Multiple	
	Kontrol	Hasta	OR (%95 CI)	P	OR (%95 CI)	p
Cinsiyet						
Kadın	7 (63,6)	4 (36,4)	2,015 (0,542 - 7,499)	0,296	Referans 61,083 (0,421 - 8859,035)	0,105
Erkek	33 (46,5)	38 (53,5)				
Kuvöz Bakımı						
Var	20 (35,7)	36 (64,3)	6 (2,071 - 17,379)	0,001	24,304 (1,109 - 532,695)	0,043
Yok	20 (76,9)	6 (23,1)				
Gelişim Basamakları						
Zamanında	37 (86)	6 (14)	74 (17,187 - 318,604)	<0,001	Referans 633,128 (21,597 - 18560,75)	<0,001
Gecikmiş	3 (7,7)	36 (92,3)				
Ailede Psikiyatrik Hastalık						
Var	3 (30)	7 (70)	2,467 (0,591 - 10,3)	0,216	Referans	---
Yok	37 (51,4)	35 (48,6)				
Ailede OSB						
Var	2 (16,7)	10 (83,3)	5,937 (1,212 - 29,097)	0,028	2,531 (0,025 - 257,592)	0,694
Yok	38 (54,3)	32 (45,7)				
IL34	149,18 ± 68,63	192,33 ± 110,99	1,006 (1 - 1,012)	0,052	0,977 (0,931 - 1,025)	0,350
CSF1	818,34 ± 558,63	1592,14 ± 1546,59	1,001 (1 - 1,001)	0,015	0,999 (0,996 - 1,002)	0,705
IL12	7,99 ± 4,67	10,71 ± 7,85	1,073 (0,994 - 1,159)	0,072	---	---
IFN-γ	69,56 ± 89,67	137,39 ± 176,09	1,005 (1 - 1,011)	0,054	1,012 (0,98 - 1,046)	0,462
IL4	321,63 ± 118,25	382,59 ± 125,33	1,004 (1 - 1,008)	0,033	0,999 (0,977 - 1,022)	0,920
IL10	328,19 ± 172,61	562,68 ± 366,49	1,004 (1,001 - 1,006)	0,003	1,014 (0,997 - 1,031)	0,105
TGF-β	9,87 ± 5,88	13,55 ± 12,19	1,048 (0,99 - 1,111)	0,108	---	---
IL23	22,68 ± 12,43	23,89 ± 14,83	1,007 (0,975 - 1,04)	0,688	---	---
IL17	125,55 ± 57,75	177,32 ± 116,67	1,008 (1,001 - 1,014)	0,022	0,99 (0,973 - 1,008)	0,279
Yaş	8,6 ± 2,75	8,01 ± 3,25	0,936 (0,809 - 1,083)	0,376	0,66 (0,367 - 1,188)	0,166

Frekans (yüzde); Ortalama ± Standart sapma; OR: Odds Ratio; %95 CI; 95 Güven Aralığı; Cox & Snell R²=%65,2; Nagelkerke R²=%87

Otizm hastalığına etki eden bağımsız risk faktörleri Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmiştir. Model univariate olarak incelendiğinde; Kuvöz bakımı alanların otizm hastalığı riskinin almayanlara göre 6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir

(p=0,001). Gelişim basamağı gecikmiş olanların otizm hastalığı riskinin gelişim basamağı zamanında olanlara göre 74 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Ailede OSB olanların otizm hastalığı riskinin olmayanlara göre 5,937 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,028). CSF1 değerinin bir birim artması otizm hastalığı riskini 1,001 kat arttırmaktadır (p=0,015). IL4 değerinin bir birim artması otizm hastalığı riskini 1,004 kat arttırmaktadır (p=0,033). IL10 değerinin bir birim artması otizm hastalığı riskini 1,004 kat arttırmaktadır (p=0,003). IL17 değerinin bir birim artması otizm hastalığı riskini 1,008 kat arttırmaktadır (p=0,022).

Multiple modele bağımsız değişkenlerin modele dahil edilmesinde Enter Metodu kullanılmıştır. Kuvöz bakımı alanların otizm hastalığı riskinin almayanlara göre 24,304 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,043). Gelişim basamağı gecikmiş olanların otizm hastalığı riskinin gelişim basamağı zamanında olanlara göre 633,128 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Diğer değişkenlerin otizm olma riskine etkisi bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 10. Otizm Hastalığını Ayırt Etmede Kan Parametreleri İçin Kesme Değer Belirlenmesi

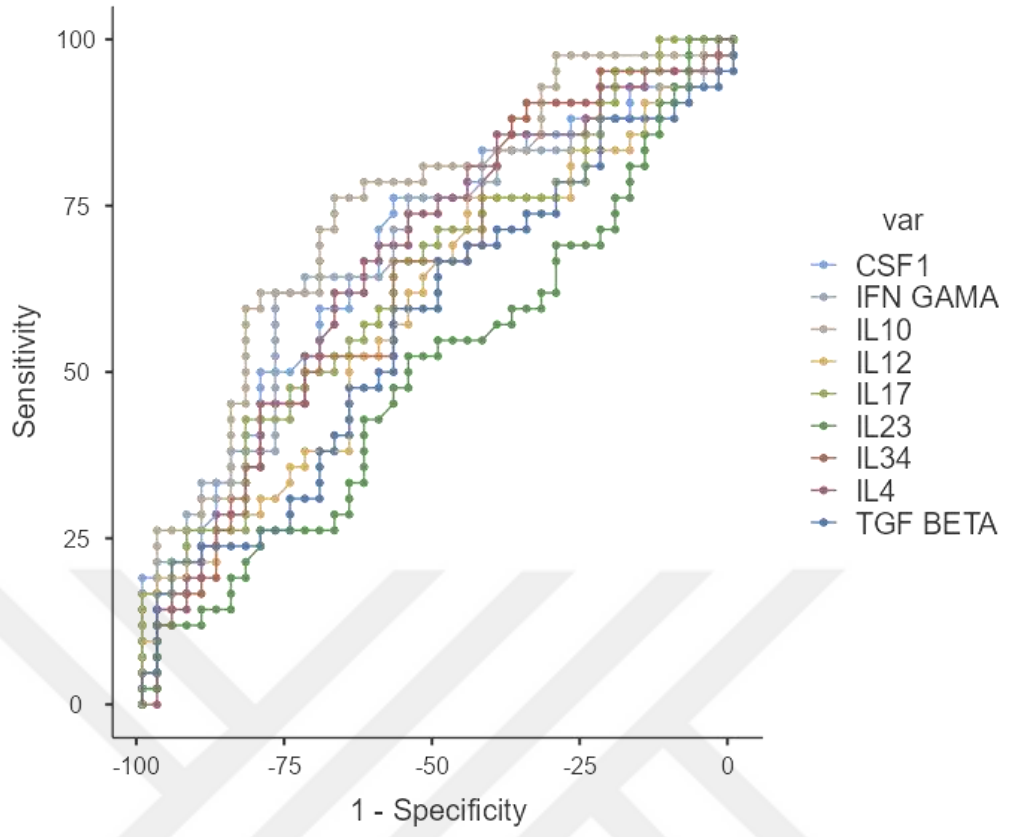
	Kesme değer	AUC (%95 CI)	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	De- lo- ng
IL34	≥113,608	0,645 ^{ab} (0,525 - 0,764)	0,024	88,10	37,50	59,68	75,00	
CSF1	≥633,553	0,681 ^{ac} (0,565 - 0,797)	0,005	76,19	57,50	65,31	69,70	
IL12	---	0,596 ^{ab} (0,473 - 0,72)	0,134	---	---	---	---	
IFN-γ	≥60,789	0,675 ^{ac} (0,557 - 0,793)	0,006	61,90	77,50	74,29	65,96	
IL4	≥337,035	0,664 ^{abc} (0,546 - 0,782)	0,011	61,90	67,50	66,67	62,79	<0,001
IL10	≥335,591	0,743 ^c (0,637 - 0,85)	<0,001	76,19	67,50	71,11	72,97	
TGF-β	---	0,572 ^{bd} (0,447 - 0,697)	0,262	---	---	---	---	
IL23	---	0,501 ^d (0,375 - 0,627)	0,989	---	---	---	---	
IL17	≥167,973	0,644 ^{ab} (0,525 - 0,763)	0,025	42,86	82,50	72,00	57,89	

AUC: Area Under the Curve; a-d: Aynı harfe sahip AUC değerleri arasında bir fark yoktur

IL-34 parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,645; p=0,024). Sensitivity (%) değeri %88,1, Specificity (%)

değeri %37,5, PPV (%) değeri %59,68 ve NPV (%) değeri %75 olarak elde edilmiştir. CSF-1 parametresi için otizmi ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,681; p=0,005). Sensitivity (%) değeri %76,19, Specificity (%) değeri %57,5, PPV (%) değeri %65,31 ve NPV (%) değeri %69,7 olarak elde edilmiştir. IL-12 parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmamıştır (AUC=0,596; p=0,134). IFN- γ parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,675; p=0,006). Sensitivity (%) değeri %61,9, Specificity (%) değeri %77,5, PPV (%) değeri %74,29 ve NPV (%) değeri %65,96 olarak elde edilmiştir. IL-4 parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,664; p=0,011). Sensitivity (%) değeri %61,9, Specificity (%) değeri %67,5, PPV (%) değeri %66,67 ve NPV (%) değeri %62,79 olarak elde edilmiştir. IL-10 parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,743; p<0,001). Sensitivity (%) değeri %76,19, Specificity (%) değeri %67,5, PPV (%) değeri %71,11 ve NPV (%) değeri %72,97 olarak elde edilmiştir. TGF- β parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmamıştır (AUC=0,572; p=0,262). IL-23 parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmamıştır (AUC=0,501; p=0,989). IL-17 parametresi için otizm hastalığını ayırt etmede anlamlı bir AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,644; p=0,025). Sensitivity (%) değeri %42,86, Specificity (%) değeri %82,5, PPV (%) değeri %72 ve NPV (%) değeri %57,89 olarak elde edilmiştir.

Delong testi sonuçlarına göre, OSB'yi ayırt etmede kullanılan bazı kan parametrelerinin tanısal doğrulukları arasında anlamlı farklar saptanmıştır (p<0,001). Özellikle **IL-10**, diğer parametrelere kıyasla daha yüksek AUC değerine sahip olup, istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün bir ayırt edici güce sahiptir (**p < 0,001**). Harf gruplaması ile gösterildiği üzere, IL-10'un AUC değeri 'c' grubunda yer almakta ve IL-34, IL-12, TGF- β , IL-23 ve IL-17 gibi parametrelerden anlamlı şekilde ayrılmaktadır.



Şekil 10. Otizm hastalığını ayırt etmede kan parameteleri için ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda mikrogliyal fonksiyonların temel düzenleyicisi olan IL-34 ve CSF-1 ile daha çok periferik inflamasyonla ilişkilendirilen ancak son zamanlarda nöronal fonksiyonlarda da önemli rolleri olduğu belirtilen T-helper ilişkili sitokinlerden olan IFN- γ , IL-4, IL-10 ve IL-17'nin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmış olup ayrıca IL-34, CSF-1, IFN- γ , IL-4, IL-10 ve IL-17 nin OSB yi ayırt etmede anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuçlarımız ilerde yapılacak boylamsal çalışmalarla birlikte bu belirteçlerin potansiyel birer terapötik hedef ya da hastalık takibinde kullanılabilecek biyolojik parametreler olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Böylece gruplar arasındaki karşılaştırmalarda yaş ve cinsiyetin sonuçlara olası etkisi ortadan kaldırılmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan çocuklarda immünolojik parametreleri etkileyecek akut ya da kronik herhangi bilinen tıbbi bir hastalık bulunmamasına dikkat edilmiştir.

Çalışmamızda OSB ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar arasında cinsiyet, yaş, doğum şekli, doğum zamanı, ebeveynlerin eğitim durumları, ailelerin sosyoekonomik düzeyi ve anne-babada psikiyatrik hastalık ve kronik tıbbi hastalık olması gibi değişkenler açısından farklılık saptanmamıştır. Bu değişkenler açısından gruplar arası farklılığın olmaması araştırmamızın temel hedefi olan biyokimyasal parametrelerin yorumlanması açısından avantaj sağlamaktadır.

Çalışmamızda, OSB tanılı bireylerin %90,5'inin erkek, %9,5'inin ise kadın olduğu saptanmıştır. Bu oran, klasik otizm için literatürde sıklıkla bildirilen yaklaşık 4:1 erkek/kadın oranının da üzerinde olup, küçük örneklem boyutu ve çalışmanın kesitsel tasarımının yanı sıra otizm tanı kriterlerinin erkek fenotipine daha duyarlı olması ve toplumsal algıların tanı sürecini etkilemesi gibi faktörlerle ilişkili olabilir. OSB'de cinsiyete bağlı prevalans farklarını açıklamaya yönelik çeşitli varsayımlar ileri sürülmektedir. Beggiato ve ark, erkeklerde OSB tanısının kadınlara göre daha yüksek oranlarda konulduğunu ve bu durumun tanı araçlarının cinsiyete duyarsız yapısından kaynaklanabileceğini vurgulamıştır. Özellikle, ADI-R gibi tanı araçlarının erkek profiline göre geliştirildiği ve kız çocuklarındaki atipik ya da daha hafif belirtileri yeterince yansıtamadığı ifade edilmektedir (158). Benzer şekilde, Zeidan ve ark.

tarafından yapılan kapsamlı sistematik derlemede, global ölçekte OSB için erkek/kadın oranının medyan olarak 4,2:1 olduğuna dikkat çekilmiştir (159). Her iki çalışmada da, erkeklerde OSB tanısının daha sık konulmasının hem biyolojik cinsiyet farkları hem de tanı süreçlerindeki önyargılarla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Dworzynski ve ark. (160) ile Lai ve ark. (161) yaptığı çalışmalar, kız çocuklarının sosyal beceriler yoluyla OSB belirtilerini daha iyi maskeleyebildiklerini ve bu nedenle tanıda göz ardı edilebildiklerini göstermiştir. Bununla birlikte, bu cinsiyet farkının yalnızca tanısız yetersizliklerle değil, aynı zamanda biyolojik temelli farklılıklarla da ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Erkek bireylerde görülen belirtilerin aşırı biçimde ortaya çıkmasına neden olabilecek biyolojik mekanizmaların da bu yüksek yaygınlık oranında rol oynayabileceği düşünülmektedir (162).

