



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

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA PDGFRB GEN POLİMORFİZMİ

**Dr. Rezan KARABULUT KILIÇ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Perihan ÇAM RAY**

ADANA-2025



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

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA PDGFRB GEN POLİMORFİZMİ

**Dr. Rezan KARABULUT KILIÇ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Perihan ÇAM RAY**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra asistanlık görevim için de yuvamda kalmak benim en büyük şansım oldu. Bir diğer büyük şansım da Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimi en iyi merkezlerden birinden almış olmak.

Eğitimimde çok emeği olan, destekleyici ve kapsayıcı tutumu, şefkatli yaklaşımı ile her zaman gözünün içi gülen ve çözümçül yaklaşımlarını her daim örnek aldığım, tez çalışmam üzerinde büyük emeği olan tez danışmanım ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Perihan ÇAM RAY'a,

Varlığı ile güvende hissettiren, adaletli, hoşgörülü, cesaret verici yaklaşımı, kapsayıcılığı ve her daim paylaştığı bilgileri ile mesleğime sıkıca sarılmamı sağlayan değerli hocam ve anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Ayşegül YOLGA TAHİROĞLU'na,

Engin bilgilerini ve deneyimlerini severek aktaran, her daim yüksek motivasyonlu, öğrenme azmimi canlı tutan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve eğitimimde büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Gonca Gül ÇELİK'e,

Bütüncül ve detaylı klinik yaklaşımları ile farklı bakış açıları kazandıran, enerjik, sevecen, öğretmekten keyif alan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Özge METİN'e,

Çocuk nöroloji eğitimimde bilgi ve tecrübelerini severek aktaran Prof. Dr. Özlem HERGÜNER, Prof. Dr. Faruk İNCECİK, Doç. Dr. Gülen GÜL MERT'e;

Psikiyatri eğitimimde büyük katkısı olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum için mutluluk duyduğum Prof. Dr. Lut TAMAM ve Doç. Dr. Soner Çakmak'a,

Deprem sürecinde psikiyatri rotasyonu başvurumu onaylayıp, kıymetli bilgileri ve engin deneyimleri ile mesleki gelişimime katkıda bulunan Adana Dr. Ekrem Tok Ruh Sağlığı Hastanesi Baş Hekimi Uzm. Dr Ali TAŞDEMİR'e ve kibar, sevecen ve dostça yaklaşımlarını esirgemeyen erişkin ve çocuk-ergen psikiyatri doktorlarına, hemşirelerine ve çalışanlarına,

Adli Olguları Değerlendirme Heyeti'nde bilgi ve tecrübelerine hayranlıkla baktığım Prof. Dr. Necmi ÇEKİN, Doç. Dr. Kenan KAYA, Prof. Dr. Nurdan

EVLYAOĞLU ve aynı zamanda tezimde de büyük emeği geçen Doç. Dr. Adnan BARUTÇU'ya,

Aynı yolda yürüdüğümüz, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, poliklinikte keyifli çalışma ortamı oluşturmama destek olan canım asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, güleryüzlü, işinin ehli, bölüm hemşirelerimiz Nilgün SARI TOSMUR'a ve Meryem GENÇ'e;

Güler yüzlü ve yardımsever tutumları ile birlikte çalışmaktan keyif aldığım bölüm psikoloğumuz Cansu EROĞLU DEDE'ye ve sosyal hizmetler uzmanımız Erhan ÖKSÜZ'e,

Bölüme ilk adım attığım andan itibaren bir aile ortamında hissettiren ve son güne kadar desteklerini esirgemeyen sevgili bölüm çalışanlarımız Elçin DÖNMEZ, Mithat BÜLBÜL, Etem KARSLI, Seher DEMİR, Leyla EKREN, Serdar EMEK, Hasan EFE, Mehmet İBİCİOĞLU ve Ayşegül GÜLLÜER'e,

Yaşamım boyunca üzerimde sevgi, destek ve fedakarlıklarını her zaman hissettiğim sevgili annem Zehra KARABULUT, babam Şafi KARABULUT ve kardeşlerime,

Bu uzun yolculukta yanımda yürüyen, bana hem huzur hem güç veren sevgili eşim Ali KILIÇ ve KILIÇ ailesine tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Rezan KARABULUT KILIÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.2. OSB ve Genetik Etiyoloji	7
2.2.1. İkiz ve Aile Çalışmaları	8
2.2.2. Kalıtılabilirlik.....	9
2.2.3. Kromozomal Yeniden Düzenlemeler ve Kopya Sayısı Varyasyonları	9
2.2.4. Aday Genler ve diğer Ekzom/Genom Dizileme Çalışmaları.....	10
2.2.5. Platelet Türevli Büyüme Faktörü (PDGF) ve PDGF Reseptörleri (PDGFR)	11
2.2.6. PDGF Sinyal Yolakları ve Hücrel İşlevleri.....	13
2.2.7. OSB’de Klinik	18
2.2.8. Tanı ve Tarama Süreci.....	21
2.2.9. Ayırıcı Tanı.....	22

2.2.10. Otizm Spektrum Bozukluğu Tedavi Yaklaşımları.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar	28
3.2. Klinik ve Psikometrik Değerlendirme	29
3.3. Moleküler Genetik Analizler	30
3.3.1. DNA İzolasyonu	30
3.3.2. TaqMan SNP Genotipleme Analizi	31
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR	56

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Otizm spektrum bozukluğunda genetik çalışmaların özeti	11
Tablo 2. DSM V tanı kriterleri	18
Tablo 3. Sosyo-demografik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar	33
Tablo 4. Ebeveyn ve aile özelliklerine ilişkin bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar	35
Tablo 5. Çocukların perinatal bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması	36
Tablo 6. Ölçek puanları ile gruplar arasındaki farklılıklar	37
Tablo 7. Laboratuvar bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması	37
Tablo 8. Gen parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar	38
Tablo 9. Ölçek puanları arasındaki Spearman's rho korelasyon sonuçları	38
Tablo 10. Ölçek puanları ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar	39
Tablo 11. Hasta grubunda yer alanların ölçek puanları ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar	39
Tablo 12. Laboratuvar değerleri ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar	40
Tablo 13. OSB grubunda olanların laboratuvar değerleri ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar	41
Tablo 14. Gebelik bulguları ile gen parametre gruplar arasındaki farklılıklar	41
Tablo 15. OSB grubunda gebelik bulguları ile gen parametre gruplar arasındaki farklılıklar	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. ABD’de 2000-2022 yılları arasında 8 yaşındaki her 1.000 çocuk için OSB görülme sıklığının yıllara göre artışı	5
Şekil 2. OSB’nin genetik mimarisi	7
Şekil 3. PDGF ve PDGFR’lerinin aktifleşme ve sinyal yolları.....	14
Şekil 4. PDGFR- β geni üzerinde bulunan bazı SNP’ler	17



KISALTMALAR LİSTESİ

AAC	: Alternatif ve Destekleyici İletişim
ABC	: Otizm Davranış Kontrol Listesi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADI-R	: Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	: Autism Diagnostic Observation Schedule
CARS	: Childhood Autism Rating Scale
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSM-4	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4
DTT	: Ayrık Deneme Eğitimi
ESDM	: Erken Başlangıç Denver Modeli
GARS	: Gilliam Autism Rating Scale
M-CHAT	: Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği
NDBI	: Doğal Gelişimsel Davranışsal Müdahaleler
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
OKB	: Obsesif-Kompulsif Bozukluk
OPC	: Oligodendrosit Progenitör Hücreleri
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PDGFR	: PDGF Reseptörleri
PDGFRB	: Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta
PECS	: Resim Değişim İletişim Sistemi
SCQ	: Social Communication Questionnaire
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmleri
SNV	: Tek Nükleotid Varyasyonları
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
WES/WGS	: Tüm Ekzom/Genom Dizileme
WGS	: Tüm Genom Dizileme
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Pdgfrb Gen Polimorfizmi

Amaç: Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide önemli rol oynadığı bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu çalışmada, OSB'li bireylerde Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta (PDGFRB) gen polimorfizminin rolünü araştırmak ve olası ilişkileri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülen vaka-kontrollü kesitsel bir araştırmadır. Çalışmaya 50 OSB tanılı çocuk ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcılar, DSM-5 (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel-5) kriterlerine göre OSB tanısı almış olup, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir. Klinik değerlendirme için M-CHAT, ABC ve AGTE ölçekleri kullanılmış, genetik analizler ise Real-Time PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile PDGFRB (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta) gen polimorfizmi açısından değerlendirilmiştir. Bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

Bulgular: OSB grubunda erkek oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,011$). Annenin çocuğu doğurduğu yaş ve genel anne yaşı OSB grubunda daha düşük bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$ ve $p=0,005$). PDGFRB gen parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamasına ($p>0,05$) karşın tüm katılımcılarda allel G düzeyi (% 7,1), allel A düzeyine göre (% 61,6) düşük bulunmuştur.

Sonuç: PDGFRB gen polimorfizmlerinin nörogelişimsel süreçlerdeki rolünü anlamak için daha geniş örneklem gruplarında ve fonksiyonel analizlerle desteklenmiş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, PDGFRB, gen, polimorfizm

ABSTRACT

PDGFRB Gene Polymorphism in Children with Autism Spectrum Disorder

Objective: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder in which genetic and environmental factors play an important role in etiology. This study aimed to investigate the role of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta (PDGFRB) gene polymorphism in individuals with ASD and to determine possible relationships.

Materials and Methods: Our study is a case-control cross-sectional study conducted in the Department of Child and Adolescent Mental Health and Diseases, Faculty of Medicine, Çukurova University. 50 children with ASD and 50 healthy controls were included in the study. Participants were diagnosed with ASD according to the DSM-5 (Diagnostic and Statistical Classification of Mental Disorders-5) criteria and were matched for age and gender. M-CHAT, ABC and AGTE scales were used for clinical evaluation, and genetic analyses were evaluated with Real-Time PCR (Polymerase Chain Reaction) method for PDGFRB (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta) gene polymorphism. This is the first study in this field.

Findings: The male ratio was found to be significantly higher in the ASD group ($p=0.011$). The age at which the mother gave birth to the child and the general maternal age were found to be lower in the ASD group, and this difference was statistically significant ($p=0.009$ and $p=0.005$). Although there was no significant difference between the groups in PDGFRB gene parameters ($p>0.05$), allele G level (%7.1) was found to be lower than allele A level (%61.6) in all participants.

Conclusion: Further studies supported by larger sample groups and functional analyses are needed to understand the role of PDGFRB gene polymorphisms in neurodevelopmental processes.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, PDGFRB, gene, polymorphism

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu, genellikle üç yaşından önce başlayan, sosyal etkileşim ve iletişimde önemli ölçüde bozulma ve anormal gelişim, ilgi ve etkinliklerin belirgin sınırlılığı gibi özelliklerle kendini gösteren gelişimsel bir sendromdur. Amerikan Psikiyatri Birliği otizmi, nörogelişimsel bir bozukluk olup karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşimde süren bozulma ve kısıtlı/tekrarlayıcı davranış, ilgi ve aktivitelerle karakterize olan, son yıllarda görülme oranı giderek artan oranlarda bildirilen erken başlangıçlı bir sendrom şeklinde tanımlamaktadır.¹

Otizme dair bilgilerimiz son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da otizm spektrum bozukluğunun etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hem genetik hem çevresel faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Nörogörüntüleme ve patolojik çalışmalarda, OSB'nin sinaptik ve dendritik organizasyon bozukluklarına, nörokortikal bağlantıdaki eksikliklere bağlı olarak geliştiği ve bu süreçlerin genetik mekanizmalarla etkileşimli olduğu vurgulanmıştır.² OSB'nin genetik altyapısı, etiyolojik çalışmaların temel odak noktalarından biri haline gelmiştir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, çeşitli genetik risk lokuslarını tanımlasa da bu çalışmalar, OSB'de fenotipik varyasyonun yalnızca küçük bir bölümünü açıklayabilmiştir.^{3,4}

Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve PDGF reseptörleri (PDGFR), hem merkezi sinir sistemi gelişiminde hem de nörolojik ve nörogelişimsel hastalıklarda önemli roller üstlenmektedir.⁵ PDGF-BB'nin nöronlarda ve glial hücrelerde bolca eksprese edilmesi, nörovasküler ünite regülasyonu ve nörotransmisyon gibi işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. PDGF ve PDGFR- β 'nin, şizofreni ve otizm gibi psikiyatrik bozukluklarla bağlantılı olabileceğini ortaya koyan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır.⁶⁻⁹ Özellikle PDGFR- β 'nin nöroprotektif etkileri ve öğrenme ile hafıza üzerindeki rolü, bu reseptörün OSB gibi nörogelişimsel bozuklukların etiyopatogenezinde incelenmesini önemli hale getirmiştir.

Çalışmamızda, OSB ile PDGFRB gen polimorfizmi arasındaki olası ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, PDGFRB gen polimorfizminin OSB etiyolojisinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı da değerlendirilmiştir. Bu kapsamda,

OSB’li hastalardaki genetik varyantlar ve bu varyantların nörogelişimsel süreçlerdeki etkileri incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişimde yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı hareketler, genellikle üç yaşından önce başlayan, sosyal etkileşim ve iletişimde önemli ölçüde bozulma ve anormal gelişim, ilgi ve etkinliklerin belirgin sınırlılığı gibi özelliklerle kendini gösteren gelişimsel bir sendromdur. Amerikan Psikiyatri Birliği otizmi, nörogelişimsel bir bozukluk olup karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşimde süren bozulma ve kısıtlı/tekrarlayıcı davranış, ilgi ve aktivitelerle karakterize olan, son yıllarda görülme oranı giderek artan oranlarda bildirilen erken başlangıçlı bir sendrom şeklinde tanımlamaktadır.¹

OSB ile ilgili ilk sistematik tanım, 1943 yılında Leo Kanner tarafından “Duygu Temasındaki Otistik Bozukluklar” başlıklı makalesinde yapılmıştır. Kanner, otizmi sosyal bağlanmayı engelleyen ve erken çocukluk döneminde başlayan bir nörogelişimsel bozukluk olarak tanımlamıştır.¹⁰ Aynı dönemde, Georg Frankl de sosyal iletişimde bozukluklara sahip ancak otizmin diğer özelliklerini göstermeyen bir vakayı tanımlamış, bu tanım otizmin klinik yelpazesine dair erken bir görüş sunmuştur.¹¹ Kanner, genetik sendromları, beyin hasarlarını ve ağır zihinsel yetersizlikleri dışlayarak otizmi bağımsız bir nörogelişimsel bozukluk olarak ele almıştır.

Kanner’ın tanımladığı otizm, uzun bir süre nadir ve karmaşık bir durum olarak kabul edilmiştir; prevalansı yaklaşık 10.000’de 2-4 olarak tahmin edilmiştir.¹² 1980 yılında *DSM-III*, “infantil otizm” terimini içeren “yaygın gelişimsel bozukluk” kategorisini tanıtmış ve otizmi çocukluk başlangıçlı şizofreniden ayırmıştır. 1994 yılında *DSM-IV* ile birlikte kriterler daha da genişletilmiş, Asperger sendromu ve Rett sendromu gibi alt kategoriler tanımlanmıştır. Ancak, bu alt kategoriler *DSM-5*’te tek bir “otizm spektrum bozukluğu” tanımı altında birleştirilmiştir ve Rett sendromu bu kategoriden çıkarılmıştır.^{13,14} *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4’e* (*DSM-4*) göre “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” arasında geçen bir sendrom olarak tanımlanmaktayken *DSM 5*’te “Nörogelişimsel Bozukluklar” arasında yer almaktadır.

Otizm spektrum bozukluğunun kapsamlı genetik ve nörogelişimsel çeşitliliği, tanısız heterojenliğini ortaya koymaktadır. DSM-5, genetik sendromlar ve zekâ düzeyine ilişkin belirteçler ekleyerek klinik farklılıkları daha ayrıntılı bir şekilde ele almayı amaçlamıştır. Ayrıca, sosyal (pragmatik) iletişim bozukluğu, OSB semptomlarının alt eşliğinde yer alan bireyler için yeni bir tanı kategorisi sunmuştur. Günümüzde, otizm spektrum bozukluğu hem idiopatik otizmi hem de genetik sendromlarla ilişkili otistik özellikleri içerecek şekilde daha geniş bir yelpazeyi kapsayan bir tanı olarak ele alınmaktadır.¹⁵

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Otizm Spektrum Bozukluğu'nun küresel prevalansını %0,76 olarak tahmin etmektedir; ancak bu oran, dünya genelindeki çocuk nüfusunun yalnızca bir kısmını kapsamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre, 2020 yılı için, 8 yaşındaki her 36 çocuktan birinin,¹⁶ 2022 yılında ise 16 bölgede, 31 çocuktan birinin OSB'ye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁷

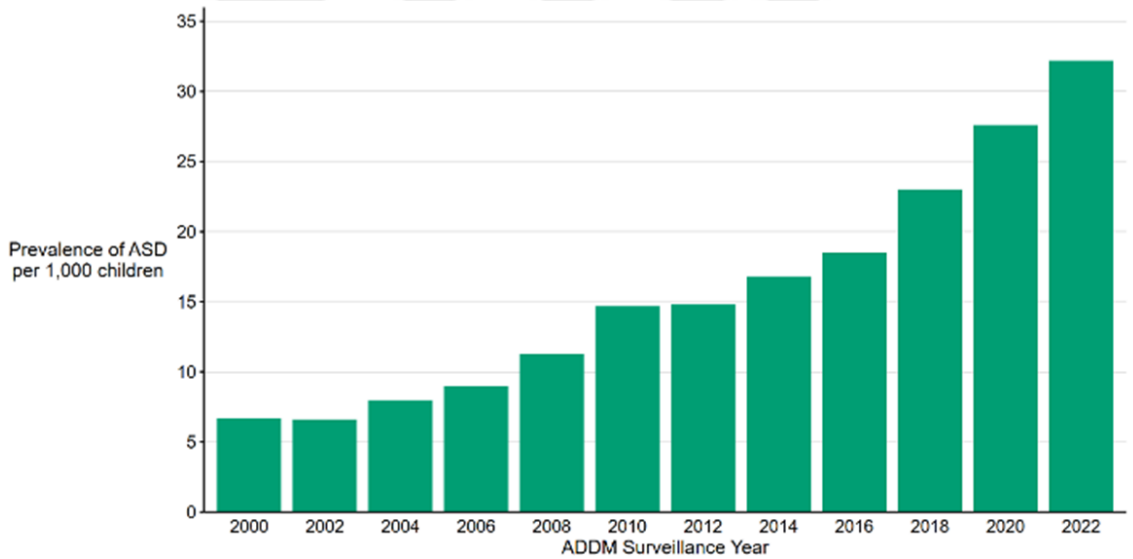
2014-2019 dönemi OSB'li çocuk ve ergenlerle yapılan ve ABD, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere'de yürütülen çalışmaların sistematik literatür taramasında, OSB prevalansı ABD'de sırasıyla 4 ve 8 yaşlarındaki çocuklarda %1,70 ve %1,85 iken, Avrupa'da Almanya'da (0-24 yaş) %0,38'den İspanya'da (3-5 yaş) %1,55'e kadar değişiyordu.¹⁸

OSB prevalansındaki artış, daha hafif semptomların tanılanmasındaki ilerlemeler, farkındalık artışı ve tanı kriterlerindeki değişikliklerle açıklanabilir. Bununla birlikte, geçmişte yapılan bir çalışma, prevalanstaki artışın büyük ölçüde tanı kriterlerindeki değişiklikler ve ayaktan hasta verilerinin dahil edilmesinden kaynaklandığını ve gerçek bir artış olmadığını ortaya koymuştur. Günümüzde ise, daha iyi farkındalık ve tanı uygulamaları sayesinde birçok çocuğa daha erken dönemde tanı konulmaktadır.¹⁹

OSB her ırk, etnik köken ve sosyoekonomik grup arasında görülmesine rağmen, tanı oranları gruplar arasında eşit değildir. Beyaz çocuklarda OSB tanısı, siyahi ve hispanik çocuklara kıyasla daha sık konulmaktadır.²⁰ Bu farklılıkların nedeni, damgalama korkusu, sağlık hizmetlerine erişim eksikliği ve dil bariyerleri gibi

faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Bu tür eşitsizliklere rağmen, bu farkların zamanla azalmakta olduğu belirtilmektedir.^{21,22}

OSB, erkeklerde kızlarda göre daha yaygın görülmektedir. Erkek/kız oranı daha önce 4:1 olarak bildirilirken, yapılan yeni bir meta-analiz bu oranın 3:1'e daha yakın olduğunu öne sürmüştür.²³ CDC raporlarına göre de erkek ve kız arasındaki fark giderek azalmıştır.¹⁶ Son verilerde OSB, erkek çocuklarında kız çocuklarına göre 3,4 kat daha yaygın olarak bildirilmiştir.¹⁷ Buna ek olarak, OSB tanısı alan kızların, genellikle daha geç tanı aldığı ya da tanısının tamamen atlandığı belirtilmiştir. Kız çocuklarının semptomlarını gizleyebilme eğilimi, tanının zamanında konulmasını zorlaştırmaktadır. “Maskelenme” olarak adlandırılan bu süreçte, kızlar sosyal yetersizliklerini örtbas etmeye çalışarak belirtilerini gizleyebilir. Ayrıca, OSB'nin genellikle erkeklere özgü bir bozukluk olarak algılanması da tanı sürecini olumsuz etkileyebilmektedir.^{24,25}



Şekil 1. ABD’de 2000-2022 yılları arasında 8 yaşındaki her 1.000 çocuk için OSB görülme sıklığının yıllara göre artışı (ADDM verileri)²⁶

2.1.3. Etiyoloji

OSB'nin etiyojisi, karmaşık bir yapıya sahiptir ve genetik ile çevresel faktörlerin bir kombinasyonu olarak kabul edilmektedir. Tarihsel olarak, OSB'nin genetik kökenine ilişkin çalışmalar baskın bir şekilde öne çıkmış olsa da artan prevalans oranları ve genetik değişimlerin bu artışı açıklamakta yetersiz kalması, çevresel

etkenlerin de kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir.²⁷ Özellikle, ikiz çalışmaları, ortak çevresel faktörlerin OSB gelişimindeki riskin %55'ini oluşturduğunu, genetik yatkınlığın ise yalnızca %37'sini açıkladığını ortaya koymuştur.²⁸ Bu durum, prenatal ve erken postnatal dönemdeki çevresel etkilerin, OSB'nin gelişiminde önemli bir katkısı olabileceğine işaret etmektedir.²⁹⁻³¹

