



T.C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA
SERUM 25-OH VİT D DÜZEYLERİ İLE HASTALIĞIN ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Hasan DURAK

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Yüksel

Diyarbakır

2019



T.C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA
SERUM 25-OH VİT D DÜZEYLERİ İLE HASTALIĞIN ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Hasan DURAK

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Yüksel

Diyarbakır

2019

TEŞEKKÜR

Tez ve asistanlık eğitimim sürecinde desteğini her zaman yanımda hissettiğim tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Yüksel hocama, Tezimin başlangıcından sonuna kadarki tüm süreçte büyük desteğini gördüğüm değerli dostum Dr.Esra Sizer'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, ilkokuldan itibaren yetişmemde katkıları olan öğretmenlerime, beni yetiştiren ve hayatımın her anında bana destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Hasan Durak

DİYARBAKIR 2019

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda 2-12 yaş aralığındaki Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) tanılı çocuklarda Vitamin D düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırılarak Vitamin D düzeyi ile OSB belirti şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Tüm katılımcılar DSM-5 ölçütlerine göre bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve OSB tanısı konan olgular araştırma grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. OSB grubuna ek olarak Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC) ve Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS) uygulanmıştır. OSB ve kontrol grubundaki tüm çocuklarda Vitamin D düzeyi çalışılmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi ve Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır.

SONUÇ: OSB grubunda %54, kontrol grubunda %34 oranında Vitamin D eksikliği saptanmıştır, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. OSB grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Vitamin D düzeyi anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. OSB grubunda ABC ve CARS toplam puan ortalamaları ile Vitamin D düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

TARTIŞMA: Araştırmamızda 2-12 yaş arasında OSB grubunda Vitamin D düzeyinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyede olduğu sonucuna ulaşılmıştır. OSB grubunda ABC ve CARS toplam puan ortalamaları ile Vit D düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda Vitamin D düzeyi ve Vitamin D düzeyi ile OSB şiddetine ilişkin bulgularımız 2-12 yaş aralığında OSB grubunda Vitamin D düzeyinin bakılmasının anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Otizm Spektrum Bozuklukları, Vitamin D

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it is aimed to define serum level of Vitamin D in 2-12 years children with Autism Spectrum Disorders (ASD) and to compare them with those of normal controls and to explore the association between these serum values and ASD symptom severity

METHOD: All participants were assessed by a child and adolescent psychiatrist specialist according to DSM-5 criteria and the cases diagnosed as ASD were included in the study as a research group. All of the participants were interviewed and sociodemographic form were administered. Autism Behavior Checklist (ABC) and Childhood Autism Rating Scale (CARS) were administered to ASD group. Vitamin D levels were studied from all children in ASD and control groups. Pearson chi-square test and Spearman Correlation Test were used to evaluate the data.

RESULTS: In 54 % of the children with ASD and 34 % of the normal children, Vitamin D deficiency was detected, the difference was statistically significant between the groups. Vitamin D levels were significantly lower in the ASD group compared to the control group. There was a negative correlation between total score averages of ABC and CARS and vitamin D levels in ASD group.

DISCUSSION: In our study, it was concluded that vitamin D levels were lower in the ASD group compared to the control group between the ages of 2-12. There was a negative correlation between total score averages of ABC and CARS and vitamin D levels in ASD group. In our study, our findings related to vitamin D level and vitamin D level and ASD severity suggest that vitamin D levels may be significant in ASD group between the ages of 2-12.