Literatür incelendiğinde prematürite, düşük doğum ağırlığı ve neonatal yoğun bakım öyküsünün OSB gelişim riskiyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir (163, 164). Hultman ve arkadaşları, perinatal risk faktörlerinin OSB ile ilişkili olabileceğini gösterirken, Kuzniewicz ve ark. (2014) yaptığı daha yeni çalışmalar da neonatal morbiditelerin OSB gelişimi açısından anlamlı risk faktörleri oluşturduğunu ortaya koymuştur (165, 166). Ayrıca, motor ve bilişsel gelişim basamaklarında gecikme OSB tanısı öncesinde sık bildirilen uyarı işaretleri arasında yer almakta ve bu bulgular erken tanı açısından kritik öneme sahiptir (167). Bulgularımız, OSB açısından risk altında olan çocukların doğum ve erken gelişim öykülerinin dikkatle sorgulanması gerektiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda OSB tanılı bireylerin %50'sinin doğum sonrası dönemde kuvöz bakımına ihtiyaç duyduğu, kontrol grubunda ise bu oranın %14,3 olduğu saptanmıştır. Ayrıca OSB grubunun %85,7'sinde gelişim basamaklarında gecikme gözlenmiş, bu oran kontrol grubunda yalnızca %7,5 olarak bulunmuştur. Literatürde kuvöz bakımı ihtiyacının genellikle prematür doğum ve perinatal komplikasyonlarla ilişkili olduğu ve bu komplikasyonların nörogelişimsel süreçler üzerinde kalıcı etkiler (hipoksik-iskemik hasar, beyaz cevher gelişiminde bozulma, mikrogliyal aktivasyon vb mekanizmalarla) yaparak OSB riskini artırabileceği vurgulanmaktadır (168, 169). Çalışmamızda kuvözde kalma öyküsünün OSB grubunda anlamlı derecede yüksek olması, bu biyolojik varsayımlar ile örtüşmektedir. Benzer şekilde, gelişim basamaklarında gözlenen gecikmeler, sadece OSB tanısı ile değil, aynı zamanda

doğum sonrası erken müdahale gereksinimi ile de ilişkilendirilebilir. Bu bulgular küvoz bakımı ihtiyacı ve gelişimsel basamaklardaki gecikmenin, OSB gelişiminde hem risk faktörü hem de erken belirti olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda anne ve baba eğitim düzeyleri ile OSB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, literatürde ebeveyn eğitim düzeyinin OSB prevalansı ve tanı süreci üzerindeki olası etkilerine dair çeşitli görüşler mevcuttur. Örneğin, Durkin ve arkadaşları (2010), daha yüksek sosyoekonomik düzeye ve dolayısıyla daha yüksek eğitim seviyesine sahip ailelerde OSB tanısının daha sık konulduğunu, bunun temel nedenlerinden birinin tanı hizmetlerine daha kolay erişim ve gelişimsel belirtilere yönelik daha yüksek farkındalık düzeyi olduğunu belirtmiştir (170). Bu bağlamda, yüksek eğitilmiş ailelerin çocuklarının daha erken ve doğru tanı alma olasılığı artmakta, bu da eğitim düzeyi arttıkça OSB prevalansının arttığı şeklinde tezahür etmektedir. Öte yandan, düşük sosyoekonomik düzeyin eğitim düzeyi ile yakından ilişkili bir değişken olarak prenatal ve perinatal dönemde OSB ile ilişkili bazı risk faktörlerinin (örneğin doğum komplikasyonları, beslenme yetersizlikleri, çevresel toksinlere maruz kalma) daha sık görülmesine neden olabileceği de belirtilmektedir (171). Ancak bu risk faktörlerine rağmen, bu gruptaki çocuklar OSB açısından yeterince değerlendirilmemekte veya tanı alamamaktadır. Bu durum, eğitim düzeyinin doğrudan bir neden olmaktan çok, tanı alma sürecinde bir aracı değişken olduğunu düşündürmektedir. Thomas ve arkadaşları (2007), OSB ile ilgili sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizliklerin, düşük eğitim düzeyine sahip ailelerin tanı ve müdahale hizmetlerinden yeterince faydalanamamasına yol açtığını vurgulamıştır (172).

Çalışmamızda elde edilen bulgular, OSB tanısı alan çocuklarda sağ el kullanım oranının %83,3, sol el kullanım oranının %7,1 ve her iki eli kullanma oranının %9,5 olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda bu dağılımın kontrol grubunda da benzer olduğu görülmüştür. Ancak, literatürde OSB'li bireylerde atipik el tercihi (sol el veya her iki eli kullanma) oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Örneğin, Markou ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, OSB'li bireylerin atipik el kullanım oranlarının genel popülasyona göre 3,48 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, sol el kullanım oranının 2,49 kat, her iki eli kullanma oranının ise 2,34 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (173). Bu bulgular, OSB'de el tercihi farklılıklarının belirgin olduğunu göstermektedir.

Samadi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği diğer bir çalışmada ise, OSB'li bireylerde her iki eli kullanma oranının %38 olduğu genel popülasyonda ise daha düşük olduğu belirtilmiştir (174). Bu çalışma, OSB'li bireylerde her iki eli kullanma eğiliminin daha yaygın olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Packheiser ve arkadaşlarının yürüttüğü bir meta-analiz çalışmasında, erken başlangıçlı nörogelişimsel bozukluklar ile atipik el tercihi arasında güçlü bir ilişki olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada, dil işlevlerinin ve el tercihlerinin beyin lateralizasyonu ile ilişkili olduğu ve bu nedenle OSB gibi bozukluklarda el tercihi farklılıklarının görülebileceği belirtilmiştir (175). Çalışmamızda el tercihi dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaması birlikte, literatürde OSB'li bireylerde atipik el tercihi oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda el dominansı açısından fark bulunmaması örneklemin küçük olması, henüz el dominansının belirginleşmediği erken çocukluk dönemindeki katılımcıların da dahil edilmiş olması gibi faktörlerle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, OSB tanısı alan çocukların %76,2'sinde dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu (DEHB) komorbiditesi saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen prevalans aralıklarının üst sınırına yakın olup, OSB ve DEHB'nin birlikte görülme sıklığının oldukça yüksek olduğu literatür bilgisini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda OSB tanısı alan bireylerin %50 ila %70'inde DEHB belirtilerinin eşlik ettiği belirtilmektedir (176). Bu yüksek komorbidite oranı, OSB ve DEHB'nin semptomlarının örtüşmesi ve her iki bozukluğun da nörogelişimsel temele dayanmasıyla açıklanabilir (177). OSB ve DEHB'nin birlikte görülmesi, hem tanısal süreçleri karmaşıktırmakta hem de bireylerin günlük yaşam işlevselliğini önemli ölçüde etkilemektedir (178). Bunun yanı sıra, çalışmamızda OSB'li çocukların %7,1'inde DEHB dışı psikiyatrik bozukluklar raporlanmıştır. Bu oran, genel literatürde bildirilen komorbidite oranlarının altında kalmakla birlikte, örneklem büyüklüğü, değerlendirme yöntemleri ve tanı kriterlerindeki farklılıklar bu durumu açıklayabilir. Nitekim Simonoff ve arkadaşlarının popülasyon temelli örnekleme yaptığı bir çalışmada, OSB tanısı alan çocukların %32,2'sinde en az bir ek psikiyatrik bozukluk saptanmıştır (179). Bu durum, OSB tanısı alan bireylerde kapsamlı psikiyatrik değerlendirme yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgular, OSB'li bireylerde DEHB'nin yaygın bir komorbidite olduğunu ve diğer psikiyatrik bozuklukların da azımsanmayacak oranlarda

görülebildiğini göstermektedir. Bu nedenle, OSB tanısı alan bireylerin değerlendirme ve izlem süreçlerinde eşlik eden nöropsikiyatrik durumlara da sistematik biçimde odaklanılması gerekmektedir. Bu yaklaşım, daha bütüncül bir müdahale planı geliştirilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızda hasta grubu psikoaktif ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde olguların %64,3'ünün ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Kullanılan ilaçlar incelendiğinde olguların %63'ünün antipsikotik, %14,8'inin metilfenidat, %7,4'ünün atomoksetin ve %14,8'inin antipsikotikle birlikte metilfenidat kullandığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde OSB'li olguların herhangi bir komorbid psikiyatrik bozukluğa sahip olmasalar bile sıklıkla problem davranışlar sergilediği ve eşleşen kontrollere göre psikotropik ilaç alma olasılıklarının daha yüksek olduğu görülmektedir (324). Yapılan araştırmaların tahminleri, OSB'li çocukların %30-60'ının en az bir psikotropik ilaç kullandığını, bunların çoğunluğunun antipsikotikler, stimülanlar ve antidepresanlar olduğunu göstermektedir (180-182) .

OSB'li çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada olguların %70'inin bir yıl içinde en az bir psikoaktif ilaç kullandığı, en sık kullanılan ilaçların antidepresanlar, uyarıcılar, sakinleştiriciler/antipsikotikler, antikonvülzanlar, hipotansif ajanlar, anksiyolitik/sedatif/hipnotikler ve benzodiazepinler olduğu gösterilmiştir (183) .

2.989 kişiden oluşan bir kohortta psikoaktif ilaç kullanıcılarının oranının bir önceki yıl %35,6'dan otizm spektrum bozukluğu tanısı konulduktan 5 yıl sonra %53,2'ye yükseldiği gözlemlenmiş, psikoaktif polifarmasinin (≥ 2 psikoaktif ilaç sınıfı) de bu süre zarfında %9'dan %22'ye yükseldiği görülmüştür (184). Çalışmamızın bulguları literatürle uyumlu olarak OSB'li çocuklarda psikoaktif ilaç kullanımının oldukça yaygın olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grubu zihinsel yetersizlik açısından değerlendirildiğinde olguların %33,3'ünün zihinsel yetersizliği olduğu, %66,7'sinin ise klinik olarak normal mental kapasiteye sahip olduğu görülmüştür. Zeidan ve ark. (2022) yaptıkları sistematik incelemede OSB'li vakaların %33'üne zihinsel yetersizliğin eşlik ettiğini bildirmişlerdir (159). Otizm ve Gelişimsel Engellilik İzleme (ADDM) Ağı'nın ABD'nin 11 eyaletinde gerçekleştirdiği otizm yaygınlık çalışmasında 8 yaşındaki vakaların %37,9'unun zihinsel yetersizliği olduğu saptanmıştır (185). Bulgularımız

literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlara sahip olup OSB’de zihinsel yetersizlik komorbiditesinin klinikte sıklıkla karşılaşılan bir durum olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı alan çocukların %50’sinin örgün eğitime devam ettiği, diğer %50’sinin ise örgün eğitime katılmadığı; ayrıca %85,7’sinin özel eğitim hizmeti aldığı saptanmıştır. Bu bulgular, OSB’li bireylerin eğitim sistemine entegrasyonunda karşılaşılan zorluklara ve %15 gibi büyük bir oranın özel eğitim almadığına işaret etmektedir. Literatürde, OSB’li öğrencilerin eğitim ortamlarına yerleştirilme tercihleri ve okul katılım oranları çeşitli sosyoekonomik, bölgesel ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Örneğin Çin’de yapılan bir çalışmada, OSB tanısı almış çocukların yaklaşık %48,6’sı genel eğitim ortamlarında, %13,9’u ise özel okullarda eğitim almaktadır. Geri kalan kısmı ise evde eğitim ya da kurum temelli çözümlerle eğitime devam etmektedir (186). Bu durum, eğitim sisteminin farklı düzeylerde kapsayıcılık sunduğunu ve birçok OSB’li çocuğun örgün eğitimden dışlanabildiğini göstermektedir. Ayrıca, OSB’li öğrencilerin okula devam oranlarının da genel popülasyona kıyasla düşük olduğu bildirilmektedir. Yeni Zelanda’da yürütülen bir retrospektif kohort çalışmasında, OSB tanılı öğrencilerin düzenli olarak okula devam etme olasılığının önemli ölçüde azaldığı ve bu durumun eğitimsel başarı ve sosyal uyum üzerinde olumsuz etkiler yarattığı belirtilmiştir (187). Bu bulgu, çalışmamızda örgün eğitime devam eden OSB’li bireylerin yalnızca yarıya yaklaştığını gösteren sonuçla örtüşmektedir. Bununla birlikte, özel eğitim hizmetlerinin OSB’li bireyler için yaygın ve gerekli olduğu da çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur. Örneğin, Fransa’da gerçekleştirilen ELENA kohort çalışmasında, OSB’li çocukların %88’inin okula devam ettiği; ancak bilişsel ve adaptif yetersizlikleri olan çocukların okul katılımının belirgin şekilde azaldığı ve özel eğitim gereksinimlerinin arttığı bildirilmiştir (188). Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular ve literatür incelemesi sonuçları, OSB’li bireylerin eğitim sistemine katılımında belirli sınırlılıkların sürdüğünü ve bu çocukların bireysel ihtiyaçlarına uygun destekleyici eğitim ortamlarına erişiminin kritik önemde olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda, OSB’nin etiyopatogenezi üzerine artan deneysel ve klinik araştırmalar, dikkatleri immünolojik ve nöroinflamatuvar mekanizmalara çekmiştir. Vargas ve arkadaşlarının (189), OSB’li bireylerin serebral korteks, beyaz cevher ve

beyincik bölgelerinde aktif nöroinflamatuvar süreçleri ilk kez tanımlamasından bu yana, çok sayıda çalışma OSB hastalarının çeşitli beyin bölgelerinde devam eden inflamasyonu bildirmiştir. Bu inflamasyon genellikle beyin omurilik sıvısında artmış pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri, beyne özgü artmış otoantikolar ve immün hücre fonksiyonlarında değişiklikler şeklinde kendini göstermektedir (128, 190-196).

Nöroinflamasyon, glial hücrelerin (astrozitler ve mikroglialar) sürekli aktivitesi ve proliferasyonu ile karakterizedir ve travma, enfeksiyon veya hastalık sonrasında ortaya çıkarak beyin fonksiyonlarını değiştirdiği öne sürülmektedir (130). Mikroglia ve astrozitlerin bu patolojilere yanıt olarak morfolojik değişikliklere uğradığı ve çok sayıda pro-inflamatuvar mediatör salgıladığı iyi bilinmektedir (197, 198). Bu mediatörler esas olarak sitokinler ve kemokinlerden oluşur; bu moleküller fizyolojik koşullar altında bağışıklık yanıtlarını koordine etmenin yanı sıra nöronal fonksiyonları ve bağlantıları da düzenler. Dolayısıyla, artmış mikrogliyal veya astrositik aktivite anormal immün profillere yol açarak nöral sinyal iletimini ve bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebilir (199). Mikroglial aktivitenin yanısıra OSB'de bağışıklık sisteminde hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık yanıtlarında görev alan immün hücrelerin sayı ve oranlarında da dengesizlik olduğu saptanmıştır (200, 201).