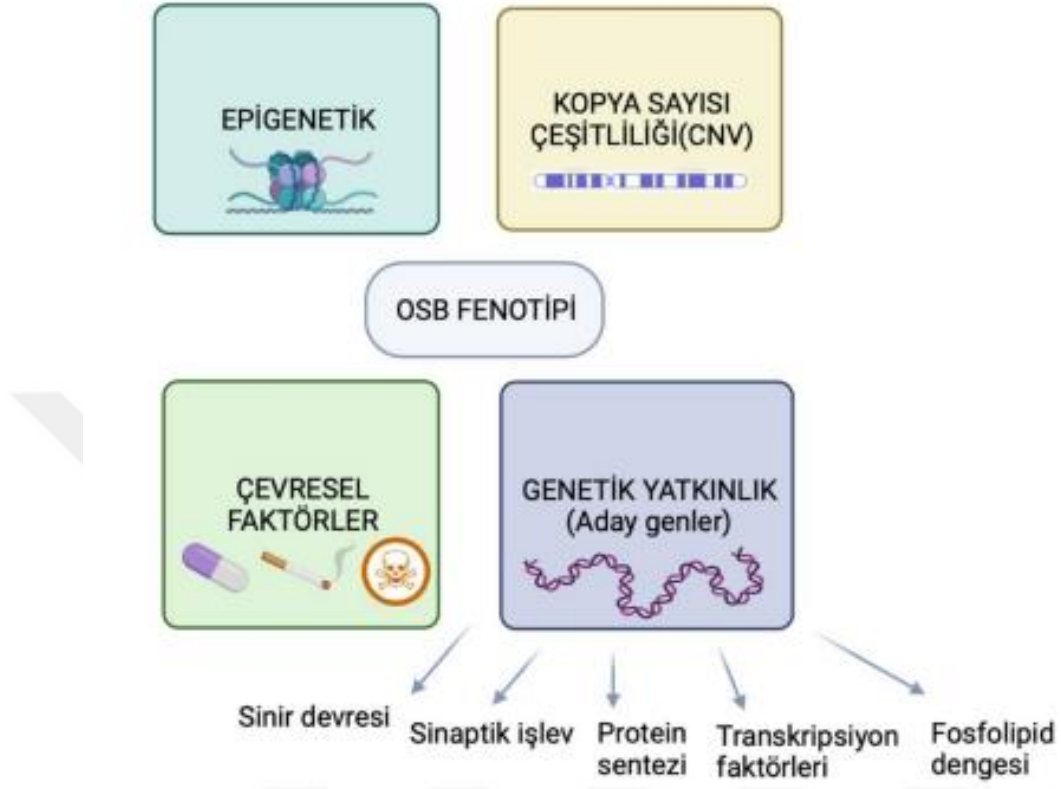
Çevresel faktörlerin OSB gelişimindeki etkisi, özellikle prenatal ve erken yaşam dönemlerinde merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi gelişimindeki kritik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Erken yaşam döneminde bağışıklık sisteminin aşırı uyarılması, nöroinflamatuvar süreçlere yol açarak sinaptik bağlantıların bozulmasına ve OSB fenotipinin ortaya çıkmasına neden olabilir.³²

Mevcut kanıtlar, çevresel faktörlerin OSB riskindeki varyansın %50'sine kadar katkıda bulunabileceğini göstermektedir.³³ Yakın tarihli bir metanalizde, ileri ebeveyn yaşı, erken doğum, doğum komplikasyonları ve toksik metallere, ilaçlara, hava kirleticilerine ve endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma dahil olmak üzere belirli çevresel faktörlerin, oksidatif stres, inflamasyon, hipoksi ve sonuçları, nörotransmitterlerdeki değişiklikler, sinyal yollarının bozulması ve diğerleri gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla artan bir OSB riskiyle bağlantılı olduğunu göstermektedir.³³ Öte yandan, maternal diyabet, maternal obezite ve sezaryen gibi gebelikte ilgili faktörler OSB riski ile daha zayıf bir ilişki göstermektedir.³³ Aynı zamanda, aşılama, maternal sigara kullanımı veya alkol tüketimi gibi diğer çevresel faktörler OSB riskiyle bağlantılı bulunmamıştır.³³ Besin öğelerine ilişkin veriler de kesin değildir.³³

Genetik sendromlar da OSB ile ilişkilendirilmektedir. Fragile X, tuberoskleroz, Down sendromu ve Rett sendromu gibi genetik bozukluklar, OSB semptomatolojisine eşlik edebilir. Bununla birlikte, bu tür genetik bozukluklar toplam OSB vakalarının yalnızca küçük bir kısmını oluşturmaktadır.³⁴ Artan kromozomal mikrodizi teknolojileriyle birlikte, özellikle X, 2, 3, 7, 15, 16, 17 ve 22. kromozomlardaki bölgelerin OSB riskini artırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, ebeveyn yaşının ilerlemesi ve prematürite gibi faktörler de OSB için risk artışına katkıda bulunabilir. Bu durum, yaşlı gametlerin daha fazla mutasyon taşıma olasılığı ve bunun sonucunda prematürite gibi obstetrik komplikasyonların artışı ile açıklanmaktadır.^{4,35}

Mevcut bulgular, genetik yatkınlıkların çevresel tetikleyicilerle etkileşerek OSB riskini artırdığı bir modeli desteklemektedir.³⁶ Bu nedenle, OSB'nin daha iyi

anlaşılması ve erken tanı ile müdahale stratejilerinin geliştirilmesi için hem genetik hem de çevresel faktörlerin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.



Şekil 2. OSB'nin genetik mimarisi³⁷

2.2. OSB ve Genetik Etiyoloji

Otizmin patogenezinde yer alan etkenler tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, genetik faktörlerin önemli ölçüde katkıda bulunduğu ve bu genetik mekanizmaların, vakalar arasında geniş bir heterojenite sergileyerek çevresel faktörlerle karmaşık bir etkileşim içerisinde rol oynadığı ortaya konulmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalarda bazı genetik durumlar ortaya konmuştur.⁴ Genetik araştırmalar, OSB ile ilişkilendirilen çeşitli genetik varyasyonları ve kromozomal anormallikleri ortaya koymuş olsa da bu bulgular genellikle OSB vakalarının küçük bir yüzdesini açıklamaktadır. Ancak, bu genetik varyasyonların çoğunun nadir olduğu ve OSB'nin mendelyan bir kalıtım modeli yerine poligenik ve multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, gen-çevre etkileşimlerinin, genetik yatkınlıkların çevresel toksinlere karşı duyarlılığı artırdığı karmaşık bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir.³⁸ Örneğin,

kromozom 15q11-q13 bölgesindeki duplikasyonlar ve 16p11.2 bölgesindeki delesyonlar, OSB ile ilişkilendirilmiştir.^{39,40} Ayrıca, SHANK3, NLGN3/4 ve CNTNAP2 gibi sinaptik hücre yapışma molekülleri üzerinde yapılan çalışmalar, OSB'nin sinaptik bağlantı anomalileriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.⁴

2.2.1. İkiz ve Aile Çalışmaları

1977'den günümüze kadar çok sayıda ikiz çalışması yayımlanmıştır. Otizm üzerine yapılan ilk ikiz çalışması Folstein ve Rutter (1977) tarafından gerçekleştirilmiş ve 11 tek yumurta ikizi (MZ) ile 10 çift yumurta (DZ) ikizini içermiştir. Bu çalışma, MZ ikizlerinde otizm görülme oranının %36 (4/11) olduğunu, buna karşın DZ ikizlerinde bu oranın %0 (0/10) olduğunu göstermiştir.⁴¹ Daha geniş bir "otizm fenotipi" tanımı kullanıldığında, MZ ikizlerinde uyum oranı %92'ye, DZ ikizlerinde ise %10'a çıkmıştır.²⁹ Bu küçük ölçekli ilk çalışmadan bu yana, ikiz çalışmaları sürekli olarak MZ ikizlerinde DZ ikizlerine kıyasla daha yüksek bir uyum oranı bildirmiştir.⁴²

2005-2009 yılları arasında 285 ile 3419 ikizden oluşan daha büyük gruplarla yapılan üç çalışma, MZ ikizlerinde %77-95 arasında, DZ ikizlerinde ise %31 oranında yüksek uyum bildirmiştir.⁴³⁻⁴⁵ İlginç bir şekilde, MZ uyum oranları önceki çalışmalardakiyle benzer olsa da DZ uyum oranları daha yüksek bulunmuştur. 2010 yılında Lichtenstein ve ark.⁴⁶ MZ ikizlerinde %39 oranında, diğer çalışmalara göre nispeten düşük bir uyum oranı bildirmiştir (DZ ikizlerinde bu oran %15'tir). Ancak, daha geniş otizm fenotipi tanımını kullanan önceki çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmadaki tüm uyumsuz MZ ikizlerinin Zeka Geriliği, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dil gecikmesi gibi belirtileri taşıdığı gözlemlenmiştir.

Genetik katkının önemli bir kısmının, OSB ile diğer nörogelişimsel bozukluklar, örneğin DEHB (%50'den fazla) ve öğrenme güçlüğü (%40'tan fazla) gibi durumlarla paylaşıldığı gösterilmiştir.^{46,47}

Aile çalışmaları, OSB'li bir çocuk sahibi olma riskinin, bireyin etkilenen bir kardeşi veya ebeveyniyle paylaştığı genetik benzerliğe bağlı olarak arttığını göstermektedir. OSB tanısı almış 14.516 çocuktan oluşan bir popülasyonda bağlı risk, monozigot (MZ) ikizlerde 153, dizigot (DZ) ikizlerde 8.2, tam kardeşlerde 10.3, anne tarafından yarı kardeşlerde 3.3, baba tarafından yarı kardeşlerde 2.9 ve kuzenlerde 2.0

olarak hesaplanmıştır. Bu veriler, genetik faktörlerin OSB riskindeki güçlü etkisini ortaya koymaktadır.⁴⁸⁻⁵⁰

2.2.2. Kalıtlabilirlik

Kalıtlabilirlik, bir popülasyonda bir özellikteki fenotipik varyasyonun genetik farklılıklarla ilişkili olan kısmını ifade eder. 1995 yılında Bailey ve ark., bir ikiz çalışmasına dayanarak otizmin kalıtlabilirliğini %91-93 olarak tahmin etmiştir. O zamandan beri, kalıtlabilirlik tahmini çalışmalara göre değişiklik göstermiştir, ancak genetik varyans fenotipik varyansın en az %38'ini ve en fazla %90'ını açıklamaktadır.³⁰ Sandin ve ark.,⁵⁰ OSB tanısı almış 14.516 çocuktan oluşan geniş bir kohort kullanarak, kalıtlabilirliği 0.50 ve paylaşılan olmayan çevresel etkinin katkısını 0.50 olarak tahmin etmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, yalnızca genetik bileşen ve paylaşılan olmayan çevresel faktörlerin OSB geliştirme riski üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir.

2.2.3. Kromozomal Yeniden Düzenlemeler ve Kopya Sayısı Varyasyonları

OSB ile genetik varyantları ilişkilendiren ilk çalışmalar, sitogenetik analizlerden elde edilen gözlemleri kullanmıştır.⁵¹ Büyük kromozomal anomalilerin prevalansı %2'nin altında olarak tahmin edilmektedir.⁵²

2006 yılında yayımlanan ilk çalışmalardan bu yana, birçok araştırma Kopya Sayısı Varyasyonların (CNV'ler) OSB üzerindeki etkisini incelemiştir.^{53,54} Simons simplex koleksiyonu kullanılarak yapılan bazı çalışmalar, OSB'li hastalarda de novo CNV'lerin sıklığını etkilenmeyen kardeşlerle karşılaştırarak tahmin etmiştir.⁵⁵ Genel olarak, de novo CNV'ler OSB'li hastaların %4-7'sinde bulunurken, etkilenmeyen kardeşlerde ve kontrollerde bu oran %1-2 civarındadır.⁵⁶ Araştırmalar, OSB'li hastalarda tespit edilen de novo CNV'lerin genellikle gen fonksiyonlarını etkilediğini, özellikle de sinaptik işlevlerle ilişkili genler veya Frajl X sendromundan sorumlu FMRP proteini tarafından düzenlenen genlerle ilişkili olduğunu göstermiştir.^{57,58} OSB'nin ötesinde, 400 kb'den büyük CNV'ler, gelişimsel gecikme veya zeka geriliği hastalarının %15'inde gözlemlenmiştir.⁵⁹ Bu CNV'lerin çoğu bireylere özgü olsa da bazıları bağımsız hastalarda tekrarlayıcı olarak görülmektedir. Örneğin, 7q11, 15q11.2-13.3 ve 16p11.2 kromozomal bölgeleri OSB ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.^{39,60-}

Sonuç olarak, büyük kromozomal yeniden düzenlemeler ve CNV'ler bireylerin %5-10'unda OSB riskini artırmaktadır. OSB risk genlerini daha ayrıntılı bir şekilde tanımlamak için aday gen çalışmaları ve tüm ekzom/genom dizileme çalışmaları yapılmıştır.

2.2.4. Aday Genler ve diğer Ekzom/Genom Dizileme Çalışmaları

OSB ile belirli genleri ilişkilendirmeye yönelik ilk yaklaşım, işlevsel veya genetik çalışmalardan elde edilen verilere dayalı olarak aday genlerin seçilmesiydi. Bu yaklaşım, NLGN3, NLGN4X, SHANK3 ve NRXN1 gibi sinaptik genlerin OSB ile ilişkilendirilmesinde başarılı olmuştur.⁶³ Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, Tüm Ekzom/Genom Dizileme (WES/WGS) kullanılarak genlerin tamamı tarafsız bir şekilde incelenebilmektedir.

Bugüne kadar, OSB'nin sporadik vakalarını içeren 18'den fazla WES çalışması yapılmıştır ve bu çalışmalar toplamda 4000'den fazla aileyi kapsamaktadır.⁶³⁻⁶⁵ Bu çalışmaların çoğunda, de novo Tek Nükleotid Varyasyonlarının (SNV) OSB'ye katkısı üzerinde durulmuştur.

Genel olarak, de novo kodlayıcı SNV'lerin (missense, splicing, çerçeve kayması ve stop-gain varyantları) birey başına ortalama sayısı, kadın hastalarda 0.86, erkek hastalarda 0.73 ve etkilenmeyen kardeşlerde 0.60 olarak tahmin edilmiştir.^{66,67} De novo SNV'lerin, paternal kromozomlarda maternal kromozomlara kıyasla üç kat daha sık olduğu gözlemlenmiştir.^{68,69} Ayrıca, bu mutasyonların sıklığı yıllık olarak artmakta ve her 16,5 yılda bir iki katına çıkmaktadır.⁶⁸

Meta-analizlerden elde edilen verilere göre, OSB'li hastaların %3.6-8.8'i de novo neden sonuç ilişkili mutasyonlar taşımaktadır ve bu mutasyonların hastalarda etkilenmeyen kardeşlere göre iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur.⁷⁰ Öne çıkan de novo mutasyonlar, kromatin modelleme faktörleri ve FMRP kompleksi tarafından düzenlenen genlerde yoğunlaşmıştır. Hedeflenmiş yeniden dizileme çalışmaları, en etkileyici aday genlerde yürütülmüş ve CHD8, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, RIMS1, SCN2A, POGZ, ADNP, ARID1B ve TBR1 gibi 10 genin de novo mutasyonlar taşıdığı belirlenmiştir.^{71,72}

Sonuç olarak, tüm genom dizileme (WGS) çalışmaları OSB'nin genetik kökenlerini anlamada büyük ilerlemeler sağlamış ve daha önce ekzom dizileme ile

tespit edilemeyen SHANK3 gibi yüksek GC içeriğine sahip genlerdeki mutasyonları başarıyla belirlemiştir.⁷³

Tablo 1. Otizm spektrum bozukluğunda genetik çalışmaların özeti^{74,75}

Genetik Faktörler	OSB'nin genetik yapısı, poligenik ve multifaktöriyel bir model ile açıklanmakta ve nadir genetik varyasyonların da etkili olduğu düşünülmektedir.
İkiz Çalışmaları	Monozigot ikizlerde OSB uyum oranı %36-95 arasında değişirken, dizigot ikizlerde bu oran %0-31 arasındadır.
Kalıtılabilirlik	OSB'nin kalıtılabilirliği %38 ile %90 arasında değişmektedir. Paylaşılan olmayan çevresel faktörlerin de %50 etkili olduğu gözlemlenmiştir.
Kromozomal Yeniden Düzenlemeler	Kromozomal bölgelerdeki değişiklikler (örneğin, 15q11-q13 ve 16p11.2), OSB ile ilişkilendirilmiştir.
Aday Genler	SHANK3, NLGN3/4, CNTNAP2 gibi genler, sinaptik bağlantılar ve OSB belirtileri ile ilişkilidir.
Kopya Sayısı Varyasyonları (CNV)	De novo CNV'ler, OSB hastalarının %4-7'sinde bulunur ve genetik varyasyonlar gen fonksiyonlarını etkileyebilir.
Tüm Ekzom/Genom Dizileme Çalışmaları	De novo mutasyonların OSB vakalarında etkilenmeyen bireylere kıyasla iki kat fazla olduğu görülmüştür.
R'n'B Modeli	OSB'nin genetik yapısı, nadir zararlı varyantlar (R) ile düşük riskli birçok alelin (B) kombinasyonu ile açıklanmaktadır.

2.2.5. Platelet Türevli Büyüme Faktörü (PDGF) ve PDGF Reseptörleri (PDGFR)

Platelet türevli büyüme faktörleri (PDGF'ler), ilk olarak yaklaşık 30 yıl önce fibroblastlar, düz kas hücreleri ve glia hücrelerinde serum büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır.⁷⁶ Daha sonra trombositlerden salgılanan ve depolanan, hücre büyümesi ve bölünmesini düzenleyen önemli büyüme faktörleri olarak tanımlanmıştır.^{77,78} Fibroblastlar ve makrofajlar gibi birçok hücrede eksprese edilen PDGF'ler, yara iyileşmesi, anjiyogenez, hücre döngüsü ve hücre ekspresyonunda otokrin ya da parakrin mekanizmalarla kritik roller üstlenmektedir.⁷⁹

İnsan genomunda, sırasıyla 7, 22, 4 ve 11. kromozomlarda bulunan dört PDGF geni yer alır: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C ve PDGF-D.⁸⁰ PDGF'ler, inaktif monomerik formdayken, dimerizasyon süreçleri sonucunda aktif hale gelerek homodimerik veya heterodimerik izoformlara dönüşürler. Bu dönüşümle birlikte PDGF-AA, BB, CC ve DD homodimerik izoformları, PDGF-AB ise heterodimerik izoformu oluşturur.

PDGF'nin bu trombositler makrofajlar, hücrelerin başta yanı sıra olmak düz kas üzere hücreleri, astrositler, megakaryositler endotel hücreleri, ve blastosist gibi embriyo hücreleri ile mesane kanseri, glioma, meme kanseri, lösemi, hepatoma ve kolon kanseri gibi çok sayıda tümör hücreleri tarafından da üretimi gerçekleşmektedir.⁸¹

PDGF reseptörleri (PDGFR'ler), VEGF reseptörleri gibi tirozin kinaz aktivitesine sahip katalitik reseptörlerdir.⁵ Embriyonik gelişim, anjiyogenez, hücre çoğalması ve farklılaşma dahil olmak üzere birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynarlar.⁵ Bu reseptörler, gelişim süreçlerinde kritik roller üstlenirken aynı zamanda çeşitli hücresel süreçleri de düzenlerler.⁸² PDGFR'ler iki ana tipe ayrılır: PDGFR- α ve PDGFR- β . Bu reseptörler, PDGF'lerin hücre dışı bağlanma bölgelerine bağlanarak sinyal iletimini başlatır. PDGF-A, PDGF-B ve PDGF-C, PDGFR- α 'ya bağlanırken; PDGF-B ve PDGF-D, PDGFR- β ile etkileşir.⁸³

PDGF'lerin gelişimsel roller:⁷⁶

- Akciğer gelişiminin sakküler fazı sırasında, epitel tarafından salgılanan PDGF-A, alveoler SMC progenitörlerinin yayılmasını ve çoğalmasını sağlar. Bu hücreler alveoler SMC'ye farklılaşır ve elastin birikintileri üreterek alveoler duvarların oluşumunu sağlar ve korur.
- Bağırsak gelişiminde, epitel, bağırsak villus oluşumunda kritik bir role sahip mezenkimal hücrelerin çoğalmasını sağlamak için PDGF-A üretir.
- Gelişen ciltte, keratinositlerden salgılanan PDGF-A, kıl folikülü morfogenezinde işlevleri olan mezenkimal hücrelerin çoğalmasını destekler.
- Testis gelişiminde, epitel tüplerden salgılanan PDGF-A (ve PDGF-C), daha sonra testosteron üreten Leydig hücrelerine farklılaşan mezenkimal hücrelerin genişlemesini sağlar. Testosteron üretimi, daha fazla testis gelişimi ve spermatogenez için gereklidir.
- Gelişmekte olan MSS'de, PDGF-A OP'lerin proliferatif genişlemesini yönlendirir, bu da daha sonra MSS boyunca sinir liflerini miyelinleştirir. PDGF-A eksikliği, optik sinir gibi MSS'nin periferik kısımlarında miyelin eksikliğine yol açar.
- PDGF-C (ve PDGF-A), damak raflarının gelişimi için kritik öneme sahiptir. PDGF-C epitelde üretilir ve raflardaki mezenkimal hücreler üzerinde etki eder.

- Endotel hücreleri tarafından üretilen PDGF-B, anjiyogenez ve arteriyogenez ile birlikte vSMC ve perisitlerin proliferasyonunu ve yayılmasını yönlendirir.
- Gelişmekte olan böbrek glomerüllerinde, glomerüler endotel tarafından ifade edilen PDGF-B, mezanjiyal hücrelerin proliferasyonunu yönlendirir.