Keywords: Autism Spectrum Disorders, Vitamin D

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: OSB ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı	44
Tablo 2: OSB ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması Dağılımı	44
Tablo 3: OSB ve Kontrol Grubunun Doğdukları Mevsimlere Göre Dağılımı.....	45
Tablo 4: OSB ve Kontrol Grubunun Aile Yapısına Göre Dağılımı	45
Tablo 5: OSB ve Kontrol Grubunda Anne ve Baba Yaş Dağılımı	46
Tablo 6: OSB ve Kontrol Grubunda Baba Eğitim Durumu Dağılımı	47
Tablo 7: OSB ve Kontrol Grubunda Anne Eğitim Durumu Dağılımı	47
Tablo 8: OSB ve Kontrol Grubunda Anne ve Baba Akrabalık İlişkisi Dağılımı	48
Tablo 9: OSB ve Kontrol Grubunda Ailede Psikiyatrik Hastalık Dağılımı	48
Tablo 10: OSB ve Kontrol Grubunda Annede Tıbbi Hastalık Dağılımı	48
Tablo 11: OSB ve Kontrol Grubunda Babada Tıbbi Hastalık Dağılımı	49
Tablo 12: OSB ve Kontrol Grubunda Doğum Komplikasyonu	50
Tablo 13: OSB ve Kontrol Grubunda Doğum Şekli Dağılımı	50
Tablo 14: OSB ve Kontrol Grubunda Doğum Zamanına Göre Dağılım	51
Tablo 15: OSB ve Kontrol Grubunda Anne Sütü Alma Süresi (ay)	51
Tablo 16: OSB ve Kontrol Grubunda Annenin Vitamin Desteği Alma Dağılımı	52
Tablo 17: OSB ve Kontrol Grubunda Güneş Işığından Yararlanma Süresi.....	52
Tablo 18: OSB ve Kontrol Grubunda Vitamin D Düzeyi Dağılımı.....	53
Tablo 19: OSB ve Kontrol Grubunda D vitamini Eksikliği Olanların Dağılımı..	53
Tablo 20: CARS ve ABC Puan Dağılımı	54
Tablo 21: OSB Grubunun Hastalık Şiddetine Göre Dağılımı	54
Tablo 22: Otizm Şiddetiyle Vitamin D Düzeyi Arasındaki ilişki	55
Tablo 23: ABC ve CARS Puanları ile Vitamin D Düzeyi Arasındaki İlişki	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:OSB grubunda hastalık şiddetine göre dağılım	54
--	----

İÇİNDEKİLER

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA SERUM 25-OH VİT D DÜZEYLERİ İLE HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	I
TEŞEKKÜR	1
ÖZET	2
TABLolar DİZİNİ	4
ŞEKİLLER DİZİNİ	5
İÇİNDEKİLER	6
KISALTMALAR	9
1 GİRİŞ VE AMAÇ	12
2 GENEL BİLGİLER	13
2.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARINA AİT GENEL BİLGİLER	13
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	13
2.1.2 DSM-5 OSB Tanı Ölçütleri	15
2.1.3 Epidemiyoloji	16
2.1.4 Etyoloji	17
2.1.5 Otizmi Açıklayan Kuramlar	18
2.1.6 Nöropatoloji-Nöroanatomi	19
2.1.7 Nörokimyasal Değişiklikler	21
2.1.8 Nörofizyolojik Değişiklikler	22

2.1.9	Otizm Spektrum Bozukluğu- Klinik Bulgular	22
2.1.10	Otizm Spektrum Bozukluğu- Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar	25
2.1.11	Otizm Spektrum Bozukluğu- Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar	26
2.1.12	Otizm Spektrum Bozukluğu- Ayırıcı Tanı	28
2.1.13	Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)- Farmakolojik Tedaviler	30
2.1.14	Otizm Spektrum Bozukluğu- Nonfarmakolojik Tedaviler	34
2.2	D Vitamini	36
2.2.1	D Vitamini Sentezi	36
2.2.2	D Vitamini ve Beyin homeostasisi, Nörogelişim	37
2.2.3	D vitamini ve Otizm Spektrum Bozukluğu	38
3	GEREÇ YÖNTEM	40
3.1	Çalışma Grubunun Seçimi	40
3.2	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	40
3.3	Veri Toplama Araçları	41
3.3.1	Kullanılan Ölçekler Ve Uygulanan Testler	41
3.4	Serum 25-Hidroksi Vitamin D ölçümü	43
3.5	İşlem	43
3.6	VERİ ANALİZİ-İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	43
4	BULGULAR	43
5	TARTIŞMA	56
6	SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7.	KAYNAKLAR	69
8.	EKLER	89

EK-1

89

EK-2

89

KISALTMALAR

OSB : Otizm Spektrum Bozukluğu

DSM : Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabı

DSM-II : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-II

DSM-III : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-III

DSM-III-R : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-III- Düzenlenmiş