Nöroinflamasyonun temel aktörlerinden olan mikroglialar nörogelişim sürecinde de kritik düzenleyici hücreler olarak rol oynamaktadır. Özellikle fetal dönemdeki nörogenez sırasında serebral korteksin sağlıklı gelişimi için gerekli olandan daha fazla sayıda nöron üretildiği gösterilmiştir (202). Mikroglialar, mikroçevrelerini sürekli olarak tarayarak bireysel sinapsların aktivitesiyle ilişki kurar (202, 203). Çevresel stabiliteyi sağlamak için, nörogenez tamamlanmaya yaklaştığında, mikroglialar fagositoz yoluyla aşırı nöron üretimini sınırlar. Ayrıca postnatal beyin gelişimi süresince sinaptik budama yoluyla sinapslar arasındaki bağlantıların şekillenmesini sağlarlar (204). Nörogelişim tamamlandıktan sonra ise mikroglialar, merkezi sinir sisteminde yerleşik doğuştan bağışıklık hücreleri olarak mikroçevreyi izler ve travma, enfeksiyon veya hastalık gibi durumlarda aktive olurlar (205, 206). Beyin gelişiminin erken evrelerinde oluşan kronik nöroinflamasyon, mikrogliaları aktif hale getirebilir ve bu durum uyarıcı ve inhibitör nöronlar arasındaki dengeyi olumsuz etkileyerek davranışsal ve bilişsel bozulmalara (207) ya da OSB'de sıkça görülen sosyal iletişim bozukluklarına yol açabilir (208, 209). Örneğin, farelerde

yapılan çalışmalarda, mikrogliyal otofajinin baskılanmasının sinaptik yoğunluğu artırdığı ve bunun sonucunda sosyal etkileşimlerin azaldığı gözlemlenmiştir (210).

Mikrogliyaların merkezi sinir sistemine yerleşimi ve sürdürülebilirliği, koloni stimüle edici faktör 1 reseptörü (CSF-1R) üzerinden sinyal ileten iki ana ligand olan interlökin-34 (IL-34) ve koloni stimüle edici faktör 1 (CSF-1) tarafından düzenlenmektedir (139, 211, 212). IL-34 özellikle nöral dokularda (beyin, retina, omurilik) sentezlenirken, CSF-1 daha çok periferik dokularda üretilmektedir. Bu nedenle IL-34 daha santral etkili bir molekülken, CSF-1 periferik inflamasyonla daha yakından ilişkilidir (213).

Wu ve arkadaşlarının zebrafish embriyosunda yaptığı çalışmada, IL-34-CSF-1R yolunun mikrogliyal prekürsörlerin beyne göçünde belirleyici olduğu ve IL-34'ün ön beyin, retina ve tegmentum gibi bölgelerde mikrogliya yerleşimini yönlendirdiği gösterilmiştir. CSF-1 ise bu süreçte tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir (214). Ayrıca CSF-1R sinyalinin farmakolojik inhibisyonu mikrogliyal popülasyonun kaybına neden olmuş; bu bulgu, bu yolların MSS homeostazı için zorunlu olduğunu ortaya koymuştur (215). IL-34 ve CSF-1 eksikliğinde mikrogliyaların beyin yerleşimi bozulurken, periferik dokulardaki makrofaj kolonizasyonu büyük oranda korunmaktadır (139, 211, 212). Bu fark, CSF-1'in periferik bağışıklık sistemine bağlı bir aracı olduğunu, IL-34'ün ise santral mikrogliyal popülasyonu şekillendiren ana ligandlardan biri olduğunu düşündürmektedir. Periferik kökenli olan CSF-1'in santral etki mekanizması konusunda önerilen hipotezlerden biri, periferik inflamasyonun kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak CSF-1'in merkezi sinir sistemine ulaşmasını kolaylaştırmasıdır (216, 217). Bu durum, periferik sitokinlerin santral etkiler gösterebilmesine olanak tanır. Otopsi temelli görüntüleme çalışmaları da bu aktivasyonun yerleşimini desteklemektedir. Tetreault ve ark., fronto-insular ve görsel kortekste mikrogliyal yoğunluğun arttığını ve bu artışın OSB ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (218). Zhang ve arkadaşlarının postmortem doku temelli çalışmasında, majör depresif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk ve kontrol grubundan oluşan örneklerin beyin ve dalak dokusunda CSF-1R düzeyleri ölçülmüş; MDB ile Sch grubunda dalaktaki CSF-1R'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ve dört grupta da beyin ve dalak dokusundaki CSF-1R düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (219).

OSB modellemelerinden oluşan bir derleme çalışmasında, hem IL-34 hem de CSF-1'in mikroglialar tarafından aktif olarak kullanıldığı ve bu yolların mikrogliaların reaktif fenotipe geçişini tetikleyebileceği bulunmuştur (220). Bu bağlamda, mikrogliaların M1/M2 polarizasyonu yoluyla proinflamatuvar ya da nörotrofik ortam oluşturabildiği vurgulanmaktadır (215).

CSF-1 (M-CSF), 40 yılı aşkın bir süre önce in vitro olarak kemik iliği öncü hücrelerinden makrofaj gelişimini indüklemeye kabiliyeti ile tanımlanmıştır (221).

Farelerle yapılan deneysel bir çalışmada CSF-1 için ilgili reseptörü olmayan farelerde (Csf1r^{-/-} fareler) makrofajların çoğunun bulunmadığı saptanmış, bu da makrofaj gelişimi için CSF-1 aracılı CSF-1R sinyal iletiminin önemini ortaya koymuştur (222, 223). Ancak, Csf1r^{-/-} farelerinin, CSF-1 eksikliği olan farelere göre daha şiddetli bir fenotipe sahip olduğu gözlemlenmiş, bu da CSF-1R için alternatif bir ligandın varlığını akla getirmiştir (222).

CSF-1 uzun zaman önce tanımlanmış olmasına rağmen nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü üzerine çok az çalışma mevcuttur. Var olan çalışmalar ise genellikle CSF-1R sinyal yolağındaki gen mutasyonlarının incelenmesine yöneliktir. Yapılan bir çalışmada CSF-1R'deki fonksiyon kaybı mutasyonlarının, sferoidli kalıtsal diffüz lökoensefalopatiye neden olduğu saptanmıştır (224). Başka bir çalışmada, CSF-1'in sistemik uygulanmasının, bir Alzheimer fare modelinde hafıza eksikliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (225). Farelerle yapılan bir beyin görüntüleme çalışmasında serebellar mikrogliadan yoksun olan CSF-1 eksikliği olan hayvanların serebellar morfoloji, purkinje hücre sayısı ve işlevinde değişiklikler, motor öğrenme ve sosyalleşme kusurları sergilediği gösterilmiştir (226).

Wohleb ve ark. yaptığı hayvan çalışmasında, anksiyete ve depresif benzeri davranışların gelişimi sırasında medial PFC'deki nöron-mikroglia etkileşimlerinin rolünü incelemek için erkek ve dişi fareler kronik öngörülemez strese (CUS) maruz bırakılmış, artmış CSF-1 mRNA seviyeleri, depresyonlu bireylerin postmortem dorsolateral PFC'sinde de tespit edilmiştir. CUS'a maruz bırakılan farelerin frontal korteksinden izole edilen mikroglianın, artmış CSF-1 reseptör ekspresyonu ve nöronal elemanların artmış fagositozu gösterdiği ve medial PFC'de nöronal CSF-1'in viral aracılı baskılanmasının, mikroglia aracılı nöronal yeniden şekillenmeyi zayıflattığı ve CUS'un neden olduğu davranışsal eksiklikleri önlediği saptanmıştır. Çalışmanın

bulguları stres kaynaklı nöronal CSF-1 artışının medial PFC'de mikroglia aracılı nöronal yeniden şekillenmeye neden olduğunu, sinaptik eksikliklere ve anksiyete ve depresif benzeri davranışların gelişimine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (227).

Yakın zamanda CSF-1R'in alternatif ligandı olarak tanımlanan IL-34'ün ise multipl myelom, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis, sistemik lupus eritematozus, diyabet, akut miyokard enfarktüsü, hepatoselüler karsinom gibi birçok tıbbi hastalıkla ilişkisi saptanmıştır (228, 229) Buna rağmen nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü üzerine çok az çalışma olup çoğu çalışma deneysel aşamadır.

2025'te yapılan bir çalışmada, IL-34'ün Alzheimer hastalığında nöroprotektif etkiler gösterdiği saptanmış ancak altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumuştur (230). Benzer şekilde Vasküler Demans (VaD) hastalarında bilişsel fonksiyonlar ile serum IL34 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, VaD hastalarında serum IL-34 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ve bu durumun VaD hastalarında bilişsel bozukluğun bağımsız bir öngörücüsü olabileceği bulunmuştur (231). Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada ise IL-34 uygulamasının dişi üçlü transgenik farelerde Alzheimer hastalığı benzeri anksiyete, hafıza kaybı ve nöroinflamasyonu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (232).

Periferik kanda nöron kaynaklı ekzozomların (NDE) analizi yöntemiyle yapılan bir biyobelirteç çalışmasında, majör depresif bozukluk ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, IL-34 düzeylerinin MDB grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (233). Hossain ve ark. tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum IL-34 seviyeleri karşılaştırılmış ve IL-34 düzeyinin OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (234). Yakın tarihli bir çalışmada şizofreni hastalarında artmış serum IL-34 seviyelerinin negatif semptomlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (235).

Çalışmamızda IL-34 ve CSF-1 düzeylerinin otizmli bireylerde anlamlı düzeyde yüksek bulunması, bu iki sitokinin otizm etyopatogenezinde suçlanan nöroinflamasyon ve nörogelişimsel süreçlerdeki rolüne işaret etmektedir. Bu iki molekül arasında saptanan güçlü korelasyon, literatürde bildirilen ortak bir yolak (CSF-1/IL-34/CSF-1R) üzerinden etkili olabileceklerine işaret ediyor olabilir. ROC analizinde her iki molekülün de tanısal ayırt edicilik göstermesi (IL-34 için

AUC=0,645; CSF-1 için AUC=0,681), biyolojik anlamlılıklarını desteklemektedir. Ayrıca IL-34'ün IL-12, IL-10 ve IL-17 gibi çeşitli bağışıklık belirteçleriyle; CSF-1'in ise hem bu belirteçlerle hem de IL-34 ile gösterdiği yüksek korelasyon, bu sitokinlerin yalnızca yapısal değil, işlevsel düzeyde de paralel rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu çok yönlü korelasyon örüntüsü OSB'deki nöroimmün dengesizliklerin sistemik olarak da ele alınması gerektiğini göstermektedir. IL-34 ve CSF-1'in sırasıyla %88,1 ve %76,2 duyarlılıkla otizmlili bireyleri ayırt edebilmesi, bu moleküllerin biyobelirteç olabilme potansiyelini de desteklemektedir. Ayrıca IL-34'ün CARS3 maddesiyle pozitif korelasyonu ve CSF-1'in daha güçlü bir ilişki göstermesi, davranışsal parametrelerin immünolojik göstergelerle ilişkili olabileceğine dair bir ipucu sunmaktadır. Sonuç olarak, IL-34 ve CSF-1'in, patogenetik düzlemde ikili bir kontrol mekanizması oluşturabileceği; bu moleküllerin ileride yapılacak nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalarda birlikte değerlendirilmesinin OSB'nin nöroinflamatuvar temellerine ışık tutabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda CSF-1'in plazmadan ölçülüp santral düzeyinin ölçülmemesi bir kısıtlılık olmakla birlikte Zhang'ın çalışmasında dalak dokusu ile beyindeki CSF-1R'nin pozitif korelasyon göstermesi beyin ile periferik CSF-1 arasında bir bağlantı olduğunu ve çalışmamızdaki yüksek plazma CSF-1 düzeyinin MSS'deki CSF-1 düzeyini de yansıttığını olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmalar, OSB'li bireylerde sadece merkezi değil, sistemik düzeyde de inflamasyon bulunduğunu göstermektedir (156). Bu sistemik inflamasyonun, yalnızca periferik immün profilde değil, kan-beyin bariyeri (BBB) üzerinden MSS işlevlerini de etkileyebileceği düşünülmektedir. Örneğin, Huber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, periferik inflamasyonun BBB'deki ICAM-1 ekspresyonunu artırdığı ve bunun da mikrogial aktivasyonu tetiklediği bulunmuştur (236). Ayrıca, başka bir çalışmada, sistemik inflamasyonun BBB geçirgenliğinde diurnal varyasyonlara neden olduğu ve bu durumun mikrogial aktivasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, inflamasyonun BBB geçirgenliğini artırarak mikrogial hücrelerin aktivasyonunu tetikleyebileceği öne sürülmüştür (237). Böylece periferik bağışıklık sistemi ile MSS arasında çift yönlü bir etkileşim ağı oluşmaktadır.

OSB'de T yardımcı (Th) hücre kaynaklı sitokin dengesi belirgin biçimde bozulmuş olup pro-inflamatuvar Th1 ve Th17 yanıtlarının aşırı etkin olduğu bildirilmektedir

(238, 239). Özellikle Th1 yanıtını yönlendiren IL-12 sitokini ile Th1 hücrelerinin başlıca efektör sitokini olan IFN- γ seviyelerinin otizmlili bireylerin periferik kanında kontrol gruplarına kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir (238, 239).