2.2.6. PDGF Sinyal Yolakları ve Hücresel İşlevleri

PDGF sinyal yolları, doku hasarına yanıt olarak skar oluşumu ve yara iyileşmesini teşvik etmek amacıyla aktive edilir. PDGF'ler, PDGFR'ler ile etkileşimde bulunarak çeşitli sinyal yollarını aktive ederler.⁸⁴

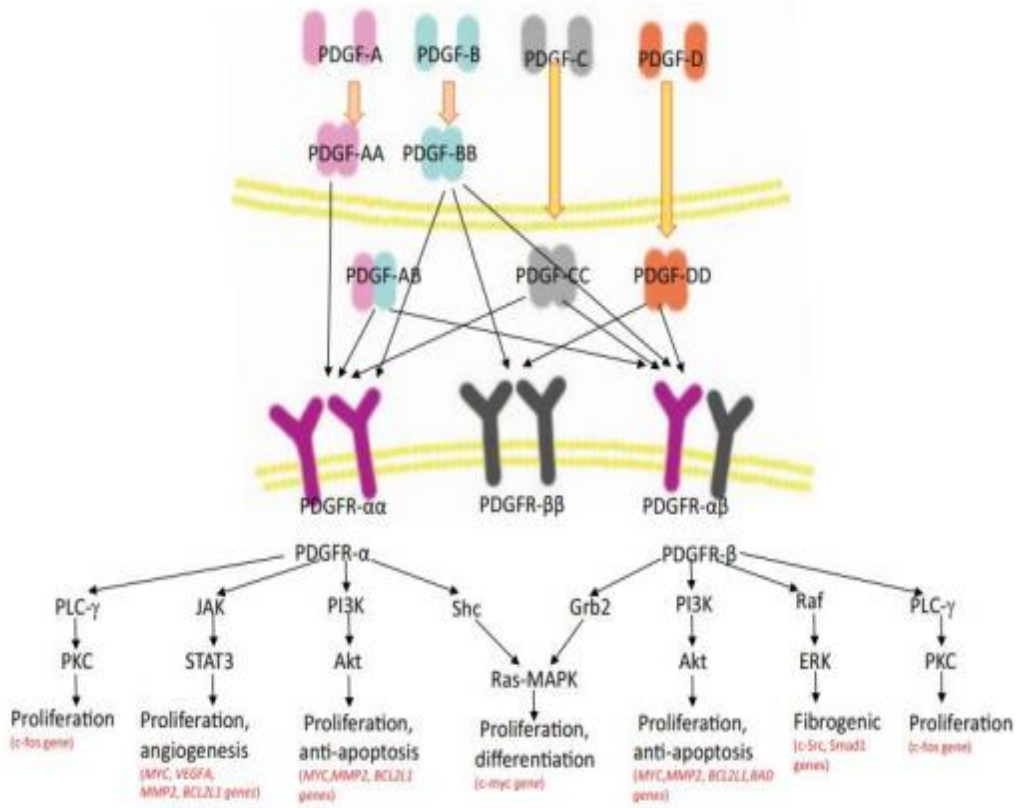
- **PDGF-B/PDGFR- β sinyali**, vasküler yeniden şekillenmede önemli bir rol oynarken,
- **PDGF-A/PDGFR- α sinyali**, akciğerler dahil olmak üzere doku homeostazi ve onarımında daha geniş bir etki alanına sahiptir. Ayrıca hücre proliferasyonunu artırma ve apoptozu baskılar. PDGFR- α 'ya VEGFA'nın eklenmesiyle JAK/STAT sinyal yolu aktive edilerek hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi destekler.⁸⁵

PDGFR Genlerinin Lokalizasyonu ve Fonksiyonları

- **PDGFR- α (CD140a, PDGFR2)**, insan genomunda 4. kromozomun q kolunun 1. bölgesinin 2. bandında (4q12) yer alır ve çoğunlukla mezenkimal hücrelerde eksprese edilir.
- **PDGFR- β (PDGFR1, CD140b)** ise 5. kromozomun q kolunun 3. bölgesinin 2. bandında (5q32) lokalize olup 24 ekzon içerir (Genecards, 2021; NCBI-Gene, 2021). Vasküler düz kas hücrelerinde daha fazla eksprese edilir ve kardiyovasküler sistemin gelişiminde kritik bir rol oynar. PDGFR- β , stromal biyobelirteç olarak da kullanılır ve özellikle tümör mikroçevresindeki mezenkimal hücrelerde aşırı aktivite gösterir. Bazı kanser türlerinde bu genin endotelial hücrelerde ve tümörle ilişkili stromal hücrelerde aşırı eksprese edildiği tespit edilmiştir.⁸⁶ Akciğer kanserinde, PDGFR- β 'nın yüksek stromal ekspresyonunun ameliyat öncesi kemoradyoterapinin sağkalım oranlarını düşürdüğü bulunmuştur.⁸⁷

PDGFR- β Polimorfizmleri

İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla, insan genomunda iki birey arasındaki genetik benzerliklerin %99,9 olduğu, geri kalan %0,01'lik farklılığın ise genetik polimorfizmlerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu polimorfizmler genellikle **tek nükleotid polimorfizmleri (SNP)** olarak adlandırılır. SNP'ler, DNA dizisinde tek bir nükleotidin (A, T, C veya G) değişimi ile oluşur ve mutasyonlardan daha sık gözlenir. Mutasyonlara kıyasla daha yaygın olan bu genetik değişiklikler, hastalık eğilimi veya belirli durumlara yatkınlık açısından biyolojik belirteç olarak kullanılabilir.^{87,88} PDGF ve PDGFR genlerinde bulunan SNP'lerin bazı hastalıklarla olan ilişkileri tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bu polimorfizmlerin çeşitli hastalıklara yatkınlıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle PDGFR- β SNP'leri, şizofreni, moyamoya hastalığı ve kolorektal kanser gibi farklı durumlarla ilişkilendirilmiş ve çeşitli klinik çalışmalarla incelenmiştir. Bu SNP'lerin klinik açıdan önemli olduğu ve potansiyel olarak prognostik biyobelirteçler olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür.⁸⁹



Şekil 3. PDGF ve PDGFR'lerinin aktifleşme ve sinyal yolları⁷⁸

Öne Çıkan PDGFR- β Polimorfizmleri

- **rs246395 (B19):** Bu SNP, 5. kromozom üzerinde **PDGFR- β geninin 19. ekzon bölgesinde** yer alır ve T>C dönüşümünü ifade eder. Bu polimorfizmle ilgili yapılan bir çalışmada, kolorektal kanserde gen ekspresyonunu artırdığı ve 5 yıllık sağkalım oranını düşürdüğü bildirilmiştir.⁹⁰
- **rs2302273:** 5. kromozomda, **PDGFR- β geninin 5'UTR bölgesinde** meydana gelen G>A dönüşümlü bir polimorfizmdir. Renal hücre karsinomunda bu polimorfizmin kötü prognoza yol açtığı rapor edilmiştir.⁹¹
- **rs3828610 (-202A/C):** PDGFR- β geninin promotor bölgesinde yer alan bu A>C dönüşümlü polimorfizm, Çin'de moyamoya hastalığında incelenmiştir. Ancak bu çalışmada, polimorfizmin belirgin bir etkisi olmadığı belirtilmiştir.⁸⁹
- **rs138008832 (c.2083 C>T, pR695C):** Bu polimorfizm, 5. kromozomda PDGFR- β geninin 15. ekzonunda yer alır ve tirozin kinaz domaininde bir arjinin amino asidinin sisteine dönüşümüne neden olur. Bu G>A dönüşümünün, idiyopatik bazal ganglia kalsifikasyonu hastalarında kısmen otofosforilasyon kaybına yol açtığı bildirilmiştir.
- **rs758588:** Bu SNP, PDGFR- β geninin intron bölgesinde yer alan bir polimorfizmdir. Yapılan çalışmalarda, bu varyantın özellikle nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği, hastalık başlangıç yaşı gibi klinik parametreleri etkileyebileceği bildirilmiştir.⁹² Ayrıca GG genotipine sahip bireylerde trombosit parametrelerinde (örneğin MPV ve PDW) artış gözlemlendiği ve bu durumun tedavi yanıtını dolaylı olarak etkileyebileceği belirtilmiştir.⁹³ Bu bulgular, rs758588 polimorfizminin gen ekspresyonunu düzenleyici potansiyel taşıyabileceğini göstermektedir.

PDGFR- β Klinik Önemi

PDGFR- β polimorfizmleri, farklı hastalıkların patogenezi ve ilerleyişinde önemli roller oynayabilir. Bu genetik değişikliklerin, hem prognoz hem de tedavi stratejileri açısından daha iyi anlaşılması için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu SNP'ler potansiyel prognostik biyobelirteçler olarak klinik uygulamalara entegre edilebilir ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarına katkı sağlayabilir.

PDGFR-’βnin Öğrenme, Hafıza ve Nöroprotektif Roller

PDGF, hücrel büyüme ve gelişme süreçlerini destekleyen güçlü bir mitojen olarak bilinir. PDGF ve PDGFR, özellikle PDGFR-β alt birimi, embriyogenez ve merkezi sinir sisteminin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Son çalışmalar, PDGFR-’βnin öğrenme ve hafızayı destekleyen nöroprotektif mekanizmalarda, sinaptik plastisitede ve nörolojik bozukluklarda önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.^{94,95}

PDGFR-β ve Sinaptik Plastisite

PDGFR-’βnin ekspresyon eksikliği üzerine yapılan in vivo çalışmalarda, bu reseptörün eksik olduğu farelerin amigdalarında, hipokampuslarında ve medial prefrontal kortekslerinde parvalbumin-pozitif (kalsiyum bağlayıcı protein) nöron sayısında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.⁹⁶ Duyusal uyarım kaynaklı gama salınımlarındaki azalma da bu bulguları destekler niteliktedir. Bu durum, PDGFR-’βnin öğrenme ve sosyo-duygusal işlevlerde kritik bir rol oynadığını ve eksikliğin otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni gibi nöro-psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açabileceğini düşündürmektedir.

PDGFR-’βnin hipokampus, korteks ve amigdala gibi çeşitli beyin bölgelerinde sinaptik plastisiteyi desteklediği gösterilmiştir. Reseptör eksikliğinin bu bölgelerde uzun vadeli sinaptik plastisitede azalmaya yol açtığı, dolayısıyla öğrenme ve hafıza süreçlerini olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Ayrıca, PDGF-BB’nin glutamaterjik eksitotoksisteye karşı nöronları koruduğu ve dopaminerjik nöronları hasardan koruma kapasitesine sahip olduğu rapor edilmiştir.⁹⁷

PDGFR-’βnin dopamin D2 ve D4 reseptörleri aracılığıyla aktive edilmesi, NMDA reseptörlerinin baskılanmasına neden olarak dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler arasında yeni bir iletişim mekanizması sunmaktadır. Bu mekanizma, biliş, hafıza ve dikkat süreçlerinde önemli bir rol oynar ve bu süreçlerdeki dengesizlikler OSB gibi nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisiyle ilişkilendirilmiştir.⁹⁸

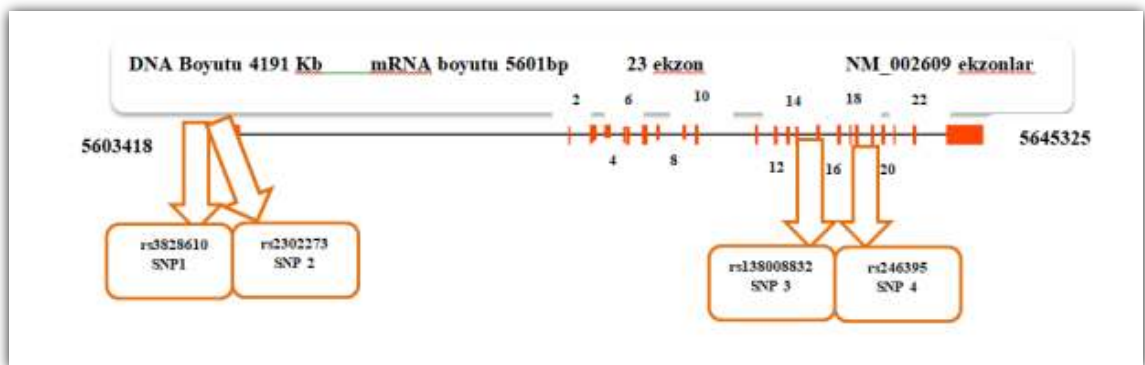
Deneyisel çalışmalarda, hipokampal piramidal nöronlarda PDGFR-’βnin eksikliğinin dendritik yoğunlukta ve postsinaptik protein seviyelerinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur.⁹⁹ Bu durum, PDGF-BB’nin eksitotoksisteye ve iskemik hasara karşı nöronları koruyan nöroprotektif etkilerini desteklemektedir.

OSB'nin, beyindeki değişen bağlantıların bir sonucu olduğu düşünölmektedir. Son göröntöleme çalışmalarında, OSB'li çocuklarda beyaz cevherin erken olgunlaşması rapor edilmiştir. Bu söröte, PDGF reseptörlerinin sinyal yollarında değişikliklerin rol oynadığı belirtilmektedir.¹⁰⁰ Özellikle BTBR fare modellerinde yapılan deneyler, OSB'li bireylerde PDGFR α sinyalinde azalma olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, beyaz cevherin artan bağlantısının ve erken miyelinsasyonun altında yatan biyolojik mekanizmalar hakkında ipuçları sağlamaktadır.^{100,101}

Ek olarak, PDGFR- β 'nin sinaptik plastisiteyi destekleyen nörotrofik etkiler sunduğu ve parvalbumin-pozitif nöronlarda azalmaya neden olan eksikliklerin, PDGFR- β 'nin kaybına bağlanabileceği ifade edilmektedir. Yine PDGFR α seviyesinin, oligodendrosit progenitör hücrelerinin (OPC) olgunlaşmasını düzenleyen biyolojik saat üzerinde negatif bir etkisi olduğu öne sürölmektedir.⁹

Yakın tarihli çalışmalarda, JUN ve PDGFRA genlerinin, şizofreni, bipolar bozukluk, nöbetler ve otizm dahil olmak üzere birçok nörogelişimsel bozuklukla ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle OSB hastalarında, JUN, PDGFRA ve IL-17 sinyal yolları arasındaki bağlantının doğrudan bir ilişki sergilediği belirtilmiştir. Ayrıca, OSB'li erkek çocuklarda serum PDGF-BB düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.⁷

Tüm bu bulgular, PDGFR- β 'nin OSB'nin nörolojik ve immünolojik mekanizmalarındaki kritik rollerini anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu reseptörün öğrenme, hafıza, sinaptik plastisite ve nöroprotektif etkiler üzerindeki güçlü rolü, OSB'nin biyolojik temelinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.



şekil 4. PDGFR- β geni üzerinde bulunan bazı SNP'ler

2.2.7. OSB’de Klinik

Otizm Spektrum Bozukluğu, belirtileri bir spektrum veya süreklilik içinde değişen karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu spektrum, temel semptomların başlangıcı, şiddeti, sunumu ve engellilik derecesi açısından geniş bir varyasyon gösterir. Belirtiler, doğrudan bireyin gelişimsel yaşıyla ilişkilendirilmeli ve kronolojik yaş yerine bu bağlamda değerlendirilmelidir. OSB’nin tanı ve tedavi sürecinde, her bireyin farklı bir klinik tablo sergileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.^{102,103} OSB tanısı, klinik belirtilerle konulur.⁹⁰

Tablo 2. DSM V tanı kriterleri⁹⁰

DSM-V Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Kriterleri
<i>A-Şu anda veya geçmişte kendini gösteren, sosyal iletişimde ve sosyal etkileşimde kalıcı eksiklikler.</i>
1-Sosyal-duygusal karşılıklıdaki eksiklikler, örneğin, anormal sosyal yaklaşımdan ve normal karşılıklı konuşmanın başarısızlığından; çıkarların, duyguların veya etkinin paylaşılmasının azaltılması; sosyal etkileşimleri başlatamama veya bunlara yanıt vermeme. 2-Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda, örneğin zayıf bir şekilde bütünleşmiş sözlü ve sözsüz iletişimden kaynaklanan eksiklikler; göz teması ve beden dilindeki anormallikler veya jestleri anlama ve kullanmadaki eksiklikler; yüz ifadelerinin ve sözsüz iletişimin tamamen yokluğuna. 3-İlişkileri geliştirme, sürdürme ve anlamada, örneğin davranışları çeşitli sosyal bağlamlara uyacak şekilde ayarlamadaki zorluklara kadar değişen eksiklikler; yaratıcı oyunu paylaşmada veya arkadaş edinmede zorluklar; akranlara ilgi eksikliği.
<i>B-Şu anda veya geçmişte aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, sınırlı, tekrarlayan davranış, ilgi alanları veya faaliyetler örüntüleri</i>
1-Basmakalıp veya tekrarlayan motor hareketler, nesnelerin kullanımı veya konuşma (örneğin, basit motor stereotipler, oyuncakları sıraya koyma veya nesneleri çevirme, ekolali, kendine özgü ifadeler). 2-Aynılıkta ısrar, rutinlere katı bir şekilde bağlılık veya ritüelleştirilmiş sözlü veya sözsüz davranış kalıpları (örneğin, küçük değişikliklerde aşırı sıkıntı, geçişlerde zorluklar, katı düşünme kalıpları, selamlama ritüelleri, her gün aynı yolu izleme veya aynı yemeği yeme ihtiyacı). 3-Yoğunluğu veya odaklanması anormal olan son derece sınırlı, sabit ilgiler (örneğin, olağandışı nesnelere güçlü bağlanma veya bunlarla meşgul olma, aşırı sınırlı veya ısrarcı ilgiler). 4-Duyusal girdilere karşı aşırı ya da düşük tepkisellik ya da çevrenin duyuşal yönlerine karşı olağandışı ilgi (örneğin, ağrıya/sıcaklığa karşı bariz bir kayıtsızlık, belirli seslere ya da dokulara karşı ters tepki, nesnelerin aşırı koklanması ya da dokunması, ışıklar ya da hareketle görsel büyülenme)
<i>C-Semptomlar erken gelişim döneminde mevcut olmalıdır.</i>
<i>D-Semptomlar, sosyal, mesleki veya mevcut işlevselliğin diğer önemli alanlarında klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.</i>
<i>E-Bu rahatsızlıklar zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz.</i>
Seviye 1: Desteğe İhtiyaç Duyan; Sosyal iletişimde hafif zorluklar. Rutinlere bağlılık ve esneklik eksikliği bazı durumlarda sıkıntı yaratır. Seviye 2: Önemli Desteğe İhtiyaç Duyan; Sosyal iletişimde belirgin eksiklikler. Rutinlerde ve davranışlarda değişiklikler karşısında belirgin sıkıntı. Seviye 3: Yoğun Desteğe İhtiyaç Duyan; Sosyal iletişim yok denecek kadar az veya ciddi şekilde bozulmuş. Esneklik eksikliği günlük işlevselliği ciddi şekilde etkiler.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU İÇİN ICD-11 KODLARI

Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın (ICD-11) 11. revizyonu, Otizm Spektrum Bozukluğu'nu kapsamlı bir şekilde ele alır. OSB, sosyal etkileşimde kalıcı zorluklar ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlarla karakterize edilir. Genellikle erken çocukluk döneminde başlayan belirtiler, bireyin sosyal, akademik ve mesleki işlevselliğini etkilemektedir.^{104,105}

ICD-11 Kodlama Sistemi ve Alt Kategoriler:

- **6A02:** Genel OSB tanısı.
- **6A02.0:** Entelektüel ve dil bozuklukları ile birlikte OSB.
- **6A02.1:** Sadece entelektüel bozukluk ile birlikte OSB.
- **6A02.2:** Sadece dil bozukluğu ile birlikte OSB.
- **6A02.3:** Ne entelektüel ne de dil bozukluğu ile OSB.
- **6A02.Y:** Diğer belirtilmiş OSB türleri.
- **6A02.Z:** Belirtilmemiş OSB.

Bu sınıflandırma, OSB'nin alt kategorilerini detaylandırarak tanı ve tedavi süreçlerini daha etkili hale getirmeyi amaçlamaktadır.

OSB belirtileri genellikle 18-24 aylık dönemde fark edilmeye başlar. Bu dönemde, çocukların sosyal iletişim becerilerindeki sınırlamalar daha belirgin hale gelir. Ebeveynler, çocuklarında genellikle konuşma gecikmesi, oyun becerilerindeki yetersizlikler veya gelişimsel gerilikler nedeniyle bir uzmana başvurur. Ancak bu semptomların fark edilmesi, ebeveynlerin semptomlara ne kadar dikkat ettiğine ve hangi yaşta bir farklılık gördüğüne bağlı olarak değişir. Daha büyük çocuklar, akademik zorluklar, sosyal beceriksizlik veya aile dinamiklerini bozan davranış sorunları ile değerlendirilir. Bazı durumlarda, erken dönemlerde fark edilmeyen belirtiler, çocuğun aşırı bağımsızlığı ve belirli alanlardaki üstün yetenekleri nedeniyle göz ardı edilebilir. Ebeveynler genellikle motor ve dil gelişimini değerlendirirken sosyal becerilerdeki eksiklikleri fark etmekte güçlük çekebilmektedirler.^{32,106,107}

OSB'nin temel davranışsal belirtileri arasında sosyal etkileşim eksiklikleri, iletişim bozuklukları ve tekrarlayıcı davranışlar yer alır. Sosyal etkileşim eksiklikleri, göz teması kurmama, yüz ifadelerinin yetersiz kullanımı ve sosyal girişimlerin başlatılmasında zorluk gibi belirtilerle kendini gösterir. Çocuklar genellikle arkadaş

edinmekte zorlanır, keyif paylaşımı sınırlıdır ve sosyal durumlarda uygunsuz tepkiler verebilirler.¹⁰⁸

İletişim bozuklukları ise genellikle anlamlı konuşmanın gecikmesi veya hiç gelişmemesiyle belirgindir. Konuşmanın geliştiği durumlarda ise dil becerileri sapkın veya gecikmiş olabilir. Çocuklar sıklıkla anlamsız sesler çıkarır, tekrarlayıcı konuşmalar yapar veya konuşmayı sürdürememe gibi sorunlar yaşar. Jestler ve yüz ifadelerini anlamada veya kullanmada zorluk çekmek de yaygındır.¹⁰⁹

Tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlar, OSB'nin dikkat çekici bir başka özelliğidir. Çocuklar genellikle nesneleri döndürme, sallanma veya belirli bir rutine sıkı sıkıya bağlılık gibi davranışlar sergiler. Bu davranışlar, çocuğun engellendiğinde yoğun bir rahatsızlık yaşamasına neden olabilir. Ayrıca, bu bireyler duyuşal algı bozuklukları yaşayabilir.¹¹⁰

Komorbid Durumlar ve Hastalık Seyri

OSB'ye eşlik eden durumlar oldukça yaygındır. Zihinsel yetersizlik, OSB'li bireylerin %50-70'inde görülmektedir.¹¹¹ CDC son verilerine göre ise, 8 yaşındaki OSB'li çocuktan %39,6'sı zihinsel yetersizlik olarak sınıflandırıldı.¹⁷ Ayrıca, epilepsi ve diğer nörolojik rahatsızlıklar da sık karşılaşılan sorunlar arasındadır. OSB'li bireyler aynı zamanda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) gibi psikiyatrik eş tanılar sıklıkla eşlik eder.¹⁸ EPİNED çalışmasında, OSB'li çocukların %32,8'inde ve eşik altı OSB'si olanların ise %31,4'ünde DEHB komorbiditesi gözlenmiştir. Aynı çalışmada, DEHB'li çocukların ise %9,8'inde ve eşik altı DEHB'si olanların %5,7'sinde OSB komorbiditesi bildirilmiştir.¹¹² Beslenme sorunları, gastrointestinal rahatsızlıklar ve uyku problemleri de OSB'nin sık görülen eşlik eden durumları arasında yer alır.^{113,114} 2014-2019 dönemi için iki sistematik literatür taraması yürütüldü ve OSB'nin yaygınlığına ve sıklık ve/veya şiddetlerine göre ilgi duyulan dokuz eş-hastalığa odaklanıldı: DEHB için %0,0-86, anksiyete için %0,0-82,2, depresif bozukluklar için %0,0-38,6, epilepsi/nöbetler için %2,8-43,75, GI sendromları için %0,0-49,0, işitme bozukluğu için %0,0-87,8, zeka geriliği için %0,0-91,7, uyku bozuklukları için %6,4-72,5 ve görme bozukluğu için %0,0-15,3. oranlar bildirildi.¹¹⁵

OSB, yaşam boyu süren bir bozukluktur ve temel belirtiler genellikle bireyin yaşamı boyunca devam eder. Ancak, belirtilerin şiddeti yaşa, çevresel taleplere ve uygulanan müdahalelere bağlı olarak değişebilir. Erken dönemde ciddi belirtiler gösteren bireyler genellikle daha geç tanı alır. Daha yüksek işlevselliğe sahip bireyler, sosyal etkileşimlerde ve uyumda sorun yaşasa da belirli alanlarda üstün yetenek sergileyebilir. Yaşla birlikte, bazı ritüelistik davranışlar azalabilir, ancak anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklar ortaya çıkabilir.^{116,117}

2.2.8. Tanı ve Tarama Süreci

Otizm tanısı şu anda gelişimsel geçmişe, davranışın doğrudan gözlemlenmesine ve bildirilen semptomlara dayanmaktadır (APA 2013). Alan yazında, mevcut tanısal değerlendirme sürecinin yanı sıra genetik değerlendirme, tele-tıp, dijital teknolojiler, makine öğrenimi/yapay zeka kullanımı ve aday tanısal biyobelirteçler üzerine araştırma açısından tanıyı desteklemek için umut verici yaklaşımlar olsa da şu ana kadar, mevcut tanısal biyobelirteç bulunmamaktadır.¹¹⁸

Amerikan Pediatri Akademisi, tüm çocuklarda gelişimsel taramaların yanı sıra 18 ve 24 aylık dönemlerde OSB'ye özgü taramaların yapılmasını önermektedir.¹⁰⁷ Bu taramalar, erken tanı ve müdahale için kritik öneme sahiptir. Yapılan erken tanılama çalışmalarında özellikle göz izleme yönteminin, otizmlili çocuklarda sosyal iletişim eksikliklerini erken dönemde tespit edebildiği gösterilmiştir.¹¹⁹