DSM-IV : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-IV

DSM-IV-TR : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-IV- Düzenlenmiş

DSM-5 : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-5

ICD-10 : Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10

YGB : Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

BTA-YGB : Başka Türölü Adlandırılmayan-Yaygın Gelişimsel Bozukluk

AS : Asperger Sendromu

OB : Otistik Bozukluk

YİOB : Yüksek İşlevli Otistik Bozukluk

ÇDB : Çocukluk Dezintegratif Bozukluğu

RS : Rett Sendromu

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

FXS: Frajil X Sendromu

DS: Down Sendromu

SSGİ : Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

TNF-a: Tümör Nekroz Faktörü-a

GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimüle Edici Faktör

IL-6: İnterlökin-6

INF-gama: İnterferon-gama

IL-8: İnterlökin-8

GABA: γ -amino butirik asit

NMDA: N-metil-D-aspartat

EEG : Elektroensefalografi

LKS : Landau Kleffner Sendromu

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

MDB: Major Depresif Bozukluk

AB: Anksiyete Bozuklukları

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

SF: Sosyal Fobi

BB: Bipolar Bozukluk

BB-I: Bipolar Bozukluk I

IQ : Zekâ Bölümü Puanı

TS: Tourette Sendromu

TB: Tik Bozuklukları

ÇÇBS: Çocukluk Çağı Başlangıçlı Şizofreni

MR: Mental Retardasyon

DB: Dil Bozuklukları

SM: Selektif Mutizm

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

SDT: Sosyal Davranışçı Terapi

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); sosyal iletişimde kısıtlılık, dil ve konuşmada zorluk ve tekrarlayıcı davranışlar görülen bir nörogelişimsel bozukluktur [1]. OSB'nin görülme sıklığı giderek artış göstermektedir, geçmiş yıllara ait görülme sıklığı araştırmalarında 10/10,000'den daha az oranlar bildirilirken yakın dönemde ABD'de yapılan çalışmada yaklaşık olarak 1/68 oranında görüldüğü öngörülmektedir [2, 3] OSB'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir, olguların %10'unda tanımlanmış bir neden bulunurken; % 90'ında belirli bir neden bulunamamaktadır [4].

D vitamini beyin de dahil olmak üzere vücuttaki birçok doku üzerinde önemli etkileri olan güçlü bir nörosteroid hormondur [5-7]. Literatürdeki çalışmaların bir bölümünde OSB tanılı çocuklarda Vitamin D düzeyi düşük bulunurken [8-11] bazı çalışmalarda ise maternal Vitamin D eksikliği ile OSB görülme sıklığı arasında ilişki bulunmuştur [12].

Çalışmamızın amacı OSB tanılı çocuklarda serum 25-OH Vit D düzeyleri ile OSB şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARINA AİT GENEL BİLGİLER

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Otizm terimi Yunanca kendi anlamına gelen ‘Autos’ kelimesinden oluşturulmuştur. Bu terim ilk olarak İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler tarafından 1908 yılında şizofrenili hastalarda şizofreninin bir semptomu olarak kendine dönük olma ve dış dünyayla ilişkilerde kısıtlanma anlamında kullanılmıştır. Otizmin bilimsel olarak psikopatolojik bir sendrom olarak belirtilmesi ilk olarak Amerikalı psikiyatrist Leo Kanner’ın Nervous Child’de duygusal temasın otistik bozuklukları başlığıyla yayınlanan çalışmasıyla olmuştur. Leo Kanner çalışmasında yalnız kalmayı seven ve kendi başına zaman geçiren, çevreden yalıtılmaya meyilli olma şeklinde özellikler içeren 11 çocuğu açıklamıştır. Olguların büyük kısmı erkek olup 11 çocuktan 3’ü kızdı. Çocukların hepsinde insanlarla duygusal olarak kontakt kurma yeteneği normalden azdı. Bir kısmında tekrarlayıcı konuşma bulunurken, diğer kısmında kendine özgü onlar yerine sen, diğerleri yerine ben gibi zamir kullanımları görülmüştür. Olguların büyük kısmında çevredeki değişimlere karşı takıntılı bir korku bulunmaktayken, diğer kısmında gelişimin bütününde gecikmeyle uyumlu özel yetenekler saptanmıştır, gözlemlenen davranışlar ve özellikler tipik olmasına rağmen o zamana kadar henüz bilinmiyordu. Leo Kanner bu sendromu erken infantil otizm olarak tanımladı. Otizmin ilk olarak tanımlanmasını izleyen 30 yılın üzerindeki zaman sürecinde Leo Kanner ve Leon Eisenberg otistik belirtileri bulunduğu 100’den fazla olguyu izledi ve bunları iletişim problemleri ve afazili olgularla karşılaştırdı. Bu çalışmaya dayanarak Leo Kanner ve Leon Eisenberg 1956 yılında Otistik Bozukluk(OB) tanısı için 2 temel kriter belirledi [13, 14]:

A) Bir durum ve kişiyle ilişki kurmada yetersizlik

B) Konuşmayı öğrenmede ve konuşmanın anlamını aktarmada yetersizlik

Leo Kanner ile aynı zamanlarda Hans Asperger (1944) Leo Kanner'dan bağımsız bir şekilde otistik çocukları dil gelişiminde gecikme ve sosyal olarak yalıtılmış özelliklere sahip çocuklar olarak tanımladı, Asperger bu durumu otistik psikopati olarak adlandırdı [15].

2. Dünya Savaşı esnasında Almanca olarak yazılmış olan Asperger'in bu çalışması Uluslararası Tıp Birliği tarafından bilinmiyordu, 1981 yılında Lorna Wing tarafından Asperger Sendromu (AS) ismiyle bir çalışma yayınlandı, bu çalışmada Hans Asperger'in katkıları kabul edildi ve AS olarak adlandırılan bir klinik tanı önerildi [16-19].