Çalışmamızda, otizmlili bireylerin periferik kanındaki IL-12 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte IL-12 düzeyinin CARS 3. maddesi ile pozitif korelasyon göstermesi, bu sitokinin otizm belirti şiddeti ile ilişkili olabileceğine dair ipuçları sunmaktadır. IL-12, özellikle Th1 hücre yanıtını yönlendiren temel bir sitokin olup, IFN- γ üretimini indükleyerek hücreyel immün yanıtı pekiştirir. Bu bağlamda, Croonenberghs ve ark. çalışmasında otizm tanılı bireylerde IL-12 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu artışın IFN- γ ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada IL-12/IL-10 oranının artmasının, otizmde inflamatuvar dengenin pro-inflamatuvar yöne kaydığını desteklediği ifade edilmiştir (240). Gupta ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, Th1-benzeri IL-2 ve IFN- γ üreten CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin otizm tanılı çocuklarda belirgin şekilde azaldığı, buna karşın Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-10'un daha baskın olduğu gösterilmiştir (241). Bu durum, hücreyel bağışıklığın baskılanması ve Th2'ye kayma olarak yorumlanmış, IL-12'nin hücre içi ekspresyonunun doğrudan ölçülmemiş olmasıyla birlikte sistemik düzeydeki artışının etkilerinin hücreyel düzeyde yansımadağına işaret ettiği şeklinde belirtilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda IL-12 düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmamış olsa da, literatürde bu sitokinin Th1-yanıtları ve otizmin proinflamatuvar patofizyolojisi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. IL-12 düzeylerindeki artışın davranışsal belirtilerle korelasyon göstermesi dikkate değer olup, daha geniş örneklemli çalışmalarda doğrulanması önemlidir. Literatürde IL-12 ile otizm arasındaki bağlantılar göz önünde bulundurulduğunda ileride yapılacak geniş örneklemli ve boyutsal çalışmalarda IL-12 nin incelenmesinin otizmin immünolojik bileşenlerinin anlaşılmasında önemli olabileceği düşünülmektedir.

Nour-Eldine ve ark. (2022) tarafından yapılan sistematik derleme çalışmasında, OSB olan bireylerin periferik kanında IFN- γ düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla çoğunlukla yüksek olduğu bildirilmiştir (242). Bu çalışmada, IFN- γ düzeylerindeki artışın özellikle CD4⁺ T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından üretildiği, ancak bazı çalışmalarda bu artışın tutarsızlık

gösterdiği ve NK hücrelerinin uyarı sonrası yanıtında fonksiyonel yetersizlik izlenebileceği vurgulanmıştır (243-246). Derlemede ayrıca, sitokin düzeylerindeki bu değişimlerin immün hücre sayısından ziyade, hücrel aktivasyon durumundaki bozulmalara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. IFN- γ , Th1 hücreleri tarafından salgılanan temel bir proinflamatuvar sitokin olup, hücrel bağışıklık yanıtını güçlendirmenin yanı sıra makrofaj aktivasyonunu artırarak antijen sunumunu kolaylaştırır. OSB'de Th1/Th17 yanıtına eğilimli bir bağışıklık profili sıkça raporlanmakta ve bu bağlamda IFN- γ 'nın nörogelişimsel süreçlere müdahale ederek davranışsal semptomlarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (242).

Nour-Eldine ve ark.'nın derleme çalışmasında, otizmde in vitro uyarılan CD4⁺ T hücrelerinde (247) ve bazal durumda doğal öldürücü (NK) hücrelerde IFN- γ üretiminin arttığı bildirilmiştir (248, 249). Ancak, otizmde NK hücrelerinde IFN- γ düzeylerinin, IL-12/IL-18 gibi dışsal bir uyarı veya K562 hedef hücrelerinin eklenmesi sonrasında azaldığı gözlemlenmiştir (248, 249). Benzer bir NK hücre fenotipinin obsesif-kompulsif bozukluk, kronik stres ve depresyon gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda da bildirildiği belirtilmiştir (250). Çalışmamızda da literatürle tutarlı olarak IFN- γ düzeyleri OSB grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ayrıca, ROC analizinde IFN- γ için AUC değeri 0,675 (95% CI: 0,557–0,793; p=0,006) olup, bu değer IFN- γ 'nın OSB tanısında orta düzeyde ayırt edici güce sahip olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, IFN- γ düzeyleri ile CARS ölçeğinin bazı alt maddeleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Özellikle CARS3 maddesi (duygusal tepkiyi ölçen madde) ile IFN- γ arasında pozitif korelasyon saptanması artmış IFN- γ düzeylerinin bazı davranışsal alanlardaki bozulmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda, çalışmamızdaki bulgular, Nour-Eldine ve ark.'nın sistematik derlemesinde tanımlanan bağışıklık profilini doğrulamakta ve IFN- γ 'nın OSB'de hem immün yanıtın düzensizliğini hem de davranışsal semptomatolojiyi yansıtan önemli bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir. Bu bağlamda, IFN- γ OSB patofizyolojisinin anlaşılmasında ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde aday bir molekül olarak görünmektedir.

IL-4, ağırlıklı olarak T yardımcı tip 2 (Th2) hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. Adaptif bağışıklık yanıtının şekillenmesinde rol oynar ve genellikle parazit

savunması, astım ve atopi ile ilişkilidir. Aynı zamanda IL-4'ün nöronal proliferasyon, farklılaşma, hayatta kalma ve sinaps oluşumu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (251-254). Artmış IL-4 düzeyleri OSB ile de ilişkilendirilmiştir; gebeliğin ikinci trimesterinde maternal serumda (255) ve daha sonra OSB tanısı almış çocukların annelerinden elde edilen amniyotik sıvıda (256) IL-4 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Krakowiak ve ark. (2017) tarafından yürütülen çalışmada, yenidoğan dönemi kan örneklerinden elde edilen sitokin profilleri ile ilerleyen çocukluk döneminde otizm tanısı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle IL-4 düzeylerinin ağır otizm semptomları gösteren çocuklarda, tipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, IL-4 düzeylerinin, otizm semptom şiddetine göre gruplandırılan çocuklar arasında da ayırt edici olduğu belirtilmiştir (257). Bu bulgular, IL-4'ün yalnızca OSB riski ile değil, aynı zamanda semptom şiddeti ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmada ayrıca, IL-4 düzeylerinin erkek çocuklarda non-verbal bilişsel performansla negatif ilişkili olduğu bildirilmiş, bu da IL-4'ün gelişimsel çıktılar üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, OSB grubundaki bireylerde IL-4 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, ROC eğrisi analizinde IL-4 için AUC değeri 0,664 ($p=0,011$) olarak hesaplanmış ve bu da IL-4'ün OSB tanısında ayırt edici bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmiştir. Ancak, IL-4 düzeyleri ile CARS toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır; buna karşın CARS1, CARS4, CARS10 ve CARS13 gibi bazı alt maddelerle negatif yönlü, sınırda anlamlılık düzeyine yaklaşan korelasyonlar dikkat çekmektedir. Özellikle CARS4 (tekrarlayıcı davranışları yansıtan madde) ile IL-4 arasındaki negatif korelasyon ($r=-0,300$; $p=0,053$) anlamlılık sınırına oldukça yakın bir bulgudur ve bu da IL-4'ün bazı davranışsal alanlardaki bozulmalarla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Otizm ve IL-4 ilişkisini araştıran çalışmaların bulguları bir arada değerlendirildiğinde, IL-4 düzeylerinin artışı hem otizmin biyobelirteçleri arasında yer alma potansiyelini hem de nörogelişimsel süreçler üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. IL-4, Th2 hücreleri tarafından üretilen ve genellikle anti-inflamatuvar bir yanıtla ilişkili olan bir sitokin olsa da, gelişmekte olan sinir sistemi üzerinde etkili olduğu, nöronal

proliferasyon, farklılaşma ve sinaptogenez gibi süreçleri modüle ettiği bilinmektedir (258). Ancak IL-4'ün nöronal modülasyondaki rolünün koruyucu mu yoksa patojen mi olduğu belirsizliğini korumaktadır. OSB'li çocuk doğuran annelerin gebelik ortası serum örnekleri ile amniyotik sıvılarında daha yüksek IL-4 seviyeleri tespit edilmiştir (255). Bu bağlamda, IL-4 düzeylerindeki artışın, nörogelişimsel dönemde bağışıklık sistemindeki Th2 kaymasının bir yansıması olabileceği ve bu durumun merkezi sinir sisteminin gelişimini olumsuz yönde etkileyerek otizm semptomatolojisine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (259). Çalışmamızın bulguları da IL-4'ün otizmin, immünolojik ve davranışsal alt yapısında etkili olabilecek bir immünomodülatör olabileceğini düşündürmektedir.

IL-10, hem anti-inflamatuar hem de immünostimülatör özelliklere sahip olan ve insan hastalıklarında sıklıkla düzensizlik gösteren bir immün düzenleyici sitokindir (260). IL-10 ile yapılan çalışmaların sonuçları heterojendir. Saghazadeh ve ark tarafından yapılan çalışmada (261) meta-analize dahil edilen sekiz çalışmadan ikisinin, OSB'li bireylerde IL-10 düzeylerinin OSB olmayan kontrollere göre daha düşük olduğunu, altısının ise IL-10'un plazma düzeyleri ile OSB arasında bir ilişki bulamadığını belirtmişlerdir (96). Periferik kan ve mukozal biyopsi örneklerine yönelik yapılan çalışmalarda, OSB'li hastalarda CD3⁺IL-10⁺ hücre sayısının yalnızca inflamatuvar olmayan kontrol grubuna kıyasla değil (262), aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kontrol grubuna göre de azaldığı gösterilmiştir (263). IL-10 ekspresyonundaki azalma, hem MET geninin C alleli hem de MET protein düzeylerindeki düşüklükle korele bulunmuş; her ikisi de fetal beyin proteinlerine karşı gelişen, otizmle ilişkili maternal otoantikörlerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (264). Danimarka doğum kohort çalışmasında da, doğumda ölçülen IL-10 düzeylerinin düşük olmasının, daha sonra OSB gelişen çocuklarda daha sık rastlandığı ortaya konmuştur (265). Buna karşın, bir doğum kohortu çalışmasında amniyotik sıvı analizine göre, OSB'li bireylerin IL-10 düzeylerinin OSB olmayan kontrollere kıyasla daha yüksek olma olasılığı gösterilmiştir (256). Ancak beyin dokusu analizlerinde OSB ile IL-10 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (128). Klinik açıdan önemli bir bulgu ise, maternal immün yanıtla ilişkili otizm-benzeri davranışlar üzerinde IL-10'un koruyucu etkisinin bulunmasıdır (266). Bununla birlikte, bu etkinin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki hassas dengeye bağlı olduğu da akılda

tutulmalıdır. Öyle ki çalışmalarda, aşırı IL-10 düzeylerinin davranışsal anormalliklerle ilişkili olabileceği (267) ve nörotoksik etkilere yol açabileceği gösterilmiştir (268).

Noori ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, OSB tanısı alan bireylerin serumunda IL-10 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir(269). IL-10'un anti-inflamatuvar etkileri göz önüne alındığında, bu azalmış düzeylerin OSB'de bağışıklık sisteminin düzenleyici kapasitesinde bir yetersizlik olduğunu düşündürdüğü vurgulanmıştır. Ayrıca çalışmada, IL-10 ile sistemik inflamasyon belirteci olan CRP arasında OSB grubunda anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuş, bu da OSB'de inflamatuvar aktivitenin kontrolsüz olabileceğine dair bir işaret olarak değerlendirilmiştir. ROC eğrisi analizinde ise IL-10'un ayırt edici gücünün oldukça yüksek olduğu bildirilmiş (AUC=0,968), bu da IL-10'un OSB biyobelirteç panellerine dahil edilmesi gerektiğini desteklemektedir (269). Shen ve ark. tarafından yapılan ve aile temelinde tasarlanmış vaka-kontrol çalışmasında, OSB tanılı çocukların plazmasında ölçülen IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklılık göstermediği bildirilmiştir. Çalışmada, anne ve babalardaki IL-10 düzeyleri de çocuklardaki düzeylerle ilişkili olacak şekilde regresyon analizine dahil edilmiş; yine de IL-10 düzeyleri ile OSB varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Araştırmacılar, IL-10'un anti-inflamatuvar doğasına rağmen, OSB patogenezinde önemli rol oynadığı öne sürülen proinflamatuvar sitokinlere kıyasla daha belirgin bir etkisinin olmadığını, bu nedenle IL-10'un OSB için tanısal bir biyobelirteç olarak sınırlı olabileceğini belirtmişlerdir (270).

IL-10 ile yapılan çalışmaların bulguları heterojen olmakla birlikte çoğu çalışmada IL-10'un otizm grubunda daha düşük olduğu yönündedir. Bizim çalışmamızda ise çoğu literatür çalışmasının aksine, IL-10 düzeyleri OSB grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ROC eğrisi analizinde IL-10 için AUC değeri 0,743 olarak hesaplanmıştır. IL-10, diğer parametrelere kıyasla daha yüksek AUC değerine sahip olup, üstün bir ayırt edici güce sahiptir. IL-10'un diğer parametrelerden anlamlı düzeyde daha yüksek tanısal güce sahip olması, otizmde bağışıklık sisteminin baskılanması veya düzenlenmesindeki potansiyel bozuklukların belirleyicisi olabileceğini ve IL-10'un tanısal süreçte biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca IL-10'un CARS toplam puanı ile negatif yönde korelasyon

gösterdiği gözlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmaların zıt yönlü bulguları, OSB'nin immünolojik heterojenitesini ve bireyler arası farklılıkları göz önüne serme açısından önemlidir. Literatürdeki bazı çalışmalarda bulunan düşük IL-10 düzeyleri, anti-inflamatuvar mekanizmaların baskılanmış olabileceğini gösterirken; bizim çalışmamızda gözlenen yüksek IL-10 düzeyleri kompensatuar bir mekanizmayı yansıtır olabilir. Literatürdeki çelişkili sonuçlar, farklı yaş grupları, örnekleme yöntemleri, eşlik eden hastalıklar ve genetik/epigenetik değişkenlerin etkisiyle açıklanabilir. Ayrıca çalışmaların farklı yaş gruplarını kapsamaması ve daha küçük örneklem boyutuna sahip olması, gözlenen farklılıkların yaşa bağlı bağışıklık yanıt varyasyonlarından da kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, IL-10'un OSB'deki rolü üzerine yapılan çalışmaların birbirinden farklı sonuçlar vermesi, bu sitokinin hastalıkta statik bir belirteçten ziyade, bağışıklık sisteminin dinamik dengesinde rol oynayan, zamanla ve bağlamsal faktörlerle değişebilen bir regülatör olduğunu düşündürmektedir. Bu doğrultuda, IL-10'un OSB patofizyolojisindeki yeri, fonksiyonel bağlamda da ele alınmalı ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