OSB taramalarında kullanılan yöntemler arasında Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) önemli bir yer tutmaktadır. Bu araç, çocukları düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayırarak erken müdahale için rehberlik sağlamaktadır. Ancak, yalnızca M-CHAT ile sınırlı kalmak yerine, daha güçlü ve kapsamlı tanılama araçlarının kullanımı, doğru tanı koyma sürecini güçlendirmekte ve erken müdahalenin etkinliğini artırmaktadır.¹²⁰

OSB tanısında yaygın olarak kullanılan araçlardan biri olan Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), yapılandırılmış gözlemler yoluyla sosyal etkileşim, iletişim ve oyun becerilerini değerlendirir. Bu yöntem, klinik ortamda çocuğun doğal davranışlarını gözlemleyerek otizme özgü belirtilerin varlığını ve şiddetini ölçer. Bunun yanı sıra, Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), ebeveynlerle yapılan kapsamlı görüşmeler aracılığıyla, çocuğun geçmiş ve mevcut davranışlarını

derinlemesine analiz eder. ADOS ve ADI-R birlikte kullanıldığında, OSB tanısı için yüksek bir doğruluk sağlamaktadır.¹²¹

Diğer tanılama araçları arasında Social Communication Questionnaire (SCQ), sosyal iletişim ve etkileşim problemlerinin erken tespiti için değerli bir ölçüm aracıdır. Bunun yanı sıra, Childhood Autism Rating Scale (CARS) ve Gilliam Autism Rating Scale (GARS) gibi ölçekler, çocuklarda OSB'nin belirlenmesine yönelik farklı yaş grupları ve davranışsal özellikler için özel olarak tasarlanmıştır. CARS, otizm belirtilerinin şiddetini ölçerken, GARS öğretmenler ve ebeveynler tarafından kolayca uygulanabilir bir yapı sunmaktadır.^{122,123}

Erken tanı ve müdahale, OSB'li bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir. Bu nedenle, sağlık uzmanlarının tarama sürecini etkin bir şekilde kullanması ve ebeveynlerin gözlemlerini ciddiye alması büyük önem taşır. Erken yaşta başlanan davranışsal terapiler, bireyin sosyal, iletişimsel ve akademik becerilerinde önemli iyileşmeler sağlayabilir.¹²⁴

2.2.9. Ayırıcı Tanı

OSB'nin yönetimi ve sağaltımının başarılı bir şekilde sağlanabilmesi için ayırıcı tanının doğru yapılması büyük önem taşır. Ayırıcı tanı sürecinde diğer gelişimsel sorunlar, işitme bozuklukları, dil gecikmeleri ve zihinsel yetersizlik gibi durumlar dikkatle değerlendirilmelidir.¹²⁵

Zihinsel yetersizlik ile OSB arasındaki örtüşme sıkça gözlemlense de klinik pratikte bu iki durumu birbirinden ayırmak zaman zaman zorlayıcı olabilir. Zihinsel yetersizlik olgularında sosyal beceriler genellikle bilişsel ve iletişimsel becerilerle uyum gösterirken, OSB'li bireylerde bu uyumun belirgin şekilde bozulduğu görülür. Bunun yanı sıra, zihinsel yetersizlik olgularında fiziksel gelişim geriliği sıkça karşılaşılan bir durumken, OSB'de fiziksel gelişimde genellikle bir gecikme gözlenmez.¹²⁶

a. Dil Gecikmesi ve Sosyal Gelişimde İhmal

Fiziksel-duygusal ihmale uğramış ve ebeveynlerinden yeterli bakım alamayan çocuklar, dil gelişiminde gecikme ve sosyal becerilerde gerilik gösterebilir. Ancak, uygun bir bakım ve destekleyici bir ortam sağlandığında bu belirtiler gerileyebilir. Bu durum, OSB'den ayırt edilmesi için önemli bir kriterdir.¹²⁷

b. Diğer Ayırıcı Tanılar

OSB ile benzer belirtiler gösteren ve ayırıcı tanıda ele alınması gereken diğer durumlar şunlardır:¹²⁸

- Çoklu Karmaşık Gelişimsel Bozukluk
- Dili Algılama ve İfade Etme Bozukluğu
- Tepkisel Bağlanma Bozukluğu
- Selektif Mutizm
- DEHB
- İşitme bozuklukları
- Epilepsi ve Nörolojik Bozukluklar; **Landau-Kleffner Sendromu**, normal gelişimden sonra konuşmada gerileme ve davranışsal sorunlarla kendini gösterebilir. Bu bulgular, OSB ile karıştırılabilir. Ancak Landau-Kleffner sendromunun tipik EEG bulguları, bu iki durumu ayırmada kritik bir rol oynar. Benzer şekilde, Frajil-X sendromu ve Tuberoskleroz gibi genetik sendromlar da OSB ile ayırıcı tanı sürecinde değerlendirilmelidir.¹²⁹ Yine Rett sendromu da yeni DSM ile beraber ayırıcı tanılara girmiştir.¹³⁰

2.2.10. Otizm Spektrum Bozukluğu Tedavi Yaklaşımları

Son meta-analizler, Otizm Spektrum Bozukluğu'nun temel belirtilerini tedavi eden kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi bulunmadığını göstermektedir. Ancak, eşlik eden durumlar (örneğin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete veya obsesif-kompulsif bozukluk) için kullanılan ilaçların, OSB belirtilerinin yönetiminde fayda sağlayabildiği bildirilmiştir (örneğin, methylphenidate, risperidon). Tedavi yaklaşımı, bireysel belirtilere ve eşlik eden durumlara göre şekillenmelidir. Bu nedenle, eş tanı durumlarında multidisipliner bir tedavi planı kritik öneme sahiptir.¹³¹⁻¹³³

Çocuklarda OSB'nin mevcut kanıta dayalı tedavi yönetimi, öncelikle durumun temel semptomlarını ele almak için davranışsal müdahalelere dayanmaktadır.¹³⁴ Farmakolojik tedavilerin rolü şu anda öncelikle OSB ile ilişkili komorbid durumları ele almakta olup, yaşla birlikte artar.¹³⁴ OSB olan çocuklara ve ergenlere, saldırganlık, kendine zarar verme davranışı, hiperaktivite, sinirlilik, anksiyete, uyku bozuklukları veya diğerleri gibi sorunlu davranışları ve eş zamanlı durumları için anti-psikotik ajanlar ve stimulan ilaçlar dahil psikofarmakolojik tedaviler reçete edilir.¹³⁴ Yine, hiçbir

psikoaktif ilacın doğrudan OSB'nin temel semptomlarını iyileştirdiği bilinmemekle birlikte, stereotipik davranışlar, duyuşsal sorunlar ve bilişsel katılık gibi bazı DSM-5-TR kriteri B semptomları, bazen o kadar yoğun ve yaygın olabilir ki, bazı psikofarmakolojik ajanlar etiket dışı da olsa kullanılmaktadır.¹³⁴

OSB tedavisinde deneysel çalışmalarda, kannabidiol, vazopressin ve probiyotikler de dahil olmak üzere bileşiklerin büyük çoğunluğu için etkinlik ve güvenlik konusunda yeterli kanıt bulunmamış, arbaklofen, balovaptan ve bumetanid gibi farmasötik ilaçlar ise ilk aşamada başarısız olduğu bildirilmiştir.¹³⁴ Ancak, *N*-asetilsistein, folinik asit, l-karnitin, koenzim Q10, sülforafen ve metformin de dahil olmak üzere bileşiklerin küçük bir alt kümesi, etkinlik ve yüksek güvenlik profiline dair umut verici kanıtlar sunduğu belirtilmiştir.¹³⁴

Otizm Spektrum Bozukluğu tedavisi, bireylerin sosyal iletişim, etkileşim ve davranışsal zorluklarını ele almak ve yaşam kalitesini artırmak için geniş bir müdahale yelpazesini kapsar. Tedaviler, bireyin ihtiyaçlarına göre uyarlanmalı ve gelişimsel, davranışsal, iletişimsel ve medikal yöntemleri içermesi önerilmektedir.¹³⁵

a. Davranışsal Müdahaleler

Davranışsal müdahaleler, OSB'nin temel zorluklarını ele almada en etkili yaklaşımlar arasında yer alır.¹³⁶ Özellikle Uygulamalı Davranış Analizi (ABA), belirli becerilerin öğretilmesi ve problemli davranışların azaltılması için yapılandırılmış ve pekiştirmeye dayalı bir yöntem sunar.

- **Ayrık Deneme Eğitimi (DTT):** Çocuğa bir beceri öğretilirken, her adımda kısa ve tekrarlayan denemeler yapılır. Her başarılı adım, ödülleri pekiştirilir. Örneğin, bir nesnenin adını öğrenmek için nesne sürekli tekrarlanır ve doğru cevap pekiştirilir.¹³⁷
- **Doğal Gelişimsel Davranışsal Müdahaleler (NDBI):** Daha doğal oyun ve etkileşim ortamlarında yapılan bu müdahaleler, çocukların günlük hayatta kullanabilecekleri becerileri öğrenmesine odaklanmaktadır. Çocuğun ilgi alanlarına dayalı etkinlikler kullanılarak sosyal ve iletişim becerileri geliştirilir.¹³⁸

b. Gelişimsel ve İlişki Temelli Yaklaşımlar

Gelişimsel müdahaleler, çocukların sosyal, duygusal ve iletişimsel becerilerini geliştirmek için ilişki kurmaya odaklanmaktadır. Başlıca modeller şu şekildedir;

- **Erken Başlangıç Denver Modeli (ESDM):** 12-48 aylık çocuklar için tasarlanmış, oyun tabanlı bir müdahale yöntemidir. Çocuğun ilgisini çeken oyunlar kullanılarak, sosyal iletişim ve bilişsel gelişim teşvik edilir.¹³⁹
- **DIR/Floortime Modeli:** Çocuğun bireysel duygusal ve gelişimsel ihtiyaçlarını ele alır. Terapist veya ebeveyn, çocuğun ilgi alanlarına göre oyunlar başlatır ve etkileşim sırasında duygusal bağ kurmayı hedefler.¹⁴⁰

c. İletişim Odaklı Stratejiler

OSB'li bireylerin iletişim eksikliklerini ele almak, tedavinin önemli bir bileşenidir.

- **Alternatif ve Destekleyici İletişim (AAC):** Konuşamayan veya sınırlı konuşma becerisine sahip bireyler için kullanılan bu sistemler, resim kartları, işaret dili veya elektronik cihazlarla iletişimi desteklemektedir. Örneğin, *Resim Değişim İletişim Sistemi (PECS)*, bireylerin ihtiyaçlarını resim kartları aracılığıyla ifade etmesini sağlamaktadır.¹⁴¹
- **Konuşma Terapisi:** Çocuğun anlamlı konuşma becerilerini geliştirmeyi ve sözel olmayan ipuçlarını (jestler, mimikler) anlamayı öğrenmesini hedefler. Ayrıca, sosyal bağlamlarda iletişim kurmayı öğretmek için yapılandırılmış yöntemler uygulanır.¹⁴²

d. Sosyal Beceriler Eğitimi

Sosyal etkileşimde yaşanan zorlukları azaltmak için sosyal beceriler eğitimi, OSB tedavisinin önemli bir parçasıdır.¹⁴³

- **Grup Çalışmaları:** Çocukların akranlarıyla birlikte sosyal oyunlar oynayarak, sırayla konuşma, dinleme ve empati gibi beceriler öğrenmesi sağlanır.
- **Akran Aracılı Müdahaleler:** OSB'li bireylerin, yaşıtlarıyla daha etkili iletişim kurmasını sağlamak için, genellikle eğitilmiş akranlar tarafından desteklenir.

- **Rol Oynama ve Modelleme:** Çocuklara, gerçek hayatta karşılaşacakları sosyal durumlar öğretilir. Örneğin, bir grup ortamında nasıl katılım göstereceği veya bir kişiye nasıl selam vereceği pratiği yapılır.¹⁴⁴

e. Fonksiyonel İletişim Eğitimi

Fonksiyonel iletişim eğitimi, bireylerin sorunlu davranışlarının yerine uygun iletişim stratejileri koymayı amaçlamaktadır.¹⁴⁵

- **Problemlili Davranışların Yerine Alternatif İletişim:** Örneğin, oyuncak isteyen bir çocuğun ağlama yerine “oyuncak” diyerek talepte bulunması öğretilir. Bu yöntem, problemlili davranışların azalmasını sağlar.

f. Duyusal Entegrasyon Terapisi

OSB’li bireylerin duyusal süreçlerdeki zorluklarını ele almak için duyusal entegrasyon terapileri kullanılabilmektedir.¹⁴⁶

- **Duyusal Girdiye Tepkiler:** Terapi sırasında çocuğun dokunsal, görsel veya işitsel uyarılara verdiği tepkiler düzenlenir. Örneğin, aşırı seslere duyarlı bir çocuğa yavaş yavaş bu seslere maruz bırakılarak toleransı artırılır.
- **Duyusal Oyunlar:** Dokunma, sallanma veya denge oyunları, çocukların duyusal ihtiyaçlarını karşılamalarına ve çevresel uyarılara uyum sağlamalarına yardımcı olur.

h. Aile Eğitimi ve Katılımı

Ebeveynlerin tedavi sürecine aktif katılımı, terapilerin başarısını artırır. Ayrıca ebeveynlere genetik danışmanlık da verilmelidir. Genetik danışmanlık, otizmin tekrarlama riskini açıklamayı içerir. Belirgin bir neden tespit edilemediğinde, bir çocuk etkilenmişse risk %10–19, iki veya daha fazla çocuk etkilenmişse risk %33’tür. Gebelik öncesinde folat kullanımının otizm riskini azalttığı bildirilmektedir.^{147,148}

- **Ebeveyn Eğitim Programları:** Ailelere, pozitif pekiştirme yöntemleri ve kriz yönetimi stratejileri gibi ev ortamında yapılabilecek davranışsal müdahaleleri nasıl uygulayacaklarını öğretir.
- **Destek Grupları:** Ailelerin, diğer ebeveynlerle deneyimlerini paylaşması ve sosyal destek alması sağlanır.

1. Yeni Nesil Tedavi Yaklaşımları

Otizm Spektrum Bozukluğu tedavisinde, teknoloji ve bilimdeki hızlı ilerlemeler sayesinde yeni nesil yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu yenilikçi tedavi yöntemleri, bireylerin sosyal, iletişimsel ve bilişsel becerilerini geliştirmeye odaklanırken, aynı zamanda daha kişiselleştirilmiş ve etkili çözümler sunmaktadır. Geleneksel yöntemlere ek olarak bu modern yaklaşımlar, bireylerin günlük yaşamlarında karşılaştıkları zorlukları hafifletmeyi ve bağımsızlıklarını artırmayı hedefler.¹⁴⁹

Teknolojik ilerlemelerin etkili olduğu alanlardan biri robotik teknolojilerdir. İnsanlara benzer şekilde tasarlanan sosyal robotlar, OSB'li bireylerin sosyal etkileşimlerini geliştirmeye yardımcı olmaktadır. Bu robotlar, çocuklara sıra alma, göz teması kurma ve empati geliştirme gibi sosyal becerileri öğretmek için kullanılır. Ayrıca oyun tabanlı eğitim programlarıyla, çocukların grup içinde çalışma, problem çözme ve iş birliği gibi yeteneklerini destekler. Robotlarla yapılan bu tür etkileşimler, çocukların gerçek sosyal durumlarda daha rahat olmalarını sağlar.¹⁵⁰

Bir diğer dikkat çekici yenilik sanal gerçeklik (Virtual Reality - VR) teknolojisidir. Sanal gerçeklik, bireylere gerçek hayattaki senaryoları güvenli ve kontrollü bir ortamda deneyimleme fırsatı sunar. Örneğin, market alışverişi yapma, toplu taşıma kullanma veya bir arkadaşla sohbet etme gibi durumlar, sanal ortamda simüle edilerek bireylerin bu becerileri risksiz bir şekilde öğrenmeleri sağlanır. VR ayrıca duyuşsal entegrasyon terapisi için de kullanılmaktadır. OSB'li bireyler, sanal gerçeklik ortamlarında kontrollü duyuşsal uyaranlara maruz bırakılarak, duyuşsal hassasiyetlerini düzenlemeyi öğrenebilirler.¹⁵¹

Genetik ve biyoteknolojik araştırmalar, OSB tedavisinde bir diğer önemli yenilik alanıdır. Gen düzenleme teknikleri ve bireyselleştirilmiş tıbbi yaklaşımlar, OSB'nin genetik bileşenlerini hedef almayı amaçlar. Özellikle nörolojik işlevleri düzenlemek için geliştirilen yeni ilaçlar ve biyomoleküler tedaviler, OSB'nin biyolojik mekanizmalarını anlamada ve tedavi etmede umut vaat etmektedir.¹⁵²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülen, vaka-kontrol tipi kesitsel bir araştırmadır. Çalışmaya, DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı almış ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylerin ebeveynlerinden aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (08 Aralık 2023 tarihli, 139 nolu, BAP no: TTU-2024-16618).

Dahil Edilme Kriterleri

- **Vaka Grubu (OSB Tanılı Çocuklar):**
 - DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı almak
 - 0-6 yaş aralığında bulunması
- **Kontrol Grubu (Sağlıklı Çocuklar):**
 - Yaş ve cinsiyet açısından vaka grubu ile eşleştirilmiş olması
 - OSB veya başka bir nörogelişimsel bozukluk tanısı bulunmaması

Dışlanma Kriterleri (hem OSB grubu hem de kontrol grubu için)

- Ağır düzeyde zihinsel yetersizlik tanısı almış bireyler
- Bilinen genetik sendromlar (örn. Down sendromu, Frajil-X sendromu, Rett sendromu)
- Eşlik eden ciddi nörolojik hastalıkların varlığı (örn. epilepsi, beyin malformasyonları)
- Gebelikte fetüsün gelişimini etkileyebilecek ciddi maternal hastalık öyküsü

Zai ve arkadaşlarının⁹³ 2010 yılında gerçekleştirdikleri “Trombosit kaynaklı büyüme faktörü beta (PDGFB) ve PDGF reseptör beta (PDGFRB) genlerinin şizofreni ve şizoafektif bozuklukla zayıf ilişkisi” başlıklı çalışmalarındaki etki büyüklüğü baz alınarak yürütülmesi planlanan çalışmada orta düzeyde etki büyüklüğü (effect size) 0,80 fark kabul edilmesi öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0,05 % 95 Power da örneklem büyüklüğü Grup 1 (OSB) 50, Grup 2 (Kontrol) 50 hasta olmak üzere toplam 100 hasta olarak G*Power Version 3.1.9.2 programı ile hesaplanmıştır.

3.2. Klinik ve Psikometrik Değerlendirme

Tüm çocukların klinik değerlendirmeleri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzman hekimler tarafından yapılmıştır. Katılımcılar aşağıdaki ölçeklerle değerlendirilmiştir:

- **Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC- Autism Behavior Checklist)**
 - OSB'li bireylerin duyuşal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri açısından değerlendirilmesini sağlar.
 - 57 maddeden oluşur ve alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 159'dur.
 - Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yılmaz Irmak ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır.¹⁵³
 - Anketin ilk uygulaması “Krug DA, Arick JR, Almond PA. Autism Screening Instrument for Educational Planning. (1993), Pro-ed Inc. Austin Texas” tarafından yapılmıştır.
- **Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT - The Modified Checklist for Autism in Toddlers)**
 - Erken çocukluk döneminde otizm belirtilerini saptamak için kullanılır.
 - 23 maddeden oluşur ve ebeveynler tarafından “Evet” veya “Hayır” şeklinde yanıtlanır.
 - 6 kritik maddeden en az 4'ünde başarısız olan bireyler otizm riski taşıyor olarak değerlendirilir.
 - 2001 yılında Robins, Fein, Barton ve Green tarafından geliştirilmiştir.
 - Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) ölçeği 2015 yılında Yıkgeç tarafından Boğaziçi Üniversitesi'nde “Değiştirilmiş erken çocukluk dönemi otizm tarama ölçeğinin Türk örnekleme üzerine geçerlik çalışması” başlıklı Yüksek Lisans Tezi'nde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

- **Gazi Erken Çocukluk Gelişim Testi (AGTE- Ankara Gelişim Tarama Envanteri)**
 - 0-6 yaş arası çocukların gelişimsel durumunu değerlendirmek için kullanılır.
 - Dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri ve özbakım alanlarını içerir.
 - Temel, Ersoy, Avcı ve Turla tarafından 2004 yılında geliştirilmiştir.¹⁵⁴

3.3. Moleküler Genetik Analizler

Bu çalışmada, tüm katılımcılardan alınan periferik venöz kan örneklerinden Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta (PDGFRB) genine ait rs758588 (A>G) tek nükleotid polimorfizminin değerlendirilmesi amacıyla moleküler genetik analizler gerçekleştirilmiştir. İşlem iki ana aşamadan oluşmaktadır: DNA izolasyonu ve TaqMan genotiplleme analizi.

3.3.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu, GeneAll® Exgene™ Blood SV Kit (Cat No. 105-101, GeneAll, Kore) kullanılarak üretici firma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Örnekler, EDTA içeren tüplerde toplanan 200 µL tam kan kullanılarak işlenmiştir.

Kullanılan Malzemeler:

- EDTA'lı periferik tam kan örnekleri
- Kit reaktifleri: BL Buffer, BD Buffer, Washing Buffer 1 & 2, Elution Buffer
- %100 Etanol, RNase A
- Mikrosantrifüj ve 56°C ısıtıcılı blok

Protokol Özeti:

- 200 µL tam kan örneğine 20 µL RNase A eklenerek vortexlenmiş ve 56°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir.

- Ardından 200 µL BL Buffer ve 200 µL %100 etanol içeren BD Buffer karışımı eklenmiş, vortexlenmiştir.
- Karışım spin kolona aktarılmış ve 13.000 rpm’de santrifüj edilmiştir.
- Sırasıyla Washing Buffer 1 ve 2 kullanılarak yıkama işlemleri yapılmış, ardından kolondaki sıvı tamamen uzaklaştırılmıştır.
- Kolon, 50–100 µL Elution Buffer ile elüe edilerek DNA elde edilmiştir.
- İzole edilen DNA örnekleri, -20°C’de saklanmıştır.

DNA konsantrasyonu ve saflığı, NanoDrop 2000 spektrofotometre (Thermo Fisher Scientific, ABD) ile ölçülmüştür.

3.3.2. TaqMan SNP Genotiplleme Analizi

Genotiplleme analizi, TaqMan® SNP Genotiplleme Assay (Thermo Fisher Scientific, Cat No: 4351379) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizler, Bio-Rad CFX96 Touch™ Real-Time PCR Sistemi üzerinde yapılmıştır.

Hedef SNP: rs758588 (A>G)

Genotiplleme yöntemi: 5’-3’ ekzonükleaz aktivitesine dayalı floresan prob temelli real-time PCR

Kullanılan boya sistemleri: FAM ve VIC (allele discrimination için) Alel ayrımı, TaqMan FAM ve VIC boylarıyla etiketlenmiş iki prob kullanılarak gerçekleştirildi.