TGF- β , çok işlevli büyüme faktörlerinden biri olup, nöronların hayatta kalmasında ve nörogelişimsel işlevlerde önemli bir rol oynar (271). Bazı çalışmalar TGF- β anormallikleri ile otizm spektrum bozuklukları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Moaaz ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, OSB'li çocuklarda Treg/Th17 hücre dengesizliğinin, hastalığın patogenezinde belirgin bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (272). Çalışmada, OSB grubunda hem Treg hücre yüzdesi hem de TGF- β düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. TGF- β , Treg hücrelerinin farklılaşması ve immün toleransın korunması açısından kritik öneme sahiptir. Gerçek zamanlı PCR ve ELISA sonuçlarına göre, TGF- β mRNA ekspresyonu ve sitokin düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla OSB çocuklarında anlamlı olarak azalmış; bu azalma hastalık şiddetiyle negatif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, OSB'de immün baskılayıcı yolların zayıfladığına ve proinflamatuvar yanıtların baskın hale geldiğine işaret etmektedir (272). Daha önce bildirilen bir meta-analizde, OSB ile TGF- β düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (273). Saghazadeh'in çalışmasında ise altı çalışmayı kapsayan yeni bir meta-analiz gerçekleştirilmiş ve OSB ile TGF- β düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (261). Karadağ ve ark. yakın tarihli çalışmalarında 41 otizmli çocukta serum TGF- β

düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış, iki grup arasında TGF- β düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir (274). Bizim çalışmamızda da TGF- β düzeyleri OSB grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ROC analizinde TGF- β 'nin ayırt edici gücü düşük bulunmuştur (AUC: 0,572, p=0,262). TGF- β ile diğer sitokinler arasında yaptığımız korelasyon analizinde ise pozitif korelasyonlar saptanmıştır (örneğin IL-10, IL-34 ve IFN- γ ile). Çalışmamızda TGF- β düzeylerinde anlamlı fark bulunmaması literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu olup TGF- β 'nin karmaşık immün regülasyon mekanizmalarında rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca TGF- β 'nin bağlam bağımlı etkileri olduğu unutulmamalıdır; örneğin bazı durumlarda proinflamatuvar Th17 hücrelerinin farklılaşmasında da rol oynayabilir. TGF- β 'nin karmaşık immün bağlantılardaki merkezi rolü göz önüne alındığında, bağlam içinde diğer sitokinlerle olan etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve fonksiyonel analizlerin yapılması, bu bulgunun daha doğru yorumlanabilmesini sağlayacaktır.

IL-17, Th17 hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokin olup, özellikle otoimmün ve inflamatuvar süreçlerde merkezi rol oynamaktadır (275). Birçok vakada proinflamatuvar bir rol oynamasına rağmen, Th17 hücrelerinin beyin yapısı ve işlevinin bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (276). Obsesif kompulsif bozukluk üzerine yapılan bir çalışmada, Th17 hücrelerinin farelerde OKB benzeri davranışları tetikleyebildiği bulunmuştur (277). Başka bir çalışma, OKB hastalarında daha yüksek oranda Th17 hücresi ve daha düşük oranda Treg hücresi olduğunu göstererek destekleyici kanıtlar sağlamıştır (278).

Akintunde ve ark. (2017), OSB olan çocuklarda mitojen ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerden salınan IL-17 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve bu artışın özellikle astım gibi immün aracılı komorbiditeleri olan bireylerde daha belirgin olduğunu bildirmiştir (279). Bu bulgu, OSB'de T hücresi fonksiyonlarının aşırı aktive olabileceğine ve buna bağlı olarak artmış bir Th17 yanıtı gelişebileceğine işaret etmektedir. Ek olarak, bu çalışmada IL-17 artışının OSB semptom şiddeti ile doğrudan ilişkili olmadığı, ancak altta yatan immün disregülasyona işaret edebileceği öne sürülmüştür. Thawley ve ark. (2022) tarafından yapılan sistematik derlemede, farklı otizm modellerinde IL-17 düzeylerinin sıklıkla artmış olduğu, bu artışın fetal beyin gelişimini olumsuz etkileyerek OSB-benzeri

davranışsal değişikliklere yol açabileceği vurgulanmıştır. Bu derleme, IL-17'nin hem prenatal hem de postnatal dönemde nörogelişimsel süreçler üzerinde etkili olabileceğini ve dolayısıyla OSB patofizyolojisinde merkezi bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (280). Çalışmamızda da OSB tanılı bireylerin serum IL-17 düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-17 düzeyleri, hem IL-23 hem de diğer proinflamatuvar sitokinlerle (örneğin IFN- γ , IL-12) güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. Bununla birlikte, IL-17 düzeylerinin CARS toplam puanı ile anlamlı bir korelasyon göstermemesi, bu sitokinin OSB'nin fenotipik şiddetiyle doğrudan bağlantılı olmayabileceğini akla getirmektedir. Bu bağlamda, hem literatürdeki preklinik hem de klinik bulgular ile uyumlu olarak, çalışmamızda saptanan IL-17 artışı OSB'de altta yatan kronik immün disregülasyon ve olası nöroinflamatuvar mekanizmaların bir yansıması olabilir. Özellikle IL-17'nin kan-beyin bariyerini etkileyerek nöronal mikroçevreyi değiştirebilme potansiyeli dikkate alındığında, bu sitokin OSB'ye özgü nöronal ağ bozulmalarının bir aracısı olabilir. Bu nedenle, IL-17'nin hedeflendiği terapötik yaklaşımların OSB'nin immünolojik alt tiplerinde potansiyel fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

IL-23, IL-12 proinflamatuvar sitokin ailesine ait olup (281) bağışıklık yanıtının konjenital ve adaptif kollarını birbirine bağlayan ana sitokindir (282). IL-17 üreten Th17 hücrelerinin düzgün çalışması için oldukça önemli bir sitokin olan IL-23 (283), IFN- γ üretimini indükleyerek Th1 aracılı bağışıklıkta da rol oynar (284).

Son yıllarda Th hücrelerinin, özellikle de Th17 hücrelerinin nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolüne dikkat çekilmiştir. Debnath ve arkadaşları Th17 hücrelerinin kan-beyin bariyerini yıkarak, MSS'yi istila ederek, diğer sitokinler ve mikroglia ile birlikte nöroinflamasyon yoluyla nöroprogresyona neden olarak şizofreni patogenezinde rol oynadığına dikkat çekmişlerdir (285). Otizmlili çocuklarda Th17 aracılı inflamasyonun rolünü araştıran bir çalışmada, serum IL-17 ile IL-23 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, her iki sitokin düzeyi otizmlili grupta anlamlı derecede düşük saptanmıştır (286).

Otoimmün hastalıklardan psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit ve multipl skleroz yüksek miktarda IL-23 ile karakterize edilir (284). Ustekinumab, IL-12/IL-23'ün reseptörleriyle birleşmesini önleyerek, daha sonraki sinyalleşmeyi, farklılaşmayı ve psöriazis gibi otoimmün hastalıklar için kritik öneme

sahip sitokinlerin üretimini engeller (287). Langley ve arkadaşları, sedef hastalığı için ustekinumab alan hastaların depresif semptomlarda önemli bir iyileşme kaydettiğini göstermiştir (288). Bu gözlemler Kim ve ark. tarafından da doğrulanmıştır (274). IL-23'ün majör depresif bozukluktaki potansiyel rolünü araştıran başka bir çalışmada, MDB hastaları ile sağlıklı kontrollerde plazma IL-23 seviyesi karşılaştırılmış aynı zamanda MDB hastalarında antidepresanlarla 6 haftalık tedaviden önce ve sonra plazma IL-23 seviyeleri ölçülmüştür. Sonuçlar, MDB hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark olmadığını, MDB hastalarında tedavi öncesi ve sonrası IL-23 seviyelerinin aynı olduğunu göstermiştir (289).

Çalışmamızda, otizmli olguların periferik kanındaki IL-23 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. IL-23'ün Th17 hücreleri için sağkalım faktörü olduğu ve literatürde Th17 hücrelerinin nöropsikiyatrik hastalıklarda proinflamatuvar bir rol oynadığı sıklıkla bildirilmiş olsa da, çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır. Th17 hücrelerinin sağkalımını sağlayan tek sitokinin IL-23 olmayabileceği ve sistemik seviyelerin, otizmdeki lokal tepkileri ve Th-17 hücrelerinin gerçek sayı ve işlevini yansıtmayabileceği de bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Çalışmamızda IL-23'ün IL-17, IL-12 ve IFN- γ gibi sitokinlerle anlamlı korelasyonlar göstermesi Th aracılı inflamasyonda farklı yollarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak Th17 aracılı nöroinflamasyonun otizmdeki rolü kabul görmüş olsa da IL-23'ün doğrudan Th17 aktivitesini göstermeyebileceği, bu nedenle daha net sonuçlara varabilmek için doku temelli ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur ve elde edilen sonuçların bu çerçevede değerlendirilmesi gerekmektedir. Öncelikle çalışmaya dahil edilen örneklem sayısı nispeten sınırlıdır; bu durum, özellikle alt gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel gücü azaltmakta ve genelleştirilebilirliği kısıtlamaktadır. Ayrıca, katılımcıların büyük çoğunluğunun erkek olması, cinsiyete bağlı farklılıkların derinlemesine analiz edilmesini zorlaştırmıştır. Bir diğer önemli kısıtlılık, çalışma tasarımının kesitsel olmasıdır. Bu yapı, sitokin düzeyleri ile OSB arasındaki nedensel ilişkilerin kurulmasına olanak tanımamakta, yalnızca mevcut

ilişkiyi ortaya koymaktadır. Sitokin düzeyleri gibi biyobelirteçlerin zamana bağlı değişkenlik gösterebileceği göz önüne alındığında, longitudinal bir tasarım daha sağlam sonuçlar sunabilirdi. Ayrıca, OSB grubunda yer alan bireylerde eşlik eden komorbid psikiyatrik bozuklukların ve kullanılan psikotrop ilaçların bağışıklık parametreleri üzerindeki etkileri tam olarak kontrol altına alınamamıştır. Bu durum, elde edilen biyokimyasal sonuçların yorumlanmasını potansiyel olarak etkileyebilir. Son olarak, çevresel ve genetik etkenler gibi çok sayıda faktörün OSB patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmekle birlikte, bu çalışmada yalnızca belirli immünolojik parametreler ele alınmıştır. Bu da çalışmanın kapsamını sınırlayan bir diğer unsurdur. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, çalışma sonuçları OSB ile immünolojik yanıtlar arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik önemli ipuçları sunmakta ve gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ışık tutmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda OSB nin etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik araştırmalar immünolojik etkenlere yönelmiştir. Çalışmamızda mikroglia regülatör sitokinleri olarak bilinen IL-34 ve CSF-1 ile daha çok periferik inflamasyonun göstergeleri olan T-helper ilişkili sitokinler (IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17 ve IL-23) birlikte incelenmiştir. Çalışmamızda IL-34, CSF-1, IFN- γ , IL-4, IL-10 ve IL-17 düzeylerinde OSB grubunda anlamlı artışlar saptanması ve bu parametreler arasındaki korelasyonlar, OSB de bağışıklık sisteminin hem santral hem de periferik düzeyde aşırı şekilde aktive olduğuna işaret eden immün disregülasyon modelini düşündürmektedir. Bu sitokinlerin çoğu hem proinflamatuvar hem de immün modülatör etkiler taşıyan moleküller olup, beyindeki mikrogliyal aktivite, sinaptogenez ve nörogelişimsel süreçleri etkileyebilmektedir. Dolayısıyla bu parametrelerdeki artış, otizmde gözlenen nörogelişimsel sorunlarla ilişkili biyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Elde ettiğimiz ROC analiz bulguları da incelenen sitokin düzeylerinin tanısal gücü açısından anlamlı ayırt edicilik özellikleri sergilediğini ve bu bağlamda tanı-tarama süreçlerine katkı sağlayabilecek biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız immünolojik biyobelirteçlerin otizm tanısında destekleyici bir araç olarak kullanılabilmesi için önemli sonuçlar içerse de bu sonuçların daha geniş örneklemle

ve zaman içinde değişimleri inceleyen boylamsal çalışmalarda tekrarlanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca incelenen parametrelerin yalnızca serum düzeylerinin değil santral sinir sistemi düzeylerinin de incelenmesi ve moleküler düzeydeki incelemelerle desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız OSB de biyobelirteç temelli tanı-tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacak ipuçları sunmakla birlikte elde edilen sonuçların metodolojik çeşitlilik ve kapsamlılık içeren tasarımlarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Black DW, Grant JE. DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders: American Psychiatric Pub; 2014.
2. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2018;11(2).
3. Takano T. Role of Microglia in Autism: Recent Advances. Developmental neuroscience. 2015;37(3):195-202.
4. Liao X, Yang J, Wang H, Li Y. Microglia mediated neuroinflammation in autism spectrum disorder. Journal of psychiatric research. 2020;130:167-76.
5. DiSabato D, Quan N, Godbout J. Neuroinflammation: the devil is in the details. Journal of Neurochemistry. 2016;139.
6. Liu W, Fan M, Lu W, Zhu W, Meng L, Lu S. Emerging Roles of T Helper Cells in Non-Infectious Neuroinflammation: Savior or Sinner. Front Immunol. 2022;13:872167.
7. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. Schizophrenia bulletin. 2011;37(3):471-9.
8. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous child. 1943;2(3):217-50.
9. Asperger H. Die „Autistischen psychopathen“ im kindesalter. Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten. 1944;117(1):76-136.
10. Dell'Osso L, Luche RD, Gesi C, Moroni I, Carmassi C, Maj M. From Asperger's Autistischen Psychopathen to DSM-5 Autism Spectrum Disorder and Beyond: A Subthreshold Autism Spectrum Model. Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH. 2016;12:120-31.
11. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. Journal of autism and developmental disorders. 2021;51(12):4253-70.
12. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. JAMA. 1994;272(10):828-9.

13. American Psychiatric Association D, American Psychiatric Association D. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
14. Frazier TW, Youngstrom EA, Speer L, Embacher R, Law P, Constantino J, et al. Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;51(1):28-40.e3.
15. Prevention CfDca. autism prevalence studies 2023 [Available from: https://data.cdc.gov/Public-Health-Surveillance/autism-prevalence-studies/9mw4-6adp/about_data].
16. Maenner MJ. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR Surveillance Summaries*. 2023;72.
17. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American journal of psychiatry*. 2011;168(9):904-12.
18. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research*. 2012;5(3):160-79.
19. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian journal of pediatrics*. 2022;48(1):112.
20. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*. 2009;65(6):591-8.
21. TC Sağlık Bakanlığı TOV. Otizm tarama projesi sonuç raporu. İstanbul; 2008.
22. Salih RAKAP BB, Sinan KALKAN. Türkiye'de Otizm Spektrum Bozukluğu ve Özel Eğitim. Tohum Otizm Vakfı; 2017.
23. Gaona VA. Etiología del autismo. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2024;84(Supl I):31-6.
24. van Rosmalen L, van der Veer R, van der Horst FC. The nature of love: Harlow, Bowlby and Bettelheim on affectionless mothers. *History of psychiatry*. 2020;31(2):227-31.
25. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature reviews Genetics*. 2008;9(5):341-55.
26. Arberas C, Ruggieri V. Autismo: aspectos genéticos y biológicos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(1):16-21.
27. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(9):551-63.
28. Berkel S, Eltokhi A, Fröhlich H, Porras-Gonzalez D, Rafiullah R, Sprengel R, et al. Sex Hormones Regulate SHANK Expression. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2018;11:337.
29. Arberas C, Ruggieri V. [Autism and epigenetics. A model of explanation for the understanding of the genesis in autism spectrum disorders]. *Medicina*. 2013;73 Suppl 1:20-9.
30. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2016;57(5):585-95.
31. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular psychiatry*. 2007;12(1):2-22.

32. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19(3):169-78.
33. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2019;76(7):1275-97.
34. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(8):794-809.
35. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of autism spectrum disorder. *Neuroepigenomics in aging and disease*. 2017:63-90.
36. Tremblay MW, Jiang Y-h. DNA methylation and susceptibility to autism spectrum disorder. *Annual review of medicine*. 2019;70(1):151-66.
37. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environmental epigenetics*. 2016;2(1):dvv012.
38. 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. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(11):1095-102.
39. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;195(1):7-14.
40. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471-5.
41. Goldmann JM, Wong WS, Pinelli M, Farrah T, Bodian D, Stittrich AB, et al. Parent-of-origin-specific signatures of de novo mutations. *Nature genetics*. 2016;48(8):935-9.
42. Atsem S, Reichenbach J, Potabattula R, Dittrich M, Nava C, Depienne C, et al. Paternal age effects on sperm FOXP1 and KCNA7 methylation and transmission into the next generation. *Human molecular genetics*. 2016;25(22):4996-5005.
43. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Kuo DZ, Apkon S, Davidson LF, et al. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1).
44. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain research*. 2011;1380:138-45.
45. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biological psychiatry*. 2005;58(1):1-9.
46. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European psychiatry*. 2008;23(4):289-99.
47. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *jama*. 2003;290(3):337-44.
48. Guo Z, Tang X, Xiao S, Yan H, Sun S, Yang Z, et al. Systematic review and meta-analysis: multimodal functional and anatomical neural alterations in autism spectrum disorder. *Molecular autism*. 2024;15(1):16.

49. Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, Bauman ML, Blaha CD, Blatt GJ, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum* (London, England). 2012;11(3):777-807.
50. Sauer AK, Stanton JE, Hans S, Grabrucker AM. Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology. In: Grabrucker AM, editor. *Autism Spectrum Disorders*. Brisbane (AU): Exon Publications Copyright: The Authors.; 2021.
51. Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Research in developmental disabilities*. 2006;27(3):254-89.
52. Davis E, Fennoy I, Laraque D, Kanem N, Brown G, Mitchell J. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *Journal of the National Medical Association*. 1992;84(4):315.
53. Nanson JL. Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1992;16(3):558-65.
54. Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biological Psychiatry*. 1990;28(9):773-93.
55. Diamond A. Executive functions. *Annual review of psychology*. 2013;64:135-68.
56. Ridley R. The psychology of perseverative and stereotyped behaviour. *Progress in neurobiology*. 1994;44(2):221-31.
57. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*. 1996;37(1):51-87.
58. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of child Psychology and Psychiatry*. 1991;32(7):1081-105.
59. Barth C, Fein D, Waterhouse L. Delayed match-to-sample performance in autistic children. *Developmental Neuropsychology*. 1995;11(1):53-69.
60. Happe F, Frith U. The neuropsychology of autism. *Brain*. 1996;119(4):1377-400.
61. Yang DY, Rosenblau G, Keifer C, Pelphrey KA. An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;51:263-75.
62. Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*. 1983;13(1):103-28.
63. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*. 1985;21(1):37-46.
64. Perner J, Mauer MC, Hildenbrand M. Identity: Key to children's understanding of belief. *Science*. 2011;333(6041):474-7.
65. Happe F, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Johansson M, Gillberg C, et al. 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport*. 1996;8(1):197-201.
66. Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, Baron-Cohen S, Consortium MA. Specialization of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism. *Neuroimage*. 2011;56(3):1832-8.
67. Frith U. A new look at language and communication in autism. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 1989;24(2):123-50.

68. Hermelin B, O'CONNOR N. Remembering of words by psychotic and subnormal children. *British journal of psychology*. 1967;58(3-4):213-8.
69. Bartlett FC. Remembering: A study in experimental and social psychology: Cambridge university press; 1995.
70. 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;128(3):e488-e95.
71. Chawarska K, Klin A, Paul R, Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: Stability and change in syndrome expression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007;48(2):128-38.
72. Wimpory DC, Hobson RP, Williams JMG, Nash S. Are infants with autism socially engaged? A study of recent retrospective parental reports. *Journal of autism and developmental disorders*. 2000;30:525-36.
73. Steiner AM, Goldsmith TR, Snow AV, Chawarska K. Practitioner's guide to assessment of autism spectrum disorders in infants and toddlers. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42:1183-96.
74. URAN P, SOYKAN AA. Yaşam boyu otizm spektrum bozukluğu: klinik gidiş. *Türkiye Klinikleri Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1(2):67-74.
75. Westman Andersson G. Autism in preschoolers: Assessment, diagnostic and gender aspects 2013.
76. Karakoç Demirkaya S, Tutkunkardaş MD, Mukaddes NM. Assessment of suicidality in children and adolescents with diagnosis of high functioning autism spectrum disorder in a Turkish clinical sample. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016:2921-6.
77. Dewinter J, Vermeiren R, Vanwesenbeeck I, Van Nieuwenhuizen C. Adolescent boys with autism spectrum disorder growing up: follow-up of self-reported sexual experience. *European child & adolescent psychiatry*. 2016;25:969-78.
78. Reaven JA, Hepburn SL, Ross RG. Use of the ADOS and ADI-R in children with psychosis: Importance of clinical judgment. *Clinical child psychology and psychiatry*. 2008;13(1):81-94.
79. Grodberg D, Weinger PM, Kolevzon A, Soorya L, Buxbaum JD. Brief report: the autism mental status examination: development of a brief autism-focused exam. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42:455-9.
80. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism Spectrum Disorders: Clinical Features and Diagnosis. *Pediatric Clinics*. 2012;59(1):19-25.
81. Disabilities CoCW. Provision of educationally related services for children and adolescents with chronic diseases and disabling conditions. *Pediatrics*. 2007;119(6):1218-23.
82. Yazici D, Akman B, Usta M. Otizmlı Çocukları Tarama, Tanılama, Değerlendirmede Kullanılan Psikometrik Araçlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2020;29:267-75.
83. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2):237-57.
84. Chawarska K, Volkmar FR. Autism in infancy and early childhood. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2005;1:223-46.

85. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 1994;24(5):659-85.
86. Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. The diagnostic interview for social and communication disorders: Background, inter-rater reliability and clinical use. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2002;43(3):307-25.
87. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(5):444-51.
88. Roeyers H, Keymeulen H, Buysse A. Differentiating attention-deficit/hyperactivity disorder from pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Journal of Learning Disabilities*. 1998;31(6):565-71.
89. Pritchett R, Pritchett J, Marshall E, Davidson C, Minnis H. Reactive attachment disorder in the general population: a hidden ESSENCE disorder. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:818157.
90. Aymerich C, Pacho M, Catalan A, Yousaf N, Pérez-Rodríguez V, Hollocks MJ, et al. Prevalence and Correlates of the Concurrence of Autism Spectrum Disorder and Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain sciences*. 2024;14(4).
91. Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, Kolevzon A, Buxbaum JD, Reichenberg A, et al. Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Translational psychiatry*. 2023;13(1):71.
92. Buck TR, Viskochil J, Farley M, Coon H, McMahon WM, Morgan J, et al. Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(12):3063-71.
93. Lai MC, Kasseh C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Psychiatry*. 2019;6(10):819-29.
94. Fucà E, Guerrero S, Valeri G, Casula L, Novello RL, Menghini D, et al. Psychiatric Comorbidities in Children and Adolescents with High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Study on Prevalence, Distribution and Clinical Features in an Italian Sample. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(2).
95. Güller B, Yaylacı F. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocukların Ebeveynlerinde Yaşam Kalitesi, Kaygı, Depresyon Düzeyleri ve İlişkili Faktörler. *Journal of Uludağ University Medical Faculty*. 2022;48(2):217-24.
96. Mutluer T, Aslan Genç H, Özcan Morey A, Yapıcı Eser H, Ertinmaz B, Can M, et al. Population-Based Psychiatric Comorbidity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:856208.
97. Hollocks MJ, Lerh JW, Magiati I, Meiser-Stedman R, Brugha TS. Anxiety and depression in adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*. 2019;49(4):559-72.
98. Hossain MM, Khan N, Sultana A, Ma P, McKyer ELJ, Ahmed HU, et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry research*. 2020;287:112922.

99. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep medicine*. 2010;11(7):659-64.
100. Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *Journal of sleep research*. 2008;17(2):197-206.
101. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC : 2002). 2014;63(2):1-21.
102. Zachariah SM, Oommen SP, Koshy B. Clinical Features and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder in Children. *Current Medical Issues*. 2017;15(1):6-16.
103. Kodak T, Piazza CC. Assessment and behavioral treatment of feeding and sleeping disorders in children with autism spectrum disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008;17(4):887-905.
104. Twachtman-Reilly J, Amaral SC, Zebrowski PP. Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: Physiological and behavioral issues. 2008.
105. Williams PG, Dalrymple N, Neal J. Eating habits of children with autism. *Pediatric nursing*. 2000;26(3):259.
106. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*. 2002;1(6):352-8.
107. Thomas S, Hovinga ME, Rai D, Lee BK. Brief Report: Prevalence of Co-occurring Epilepsy and Autism Spectrum Disorder: The U.S. National Survey of Children's Health 2011–2012. *Journal of autism and developmental disorders*. 2017;47(1):224-9.
108. Myers SM, Johnson CP, Disabilities CoCw. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1162-82.
109. Lord C, McGee JP. Educating children with autism: National Academy Press Washington, DC; 2001.
110. Campbell JM. Efficacy of behavioral interventions for reducing problem behavior in persons with autism: A quantitative synthesis of single-subject research. *Research in developmental disabilities*. 2003;24(2):120-38.
111. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Choueiri R, Kasari C, Carter A, Granpeesheh D, et al. Early Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder Under 3 Years of Age: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics*. 2015;136 Suppl 1(Suppl 1):S60-81.
112. Tachibana Y, Miyazaki C, Ota E, Mori R, Hwang Y, Kobayashi E, et al. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PloS one*. 2017;12(12):e0186502.
113. Chang YC, Locke J. A systematic review of peer-mediated interventions for children with autism spectrum disorder. *Research in autism spectrum disorders*. 2016;27:1-10.
114. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S169-78.
115. Weiss MJ, Harris SL. Teaching social skills to people with autism. *Behavior modification*. 2001;25(5):785-802.

116. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of autism and developmental disorders*. 2003;33:527-34.
117. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(4):671-81.
118. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007–2008. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40:342-51.
119. Siegel M, Beaulieu AA. Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42:1592-605.
120. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2):237-57.
121. Bågenholm A, Gillberg C. Psychosocial effects on siblings of children with autism and mental retardation: A population-based study. *Journal of Intellectual Disability Research*. 1991;35(4):291-307.
122. Marcus LM, Kuncie LJ, Schopler E. Working with Families. 2005.
123. Posar A, Visconti P. Long-term outcome of autism spectrum disorder. *Turk pediatri arsivi*. 2019;54(4):207-12.
124. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: A systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clinical psychology review*. 2014;34(1):73-86.
125. Steinhausen HC, Mohr Jensen C, Lauritsen M. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;133(6):445-52.
126. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, Pandey J, Boorstein H, Herbert M, et al. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology review*. 2008;18:339-66.
127. Lyman M, Lloyd D, Ji X, Vizcaychipi M. Neuroinflammation: The role and consequences. *Neuroscience Research*. 2014;79:1-12.
128. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *Journal of neuroimmunology*. 2009;207(1-2):111-6.
129. Eftekharian MM, Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Arsang-Jang S, Ganji M, et al. Cytokine profile in autistic patients. *Cytokine*. 2018;108:120-6.
130. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International review of psychiatry*. 2005;17(6):485-95.
131. Hornig M, Weissenböck H, Horscroft N, Lipkin WI. An infection-based model of neurodevelopmental damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(21):12102-7.
132. Saghazadeh A, Ataeinia B, Keynejad K, Abdolalizadeh A, Hirbod-Mobarakeh A, Rezaei N. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *Journal of psychiatric research*. 2019;115:90-102.