Master Mix Bileşimi (Toplam hacim: 20 µL):

- 4.0 µL 5X HOT FIREPol® Probe qPCR Mix (Solis BioDyne, Cat No. 08-14-00001)
- µL 20X TaqMan SNP Assay
- µL DNA (10–50 ng)
- 13.0 µL RNase-free su

PCR Döngü Protokolü:

PCR işlemi aşağıdaki termal döngü koşullarına göre gerçekleştirilmiştir:

- Aktivasyon: 95°C’de 15 dakika (1 döngü)

- Denatürasyon: 95°C’de 15 saniye
- Annealing/Extension: 60°C’de 60 saniye (40 döngü)

Veri Analizi: Allele discrimination (FAM/VIC) grafikleri kullanılarak genotip tayini yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde Windows için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics, 26.0 versiyonu (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında (cinsiyet, anne eğitim, ailede immunité, anne tıbbi hastalık, anne tıbbi hastalık, anne ruhsal hastalık, anne ruhsal hastalık, baba eğitim, baba tıbbi hastalık, baba tıbbi hastalık, baba ruhsal hastalık, gebelik seyri, doğum komplikasyon, doğumda ilk durum, konuşma, sfinkter kontrolü, çocukta immün hastalık, ek hastalık, PDGFR gen, Sonuç), ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde (yaş, doğum kilosu, anne sütü alma, konuşma, sfinkter kontrolü, çocuk doğduğunda anne yaşı, anne yaşı, baba yaşı, çocuk doğduğunda baba yaşı, dil biliş AGTE, ince motor AGTE, kaba motor AGTE, sosyal beceri özbakım AGTE, AGTE toplam, B12, devir ADO, WBC, RBC, HGB, HCT, PLT ve TSH) ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçüm parametreleri (Mchat ve ABC) arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman’s rho korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya DSM-5'e göre OSB tanısı alan 50 çocuk ile 50 sağlıklı kontrol olmak üzere 0-6 yaş arası toplam 100 olgu dahil edildi. Yapılan çalışmada olguların yaş ortalamaları $4,00 \pm 1,39$ (med: 4) yıl idi. OSB grubunda olan olguların yaş ortalamaları, kontrol grubuna göre daha düşük olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Olguların 25 (%25)'i kız, 75 (%75)'i erkekti. OSB grubunda olan olguların erkek oranı, kontrol grubunda yer alanlara göre daha yüksek bulundu ($p = 0,011$) (Tablo 3).

Katılımcıların anne sütü alma ortalamaları $14,3 \pm 8,9$ ay (med: 14) ay idi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p > 0,05$). Genel grubun konuşmaya başlama süresi $24,9 \pm 12$ (Med: 24) ay; tuvalet eğitimi edinme ayı $32,6 \pm 13,1$ ay (Med: 30); OSB grubunda olan hastalarda, kontrol grubuna göre konuşmaya başlama ayı ile sfinkter kontrolü edinme ay ortalamalarının daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$) (Tablo 3).

Genel grupta çocuk doğduğunda annenin yaş ortalaması $28,7 \pm 5,5$ (Med: 29) yıl idi. OSB grubunda, kontrol grubuna göre doğum yaşı ortalaması daha düşük bulundu ($p = 0,009$). Tüm grupta anne yaşı ortalaması $32,7 \pm 5,7$ (Med: 32) yıl idi. OSB grubunda, kontrol grubuna göre anne yaşı ortalaması daha düşük idi ($p = 0,005$). Tüm grupta baba yaşı ortalaması $35,8 \pm 6,2$ (Med: 35) yıl idi. OSB grubunda, kontrol grubuna göre baba yaşı ortalaması daha düşük olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Sosyo-demografik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar

	OSB (n=50)	Kontrol (n=50)	Toplam (n=100)	p [†]
	Ort±Ss Med (min-max)	Ort±Ss Med (min-max)	Ort±Ss Med (min-max)	
Cinsiyet n(%)				
Kız	7 (14)	18 (36)	25 (25)	0,011* [†]
Erkek	43 (86)	32 (64)	75 (75)	
Yaş	$3,76 \pm 1,32$ 4 (1-6)	$4,24 \pm 1,45$ 5 (2-6)	$4,00 \pm 1,39$ 4 (1-6)	0,071
Doğum kilosu (gr)	$3095,8 \pm 579,1$ 3200 (1500-4250)	$3119,6 \pm 581,5$ 3200 (1200-4700)	$3107,7 \pm 577,5$ 3200 (1200-4700)	0,593
Anne sütü alma (ay)	$14,5 \pm 8,6$ 14,5 (0-30)	$14,1 \pm 9,3$ 13 (12-60)	$14,3 \pm 8,9$ 14 (0-36)	0,757
Konuşma (ay)	$36,7 \pm 12,6$ 36 (12-60)	$19,9 \pm 7,5$ 18 (10-42)	$24,9 \pm 12$ 24 (10-60)	<0,001*

Tablo 3'ün devamı

Sfinkter kontrolü (ay)	41,9±13,9 42 (12-70)	28,1±10,1 24,5 (12-48)	32,6±13,1 30 (12-70)	<0,001*
Çocuk doğduğunda anne yaşı	27,3±4,7 27 (18-40)	30,1±5,9 31 (19-42)	28,7±5,5 29 (18-42)	0,009*
Anne yaşı	31,1±4,8 31 (21-45)	34,3±6,2 34,5 (23-47)	32,7±5,7 32 (21-47)	0,005*
Baba yaşı	34,9±5,9 34 (26-54)	36,6±6,5 37 (23-51)	35,8±6,2 35 (23-54)	0,164
Çocuk doğduğunda baba yaşı	31,2±5,9 30 (22-49)	32,3±6,2 32 (21-46)	31,8±6,1 31 (21-49)	0,238

*p<0,05, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U,

Olguların demografik özellikleri değerlendirildiğinde, annelerin eğitim durumu sırasıyla 40 (%40)'ında ilköğretim, 33 (%33)'ünde lise, 27 (%27)'sinde yükseköğretim iken; OSB grubunda yer alan annelerin ilköğretim mezunu olma oranı, kontrol grubunda olanlara göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ailede immunité 17 (%17) hastada rastlanırken; gruplar arasındaki dağılım istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p>0,05$).

Katılımcıların annelerinde tıbbi hastalık 20 (%20)'sinde rastlanırken; en sık tespit edilen hastalıklar sırasıyla 4 (%20)'ünde hipertansiyon, 4 (%20)'ünde alerjik hastalık, 3 (%15)'ünde romatizmal hastalık, 2 (%10)'sinde diyabet, 2 (%10)'sinde astım, 2 (%10)'sinde migren, 2 (%10)'sinde epilepsi, 1 (%5)'inde ise koroner arter hastalığına rastlanıldı. Gruplar arasında annede tıbbi hastalık oranı dağılımı benzer bulundu ($p>0,05$).

Tüm katılımcıların annelerindeki ruhsal hastalık oranı 15 (%15)'inde gözlenirken; en sık gözlenen ruhsal hastalık sırasıyla 10 (%66,7)'unda anksiyete bozukluk, 4 (%26,7)'ünde depresyon, 1 (%6,7)'inde ise bipolar bozukluk bulgularına rastlanıldı. Gruplar arasında annede ruhsal hastalık görülme dağılımının ise homojen olduğu tespit edildi ($p>0,05$).

Olguların babaların eğitim durumu sırasıyla 35 (%35)'inde ilköğretim, 37 (%37)'sinde lise, 28 (%28)'inde yükseköğretimdi. OSB grubunda olan babaların yükseköğretim mezunu olma oranı, kontrol grubunda olan babalara göre daha düşük bulundu ($p=0,027$). Tüm katılımcıların 11 (%11)'inin babalarında tıbbi hastalık bulgularına rastlanırken; en sık gözlenen 6 (%54,5)'sında diyabet, 4 (%36,4)'ünde romatizmal hastalık, 1 (%9,1)'inde ise hipertansiyon idi. Baba da tıbbi hastalık bulguları ile gruplar arasındaki dağılım benzer olduğu saptandı ($p=0,749$). Olguların babalarında

ruhsal hastalık oranı 4 (%4)'ünde tespit edilirken; gruplar arasındaki dağılım homojendi ($p=0,307$) (Tablo 4).

Tablo 4. Ebeveyn ve aile özelliklerine ilişkin bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar

		OSB (n=50)	Kontrol (n=50)	Toplam (n=100)	p†
		n(%)	n(%)	n(%)	
Anne eğitim	İlköğretim	30 (60)	10 (20)	40 (40)	<0,001*
	Lise	9 (18)	24 (48)	33 (33)	
	Yüksek öğretim	11 (20)	16 (32)	27 (27)	
Ailede immunité	var	6 (12)	11 (22)	17 (17)	0,183
Anne tıbbi hastalık	var	11 (22)	9 (18)	20 (20)	0,617
Anne tıbbi hastalık	Diyabet	-	2 (22,2)	2 (10)	
	Hipertansiyon	3 (27,3)	1 (11,1)	4 (20)	
	KAH	-	1 (11,1)	1 (5)	
	Romatizmal hastalık	1 (9,1)	2 (22,2)	3 (15)	
	Astım	1 (9,1)	1 (11,1)	2 (10)	
	Migren	2 (18,2)	-	2 (10)	
	Alerjik hastalık	2 (18,2)	2 (22,2)	4 (20)	
	Epilepsi	2 (18,2)	-	2 (10)	
Anne ruhsal hastalık	var	7 (14)	8 (16)	15 (15)	0,779
Anne ruhsal hastalık	Anksiyete bozukluğu	4 (57,1)	6 (75)	10 (66,7)	0,896
	Depresyon	2 (28,6)	2 (25)	4 (26,7)	
	Bipolar bozukluk	1 (14,3)	-	1 (6,7)	
Baba eğitim	İlköğretim	21 (42)	14 (28)	35 (35)	0,027*
	Lise	21 (42)	16 (32)	37 (37)	
	Yüksek öğretim	8 (16)	20 (40)	28 (28)	
Baba tıbbi hastalık	var	6 (12)	5 (10)	11 (11)	0,749
Baba tıbbi hastalık	Diyabet	2 (33,3)	4 (80)	6 (54,5)	0,273
	Hipertansiyon	1 (16,7)	-	1 (9,1)	
	Romatizmal hastalık	3 (50)	1 (20)	4 (36,4)	
Baba ruhsal hastalık	var	1 (2)	3 (6)	4 (4)	0,307

* $p<0,05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, KAH: koroner arter hastalığı

Gebelik seyri hastaların 86 (%86)'sında normal, 14 (%14)'ünde ise düşük tehdidi tespit edildi. OSB grubunda, kontrol grubuna göre düşük tehdidi oranının daha yüksek olmasına karşın aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Doğum komplikasyonuna hastaların 10 (%10)'unda rastlandı. En sık rastlanan doğum komplikasyonu 3 (%30)'ünde hipoksi, 7 (%70)'sinde prematür doğum idi. OSB grubunda doğum komplikasyon oranı daha yüksek olmasına karşın arada anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Doğumdan sonra tıbbi durumlarının 77 (%77)'sinin normal, 23 (%23)'ünün ise küvezde kalma öyküsü olduğu saptandı. Gruplar arasındaki dağılım benzer bulundu ($p=0,812$). Katılımcıların 36'sı (%36) konuşamama tespit edildi ve OSB grubunda konuşmama oranı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Katılımcıların

35 (%35)'inde Sfinkter kontrolü yoktu ($p = <0,001$). OSB grubunda, kontrol grubuna göre sfinkter kontrolü olmaması oranı diğer gruptan daha yüksek bulundu.

Çocukta immun hastalıkları 31 (% 31) hastada gözlemlendi. OSB grubunda bu oran, kontrol grubunda yer alan hastalara göre daha yüksek idi ($p=0,021$). Hastaların 30 (%30)'unda ek hastalık bulgularına rastlanıldı. En sık gözlenen ek hastalıklar sırasıyla 21 (% 70)'inde allerji, 4 (% 13,3)'ünde otoimmün hastalık 4 (% 13,3)'ünde epilepsi, 1 (% 3,3)'inde ise böbrek hastalığı idi. OSB grubunda olanlarda, kontrol grubuna göre ise ek hastalık oranı daha yüksek bulundu ($p=0,029$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çocukların perinatal bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması

		OSB (n=50)	Kontrol (n=50)	Toplam (n=100)	p†
		n(%)	n(%)	n(%)	
Gebelik seyri	Normal seyir	40 (80)	46 (92)	86 (86)	0,084
	Düşük tehdidi	10 (20)	4 (8)	14 (14)	
Doğum komplikasyonu	Var	7 (14)	3 (6)	10 (10)	0,182
	Yok				
Doğum komplikasyonu	Hipoksi	2 (28,6)	1 (33,3)	3 (30)	0,988
	Prematürite	5 (71,4)	2 (66,7)	7 (70)	
Doğumda ilk durum	Normal	38 (76)	39 (78)	77 (77)	0,812
	Küvez	12 (24)	11 (22)	23 (23)	
Konuşma	Yok	30 (60)	6 (12)	36 (36)	<0,001*
	Var	20 (40)	44 (88)	64 (64)	
Sfinkter kontrolü	Yok	29 (58)	6 (12)	35 (35)	<0,001*
	Var	21 (42)	44 (88)	65 (65)	
Çocukta immun hastalık	Yok	29 (58)	40 (80)	69 (68,7)	0,021*
	Var	21 (42)	10 (20)	31 (31,3)	
Ek hastalık	Var	20 (40)	10 (20)	30 (30)	0,029*
	Yok	30 (60)	40 (80)	70 (70)	
Ek hastalıklar	Allerji	13 (65)	8 (80)	21 (70)	0,925
	Otoimmün hastalık	3 (15)	1 (10)	4 (13,3)	0,887
	Epilepsi	3 (15)	1 (10)	4 (13,3)	0,912
	Böbrek hastalığı	1 (5)	-	1 (3,3)	0,964

* $p < 0,05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Katılımcıların Mchat toplam ölçek ortalama puanı $7,28 \pm 7,8$ idi. OSB grubunda, kontrol grubuna göre Mchat toplam ölçek puanının daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). OSB grubunda olan hastaların, kontrol grubunda olan hastalara göre Dil biliş AGTE, ince motor AGTE, sosyal beceri özbakım AGTE ve toplam AGTE ölçek puanlarına göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Tablo 6'da diğer ölçek puanları özetlendi.

Tablo 6. Ölçek puanları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	OSB (n=50)	Kontrol (n=50)	Toplam (n=100)	p†
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
Mchat toplam	14,5±4,0 15 (5-21)	0,08±0,7 0 (0-1)	7,28±7,8 3 (0-21)	<0,001*
Duyusal ABC	10,9±5,2 11 (0-22)	-	-	
İlişki kurma ABC	16,6±9,4 16 (0-38)	-	-	
Beden nesne ABC	16,6±9,0 15 (0-35)	-	-	
Dil ABC	10,3±5,3 10,5 (0-21)	-	-	
Sosyal özbakım ABC	10,3±5,3 10 (0-21)	-	-	
ABC toplam	64,7±26,1 64,5 (17-126)	-	-	
Dil biliş AGTE	34,1±10,1 35,5 (15-50)	44,4±11,8 47,5 (26-62)	39,3±12,12 39 (15-62)	<0,001*
İnce motor AGTE	16,8±2,8 17 (10-22)	20,2±3,8 20 (15-35)	18,5±3,7 19 (10-35)	<0,001*
Kaba motor AGTE	21,4±4,1 22 (9-34)	21,7±1,9 22 (18-24)	21,6±3,2 22 (9-34)	0,765
Sosyal beceri özbakım AGTE	27,9±5,7 29 (13-37)	32,5±5,9 34 (8-39)	30,2±6,2 32 (8-39)	<0,001*
AGTE toplam	99,9±21,4 102,5 (48-134)	119,2±21,4 123 (85-149)	109,6±23,4 112 (48-149)	<0,001*

*p<0,05, †: Mann Whitney U

Hastaların B12, Devit, ASO, WBC, RBC, HGB, HCT, PLT ve TSH değerleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Laboratuvar bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması

	OSB (n=50)	Kontrol (n=50)	Toplam (n=100)	p†
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
B12	325,5±163,9 279,5 (140-806)	306,7±153,2 277,5 (11,7-898)	316,1±158,1 279,5 (11,7-898)	0,820
Devit	21,9±9,5 21 (6,3-48)	26,8±13,5 24 (12-78)	24,3±11,9 22,4 (6,3-78)	0,088
ASO	64,6±89,9 25 (25-400)	63,8±101,4 25 (35-574)	64,2±95,3 25 (25-574)	0,702
WBC	8,48±2,7 8,2 (4,1-18,6)	10,3±11,8 8,1 (3,8-88,3)	9,39±8,6 8,1 (3,8-88,3)	0,905
RBC	4,59±0,3 4,57 (4,1-5,2)	4,67±0,4 4,65 (4,04-6,07)	4,63±0,4 4,59 (4,04-6,07)	0,477
HGB	12,3±0,9 12,4 (7,5-13,7)	14,5±14,5 12,5 (10,5-113,6)	13,4±10,2 12,4 (7,5-113,6)	0,458

Tablo 7'nin devamı

HCT	36,0±2,3 36,2 (25,2-39,4)	37,1±5,9 36,3 (31,1-73,3)	36,5±4,5 36,2 (25,2-73,3)	0,916
PLT	340,9±75,4 328,5 (212-544)	338,9±88,3 336 (169-545)	339,9±81,6 336 (169-545)	0,831
TSH	2,19±0,82 2,1 (0,8-4,65)	2,56±1,2 2,32 (1,02-7,727)	2,37±1,1 2,21 (0,8-7,27)	0,168

* $p < 0,05$, ‡: Mann Whitney U

Tablo 8'de yer alan gen parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamasına ($p > 0,05$) karşın tüm katılımcılarda allel G düzeyi (% 7,1), allel A düzeyine göre (% 61,6) düşük bulunmuştur.

Tablo 8. Gen parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar

	OSB (n=50)	Kontrol (n=50)	Toplam (n=100)	p†
	n(%)	n(%)	n(%)	
PDGFR gen				
Allel A (FAM Pozitif)	31 (62)	30 (61,2)	61 (61,6)	0,913
Allel AG (FAM-HEX Pozitif)	16 (32)	15 (30,6)	31 (31,3)	
Allel G (HEX Pozitif)	3 (6)	4 (8,2)	7 (7,1)	
Sonuç				
Homozigot (AA,GG)	36 (72)	34 (69,4)	70 (70,7)	0,775
Heterozigot (AG)	14 (28)	15 (30,6)	29 (29,3)	

** $Ort \pm Ss Med (Min-Maks)$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U,

Toplam hasta grubunda Mchat toplam ölçek puanı ile AGTE toplam ölçek puanı arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ($r = -0,357$); ABC toplam ölçek puanı ile ise pozitif (doğrusal) yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu saptandı ($r = 0,861$). ABC toplam ölçek puanı ile AGTE toplam ölçek puanı arasında ise negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edildi ($r = -0,332$).

OSB grubu ve kontrol gruplarında ise ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Ölçek puanları arasındaki Spearman's rho korelasyon sonuçları

	Mchat Toplam		ABC Toplam	
	r	p	r	p
Toplam hasta (n=100)				
ABC toplam	0,861**	<0,001		
AGTE Toplam	-0,357**	<0,001	-0,332**	0,001
OSB grubu (n=50)				
ABC toplam	0,119	0,410		
AGTE Toplam	0,001	0,994	0,214	0,136

Tablo 9'un devamı

Kontrol grubu (n=50) ABC toplam AGTE Toplam	0,028	0,846		
---	-------	-------	--	--

* $p < 0,05$, Spearman's rho korelasyon

Ölçek puanları ile gen parametre grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. Ölçek puanları ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar

	Homozigot (n=70)	Heterozigot (n=29)	p [‡]
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Mchat toplam	7,19±7,6 6 (0-21)	7,72±8,3 1 (0-21)	0,730
Duyusal ABC	5,05±5,9 1,5 (0-19)	6,69±7,9 0 (0-22)	0,494
İlişki kurma ABC	8,06±10,2 0 (0-35)	9,17±11,8 0 (0-38)	0,807
Beden nesne ABC	8,34±9,8 3,5 (0-31)	8,41±12,1 0 (0-35)	0,707
Dil ABC	5,37±6,6 1 (0-21)	4,76±6,0 0 (0-16)	0,767
Sosyal özbakım ABC	5,08±5,8 1 (0-18)	5,41±7,6 0 (0-21)	0,951
ABC toplam	32±35,4 18 (0-107)	34,3±42,5 0 (0-126)	0,915
Dil biliş AGTE	39,5±11,7 40 (15-62)	38,2±13,1 38 (15-61)	0,743
İnce motor AGTE	18,5±3,8 19 (10-35)	18,3±3,5 18 (11-24)	0,991
Kaba motor AGTE	21,7±3,3 22 (10-34)	21,1±3,1 22 (9-24)	0,748
Sosyal beceri özbakım AGTE	29,9±6,3 32 (8-39)	30,5±6,2 30 (15-39)	0,723
AGTE toplam	109,8±23,1 114 (48-149)	108,1±24,5 104 (58-148)	0,829

* $p < 0,05$, [‡]: Mann Whitney U

Hasta grubunda yer alan Heterozigot Gen tipli hastalarda duyuşsal ABC ortalaması, Homozigot gen tipli hastalara göre daha yüksek olduğı tespit edildi ($p=0,020$). Tablo 11'de yer alan diğerk ölçek puanları ile gen parametre grupları arasında ise anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Hasta grubunda yer alanların ölçek puanları ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar (n=50)

	Homozigot (n=36)	Heterozigot (n=14)	p[‡]
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Mchat toplam	13,9±4,3 13 (5-21)	15,9±2,9 16 (8-21)	0,116
Duyusal ABC	9,80±4,8 10 (0-19)	13,9±5,1 15 (5-22)	0,020*
İlişki kurma ABC	15,7±9,1 16 (0-35)	19,0±10,1 18 (6-38)	0,314
Beden nesne ABC	16,2±7,7 14 (0-31)	17,4±12,1 17 (0-35)	0,509
Dil ABC	10,4±5,5 10 (0-21)	9,85±4,9 12 (1-16)	0,803
Sosyal özbakım ABC	9,89±4,3 10 (0-18)	11,2±7,3 10,5 (2-21)	0,713
ABC toplam	62,2±23,1 64 (17-107)	71,1±32,7 78,5 (22-126)	0,331
Dil biliş AGTE	34,9±10,3 36 (15-50)	31,9±9,7 30,5 (15-49)	0,387
İnce motor AGTE	17,1±2,9 17 (10-22)	16,2±2,2 16,5 (11-19)	0,361
Kaba motor AGTE	21,7±4,2 22 (10-34)	20,7±3,9 22 (9-23)	0,641
Sosyal beceri ozbakım AGTE	28,1±5,9 29,5 (13-37)	27,4±5,4 28 (15-34)	0,603
AGTE toplam	101,4±22,4 104,5 (48-134)	96,1±18,9 99,5 (58-124)	0,310

*p<0,05, ‡: Mann Whitney U

Laboratuvar değerleri ile gen parametre grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Laboratuvar değerleri ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar

	Homozigot (n=70)	Heterozigot (n=29)	p[‡]
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
B12	300,0±141,8 256 (127-768)	352,8±191,6 302 (11,7-898)	0,136
Devit	23,4±10,5 21,6 (8-73,8)	26,1±14,6 24 (6,3-78)	0,472
ASO	83,4±100,8 25 (25-574)	67,7±83,8 25 (25-400)	0,079
WBC	8,7±3,1 8,4 (3,8-18,6)	11,2±15,1 8,1 (4,1-88,3)	0,978
RBC	4,64±0,4 4,6 (4,0-6,1)	4,58±0,3 4,58 (4,2-5,2)	0,607
HGB	13,8±12,2 12,4 (7,5-113,6)	12,4±0,9 12,4 (10,9-15,2)	0,956

Tablo 12'nin devamı

HCT	36,5±5,1 36,3 (25,2-73,3)	36,4±2,8 35,9 (32,5-46,6)	0,674
PLT	339,2±82,0 336 (169-545)	340,8±83,5 329 (202-544)	1,000
TSH	2,34±1,0 2,11 (0,8-7,3)	2,44±1,1 2,3 (1,0-5,3)	0,738

* $p < 0,05$, ‡: Mann Whitney U

Hasta grubunda olanların laboratuvar değerleri ile gen parametre grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 13).

Tablo 13. OSB grubunda olanların laboratuvar değerleri ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar (n=50)

	Homozigot (n=36)	Heterozigot (n=14)	p‡
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
B12	308,7±158,2 251,5 (140-768)	368,6±176,6 294 (229-806)	0,130
Devit	21,8±8,8 21 (8-44)	22,2±11,5 22 (6,3-48)	0,972
ASO	63,7±87,3 25 (25-364)	67,1±99,5 25 (25-400)	0,725
WBC	8,7±2,7 8,45 (4,9-18,6)	7,87±2,5 7,5 (4,1-12)	0,482
RBC	4,59±0,3 4,56 (4,1-5,2)	4,59±0,3 4,59 (4,2-5,2)	0,940
HGB	12,3±1,1 12,4 (7,5-13,7)	12,3±0,8 12,1 (10,9-13,7)	0,803
HCT	35,9±2,5 36,3 (25,2-39,4)	36,2±1,9 35,9 (33,5-39,4)	0,770
PLT	333,2±72,4 313 (212-515)	360,8±81,8 350,5 (250-544)	0,290
TSH	2,20±0,9 2,1 (0,8-4,65)	2,14±0,7 2,23 (1,1-3,7)	0,905

* $p < 0,05$, ‡: Mann Whitney U

Tüm hastalarda gebelik bulguları ile gen parametre grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. Gebelik bulguları ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar (n=99)

	Homozigot (n=70)	Heterozigot (n=29)	p†
	n(%)	n(%)	
Gebelik seyri			
Normal gebelik	62 (88,6)	23 (79,3)	0,186
Düşük tehdidi	8 (11,4)	6 (20,7)	

Tablo 14'ün devamı

Doğum komplikasyonu var	6 (8,6)	4 (13,8)	0,433
Doğum komplikasyonu			
Hipoksi	1 (16,7)	2 (50)	
Prematür doğum	5 (83,3)	2 (50)	
Doğumda ilk durum			
Normal	54 (77,1)	22 (75,9)	0,891
Küvezde bakım	16 (22,9)	7 (24,1)	
Konuşma			
Yok	24 (34,3)	12 (41,4)	0,504
Var	46 (65,7)	17 (58,6)	
Tuvalet eğitimi			
Yok	25 (35,7)	10 (34,5)	0,907
Var	45 (64,3)	19 (65,5)	
Çocukta immün hastalık			
Yok	46 (66,7)	21 (72,4)	0,577
Var	23 (33,3)	8 (27,6)	
Ek hastalık var	23 (32,9)	7 (24,1)	0,390
Ek hastalıklar			
Allerji	16 (69,6)	5 (71,4)	
Otoimmün hastalık	3 (13)	1 (14,3)	
Epilepsi	3 (13)	1 (14,3)	
Böbrek hastalığı	1 (4,3)	-	
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	p†
Anne sütü	14,6±8,9 18 (0-30)	13,8±9,2 12 (0-36)	0,656
Konuşma (ay)	24,1±11,5 24 (11-58)	27,1±13,5 24 (10-60)	0,431
WC (ay)	33,7±13,8 30 (12-70)	30,4±11,7 30 (12-48)	0,449

*p<0,05, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) grubundaki hastaların %45,8'inde (n=22) Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), %18,8'inde (n=9) Mental Retardasyon (MR) ve %10,4'ünde (n=5) anksiyete bulguları saptandı. Homozigot ve Heterozigot gruplarında ise bu bulguların dağılımının benzer olduğu tespit edildi. OSB grubunda olan hastalarda gebelik bulguları ile gen parametre grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu. Regresyon ve Egg görülme sıklığı oranının heterozigot grupta, homozigot grupta yer alan hastalara göre daha yüksek görülmesine karşın aradaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. OSB grubunda gebelik bulguları ile gen parametre grupları arasındaki farklılıklar (n=50)

	Homozigot (n=36)	Heterozigot (n=14)	p†
	n(%)	n(%)	
Gebelik seyri			
Normal gebelik	31 (86,1)	9 (64,3)	0,093
Düşük tehdidi	5 (13,9)	5 (35,7)	

Tablo 15'in devamı

Doğum komplikasyonu var	4 (11,1)	3 (21,4)	0,345
Doğum komplikasyonu			
Hipoksi	1 (25,0)	1 (33,3)	
Prematür doğum	3 (75,0)	2 (66,7)	
Doğumdan sonra ilk			
Normal	28 (77,8)	10 (71,4)	0,637
Küvezde bakım	8 (22,2)	4 (28,6)	
Konuşma			
Yok	22 (61,1)	8 (57,1)	0,797
Var	14 (38,9)	6 (42,9)	
WC			
Yok	21 (58,3)	8 (57,1)	0,939
Var	15 (41,7)	6 (42,9)	
Ek hastalık	15 (41,7)	5 (35,7)	0,700
Ek hastalık olanlarda (n=30)			
Allerji	10 (66,7)	3 (60)	
Otoimmün hastalık	2 (13,3)	1 (20)	
Epilepsi	2 (13,3)	1 (20)	
Böbrek hastalığı	1 (6,7)	-	
Çocuk immün			
Yok	21 (58,3)	8 (57,1)	0,939
Var	15 (41,7)	6 (42,9)	
Regresyon	12 (31,6)	7 (63,6)	0,059
EEG	5 (15,6)	4 (36,4)	0,152
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	p‡
Anne sütü	14,2±8,9 16 (0-30)	15,4±7,9 14,5 (6-30)	0,550
Konuşma (ay)	33,6±12,7 36 (12-58)	44,3±8,9 43 (36-60)	0,071
WC (ay)	45,9±12,1 48 (30-70)	31,8±14,2 36 (12-48)	0,074

*p<0,05, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, nörogelişimsel süreçleri ve sinaptik bağlantıları düzenleyen bazı genlerin OSB ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bunlardan biri olan Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta geni, beyin gelişimi, sinaptik plastisite ve nörovasküler regülasyon gibi birçok biyolojik süreçte kritik roller üstlenmektedir. PDGFRB'nin, özellikle nöroinflamasyon ve sinaptik organizasyon üzerindeki etkileri nedeniyle bazı nöropsikolojik hastalıklarda rol oynayabileceği öne sürülmektedir.¹⁵⁵ Ancak, bu genin OSB ile olan ilişkisi henüz netlik kazanmamış olup, genetik varyasyonlarının hastalığın klinik seyri üzerindeki etkileri hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda PDGFRB gen polimorfizminin OSB ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık ve elde edilen bulgular ışığında literatürle karşılaştırmalı bir tartışma yapmayı hedefledik.

Çalışmamızda OSB grubunda yer alan hastaların % 62 (n=31)'sinde Allel A (Fam Pozitif), % 32 (n=16)'sinde Allel AG (FAM-HEX Pozitif), % 6 (n=3)'sında Allel G (HEX Pozitif) bulgularına rastlanıldı. Kontrol grubunda ise bu dağılım sırasıyla % 61,2 (n=30)'sinde Allel A (Fam Pozitif), % 30,6 (n=15)'sında Allel AG (FAM-HEX Pozitif), % 8,2 (n=4)'sinde Allel G (HEX Pozitif) idi. Gruplar arasındaki PDGFR gen parametreleri dağılımı benzer bulundu.

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklardan elde edilen sonuçlar, heterozigot gen tipine sahip bireylerin duyuşal ABC ortalamasının, homozigot gen tipine sahip bireylere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir (p=0,020). Bu bulgu, genetik varyasyonların duyuşal algıda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Heterozigotluk, genetik çeşitliliğin bir göstergesi olup, bireylerin çevresel uyarıcılara tepkilerinde farklılık yaratabilir. Literatürde, OSB ile genetik faktörler arasındaki ilişki üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, bazı araştırmalar, belirli gen polimorfizmlerinin nörolojik gelişim ve davranışsal bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir.^{156,157} PDGFRB gen polimorfizmine ilişkin sınırlı sayıda çalışma olsa da, bu çalışmanın bulguları, genetik yatkınlığın duyuşal algı üzerindeki etkilerini destekler niteliktedir. Ayrıca, çalışmada %31,3 oranında otoimmün hastalık gözlemlenmesi ve bu oranın kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunması (p=0,021), OSB'li çocukların otoimmün hastalıklara

yatkınlığını ortaya koymaktadır. Otoimmün hastalıkların prevalansının yüksek olması, OSB'nin etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin bir arada rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, diğer çalışmalar da OSB'li çocuklarda otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğünü göstermiştir.^{158,159} Bu bulgular, bağışıklık sistemi ile ilgili düzensizliklerin OSB ile ilişkisini vurgulamaktadır. Çalışmamızda ek hastalık bulgularının %30 oranında gözlemlenmesi, OSB'li bireylerin sağlık durumlarının izlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. En sık gözlenen ek hastalıklar arasında allerji, otoimmün hastalık, epilepsi ve böbrek hastalığı yer almaktadır. Özellikle allerji oranının %70 gibi yüksek bir oranda bulunması, çevresel etmenlerin ve genetik yatkınlıkların OSB'li çocukların duyuşsal algı ve genel sağlık durumları üzerindeki etkilerini daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Literatürde, OSB'li çocuklarda ek hastalıkların sıklığına dair bulgular da mevcuttur. Otizm spektrum bozuklukları üzerine araştırma dergisinde yayımlanan bir çalışma, OSB'li bireylerde ek hastalıkların, kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü belirtmektedir.¹¹³ Bu durum, OSB'li çocukların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, OSB grubunda erkek oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, literatürde geniş ölçüde kabul edilen erkek baskınlığı hipotezi ile tutarlıdır. OSB'nin erkeklerde daha sık görülmesi, birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiş olup, genel popülasyonda erkek/kız oranının 3:1 ile 4:1 arasında değiştiği bildirilmiş ancak bu cinsiyet farklılığının nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır.¹⁶⁰⁻¹⁶²

OSB'nin erkeklerde daha sık görülmesine ilişkin birkaç temel hipotez bulunmaktadır. Ekstrem Erkek Beyni Teorisi (Extreme Male Brain Theory), erkeklerde prenatal dönemde maruz kalınan yüksek testosteron düzeylerinin, OSB'li bireylerde gözlenen sosyal biliş eksiklikleri ve tekrarlayıcı davranışlar gibi semptomlarla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.¹⁶³ Ayrıca, genetik faktörler de OSB'nin erkeklerde daha yaygın olmasında etkili olabilir. Frajil-X sendromu gibi X kromozomu ile ilişkili bazı genetik durumların OSB riskini artırdığı bilinmektedir, bu da X kromozomunun erkeklerde tek kopya olması nedeniyle daha fazla etkilenmelerine neden olabilir.¹⁶⁴

Buna ek olarak, son yıllarda koruyucu faktör hipotezi (Female Protective Effect Hypothesis) öne sürülmüş ve kadınların OSB gelişimine karşı genetik veya nörobiyolojik olarak daha dirençli olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre,

OSB'nin gelişebilmesi için kız çocuklarında daha fazla genetik yük birikmesi gerekmektedir, bu da kadın bireylerde OSB'nin daha az görülmesine ancak daha şiddetli fenotipler ile ortaya çıkmasına yol açmaktadır.¹⁶⁵ Çalışmamız bu açıdan literatürle paralellik göstermekteydi.

Çalışmamızda OSB tanısı alan çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeyinin, kontrol grubundaki ebeveynlere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, ebeveyn eğitim seviyesinin OSB ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarla örtüşmektedir.^{166,167} Eğitim düzeyi hem çevresel hem de sosyoekonomik faktörler açısından önemli bir değişken olup, OSB tanısının konulması ve destekleyici tedavi süreçlerine erişim üzerinde etkili olabilir.

Ebeveyn eğitim seviyesinin OSB gelişimi ile ilişkisini açıklayan birkaç farklı hipotez bulunmaktadır. Bunlardan biri, tanı farkındalığı hipotezidir. Eğitim seviyesi yüksek ebeveynler, çocuklarının gelişimsel süreçlerini daha yakından takip edebilir ve erken dönemde sosyal ve iletişimsel farklılıkları fark ederek hekimlere daha erken başvurabilirler. Eğitim düzeyi düşük ebeveynlerde ise bu farkındalık daha az olabilir, bu da tanının gecikmesine veya OSB'nin yeterince değerlendirilmemesine yol açabilir.¹⁶⁸

Diğer bir açıklama ise sosyoekonomik faktörlerin OSB üzerindeki etkisidir. Eğitim düzeyi genellikle ailelerin gelir durumu, sağlık hizmetlerine erişim ve çevresel maruziyetler ile doğrudan ilişkilidir. Daha düşük eğitim seviyesine sahip ailelerde prenatal ve postnatal dönemde beslenme, çevresel toksinlere maruziyet, stres ve erken çocukluk dönemi gelişimsel destek yetersizliği gibi faktörler, nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.¹⁶⁹ Diğer bir faktör de akraba evliliği durumudur. Bu durum otizmi tetikleyecek bazı resesif genetik anomalileri arttırmış olabilir. Akraba evliliğinin ülkemizde sosyokültürel düzeyi daha düşük insanlarda daha fazla olduğu bir gerçektir. Çalışmamızda akraba evliliği sorgulanmamış olması bu konuda kısıtlılığımız olmakla beraber otizm ve genetik açısından değerlendirilmesi gereken bir konu olduğu kanaatindeyiz.

Ancak literatürde bu konu hakkında çelişkili bulgular da mevcuttur. Bazı çalışmalar, OSB tanısı alan çocukların daha yüksek eğitim düzeyine sahip ebeveynlere ait olma olasılığının daha yüksek olduğunu öne sürmektedir. Bu durum, daha iyi eğitilmiş ebeveynlerin çocuklarında gelişimsel bozuklukları fark etme ve tanı sürecine daha erken yönlendirme eğilimleriyle açıklanabilir.¹⁷⁰ Çalışmamızda ebeveynlerin

eğitim düzeyinin OSB grubunda daha düşük bulunması, OSB'nin etiyolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve sosyoekonomik değişkenlerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, eğitim ve farkındalık programlarının OSB'nin erken tanısı ve müdahalesi açısından önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, OSB tanısı alan çocukların annelerinin doğum yaşının ($27,3 \pm 4,7$ yıl) ve genel anne yaşının ($31,1 \pm 4,8$ yıl), kontrol grubundaki annelere kıyasla (sırasıyla $30,1 \pm 5,9$ yıl; $34,3 \pm 6,2$ yıl) anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalar hem daha genç yaşta hem de ileri yaşta doğum yapan annelerin çocuklarında OSB görülme riskinin arttığını öne sürmüştür, ancak bu konuda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır.^{35,171}

Daha genç annelerin çocuklarında OSB gelişme riskinin artmasının olası nedenlerinden biri, gebelik ve doğum sürecindeki biyolojik ve çevresel faktörlerdir. Genç annelerde gebelik sürecinin biyolojik olarak yeterince olgunlaşmamış bir ortamda gerçekleşmesi, fetal beyin gelişimini etkileyebilecek nörobiyolojik faktörlere yol açabilir. Bunun yanı sıra, genç annelerde prenatal bakımın daha az olması, stres seviyelerinin yüksek olması ve sosyoekonomik faktörlerin OSB gelişimine katkıda bulunabilecek risk faktörleri arasında yer aldığı bildirilmiştir.^{172,173}

Bununla birlikte, bazı araştırmalar, OSB'nin özellikle ileri anne yaşında daha sık görüldüğünü öne sürmektedir. Bu durum, yaşla birlikte artan genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve gebelik komplikasyonları ile açıklanabilir.¹⁷⁴ Ancak çalışmamızda değerlendirdimiz konulardan biri de postnatal ve perinatal komplikasyonlardı. Bu açıdan iki grup arasında farklılık yoktu. Çalışmamızda daha düşük anne yaşı ile OSB arasında anlamlı bir ilişki bulunması, OSB'nin yalnızca ileri yaş gebeliklerde değil, aynı zamanda genç yaş gebeliklerde de risk faktörü taşıyabileceğini düşündürmektedir. Ancak ülkemizde sosyokültürel düzey ve doğum yaşı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Yani eğitim düzeyi yüksek olan kadınlar daha geç doğum yapmaktadır. Bu nedenle bu iki bulguyu ayrı ayrı değil de beraber değerlendirmek gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, M-CHAT toplam ölçek puanı ile AGTE toplam ölçek puanı arasında negatif bir ilişki bulunması ($r=-0,357$; $p<0,001$), OSB'li çocuklarda gelişimsel becerilerde belirgin gecikmelerin olduğunu göstermektedir. Bu beklenen bir bulgudur, çünkü M-CHAT otizm riskini değerlendiren bir ölçek olup yüksek puanlar OSB

belirtilerinin daha belirgin olduğunu gösterirken, AGTE ölçeği ise genel gelişimsel becerileri ölçmektedir. Aynı şekilde, ABC toplam ölçek puanı ile AGTE arasında negatif yönlü bir ilişki ($r=-0,332$; $p=0,001$) saptanması da, otizm semptomları arttıkça gelişimsel becerilerin daha düşük olmasıyla tutarlıdır.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

OSB'nin genetik temelleri üzerine yapılan aile ve ikiz çalışmaları, hastalığın kalıtsal bileşeninin oldukça yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalar, OSB'nin kalıtım derecesinin %40 ila %90 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu durum, hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin belirleyici bir rol oynadığını ve çevresel etmenlerin etkisinin genetik yatkınlıkla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. OSB'de de novo, germline ve heterozigot mutasyonlar üzerine yapılan çalışmalar, bu hastalığın gelişimiyle ilişkili 100'den fazla genomik bölge ve genin tanımlandığını göstermiştir. Bu genetik değişiklikler, tek bir nükleotid varyantından başlayarak binlerce nükleotidi kapsayan submikroskopik DNA segmentlerine kadar geniş bir spektrumda yer alabilmektedir.^{3,178,179}

Çalışmamızda PDGFRB genine ait rs758588 (A>G) polimorfizminin değerlendirilmesi amaçlanmış ve elde edilen bulgular literatürdeki mevcut verilerle karşılaştırılmıştır. Literatürde bu polimorfizme yönelik çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Zai ve arkadaşlarının⁹³ 2011 yılında yaptıkları aile temelli çalışmada, rs758588 G alelinin şizofreni hastalarında hastalık başlangıç yaşı ile anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgu, PDGFRB gen varyantlarının nörogelişimsel süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmüş ve polimorfizmin, hastalık riskini doğrudan artırmasa da, hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceği hipotezini desteklemiştir. Aynı çalışmada, PDGFRB genindeki diğer varyantlar da zayıf düzeyde kalıtsal katkı göstermiştir. Bu sonuçlar, rs758588'in nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili genetik risk faktörlerinden biri olabileceğini ancak etkisinin sınırlı düzeyde olduğunu göstermektedir.

Szyluk ve ark.⁹² tarafından yapılan prospektif kohort çalışmasında, lateral epikondilit (tenisçi dirseği) hastalarında PRP (platelet-rich plasma) tedavisine yanıt üzerine PDGFRB gen polimorfizmlerinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada rs758588 dahil beş polimorfizm incelenmiş; rs758588 genotiplerinin doğrudan tedavi yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamakla birlikte, GG genotipine sahip bireylerde ortalama trombosit hacminin (MPV) daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgu,

rs758588 polimorfizminin trombosit fonksiyonları üzerinde biyolojik bir etkisi olabileceğine ve dolayısıyla dolaylı yoldan rejenerasyon süreçlerini etkileyebileceğine işaret etmektedir. Szyluk ve arkadaşlarının sonuçları, PDGFRB'nin büyüme faktörü sinyallemede sadece hücresel düzeyde değil, aynı zamanda trombosit aktivitesi gibi parametreler üzerinden de rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Ancak çalışmamızda bu genotipinin çalıştığımız kan parametreleri ile bir ilişkisini tespit edemedik. Bunun öncelikle örneklem büyüklüğü ile ilgisi olduğu kanaatindeyiz. Bu tez yazıldığı sırada bu rs polimorfizmi üzerine otizmle ilgili yapılan bir çalışma literatürde mevcut değildi.