133. Hong H, Kim BS, Im H-I. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *International neurology journal*. 2016;20(Suppl 1):S2.
134. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos I, Barichello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141-54.
135. Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Microglia activation and schizophrenia: lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning. *Schizophrenia bulletin*. 2017;43(3):493-6.
136. Nakamichi Y, Udagawa N, Takahashi N. IL-34 and CSF-1: similarities and differences. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2013;31:486-95.
137. Baghdadi M, Endo H, Tanaka Y, Wada H, Seino K-i. Interleukin 34, from pathogenesis to clinical applications. *Cytokine*. 2017;99:139-47.
138. Easley-Neal C, Foreman O, Sharma N, Zarrin AA, Weimer RM. CSF1R ligands IL-34 and CSF1 are differentially required for microglia development and maintenance in white and gray matter brain regions. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2199.
139. Kana V, Desland FA, Casanova-Acebes M, Ayata P, Badimon A, Nabel E, et al. CSF-1 controls cerebellar microglia and is required for motor function and social interaction. *The Journal of experimental medicine*. 2019;216(10):2265-81.
140. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*: Elsevier Health Sciences; 2015.
141. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Kuby immunology*: Macmillan; 2007.
142. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, Liotta F, Annunziato F. T helper cells plasticity in inflammation. *Cytometry Part A*. 2014;85(1):36-42.
143. Dong C. Cytokine regulation and function in T cells. *Annual review of immunology*. 2021;39(1):51-76.
144. Liu W, Fan M, Lu W, Zhu W, Meng L, Lu S. Emerging roles of T helper cells in non-infectious neuroinflammation: savior or sinner. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:872167.
145. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235-8.
146. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nature immunology*. 2009;10(3):314-24.
147. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Current opinion in immunology*. 2007;19(3):281-6.
148. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*. 2009;27(1):485-517.
149. Lynall M-E, Turner L, Bhatti J, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, et al. Peripheral blood cell-stratified subgroups of inflamed depression. *Biological psychiatry*. 2020;88(2):185-96.
150. Borovcanin MM, Minic Janicijevic S, Jovanovic IP, Gajovic NM, Jurisevic MM, Arsenijevic NN. Type 17 immune response facilitates progression of

inflammation and correlates with cognition in stable schizophrenia. *Diagnostics*. 2020;10(11):926.

151. Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G, et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2014;51:78-82.

152. Subbanna M, Shivakumar V, Talukdar PM, Narayanaswamy JC, Venugopal D, Berk M, et al. Role of IL-6/RORC/IL-22 axis in driving Th17 pathway mediated immunopathogenesis of schizophrenia. *Cytokine*. 2018;111:112-8.

153. DiStasio MM, Nagakura I, Nadler MJ, Anderson MP. T lymphocytes and cytotoxic astrocyte blebs correlate across autism brains. *Annals of neurology*. 2019;86(6):885-98.

154. Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiology of Disease*. 2002;9(2):107-25.

155. Nadeem A, Ahmad SF, Attia SM, Al-Ayadhi LY, Al-Harbi NO, Bakheet SA. Dysregulation in IL-6 receptors is associated with upregulated IL-17A related signaling in CD4+ T cells of children with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020;97:109783.

156. Basheer S, Venkataswamy MM, Christopher R, Van Amelsvoort T, Srinath S, Girimaji SC, et al. Immune aberrations in children with Autism Spectrum Disorder: a case-control study from a tertiary care neuropsychiatric hospital in India. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;94:162-7.

157. Ahmad SF, Zoheir KM, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, Al-Ayadhi LY, et al. Dysregulation of Th1, Th2, Th17, and T regulatory cell-related transcription factor signaling in children with autism. *Molecular neurobiology*. 2017;54:4390-400.

158. Beggiato A, Peyre H, Maruani A, Scheid I, Rastam M, Amsellem F, et al. Gender differences in autism spectrum disorders: Divergence among specific core symptoms. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*. 2017;10(4):680-9.

159. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*. 2022;15(5):778-90.

160. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happé F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(8):788-97.

161. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):11-24.

162. Zhao L, Xue SW, Sun YK, Lan Z, Zhang Z, Xue Y, et al. Altered dynamic functional connectivity of insular subregions could predict symptom severity of male patients with autism spectrum disorder. *J Affect Disord*. 2022;299:504-12.

163. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(4):326-33.

164. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344-55.

165. Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002;13(4):417-23.

166. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(1):20-5.
167. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(6):629-38.
168. Goldin RL, Matson JL. Premature birth as a risk factor for autism spectrum disorder. *Developmental neurorehabilitation*. 2016;19(3):203-6.
169. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Developmental medicine and child neurology*. 2012;54(6):514-20.
170. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney FJ, Levy SE, DiGuseppi C, Nicholas JS, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a U.S. cross-sectional study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11551.
171. Delobel-Ayoub M, Ehlinger V, Klapouszczak D, Maffre T, Raynaud JP, Delpierre C, et al. Socioeconomic Disparities and Prevalence of Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disability. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141964.
172. Thomas KC, Ellis AR, McLaurin C, Daniels J, Morrissey JP. Access to care for autism-related services. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(10):1902-12.
173. Markou P, Ahtam B, Papadatou-Pastou M. Elevated Levels of Atypical Handedness in Autism: Meta-Analyses. *Neuropsychol Rev*. 2017;27(3):258-83.
174. Samadi SA. Handedness in autism spectrum disorders and intellectually disabled children and adolescents - Contrasting caregivers' reports with assessments of hand preference. *Heliyon*. 2024;10(4):e25935.
175. Packheiser J, Borawski J, Berretz G, Merklein SA, Papadatou-Pastou M, Ocklenburg S. Handedness in mental and neurodevelopmental disorders: A systematic review and second-order meta-analysis. *Psychol Bull*. 2025;151(4):476-512.
176. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Front Hum Neurosci*. 2014;8:268.
177. Gargaro BA, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Tonge BJ, Sheppard DM. Autism and ADHD: how far have we come in the comorbidity debate? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1081-8.
178. Velarde M, Cárdenas A. [Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: challenge in diagnosis and treatment]. *Medicina*. 2022;82 Suppl 3:67-70.
179. 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.
180. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008;121(3):e441-8.
181. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(3):342-51.
182. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of autism and developmental disorders*. 2003;33(5):527-34.

183. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication Use Among Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2007;17(3):348-55.
184. Croteau C, Mottron L, Presse N, Tarride JE, Dorais M, Perreault S. Increase in Psychoactive Drug Prescriptions in the Years Following Autism Spectrum Diagnosis: A Population-Based Cohort Study. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. 2017;24(3):e19-e32.
185. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries* (Washington, DC : 2002). 2023;72(2):1-14.
186. Zhao Y, Zhang R, Zheng X. Socioeconomic disparities in education placement for children of primary school age with autism spectrum disorder in China. *Biosci Trends*. 2024;18(1):73-82.
187. Bowden N, Anns F, Vu H, Dacombe J, Muir C, Russell J, et al. School Attendance Among Autistic Students in Aotearoa/New Zealand: A Population Cross-Sectional Study Using the Integrated Data Infrastructure. *J Paediatr Child Health*. 2025;61(4):609-16.
188. Rattaz C, Munir K, Michelon C, Picot MC, Baghdadli A. School Inclusion in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders in France: Report from the ELENA French Cohort Study. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(2):455-66.
189. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81.
190. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):49-58.
191. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2016;7:49.
192. Sciarra AN, Beasley B, Crawford JD, Anderson EP, Carrasco T, Zheng S, et al. Neuroinflammatory Gene Expression Alterations in Anterior Cingulate Cortical White and Gray Matter of Males With Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020;13(6):870-84.
193. Vakilzadeh G, Falcone C, Dufour B, Hong T, Noctor SC, Martínez-Cerdeño V. Decreased number and increased activation state of astrocytes in gray and white matter of the prefrontal cortex in autism. *Cereb Cortex*. 2022;32(21):4902-12.
194. Tsilioni I, Patel AB, Pantazopoulos H, Berretta S, Conti P, Leeman SE, et al. IL-37 is increased in brains of children with autism spectrum disorder and inhibits human microglia stimulated by neurotensin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(43):21659-65.
195. Menassa DA, Sloan C, Chance SA. Primary olfactory cortex in autism and epilepsy: increased glial cells in autism. *Brain Pathol*. 2017;27(4):437-48.
196. Lee AS, Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM. Developmental microglial priming in postmortem autism spectrum disorder temporal cortex. *Brain Behav Immun*. 2017;62:193-202.

197. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci.* 2007;10(11):1387-94.
198. Kierdorf K, Prinz M. Factors regulating microglia activation. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:44.
199. Hughes H, Moreno R, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Brain, behavior, and immunity.* 2023;108:245-54.
200. Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, Al-Ayadhi LY, Sarawi W, Attia SM, et al. Imbalance in pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines milieu in B cells of children with autism. *Mol Immunol.* 2022;141:297-304.
201. Nadeem A, Ahmad SF, Attia SM, Al-Ayadhi LY, Bakheet SA, Al-Harbi NO. Oxidative and inflammatory mediators are upregulated in neutrophils of autistic children: Role of IL-17A receptor signaling. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;90:204-11.
202. Paolicelli RC, Bolas G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science.* 2011;333(6048):1456-8.
203. Tremblay M, Lowery RL, Majewska AK. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol.* 2010;8(11):e1000527.
204. Lindholm D, Castrén E, Kiefer R, Zafra F, Thoenen H. Transforming growth factor-beta 1 in the rat brain: increase after injury and inhibition of astrocyte proliferation. *J Cell Biol.* 1992;117(2):395-400.
205. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7):1451-63.
206. Chen Z, Trapp BD. Microglia and neuroprotection. *J Neurochem.* 2016;136 Suppl 1:10-7.
207. Toscano CVA, Barros L, Lima AB, Nunes T, Carvalho HM, Gaspar JM. Neuroinflammation in autism spectrum disorders: Exercise as a "pharmacological" tool. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;129:63-74.
208. Miyanishi K, Sato A, Kihara N, Utsunomiya R, Tanaka J. Synaptic elimination by microglia and disturbed higher brain functions. *Neurochem Int.* 2021;142:104901.
209. Buffelli M, Burgess RW, Feng G, Lobe CG, Lichtman JW, Sanes JR. Genetic evidence that relative synaptic efficacy biases the outcome of synaptic competition. *Nature.* 2003;424(6947):430-4.
210. Kim HJ, Cho MH, Shim WH, Kim JK, Jeon EY, Kim DH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol Psychiatry.* 2017;22(11):1576-84.
211. Eftekharian MM, Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Arsang-Jang S, Ganji M, et al. Cytokine profile in autistic patients. *Cytokine.* 2018;108:120-6.
212. Mizuno T, Doi Y, Mizoguchi H, Jin S, Noda M, Sonobe Y, et al. Interleukin-34 selectively enhances the neuroprotective effects of microglia to attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity. *Am J Pathol.* 2011;179(4):2016-27.
213. Wei S, Nandi S, Chitu V, Yeung YG, Yu W, Huang M, et al. Functional overlap but differential expression of CSF-1 and IL-34 in their CSF-1 receptor-mediated regulation of myeloid cells. *J Leukoc Biol.* 2010;88(3):495-505.

214. Wu S, Xue R, Hassan S, Nguyen TML, Wang T, Pan H, et al. Il34-Csf1r Pathway Regulates the Migration and Colonization of Microglial Precursors. *Dev Cell*. 2018;46(5):552-63.e4.
215. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nature medicine*. 2017;23(9):1018-27.
216. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol*. 2009;31(4):497-511.
217. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. *Fluids Barriers CNS*. 2011;8(1):3.
218. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, et al. Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(12):2569-84.
219. Zhang J, Chang L, Pu Y, Hashimoto K. Abnormal expression of colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) and transcription factor PU. 1 (SPI1) in the spleen from patients with major psychiatric disorders: A role of brain-spleen axis. *Journal of Affective Disorders*. 2020;272:110-5.
220. Yılmaz DA, Çağırın İH. Otizm Spektrum Bozukluğunda Mikroglia ve Astrositler Tarafından Aracılık Edilen Nöroinflamasyon ve Sinaptik Hassasiyet. *Nuh'un Gemisi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2024;1(1):46-60.
221. Stanley E, Chen D-M, Lin H-S. Induction of macrophage production and proliferation by a purified colony stimulating factor. *Nature*. 1978;274(5667):168-70.
222. Dai X-M, Ryan GR, Hapel AJ, Dominguez MG, Russell RG, Kapp S, et al. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(1):111-20.
223. Erbllich B, Zhu L, Etgen AM, Dobrenis K, Pollard JW. Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits. *PloS one*. 2011;6(10):e26317.
224. Nakamichi Y, Udagawa N, Takahashi N. IL-34 and CSF-1: similarities and differences. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2013;31(5):486-95.
225. Luo J, Elwood F, Britschgi M, Villeda S, Zhang H, Ding Z, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) signaling in injured neurons facilitates protection and survival. *The Journal of experimental medicine*. 2013;210(1):157-72.
226. Kana V, Desland FA, Casanova-Acebes M, Ayata P, Badimon A, Nabel E, et al. CSF-1 controls cerebellar microglia and is required for motor function and social interaction. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(10):2265-81.
227. Wohleb ES, Terwilliger R, Duman CH, Duman RS. Stress-Induced Neuronal Colony Stimulating Factor 1 Provokes Microglia-Mediated Neuronal Remodeling and Depressive-like Behavior. *Biol Psychiatry*. 2018;83(1):38-49.
228. Fan Q, Tao R, Zhang H, Xie H, Xi R, Wang F, et al. Interleukin-34 levels were associated with prognosis in patients with acute myocardial infarction. *International Heart Journal*. 2019;60(6):1259-67.
229. Lelios I, Cansever D, Utz SG, Mildenerberger W, Stifter SA, Greter M. Emerging roles of IL-34 in health and disease. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(3):e20190290.
230. Wang S-Y, Huang Z-H, Duan R, Fu X-X, Qi J-W, Luo Z-J, et al. IL-34/TREM2 modulates microglia-mediated inflammation and provides neuroprotection in a mouse

- model of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2025;104(3):875-85.
231. Wang Y, Lu W, Ning W, Chen Y, Li L. Decreased Levels of Serum IL-34 Associated with Cognitive Impairment in Vascular Dementia. *BioMed Research International*. 2021;2021(1):6793860.
 232. Ho A, Ngala B, Yamada C, Garcia C, Duarte C, Akkaoui J, et al. IL-34 exacerbates pathogenic features of Alzheimer's disease and calvaria osteolysis in triple transgenic (3x-Tg) female mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;166:115435.
 233. Kuwano N, Kato TA, Mitsuhashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, et al. Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study. *Journal of Affective Disorders*. 2018;240:88-98.
 234. Hossain SI, Sarker R, Islam SMA, Bhuiyan MA, Qusar MS, Islam MR. Altered eotaxin-1 and interleukin-34 levels in obsessive-compulsive disorder: a case-control observational study in Bangladesh. *Osong public health and research perspectives*. 2025;16(1):72-80.
 235. Malashenkova I, Krynskiy S, Ogurtsov D, Hailov N, Ratushnyy AY, Filippova E, et al. Immune factors associated with prominent negative symptoms and disease severity in schizophrenia. *Russian Journal of Immunology*. 2024;27(3):595-604.
 236. Huber JD, Campos CR, Mark KS, Davis TP. Alterations in blood-brain barrier ICAM-1 expression and brain microglial activation after lambda-carrageenan-induced inflammatory pain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H732-40.
 237. Lawrence JH, Patel A, King MW, Nadarajah CJ, Daneman R, Musiek ES. Microglia drive diurnal variation in susceptibility to inflammatory blood-brain barrier breakdown. *JCI Insight*. 2024;9(21).
 238. Saghaizadeh A, Ataeinia B, Keynejad K, Abdolalizadeh A, Hirbod-Mobarakeh A, Rezaei N. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J Psychiatr Res*. 2019;115:90-102.
 239. Zhao H, Zhang H, Liu S, Luo W, Jiang Y, Gao J. Association of Peripheral Blood Levels of Cytokines With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:670200.
 240. Croonenberghs J, Bosmans E, Deboutte D, Kenis G, Maes M. Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology*. 2002;45(1):1-6.
 241. Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol*. 1998;85(1):106-9.
 242. Nour-Eldine W, Ltaief SM, Abdul Manaph NP, Al-Shammari AR. In search of immune cellular sources of abnormal cytokines in the blood in autism spectrum disorder: A systematic review of case-control studies. *Front Immunol*. 2022;13:950275.
 243. Tostes MH, Teixeira HC, Gattaz WF, Brandão MA, Raposo NR. Altered neurotrophin, neuropeptide, cytokines and nitric oxide levels in autism. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(6):241-3.
 244. El-Ansary A, Al-Ayadhi L. GABAergic/glutamatergic imbalance relative to excessive neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation*. 2014;11:189.
 245. Guloksuz SA, Abali O, Aktas Cetin E, Bilgic Gazioglu S, Deniz G, Yildirim A, et al. Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor

necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders. *Braz J Psychiatry*. 2017;39(3):195-200.