Bir araştırmada, PDGFB ve reseptörü PDGFRB genlerinin, dopamin D2/D4 ve NMDA reseptörleriyle etkileşime girme yeteneklerine ve nörit büyümesindeki rollerine işaret eden önceki raporlara dayanarak, şizofreni gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği olasılığını araştırılmıştır.⁹³ PDGFRB (rs758588)'deki G aleli, AAO ile ilişkiliydi. PDGFRB (rs130650) polimorfizminde T alelinin aşırı iletimi ve PDGFRB (rs6865659) polimorfizminde A alelinin aşırı iletimi bildirilmiştir.⁹³

PDGF'ler ve reseptörleri (PDGFR'ler), nöronal progenitörler, nöronlar, astrositler ve oligodendrositler gibi beyin hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde ifade edilir.⁵ Ortaya çıkan kanıtlar, PDGF aracılı sinyallemenin nörogenez, hücre sağkalımı, sinaptogenez, ligand kapılı iyon kanallarının modülasyonu ve belirli nöron tiplerinin gelişimi gibi merkezi sinir sistemindeki (MSS) çeşitli işlevleri düzenlediğini göstermektedir.⁵

PDGF ailesi, A-, B-, C- ve D-poliipeptit zincirlerinin disülfür bağlı homo- veya heterodimerleri olan beş işlevsel alt birimden oluşur, yani PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC ve PDGF-DD.^{80,180} Bu büyüme faktörleri, reseptör tirozin kinaz aktivitesi yoluyla, PDGF reseptörü (PDGFR)- α ve PDGFR- β olmak üzere kendi reseptörlerine bağlanarak hücreler üzerindeki biyolojik işlevlerini harekete geçirir. PDGF'nin bağlanması, hücre içi sinyalleşmeyi daha da başlatan PDGFR dimerizasyonunu uyarır. PDGFR- α 'nın PDGF'nin A-, B- ve C-zincirlerine bağlandığı, PDGFR- β 'nin ise yalnızca PDGF-BB- ve DD-zincirlerine bağlandığı gösterilmiştir.^{76,80,181}

PDGF-BB'nin, PDGFR- β sinyallemesini yukarı düzenleyerek birincil hipokampal nöronları glutamat kaynaklı nöronal hasardan koruduğu ve yalnızca NR2B reseptörlerini hedef aldığı gösterilmiştir.¹⁸² Çok sayıda rapor, PDGF'lerin nöronal/beyin

hücrelerini doğrudan in vitro glutamat kaynaklı eksitotoksiste ve hipoksik-iskemik hasardan koruyarak nöroprotektif potansiyelini göstermiştir.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Dahası, PDGF'ler ve PDGFR aktivasyonu nöronal progenitör hücrelerin nöronlara farklılaşması için de hayati öneme sahiptir^{186,187} ve ayrıca hipokampal nöronları oksidatif hasarlara ve enerji yoksunluğuna karşı koruduğu bildirilmiştir.¹⁸⁸ Son yıllarda, PDGF-CC, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD) ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel terapötik etkinliği nedeniyle yeni bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır.¹⁸⁹

PDGFR'ler gelişim sırasında sinir sisteminde ifade edilir. Hem PDGFR- α hem de PDGFR- β , substantia nigra'daki dopaminerjik nöronlar, kortikal nöronlar, striatal nöronlar, nörosferler, retinal ganglion hücreleri ve retinanın iç/dış nükleer katmanlarındaki nöronal hücreler gibi farklı nöronal hücre tipleri tarafından ifade edilir.¹⁹⁰

İskemi sırasında nöronlarda PDGF-A ve -B mRNA ve PDGF-BB ve PDGF-AB protein seviyelerinin artmış ekspresyonu olduğu, dolayısıyla hasarlı beyin bölgelerindeki bu ligandların nöronal sağ kalımda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁹¹ Başka bir çalışmada, ekzojen olarak uygulanan PDGF-BB'nin fokal iskemi sırasında nöroprotektif etkiler gösterdiği,¹⁹² aynı zamanda glutamat ve N-metil-D-aspartat (NMDA) kaynaklı hipokampal nöronal ölümünü önlediği gösterilmiştir.^{183,185} Ayrıca, serotonin reseptör agonisti tedavisinin NMDA kaynaklı hücre ölümünü önlediği ve bunun da birincil hipokampal nöronlarda PDGFR- β ekspresyonunun artmasıyla gerçekleştiği gösterilmiştir.^{193,194}

PDGF/PDGFR sinyalleme sisteminin aktivasyonu, metabolik aktivitenin düzenlenmesi, hücre farklılaşması, nörotransmitterlerin düzenlenmesi dahil olmak üzere astrosit hücre fonksiyonlarında önemli bir rol oynar ve böylece bu hücrelerin MSS gelişimi, bilişsel işlev ve nöroproteksiyondaki rolünü vurgular.¹⁹⁵ Hem nöral hem de vasküler hücrelerin PDGF ligandlarını ve reseptörlerini ifade ettiği ve PDGF reseptör aktivasyonu yoluyla sinyalleme sisteminin hem MSS'nin fizyolojisinde hem de patolojisinde kritik roller oynadığı iyi bilinmektedir. PDGF/PDGFR sinyalleme sistemi BBB'nin ihlali ile ilişkilidir ve felç ile yaşamı tehdit eden MSS ödeminin altında yatar.⁹⁴ Gerçekten de, çeşitli kanıtlar PDGFR- α ve PDGFR- β 'nin nörovasküler ünite ve BBB geçirgenliğinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Örneğin, PDGF-BB ekspresyonu vasküler

endotel hücrelerinde gösterilirken, PDGFR- β perisitlerde ve vasküler düz kas hücrelerinde ekspresyon göstermektedir.⁸¹ Son zamanlarda, PDGFR- β sinyalleme bozulmuş Pdgfr β F7/F7 mutant farelerinin, gelişmekte olan beyinde beyin perisitleri ve vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC'ler) bölgeye bağlı erken ve ilerleyici bir kayıp gösterdiği ve bunun, VSMC'lerin erken katılımı olmaksızın agresif ve hızlı bir mikrovasküler fenotipe yol açtığı gösterilmiştir.¹⁹⁶ PDGF-B/PDGFR- β sisteminin endotel-perisit çapraz konuşması yoluyla nöroproteksiyon, anjiyogenez ve vasküler yeniden şekillenmedeki rolü serebral iskemide iyi belgelenmiştir.¹⁹⁷

Beyin perisitleri ile nöronlar ve astrositlerde ifade edilen PDGFR- β 'nin, PDGF-BB'nin nöroprotektif rolünün aracılık edilmesinde kritik olabileceği tahmin edilmektedir. Aslında, inmenin sıçan orta serebral arter tıkanıklığı modelini içeren bir çalışmada, PDGFR- β ekspresyonunun özellikle peri-infarkt bölgelerindeki perisitlerde yukarı regüle edildiği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, bu modelde PDGF-B, peri-infarkt bölgelerindeki endotel hücrelerinde de yukarı regüle edilmiş ve peri-infarkt bölgelerindeki PDGFR β ekspresyonlu perisitlerde Akt'nin güçlü fosforilasyonu görülmüştür. Kültürlü perisitlerde, PDGF-B, Akt aracılığıyla hücre büyümesini ve anti-apoptotik yanıtları indükledi. Bu yazarlar, PDGF-B'ye ek olarak, perisitlerde Akt'nin aktivasyonunu içeren sinir büyüme faktörü ve nörotrofin-3'ün ifadesinde önemli bir artış buldular. Bu nedenle, beyin perisitlerindeki PDGFR β -Akt sinyalizasyonu, iskemik inmeden sonra nöroproteksiyona yol açan çeşitli önemli roller oynayabilir.¹⁹⁸ PDGFR- β sinyalleme, nöronlar, perisit/vasküler düz kas hücreleri ve astrositlerdeki sinyalleme yoluyla nöroproteksiyon, endojen doku onarımı ve fonksiyonel iyileşme için önemlidir.¹⁹⁹ Ek olarak, mikrogial ve nöronal PDGF-B'nin nöroproteksiyondaki rolü de iyi belgelenmiştir.²⁰⁰

OSB'nin etiyolojisi üzerine yapılan genetik ve nörobiyolojik çalışmalar, büyüme faktörlerinin sinir sistemi gelişimindeki rolü üzerine yoğunlaşmaktadır.²⁰¹ Kajizuka ve arkadaşları⁸ tarafından yapılan çalışmada, OSB'li çocuklarda platelet kaynaklı büyüme faktörü BB (PDGF-BB) düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu makalede elde edilen bir diğer önemli bulgu, PDGF-BB düzeyleri ile OSB'nin tekrarlayıcı ve stereotipik davranışları arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulunmasıdır. Bu durum, PDGF'nin yalnızca nörogelişimsel süreçlerde değil, aynı zamanda davranışsal özellikler üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

OSB’de görülen tekrarlayıcı hareketlerin nörobiyolojik temelleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da, serotonin ve dopamin sistemleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.²⁰² İlginç bir şekilde, PDGF’nin trombositlerden serotonin ile birlikte salındığı ve inflamasyon sırasında aktive olabileceği bilinmektedir.²⁰³ Bu bağlamda, PDGF-BB’nin yüksek düzeyde bulunması, OSB’de görülen nöroinflamasyonun bir göstergesi olabileceği gibi, davranışsal belirtilerin biyokimyasal mekanizmalarıyla da bağlantılı olabilir.

Li ve arkadaşlarının⁷ çalışması, OSB’li bireylerin beyincik dokusunda JUN ve PDGFRA genlerinin ekspresyonunun arttığını ve bu genlerin Th17 hücre aktivasyonu ve IL-17 sinyal yolları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, maternal immün aktivasyonun OSB etiolojisinde rol oynayabileceğini öne süren önceki çalışmalarla tutarlıdır. Benzer şekilde, IL-17 düzeylerinin OSB’li bireylerde artış gösterdiği ve bu artışın immünolojik disfonksiyonla bağlantılı olduğu bildirilmiştir.²⁰⁴ Li ve arkadaşlarının yaptığı analizler, PDGFRA gen ekspresyonunun EGFR tirozin kinaz inhibitör direnci ve Rap1 sinyal yolları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.⁹⁸ Bu durum, büyüme faktörleri ve tirozin kinaz yollarının OSB’deki potansiyel rolünü anlamak açısından önemli bir bulgudur.

Nakamura ve arkadaşlarının⁹ 2015 yılında yaptığı bir başka çalışmada, PDGFR- β gen ekspresyonunun azalmasının otizm benzeri davranışlara neden olabileceği gösterilmiştir. PDGFR- β gen noksanlığı olan farelerde sosyal etkileşimde azalma, motor hiperaktivite, gamma osilasyon bozuklukları ve parvalbumin-immunoreaktif nöron yoğunluğunda azalma gözlemlenmiştir. Özellikle, gamma osilasyonlarındaki düzensizliklerin otizmlili bireylerde gözlenen bilişsel ve duyuşsal işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.²⁰⁵ Gamma osilasyonlarının kortikal inhibisyon mekanizmaları ile bağlantılı olduğu ve bu süreçte PDGFR- β ’nin rol oynadığı düşünüldüğünde, bu reseptörün OSB patogeneğinde kritik bir bileşen olabileceği söylenebilir.

PDGFRB geninin OSB etiolojisindeki olası rolünü desteklese de genetik varyasyonların fonksiyonel etkilerini daha iyi anlayabilmek için geniş örneklem gruplarında ve farklı metodolojik yaklaşımlar ile ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın güçlü yanları mevcuttur;

1. **Spesifik Gen Odaklı Yaklaşım:** Çalışmanızın odaklandığı **PDGFRB geni**, otizm spektrum bozukluğunun (OSB) karmaşık genetik yapısını anlamak için önemli bir hedef olabilir. Ayrıca bu genin seçilmesi, OSB patogenezinde rol oynayan spesifik biyolojik yolları inceleme potansiyeli sunar.
2. **Özgün Konu Seçimi:** PDGFRB gen polimorfizmlerinin OSB ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı henüz sınırlı olabilir. Bu nedenle, çalışmanız bu alandaki bilgi boşluğunu doldurmaya yönelik önemli bir adım niteliğindedir.
3. **Türk Popülasyonuna Katkı:** Çalışmanız, Türk çocuk popülasyonunda OSB ile PDGFRB gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi incelemesi açısından değerlidir.
4. **Potansiyel Biyobelirteç ve Hedef Keşfi:** Çalışmanızda incelenen polimorfizmlerin OSB ile ilişkili bulunması veya belirli genetik varyantların risk artışına işaret etmesi durumunda, bu polimorfizmler potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilir.
5. **Klinik Relevans Potansiyeli:** PDGFRB geninin nöronal gelişim ve işlevdeki bilinen rolü göz önüne alındığında, bu gendeki varyantların OSB ile ilişkisinin aydınlatılması, hastalığın altında yatan biyolojik mekanizmaları anlama ve potansiyel olarak klinik müdahale stratejileri geliştirme açısından önem taşıyabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları da mevcuttu;

1. **Tek merkezli çalışma:** Araştırmamız tek bir merkezde yürütüldüğünden, genetik varyasyonların farklı popülasyonlardaki dağılımını ve çevresel faktörlerin etkisini değerlendirmek için çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.
2. **Fonksiyonel analiz eksikliği:** Çalışmamızda PDGFRB gen polimorfizmlerini değerlendirdik, ancak bu varyantların gen ekspresyonu, protein düzeyleri ve hücresel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini inceleyen deneyler yapılmamıştır. Gelecekte, RNA düzeyinde analizler ve protein ekspresyon çalışmaları ile genin biyolojik işlevi daha ayrıntılı şekilde araştırılabilir.

3. **Uzun dönem takip eksikliği:** Çalışmamız kesitsel bir tasarım ile yapılmıştır. Ancak, OSB'nin genetik ve biyolojik süreçlerinin zaman içindeki değişimini değerlendirmek için prospektif ve uzunlamasına çalışmalar gereklidir.
4. **Klinik fenotiplerin detaylı değerlendirilmemesi:** OSB, farklı şiddet düzeylerinde ve görsel-motor beceriler, dil gelişimi, bilişsel işlevler gibi çeşitli alanlarda değişkenlik gösteren bir spektruma sahiptir. Çalışmamızda yalnızca belirli klinik ölçümler kullanılmış olup, geniş çaplı nöropsikolojik ve davranışsal analizler yapılmamıştır.
5. **Tek bir genin değerlendirilmesi:** Çalışmamızda PDGFRB gen polimorfizmleri incelenmiş olup, OSB'nin poligenik yapısı göz önünde bulundurulduğunda, birden fazla gen varyantının ve epigenetik mekanizmaların dahil olduğu daha geniş kapsamlı genetik analizler yapılmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamız PDGFRB gen polimorfizmlerinin OSB ile olası ilişkisini araştırarak, genetik faktörlerin OSB etiyolojisindeki rolüne dair alan yazına katkılar sunmuştur. Bulgularımızda gen parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamasına karşın tüm katılımcılarda allel G düzeyi, allel A düzeyine göre düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, OSB’de erkek cinsiyetin daha baskın olduğu, ebeveyn eğitim düzeyinin daha düşük olduğu ve anne yaşının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Mevcut literatürle kıyaslandığında, büyüme faktörleri ve genetik mutasyonların nöroinflamasyon ve sinaptik plastisite üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, PDGFRB gibi faktörlerin, genlerin OSB etiyolojisindeki olası rollerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sınırlılıkları dikkate alındığında, daha geniş örneklem grupları, çok merkezli araştırmalar ve fonksiyonel genetik analizlerin yapılması gerekmektedir. OSB’nin multifaktöriyel doğası, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin birlikte değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, büyüme faktörleri ile nörogelişimsel süreçler arasındaki etkileşimleri daha iyi anlamaya ve OSB için potansiyel biyobelirteçler belirlemeye yönelik önemli katkılar sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Anderson D, Lord C, Risi S, et al.** American Psychiatric Association.(2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders . Washington, DC: Author. *The Linguistic and Cognitive Effects of Bilingualism on Children with Autism Spectrum Disorders*. **2017**; 21:175.
2. **Bourgeron T.** From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. **2015**; 16(9):551-563.
3. **Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warriar V.** Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychological medicine*. **2021**; 51(13):2260-2273.
4. **Miles JH.** Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genetics in Medicine*. **2011**; 13(4):278-294.
5. **Sil S, Periyasamy P, Thangaraj A, Chivero ET, Buch S.** PDGF/PDGFR axis in the neural systems. *Molecular Aspects of Medicine*. **2018**; 62:63-74.
6. **Russo A, Mensah A, Bowman J.** Neurotrophic growth factors (VEGF, BDNF, PDGF and IGF) are significantly lower in mothers of autistic children. *Research Review*. **2022**; 3(02):737-741.
7. **Li H, Wang X, Hu C, et al.** JUN and PDGFRA as crucial candidate genes for childhood autism spectrum disorder. *Frontiers in neuroinformatics*. **2022**; 16:800079.
8. **Kajizuka M, Miyachi T, Matsuzaki H, et al.** Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **2010**; 34(1):154-158.
9. **Nakamura T, Matsumoto J, Takamura Y, et al.** Relationships among parvalbumin-immunoreactive neuron density, phase-locked gamma oscillations, and autistic/schizophrenic symptoms in PDGFR- β knock-out and control mice. *PloS one*. **2015**; 10(3):119258.
10. **Kanner L.** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. **1943**; 2(3):217-250.
11. **Frankl G.** Language and affective contact. **1943**.
12. **Wing L, Potter D.** The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. **2002**; 8(3):151-161.

13. **Wing L.** Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological medicine*. **1981**; 11(1):115-129.
14. **Wing L.** Reflections on opening Pandora's box. *Journal of autism and developmental disorders*. **2005**; 35(2):197-203.
15. **Baird G, Norbury CF.** Social (pragmatic) communication disorders and autism spectrum disorder. *Archives of Disease in Childhood*. **2016**; 101(8):745-751.
16. **Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, 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. *MMWR Surveillance Summaries*. **2023**; 72(2):1.
17. **Shaw KA.** Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. *MMWR Surveillance Summaries*. **2025**; 74.
18. **Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J.** Prevalence of autism spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: a systematic literature review. *Frontiers in psychiatry*. **2021**; 12:744709.
19. **Chiarotti F, Venerosi A.** Epidemiology of autism spectrum disorders: a review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain sciences*. **2020**; 10(5):274.
20. **Pham HH, Sandberg N, Trinkl J, Thayer J.** Racial and ethnic differences in rates and age of diagnosis of autism spectrum disorder. *JAMA Network Open*. **2022**; 5(10):2239604-2239604.
21. **Becerra TA, von Ehrenstein OS, Heck JE, et al.** Autism spectrum disorders and race, ethnicity, and nativity: a population-based study. *Pediatrics*. **2014**; 134(1):63-71.
22. **Guerrero MGB, Sobotka SA.** Understanding the barriers to receiving autism diagnoses for Hispanic and Latinx families. *Pediatric annals*. **2022**; 51(4):167-171.
23. **Mao H, Cheng L, Zhang Y, Zhang F.** Gender Differences in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Diagnosis, Intervention, and Outcomes. *Gender and Sustainability in the Global South*. **2024**; 1(1):92-136.
24. **Lai M-C, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S.** Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. **2015**; 54(1):11-24.

25. **Kirkovski M, Enticott PG, Fitzgerald PB.** A review of the role of female gender in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. **2013**; 43:2584-2603.
26. **AaDDM.** Data from: Network, Surveillance Summary Supplemental Slides 2022. **2025**. Deposited 15.04.2025.
27. **Keil-Stietz K, Lein PJ.** Gene× environment interactions in autism spectrum disorders. *Current topics in developmental biology*. **2023**; 152:221-284.
28. **Smalley SL, Asarnow RF, Spence MA.** Autism and genetics: A decade of research. *Archives of general psychiatry*. **1988**; 45(10):953-961.
29. **Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al.** Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological medicine*. **1995**; 25(1):63-77.
30. **Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al.** Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*. **2011**; 68(11):1095-1102.
31. **Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, et al.** A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. **1989**; 30(3):405-416.
32. **Hoang VM, Le TV, Chu TTQ, et al.** Prevalence of autism spectrum disorders and their relation to selected socio-demographic factors among children aged 18–30 months in northern Vietnam, 2017. *International journal of mental health systems*. **2019**; 13:1-9.
33. **Yenkoyan K, Mkhitarian M, Björklund G.** Environmental risk factors in autism spectrum disorder: A narrative review. *Current Medicinal Chemistry*. **2024**; 31(17):2345-2360.
34. **Neul JL.** The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues in clinical neuroscience*. **2012**; 14(3):253-262.
35. **Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al.** Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular psychiatry*. **2016**; 21(5):693-700.
36. **Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, et al.** Gene× Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in psychiatry*. **2014**; 5:53.
37. **Choi L, An JY.** Genetic architecture of autism spectrum disorder: Lessons from large-scale genomic studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. **2021**; 128:244-257.

38. **Banks WA, Kastin AJ.** Aluminum-induced neurotoxicity: alterations in membrane function at the blood-brain barrier. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. **1989**; 13(1):47-53.
39. **Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, et al.** Recurrent 16p11. 2 microdeletions in autism. *Human molecular genetics*. **2008**; 17(4):628-638.
40. **Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R.** Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *European child & adolescent psychiatry*. **2010**; 19:169-178.
41. **Folstein S, Rutter M.** Genetic influences and infantile autism. *Nature*. **1977**; 265(5596):726-728.
42. **Ritvo ER, Freeman B, Brothers AM, Mo A, Ritvo AM.** Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *1986 Annual Progress In Child Psychiatry*. Routledge, **1991**:549-556.
43. **Ronald A, Hoekstra RA.** Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. **2011**; 156(3):255-274.
44. **Taniai H, Nishiyama T, Miyachi T, Imaeda M, Sumi S.** Genetic influences on the broad spectrum of autism: Study of proband-ascertained twins. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. **2008**; 147(6):844-849.
45. **Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA.** Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. **2009**; 163(10):907-914.
46. **Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H.** The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *American Journal of Psychiatry*. **2010**; 167(11):1357-1363.
47. **Ronald A, Larsson H, Anckarsäter H, Lichtenstein P.** A twin study of autism symptoms in Sweden. *Molecular Psychiatry*. **2011**; 16(10):1039-1047.
48. **Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P.** Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*. **2010**; 167(11):1349-1356.
49. **Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M, Croen LA, Grether JK, Windham GC.** Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environmental contributions. *American Journal of Psychiatry*. **2014**; 171(11):1206-1213.

50. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *Jama*. **2014**; 311(17):1770-1777.
51. Gillberg C, Wahlström J. Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses: a population study of 66 cases. *Developmental Medicine & Child Neurology*. **1985**; 27(3):293-304.
52. Vorstman J, Staal W, Van Daalen E, Van Engeland H, Hochstenbach P, Franke L. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular psychiatry*. **2006**; 11(1):18-28.
53. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *Journal of medical genetics*. **2006**; 43(11):843-849.
54. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. **2007**; 316(5823):445-449.
55. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11. 23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. **2011**; 70(5):863-885.
56. Glessner JT, Wang K, Cai G, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature*. **2009**; 459(7246):569-573.
57. Pinto D, Delaby E, Merico D, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *The American Journal of Human Genetics*. **2014**; 94(5):677-694.
58. Pinto D, Darvishi K, Shi X, et al. Comprehensive assessment of array-based platforms and calling algorithms for detection of copy number variants. *Nature biotechnology*. **2011**; 29(6):512-520.
59. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nature genetics*. **2011**; 43(9):838-846.
60. Ballif BC, Hornor SA, Jenkins E, et al. Discovery of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16p11. 2–p12. 2. *Nature genetics*. **2007**; 39(9):1071-1073.
61. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11. 2 and autism. *New England Journal of Medicine*. **2008**; 358(7):667-675.

62. **Leblond CS, Nava C, Polge A, et al.** Meta-analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS genetics*. **2014**; 10(9):1004580.
63. **Jamain S, Quach H, Betancur C, et al.** Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature genetics*. **2003**; 34(1):27-29.
64. **Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, et al.** Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Molecular autism*. **2015**; 6:1-16.
65. **Chapman NH, Nato AQ, Bernier R, et al.** Whole exome sequencing in extended families with autism spectrum disorder implicates four candidate genes. *Human genetics*. **2015**; 134:1055-1068.
66. **Krumm N.** *Genetic etiologies of Autism Spectrum Disorder*. **2014**.
67. **Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al.** The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. **2014**; 515(7526)
68. **Kong A, Frigge ML, Masson G, et al.** Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. **2012**; 488(7412):471-475.
69. **O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.** Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. **2012**; 485(7397):246-250.
70. **Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al.** De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*. **2012**; 74(2):285-299.
71. **Shiraishi T, Katayama Y, Nishiyama M, et al.** The complex etiology of autism spectrum disorder due to missense mutations of CHD8. *Molecular Psychiatry*. **2024**; 29(7):2145-2160.
72. **Kurtz-Nelson EC, Rea HM, Petriceks AC, et al.** Characterizing the autism spectrum phenotype in DYRK1A-related syndrome. *Autism Research*. **2023**; 16(8):1488-1500.
73. **Nemirovsky SI, Córdoba M, Zaiat JJ, et al.** Whole genome sequencing reveals a de novo SHANK3 mutation in familial autism spectrum disorder. *PloS one*. **2015**; 10(2):116358.
74. **Qiu S, Qiu Y, Li Y, Cong X.** Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Translational Psychiatry*. **2022**; 12(1):249.

75. **Wei H, Zhu Y, Wang T, Zhang X, Zhang K, Zhang Z.** Genetic risk factors for autism-spectrum disorders: A systematic review based on systematic reviews and meta-analysis. *Journal of Neural Transmission.* **2021**; 128:717-734.
76. **Andrae J, Gallini R, Betsholtz C.** Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes & development.* **2008**; 22(10):1276-1312.
77. **Ouyang L, Zhang K, Chen J, Wang J, Huang H.** Roles of platelet-derived growth factor in vascular calcification. *Journal of Cellular Physiology.* **2018**; 233(4):2804-2814.
78. **Shen S, Wang F, Fernandez A, Hu W.** Role of platelet-derived growth factor in type II diabetes mellitus and its complications. *Diabetes and Vascular Disease Research.* **2020**; 17(4):1479164120942119.
79. **Inomata M, Nishioka Y, Azuma A.** Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core evidence.* **2015**; 89-98.
80. **Kazlauskas A.** PDGFs and their receptors. *Gene.* **2017**; 614:1-7.
81. **Hellström M, Kalén M, Lindahl P, Abramsson A, Betsholtz C.** Role of PDGF-B and PDGFR- β in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development.* **1999**; 126(14):3047-3055.
82. **Thomson KC, Richardson CG, Samji H, et al.** Early childhood social-emotional profiles associated with middle childhood internalizing and wellbeing. *Journal of Applied Developmental Psychology.* **2021**; 76:101301.
83. **Papadopoulos N, Lennartsson J.** The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Molecular aspects of medicine.* **2018**; 62:75-88.
84. **Grimminger F, Günther A, Vancheri C.** The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal.* **2015**; 45(5):1426-1433.
85. **Zhang H, Bajraszewski N, Wu E, et al.** PDGFRs are critical for PI3K/Akt activation and negatively regulated by mTOR. *The Journal of clinical investigation.* **2007**; 117(3):730-738.
86. **Plate K, Breier G, Farrell C, Risau W.** Platelet-derived growth factor receptor-beta is induced during tumor development and upregulated during tumor progression in endothelial cells in human gliomas. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* **1992**; 67(4):529-534.

87. **Kanzaki R, Ose N, Kawamura T, et al.** Stromal PDGFR- β expression is associated with postoperative survival of non-small cell lung cancer patients receiving preoperative chemo-or chemoradiotherapy followed by surgery. *World Journal of Surgery*. **2018**; 42:2879-2886.
88. **Roder C, Peters V, Kasuya H, et al.** Polymorphisms in TGFB1 and PDGFRB are associated with Moyamoya disease in European patients. *Acta neurochirurgica*. **2010**; 152:2153-2160.
89. **Madsen CV, Dahl Steffensen K, Waldstrøm M, Jakobsen A.** Immunohistochemical expression of platelet-derived growth factor receptors in ovarian cancer patients with long-term follow-up. *Pathology Research International*. **2012**; 2012(1):851432.
90. **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**; 51:4253-4270.
91. **Garrigós C, Espinosa M, Salinas A, et al.** Single nucleotide polymorphisms as prognostic and predictive biomarkers in renal cell carcinoma. *Oncotarget*. **2017**; 8(63):106551.
92. **Szyluk K, Jarosz A, Balcerzyk-Matić A, et al.** Polymorphic Variants of the PDGFRB Gene Influence Efficacy of PRP Therapy in Treating Tennis Elbow: A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. **2022**; 11(21):6362.
93. **Zai G, Zai C, Tiwari A, et al.** Weak association of the platelet-derived growth factor beta (PDGFB) and PDGF receptor beta (PDGFRB) genes with schizophrenia and schizoaffective disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. **2011**; 12(2):127-133.
94. **Funa K, Sasahara M.** The roles of PDGF in development and during neurogenesis in the normal and diseased nervous system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. **2014**; 9:168-181.
95. **Vasefi M, Beazely MA.** Neuroprotective effects of direct activation and transactivation of PDGF β receptors. *Vessel Plus*. **2020**; 4.
96. **Zhou X, Wu Q, Lu Y, et al.** Crosstalk between soluble PDGF-BB and PDGFR β promotes astrocytic activation and synaptic recovery in the hippocampus after subarachnoid hemorrhage. *The FASEB Journal*. **2019**; 33(8):9588-9601.
97. **Byrgazov K, Kastner R, Dworzak M, et al.** A novel fusion gene NDEL1-Pdgfrb in a patient with JMML with a new variant of TKI-resistant mutation in the kinase domain of PDGFR β . *Blood*. **2014**; 124(21):613.

98. **Li D, Huang LT, Zhang CP, Li Q, Wang JH.** Insights into the role of platelet-derived growth factors: implications for Parkinson's disease pathogenesis and treatment. *Frontiers in Aging Neuroscience*. **2022**; 14:890509.
99. **Hirvikoski T, Lajic S, Jokinen J, et al.** Using the five to fifteen-collateral informant questionnaire for retrospective assessment of childhood symptoms in adults with and without autism or ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*. **2021**; 30:1367-1381.
100. **Miners JS, Schulz I, Love S.** Differing associations between A β accumulation, hypoperfusion, blood-brain barrier dysfunction and loss of PDGFRB pericyte marker in the precuneus and parietal white matter in Alzheimer's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. **2018**; 38(1):103-115.
101. **Uemura MT, Ihara M, Maki T, et al.** Pericyte-derived bone morphogenetic protein 4 underlies white matter damage after chronic hypoperfusion. *Brain pathology*. **2018**; 28(4):521-535.
102. **van't Hof M, Tisseur C, van Berckeleer-Onnes I, et al.** Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism*. **2021**; 25(4):862-873.
103. **Lockwood Estrin G, Milner V, Spain D, Happé F, Colvert E.** Barriers to autism spectrum disorder diagnosis for young women and girls: A systematic review. *Review journal of autism and developmental disorders*. **2021**; 8(4):454-470.
104. **Kamp-Becker I.** Autism spectrum disorder in ICD-11-a critical reflection of its possible impact on clinical practice and research. *Molecular Psychiatry*. **2024**; 1-6.
105. **Doernberg E, Hollander E.** Neurodevelopmental disorders (asd and adhd): Dsm-5, icd-10, and icd-11. *CNS spectrums*. **2016**; 21(4):295-299.
106. **Wu CC, Chiang CH, Chu CL, Iao LS, Hou YM.** T-STAT for detecting autism spectrum disorder in toddlers aged 18-24 months. *Autism*. **2021**; 25(4):911-920.
107. **Wieckowski AT, Hamner T, Nanovic S, et al.** Early and repeated screening detects autism spectrum disorder. *The Journal of pediatrics*. **2021**; 234:227-235.
108. **Nazeer A, Ghaziuddin M.** Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatric Clinics*. **2012**; 59(1):19-25.
109. **Van Santen JP, Sproat RW, Hill AP.** Quantifying repetitive speech in autism spectrum disorders and language impairment. *Autism Research*. **2013**; 6(5):372-383.

110. Ferreira JP, Ghiarone T, Cabral Junior CR, et al. Effects of physical exercise on the stereotyped behavior of children with autism spectrum disorders. *Medicina*. 2019; 55(10):685.
111. Mihandoust S, Omid S, Shahonvand S, Shahraki F. Intelligence Quotient (IQ) Level in Patients with Autism Spectrum Disorder-A Narrative Study, 2022.
112. Canals J, Morales-Hidalgo P, Voltas N, Hernández-Martínez C. Prevalence of comorbidity of autism and ADHD and associated characteristics in school population: EPINED study. *Autism Research*. 2024; 17(6):1276-1286.
113. Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013; 7(12):1595-1616.
114. Matson JL, Nebel-Schwalm MS. Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in developmental disabilities*. 2007; 28(4):341-352.
115. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: a systematic literature review. *Focus*. 2024; 22(2):212-228.
116. 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):559-572.
117. Magnuson KM, Constantino JN. Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2011; 32(4):332-340.
118. Cortese S, Bellato A, Gabellone A, et al. Latest clinical frontiers related to autism diagnostic strategies. *Cell Reports Medicine*. 2025.
119. Setien-Ramos I, Lugo-Marín J, Gisbert-Gustemps L, et al. Eye-tracking studies in adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2023; 53(6):2430-2443.
120. Coelho-Medeiros ME, Bronstein J, Aedo K, et al. M-CHAT-R/F Validation as a screening tool for early detection in children with autism spectrum disorder. *Revista chilena de pediatría*. 2019; 90(5):492-499.

121. Lebersfeld JB, Swanson M, Clesi CD, O'Kelley SE. Systematic review and meta-analysis of the clinical utility of the ADOS-2 and the ADI-R in diagnosing autism spectrum disorders in children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. **2021**; 1-14.
122. Clyde A, Bismar D, Agnew G, Kuper LE. Autism spectrum disorder and anxiety among Transgender Youth: Use of the Social Communication Questionnaire (SCQ). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. **2024**; 54(2):615-627.
123. Samadi SA, Biçak CA, Noori H, Abdalla B, Abdullah A, Ahmed L. Autism spectrum disorder diagnostic criteria changes and impacts on the diagnostic scales-utility of the 2nd and 3rd versions of the Gilliam Autism Rating Scale (GARS). *Brain sciences*. **2022**; 12(5):537.
124. Pop-Jordanova N, Zorcec T. Does the M-Chat-R Give Important Information for the Diagnosis of the Autism Spectrum Disorder? *prilozi*. **2021**; 42(1):67-75.
125. Rinaldi C, Attanasio M, Valenti M, Mazza M, Keller R. Autism spectrum disorder and personality disorders: Comorbidity and differential diagnosis. *World Journal of Psychiatry*. **2021**; 11(12):1366.
126. Ahmad S, Mahmood Z. Differential diagnosis of Autism and Mental Retardation: issues and possible solutions. *FWU Journal of Social Sciences*. **2011**; 5(1):17.
127. Perrigo JL, Berkovits LD, Cederbaum JA, Williams ME, Hurlburt MS. Child abuse and neglect re-report rates for young children with developmental delays. *Child Abuse & Neglect*. **2018**; 83:1-9.
128. Frigaux A, Lighezzolo-Alnot J, Maleval JC, Evrard R. Differential diagnosis on the autism spectrum: Theorizing an "Ordinary Autism". *L'Évolution Psychiatrique*. **2021**; 86(1):1-24.
129. Mantovani JF. Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? *Developmental Medicine and Child Neurology*. **2000**; 42(5):349-353.
130. Tascini G, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. Sleep disorders in Rett syndrome and Rett-related disorders: a narrative review. *Frontiers in Neurology*. **2022**; 13:817195.
131. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *International review of psychiatry*. **2018**; 30(1):78-95.
132. Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. Cochrane review: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. **2011**; 6(4):1044-1078.

133. **Wichers RH, van der Wouw LC, Brouwer ME, Lok A, Bockting CL.** Psychotherapy for co-occurring symptoms of depression, anxiety and obsessive-compulsive disorder in children and adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. **2023**; 53(1):17-33.
134. **Persico AM, Asta L, Chehbani F, et al.** The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review part II: The future. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **2024**; 111176.
135. **Brentani H, Paula CSd, Bordini D, et al.** Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Brazilian Journal of Psychiatry*. **2013**; 35:62-72.
136. **Lake JK, Tablon Modica P, Chan V, Weiss JA.** Considering efficacy and effectiveness trials of cognitive behavioral therapy among youth with autism: A systematic review. *Autism*. **2020**; 24(7):1590-1606.
137. **Anwar A, Sutadi R, Miranda C.** Development of discrete trial training (DTT) procedure in smart applied behavior analysis (Smart ABA) for autism. *Journal of Psychology and Behavior Studies*. **2022**; 2(1):63-77.
138. **Frost KM, Brian J, Gengoux GW, et al.** Identifying and measuring the common elements of naturalistic developmental behavioral interventions for autism spectrum disorder: Development of the NDBI-Fi. *Autism*. **2020**; 24(8):2285-2297.
139. **Fuller EA, Oliver K, Vejnoska SF, Rogers SJ.** The effects of the Early Start Denver Model for children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Brain sciences*. **2020**; 10(6):368.
140. **Greenspan SI, Wieder S.** The developmental individual-difference, relationship-based (DIR/Floortime) model approach to autism spectrum disorders. **2007**.
141. **Lerna A, Esposito D, Conson M, Russo L, Massagli A.** Social–communicative effects of the Picture Exchange Communication System (PECS) in autism spectrum disorders. *International journal of language & communication disorders*. **2012**; 47(5):609-617.
142. **Osman HA, Haridi M, Gonzalez NA, et al.** A systematic review of the efficacy of early initiation of speech therapy and its positive impact on autism spectrum disorder. *Cureus*. **2023**; 15(3).
143. **Matson JL, Matson ML, Rivet TT.** Social-skills treatments for children with autism spectrum disorders: An overview. *Behavior modification*. **2007**; 31(5):682-707.

- 144. Nelson A.** *Foundation Role Plays for Autism: Role Plays for Working with Individuals with Autism Spectrum Disorders, Parents, Peers, Teachers and Other Professionals.* Jessica Kingsley Publishers; **2010.**
- 145. Olive ML, Lang RB, Davis TN.** An analysis of the effects of functional communication and a voice output communication aid for a child with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders.* **2008;** 2(2):223-236.
- 146. Lang R, O'Reilly M, Healy O, et al.** Sensory integration therapy for autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders.* **2012;** 6(3):1004-1018.
- 147. Selkirk CG, McCarthy Veach P, Lian F, Schimmenti L, LeRoy BS.** Parents' perceptions of autism spectrum disorder etiology and recurrence risk and effects of their perceptions on family planning: Recommendations for genetic counselors. *Journal of genetic counseling.* **2009;** 18:507-519.
- 148. Surén P, Roth C, Bresnahan M, et al.** Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *Jama.* **2013;** 309(6):570-577.
- 149. Denucci BL, de Lima LS, Mota IFL, et al.** Current knowledge, challenges, new perspectives of the study, and treatments of Autism Spectrum Disorder. *Reproductive Toxicology.* **2021;** 106:82-93.
- 150. Cao HL, Esteban PG, Bartlett M, et al.** Robot-enhanced therapy: Development and validation of supervised autonomous robotic system for autism spectrum disorders therapy. *IEEE robotics & automation magazine.* **2019;** 26(2):49-58.
- 151. De Luca R, Leonardi S, Portaro S, et al.** Innovative use of virtual reality in autism spectrum disorder: A case-study. *Applied Neuropsychology: Child.* **2021;** 10(1):90-100.
- 152. Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, Restrepo B.** An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics.* **2023;** 19(1):248-262.
- 153. Irmak TY, Sütçü ST, Aydın A, Sorias O.** Otizm Davranış Kontrol Listesinin (Abc) Geçerlik Ve Güvenirliğinin İncelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* **2007;** 14(1):13-23.
- 154. Temel Z, Ersoy Ö, Avcı N, Turla A.** Gazi erken çocukluk gelişimi değerlendirme aracı "GEÇDA". **2016.**

155. **Carpita B, Nardi B, Bonelli C, et al.** Platelet Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Adults with Autism Spectrum Disorder: Is There a Specific Association with Autism Spectrum Psychopathology? *Biomedicines*. **2024**; 12(7):1529.
156. **Sealey L, Hughes B, Sriskanda A, et al.** Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environment international*. **2016**; 88:288-298.
157. **Mahdavi M, Kheirollahi M, Riahi R, Khorvash F, Khorrami M, Mirsafae M.** Meta-analysis of the association between GABA receptor polymorphisms and autism spectrum disorder (ASD). *Journal of Molecular Neuroscience*. **2018**; 65:1-9.
158. **Chen CC, Lin CH, Lin MC.** Maternal autoimmune disease and risk of offspring autism spectrum disorder-a nationwide population-based cohort study. *Frontiers in Psychiatry*. **2023**; 14:1254453.
159. **Wang BM, Mills Z, Jones HF, Montgomery JM, Lee KY.** Presymptomatic Biological, Structural, and Functional Diagnostic Biomarkers of Autism Spectrum Disorder. *Journal of Neurochemistry*. **2025**; 169(5):70088.
160. **Moore I, Morgan G, Welham A, Russell G.** The intersection of autism and gender in the negotiation of identity: A systematic review and metasynthesis. *Feminism & Psychology*. **2022**; 32(4):421-442.
161. **Kallitsounaki A, Williams DM.** Autism spectrum disorder and gender dysphoria/incongruence. A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. **2023**; 53(8):3103-3117.
162. **McQuaid GA, Lee NR, Wallace GL.** Camouflaging in autism spectrum disorder: Examining the roles of sex, gender identity, and diagnostic timing. *Autism*. **2022**; 26(2):552-559.
163. **Boon S.** A brief overview of Simon Baron-Cohen's autism research. **2022**.
164. **Jacquemont S, Berry-Kravis E, Hagerman R, et al.** The challenges of clinical trials in fragile X syndrome. *Psychopharmacology*. **2014**; 231:1237-1250.
165. **Robinson EB, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Happé F, Ronald A.** Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **2013**; 110(13):5258-5262.
166. **Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, et al.** Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. **2012**; 130(2):69-76.

167. Cummings JR, Lynch FL, Rust KC, et al. Health services utilization among children with and without autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. **2016**; 46:910-920.
168. Durkin MS, Maenner MJ, Baio J, et al. Autism spectrum disorder among US children (2002–2010): Socioeconomic, racial, and ethnic disparities. *American journal of public health*. **2017**; 107(11):1818-1826.
169. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *International journal of epidemiology*. **2009**; 38(5):1224-1234.
170. Matheis M, Matson JL, Burns CO, et al. Factors related to parental age of first concern in toddlers with autism spectrum disorder. *Developmental neuropsychology*. **2017**; 20(4):228-235.
171. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. **2012**; 51(5):477-486.
172. Lyall K, Song L, Botteron K, et al. The association between parental age and autism-related outcomes in children at high familial risk for autism. *Autism research*. **2020**; 13(6):998-1010.
173. Lee IC, Wang YH, Chiou JY, Wei JCC. Perinatal factors in newborn are insidious risk factors for childhood autism spectrum disorders: a population-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. **2022**; 1-9.
174. Guo BQ, Li HB, Zhai DS, Yang LQ. Prevalence of autism spectrum disorder diagnosis by birth weight, gestational age, and size for gestational age: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *European child & adolescent psychiatry*. **2024**; 33(7):2035-2049.
175. Schjølberg S, Shic F, Volkmar FR, et al. What are we optimizing for in autism screening? Examination of algorithmic changes in the M-CHAT. *Autism Research*. **2022**; 15(2):296-304.
176. Sturmer R, Howard B, Bergmann P, et al. Autism screening at 18 months of age: a comparison of the Q-CHAT-10 and M-CHAT screeners. *Molecular Autism*. **2022**; 13:1-11.
177. Kılıç K, Yıldız FÜ. The effect of the portage-supported mother education program on the self-care development of the child with autism. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*. **2023**; 24(4):485-507.

178. Fu JM, Satterstrom FK, Peng M, et al. Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature genetics*. **2022**; 54(9):1320-1331.
179. Paulsen B, Velasco S, Kedaigle AJ, et al. Autism genes converge on asynchronous development of shared neuron classes. *Nature*. **2022**; 602(7896):268-273.
180. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiological reviews*. **1999**.
181. Van Ark B, Chen V, Colijn B, Jaeger K, Overmeer W, Timmer M. Recent changes in Europe's competitive landscape and medium-term perspectives: How the sources of demand and supply are shaping up. **2013**.
182. Ye B, Wu ZH, Tsui TY, et al. lncRNA KCNQ1OT1 suppresses the inflammation and proliferation of vascular smooth muscle cells through IkBa in intimal hyperplasia. *Molecular therapy Nucleic acids*. **2020**; 20:62-72.
183. Egawa-Tsuzuki T, Ohno M, Tanaka N, et al. The PDGF B-chain is involved in the ontogenic susceptibility of the developing rat brain to NMDA toxicity. *Experimental neurology*. **2004**; 186(1):89-98.
184. Ishii KJ, Coban C, Kato H, et al. A Toll-like receptor-independent antiviral response induced by double-stranded B-form DNA. *Nature immunology*. **2006**; 7(1):40-48.
185. Tseng HC, Dichter MA. Platelet-derived growth factor-BB pretreatment attenuates excitotoxic death in cultured hippocampal neurons. *Neurobiology of disease*. **2005**; 19(1):77-83.
186. Erlandsson A, Enarsson M, Forsberg-Nilsson K. Immature neurons from CNS stem cells proliferate in response to platelet-derived growth factor. *Journal of Neuroscience*. **2001**; 21(10):3483-3491.
187. Williams BP, Park JK, Alberta JA, et al. A PDGF-regulated immediate early gene response initiates neuronal differentiation in ventricular zone progenitor cells. *Neuron*. **1997**; 18(4):553-562.
188. Cheng B, Mattson MP. PDGFs protect hippocampal neurons against energy deprivation and oxidative injury: evidence for induction of antioxidant pathways. *Journal of Neuroscience*. **1995**; 15(11):7095-7104.
189. Lee C, Zhang F, Tang Z, Liu Y, Li X. PDGF-C: a new performer in the neurovascular interplay. *Trends in molecular medicine*. **2013**; 19(8):474-486.

190. Oumesmar BN, Vignais L, Baron-Van Evercooren A. Developmental expression of platelet-derived growth factor α -receptor in neurons and glial cells of the mouse CNS. *Journal of Neuroscience*. **1997**; 17(1):125-139.
191. Krupinski J, Issa R, Bujny T, et al. A putative role for platelet-derived growth factor in angiogenesis and neuroprotection after ischemic stroke in humans. *Stroke*. **1997**; 28(3):564-573.
192. Sakata M, Yanamoto H, Hashimoto N, et al. Induction of infarct tolerance by platelet-derived growth factor against temporary focal ischemia. *Brain research*. **1998**; 784(1):250-255.
193. Vasefi MS, Kruk JS, Heikkila JJ, Beazely MA. 5-Hydroxytryptamine type 7 receptor neuroprotection against NMDA-induced excitotoxicity is PDGF β receptor dependent. *Journal of Neurochemistry*. **2013**; 125(1):26-36.
194. Vasefi MS, Kruk JS, Liu H, Heikkila JJ, Beazely MA. Activation of 5-HT7 receptors increases neuronal platelet-derived growth factor β receptor expression. *Neuroscience Letters*. **2012**; 511(2):65-69.
195. Cabezas R, Avila-Rodriguez M, E Vega-Vela N, et al. Growth factors and astrocytes metabolism: possible roles for platelet derived growth factor. *Medicinal Chemistry*. **2016**; 12(3):204-210.
196. Nikolakopoulou AM, Zhao Z, Montagne A, Zlokovic BV. Regional early and progressive loss of brain pericytes but not vascular smooth muscle cells in adult mice with disrupted platelet-derived growth factor receptor- β signaling. *PLoS One*. **2017**; 12(4):176225.
197. Renner O, Tsimpas A, Kostin S, et al. Time- and cell type-specific induction of platelet-derived growth factor receptor- β during cerebral ischemia. *Molecular brain research*. **2003**; 113(1):44-51.
198. Arimura K, Ago T, Kamouchi M, et al. PDGF receptor β signaling in pericytes following ischemic brain injury. *Current neurovascular research*. **2012**; 9(1):1-9.
199. Zhang L, Ma J, Shen T, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) induces pulmonary vascular remodeling through 15-LO/15-HETE pathway under hypoxic condition. *Cellular signalling*. **2012**; 24(10):1931-1939.
200. Sasahara M, Sato H, Iihara K, et al. Expression of platelet-derived growth factor B-chain in the mature rat brain and pituitary gland. *Molecular brain research*. **1995**; 32(1):63-74.

- 201. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez T, Gonzalez-Castaneda RE, Gonzalez-Perez O.** Alterations of growth factors in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in psychiatry*. **2017**; 8:126.
- 202. Fatemi SH, Realmuto GM, Khan L, Thuras P.** Fluoxetine in treatment of adolescent patients with autism: a longitudinal open trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. **1998**; 28:303-307.
- 203. Schoenecker B, Heller K.** The involvement of dopamine (DA) and serotonin (5-HT) in stress-induced stereotypies in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Applied Animal Behaviour Science*. **2001**; 73(4):311-319.
- 204. Lee SH, Reed-Newman T, Anant S, Ramasamy TS.** Regulatory role of quiescence in the biological function of cancer stem cells. *Stem Cell Reviews and Reports*. **2020**; 16:1185-1207.
- 205. Sokhadze EM, Casanova MF, El-Baz AS, Farag HE, Li X, Wang Y.** TMS-based neuromodulation of evoked and induced gamma oscillations and event-related potentials in children with autism. *NeuroRegulation*. **2016**; 3(3):101-101.