246. Napolioni V, Ober-Reynolds B, Szelinger S, Corneveaux JJ, Pawlowski T, Ober-Reynolds S, et al. Plasma cytokine profiling in sibling pairs discordant for autism spectrum disorder. *J Neuroinflammation*. 2013;10:38.

247. Ahmad SF, Nadeem A, Ansari MA, Bakheet SA, Al-Ayadhi LY, Attia SM. Upregulation of IL-9 and JAK-STAT signaling pathway in children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):472-80.

248. Bennabi M, Tarantino N, Gaman A, Scheid I, Krishnamoorthy R, Debré P, et al. Persistence of dysfunctional natural killer cells in adults with high-functioning autism spectrum disorders: stigma/consequence of unresolved early infectious events? *Mol Autism*. 2019;10:22.

249. Enstrom AM, Lit L, Onore CE, Gregg JP, Hansen RL, Pessah IN, et al. Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism. *Brain Behav Immun*. 2009;23(1):124-33.

250. Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H. Decreased TNF-alpha and NK activity in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(7):945-52.

251. Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, Landa G, Talpalar AE, Pluchino S, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci*. 2006;31(1):149-60.

252. Araujo DM, Cotman CW. Trophic effects of interleukin-4, -7 and -8 on hippocampal neuronal cultures: potential involvement of glial-derived factors. *Brain Res*. 1993;600(1):49-55.

253. da Silva AG, Campello-Costa P, Linden R, Sholl-Franco A. Interleukin-4 blocks proliferation of retinal progenitor cells and increases rod photoreceptor differentiation through distinct signaling pathways. *J Neuroimmunol*. 2008;196(1-2):82-93.

254. Sholl-Franco A, Marques PM, Ferreira CM, de Araujo EG. IL-4 increases GABAergic phenotype in rat retinal cell cultures: involvement of muscarinic receptors and protein kinase C. *J Neuroimmunol*. 2002;133(1-2):20-9.

255. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, et al. Increased midgestational IFN- γ , IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study. *Molecular autism*. 2011;2:1-11.

256. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Thorsen P, Mortensen EL, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(7):528-38.

257. Krakowiak P, Goines PE, Tancredi DJ, Ashwood P, Hansen RL, Hertz-Picciotto I, et al. Neonatal Cytokine Profiles Associated With Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):442-51.

258. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicology and teratology*. 2013;36:67-81.

259. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, et al. Increased midgestational IFN- γ , IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. *Molecular autism*. 2011;2:13.

260. Saxton RA, Tsutsumi N, Su LL, Abhiraman GC, Mohan K, Henneberg LT, et al. Structure-based decoupling of the pro- and anti-inflammatory functions of interleukin-10. *Science*. 2021;371(6535).
261. Saghaizadeh A, Ataeinia B, Keynejad K, Abdolalizadeh A, Hirbod-Mobarakeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2019;123:154740.
262. Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *J Clin Immunol*. 2004;24(6):664-73.
263. Ashwood P, Wakefield AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J Neuroimmunol*. 2006;173(1-2):126-34.
264. Heuer L, Braunschweig D, Ashwood P, Van de Water J, Campbell DB. Association of a MET genetic variant with autism-associated maternal autoantibodies to fetal brain proteins and cytokine expression. *Transl Psychiatry*. 2011;1(10):e48.
265. Abdallah MW, Larsen N, Mortensen EL, Atladóttir H, Nørgaard-Pedersen B, Bonefeld-Jørgensen EC, et al. Neonatal levels of cytokines and risk of autism spectrum disorders: an exploratory register-based historic birth cohort study utilizing the Danish Newborn Screening Biobank. *J Neuroimmunol*. 2012;252(1-2):75-82.
266. Meyer U, Murray PJ, Urwyler A, Yee BK, Schedlowski M, Feldon J. Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling. *Mol Psychiatry*. 2008;13(2):208-21.
267. Mandal M, Marzouk AC, Donnelly R, Ponzio NM. Maternal immune stimulation during pregnancy affects adaptive immunity in offspring to promote development of TH17 cells. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):863-71.
268. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. 2011;17(7):389-94.
269. Noori AS, Rajabi P, Sargolzaei J, Alaghmand A. Correlation of biochemical markers and inflammatory cytokines in autism spectrum disorder (ASD). *BMC pediatrics*. 2024;24(1):696.
270. Shen Y, Li Y, Shi L, Liu M, Wu R, Xia K, et al. Autism spectrum disorder and severe social impairment associated with elevated plasma interleukin-8. *Pediatr Res*. 2021;89(3):591-7.
271. Yousefi J, Khakzad MR, Hojati M, Ebrahimi SA, Hosseinpour M, Akhondian J. Is Serum TGF- β 1 and TGF- β 2 levels Correlated to Children with Autism Intensity? *Iranian journal of child neurology*. 2021;15(2):57-67.
272. Moaaz M, Youssry S, Elfatry A, El Rahman MA. Th17/Treg cells imbalance and their related cytokines (IL-17, IL-10 and TGF- β) in children with autism spectrum disorder. *Journal of neuroimmunology*. 2019;337:577071.
273. Masi A, Quintana DS, Glozier N, Lloyd AR, Hickie IB, Guastella AJ. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2015;20(4):440-6.
274. Kim J-W, Kim Y-K, Hwang J-A, Yoon H-K, Ko Y-H, Han C, et al. Plasma levels of IL-23 and IL-17 before and after antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *Psychiatry investigation*. 2013;10(3):294.

275. Lu Y, Zhang P, Xu F, Zheng Y, Zhao H. Advances in the study of IL-17 in neurological diseases and mental disorders. *Frontiers in neurology*. 2023;14:1284304.
276. Poletti S, de Wit H, Mazza E, Wijkhuijs AJM, Locatelli C, Aggio V, et al. Th17 cells correlate positively to the structural and functional integrity of the brain in bipolar depression and healthy controls. *Brain Behav Immun*. 2017;61:317-25.
277. Kant R, Pasi S, Surolia A. Auto-Reactive Th17-Cells Trigger Obsessive-Compulsive-Disorder Like Behavior in Mice With Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol*. 2018;9:2508.
278. Rodríguez N, Morer A, González-Navarro EA, Serra-Pages C, Boloc D, Torres T, et al. Altered frequencies of Th17 and Treg cells in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Brain Behav Immun*. 2019;81:608-16.
279. Akintunde ME, Rose M, Krakowiak P, Heuer L, Ashwood P, Hansen R, et al. Increased production of IL-17 in children with autism spectrum disorders and co-morbid asthma. *J Neuroimmunol*. 2015;286:33-41.
280. Thawley AJ, Veneziani LP, Rabelo-da-Ponte FD, Riederer I, Mendes-da-Cruz DA, Bambini-Junior V. Aberrant IL-17 Levels in Rodent Models of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Front Immunol*. 2022;13:874064.
281. Lupardus PJ, Garcia KC. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *Journal of molecular biology*. 2008;382(4):931-41.
282. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunological reviews*. 2004;202(1):96-105.
283. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2012;135(2):112-24.
284. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *The Journal of experimental medicine*. 2005;201(2):233-40.
285. Debnath M, Berk M. Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and implications. *Schizophrenia bulletin*. 2014;40(6):1412-21.
286. Enstrom A, Onore C, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen L, Van de Water J, et al. Detection of IL-17 and IL-23 in Plasma Samples of Children with Autism. *American journal of biochemistry & biotechnology*. 2008;4(2):114-20.
287. Savage LJ, Wittmann M, McGonagle D, Helliwell PS. Ustekinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology and therapy*. 2015;2:1-16.
288. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu M-C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(3):457-65.
289. Kim JW, Kim YK, Hwang JA, Yoon HK, Ko YH, Han C, et al. Plasma Levels of IL-23 and IL-17 before and after Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder. *Psychiatry investigation*. 2013;10(3):294-9.

8.EKLER

8.1. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU (OTİZM)

Hasta no:	Yaş:	Sınıf:
Kardeş Sayısı:	Kaçıncı çocuk:	
Doğum Zamanı: Zamanında ☐	Erken Doğum ☐	Geç Doğum ☐
Doğum Şekli: Normal Doğum ☐	Sezeryan ☐	Zor Doğum ☐
Doğum sonrası kuvöz bakımı: Var ☐	Yok ☐	
Anne sütü alma süresi:		
Gelişim Basamakları: Zamanında ☐	Gecikmiş ☐	
Anne Yaşı:	Baba Yaşı:	
Anne İş: Ev Hanımı ☐	Baba İş: İşsiz ☐	
İşçi ☐	İşçi ☐	
Memur ☐	Memur ☐	
Serbest Meslek ☐	Serbest Meslek ☐	
Emekli ☐	Emekli ☐	
Anne Eğitimi: Okuryazar değil ☐	Baba Eğitimi: Okuryazar değil ☐	
İlkokul ☐	İlkokul ☐	
Ortaokul ☐	Ortaokul ☐	
Lise ☐	Lise ☐	
Üniversite ☐	Üniversite ☐	
Ailede Psikiyatrik Hastalık: Var ☐ Yok ☐		
Ailede OSB: Var ☐ Yok ☐		
OSB tanı alma yaşı:		
MR Eşlik ediyor mu? Var ☐ Yok ☐		
Şuan Psikiyatrik İlaç Kullanımı: Var ☐ Yok ☐	Varsa Belirtin:	
El kullanımı:		

Komorbid DEHB: Var ☐ Yok ☐

Komorbid Diğer Psikiyatrik bozukluk: Var ☐ Yok ☐

Eğitim:

1: Örgün eğitime gidiyor 2:Örgün eğitime gitmiyor

Eğitim Düzeyi:

1: Okula hiç gitmemiş

2:Anaokulu-kreş

3:Anasınıfı

4:İlkokul

5:Ortaokul

8:Özel eğitim: Var ☐ Yok ☐ Varsa süresini belirtiniz:

Annede Tıbbi Hastalık: Var ☐ Yok ☐

Babada Tıbbi Hastalık: Var ☐ Yok ☐

Annede Psikiyatrik Hastalık: Var ☐ Yok ☐

Babada Psikiyatrik Hastalık: Var ☐ Yok ☐

Ailenin Sosyoekonomik Düzeyi:

1:Düşük 2:Orta 3:Yüksek

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU (KONTROL)

Ad-Soyad:

Yaş:

Sınıf:

Kardeş Sayısı:

Kaçıncı çocuk:

Doğum Zamanı: Zamanında ☐

Erken Doğum ☐

Geç Doğum ☐

Doğum Şekli: Normal Doğum ☐

Sezeryan ☐

Zor Doğum ☐

Doğum sonrası kuvöz bakımı: Var ☐

Yok ☐

Anne sütü alma süresi:

Gelişim Basamakları: Zamanında ☐

Gecikmiş ☐

Anne Yaşı:

Baba Yaşı:

Anne İşi: Ev Hanımı ☐

Baba İşi: İşsiz ☐

İşçi ☐

İşçi ☐

Memur	☐	Memur	☐
Serbest Meslek	☐	Serbest Meslek	☐
Emekli	☐	Emekli	☐
Anne Eğitimi: Okuryazar değil	☐	Baba Eğitimi: Okuryazar değil	☐
İlkokul	☐	İlkokul	☐
Ortaokul	☐	Ortaokul	☐
Lise	☐	Lise	☐
Üniversite	☐	Üniversite	☐

Ailede Psikiyatrik Hastalık: Var☐ Yok☐ Varsa Belirtin

Ailede OSB: Var☐ Yok☐

El kullanımı:

Eğitim:

1: Okula hiç gitmemiş

2: Anaokulu-kreş

3: Anasınıfı

4: İlkokul

5: Ortaokul

Annede Tıbbi Hastalık: Var☐ Yok☐

Babada Tıbbi Hastalık: Var☐ Yok☐

Annede Psikiyatrik Hastalık: Var☐ Yok☐

Babada Psikiyatrik Hastalık: Var☐ Yok☐

Ailenin Sosyoekonomik Düzeyi:

1: Düşük

2: Orta

3: Yüksek

8.2 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ, CARS)

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

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

II. TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

III. DUYGUSAL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

IV. VÜCUT KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3. Orta derecede anormal vücut kullanımı-Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip

parmak veya vücut postürü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

V. NESNE KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2. Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk-çocuk bir oyuncağa atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncağı 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. Oyuncağın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VII. GÖRSEL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

IX. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

1. Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki-çocuk yeni 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.

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1. Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1. Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XIV. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

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 ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XV. GENEL İZLENİMLER

1. Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otistik

38-60 Aşırı Derecede Otistik

Not: SPSS’de CARS toplam başlığında ölçekten alınan toplam puan hesaplanmıştır.

Her maddede 1’den 4’e doğru gidildikçe belirtiler ağırlaşmaktadır.