DSM-I (1952) ve DSM-II (1968) 'de otizm kategorisi yoktu ve bu durum çocukluk çağı şizofrenisi veya çocukluk çağı şizofrenik reaksiyonu olarak sınıflandırılmıştı [20].

İlk olarak 1980 yılında yayınlanan DSM-III'de infantil otizm adı altında yeni bir bozukluk grubu içinde yer aldı. DSM-III sınıflandırılmasında tanı için ikisi sosyal ve dil alanındaki yetersizlik, biri başlangıç yaşı ve biri de psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulgunun olmaması olmak üzere altı kriterin olması gerektiği belirtilmiş ve tanı için belirtilerin 30 aydan önce başlamasının gerektiği vurgulanmıştır [21].

Fred Volkmar ve arkadaşları, DSM-IV-TR için çok alanlı geniş bir saha denemesi yaptı ve bu yaklaşık 1000 vakanın derecelendirmesini içeriyordu. Geniş saha denemesinde, DSM ve ICD-10 tanı sistemlerinin otizm tanımları arasında artan bir benzerlik saptandı ve yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri, DSM-III'deki yanlış pozitif oranlarının azaltılmasını sağladı [20].

DSM-IV-TR ve ICD-10 sınıflandırma sistemlerinde OB, AS, Rett Sendromu (RS), Çocukluk Dezintegratif Bozukluğu (ÇDB) ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (BTA-YGB) YGB tanı kategorisi içinde yer almaktadır.

2013 Mayıs ayında yayınlanan DSM-5’de bozukluğun adı Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olarak revize edildi, RS bu tanı kategorisi grubundan çıkarıldı.

DSM-5’te OSB’nin sınıflandırma sisteminin değiştirilmesine ek olarak bozukluğun tanımlanmasında da değişiklikler olmuştur. DSM-IV-TR ‘de sosyal etkileşim, iletişim ve kısıtlı tekrarlayıcı davranış, ilgi ve etkinlik alanları olarak 3 boyutta incelenen temel belirtiler, sosyal–iletişimsel yetersizlikler ve tekrarlayıcı davranışlar olmak üzere 2 boyuta indirilmiş; sosyal ve iletişim alanındaki belirtiler tek boyut olarak birleştirilmiştir. İkinci alan olan tekrarlayıcı davranışlar alanında DSM-IV-TR’de ihmal edilen duyusal bozukluklar da yer almıştır.

2.1.2 DSM-5 OSB Tanı Ölçütleri

DSM-5 OSB tanı ölçütleri [20];

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

1) Toplumsal ve duygusal karşılık vermedeki yetersizlik (olağan dışı toplumsal yaklaşımdan diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki eksiklikten sosyal etkileşime cevap vermemeye kadar olan yetersizlikler).

2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örneğin; zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik).

3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (farklı toplumsal ortamlara uygun davranmama, hayali oyun paylaşmama, arkadaş edinememe, arkadaşla ilgi duymama şeklinde davranışlar).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E) Bu bozukluk zihinsel yetersizlik (MR) ve genel gelişimsel gerilik nedeniyle olmamalıdır.

Not: DSM-IV'e göre OB, AS ve BTA-YGB tanısı almış olanlara OSB tanısı konulmalıdır. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir.

- Zihinsel yetersizliğin (MR) eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,
- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,
- Katatoninin eşlik edip etmediğini varsa belirtiniz.

2.1.3 Epidemiyoloji

OSB görülme sıklığı son 20 yılda düzenli olarak artış göstermektedir. 2000 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) OSB'nin 1/150 oranında görüldüğünü tahmin etmiştir. 2006 yılında OSB görülme sıklığı 1/110'a, 2008 yılında ise 1/88 oranına yükseldi. CDC 2012 yılında OSB görülme sıklığı öngörüsünü 1/68 olarak revize etti [22]. 2016 yılında Ulusal Sağlık İstatistikleri son OSB görülme oranını

açıkladı ve yeni bir rekor oran bildirilmiş olup OSB'nin 1/36 oranında bulunabileceğini belirtti [23]. Bu görülme sıklığının tüm ırk, etnik veya sosyoekonomik gruplar arasında aynı olduğu düşünülmeyle beraber cinsiyet farklılıkları mevcuttur. OSB erkeklerde kızlardan 4-5 kat daha fazla görülmektedir [22]. Cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında; çeşitli hastalıklarla birlikte görülen OSB erkeklerde 1,7 kat daha fazla görülürken, etyolojisinde herhangi bir neden bulunmayan OSB olgularında bu oran 23 kata kadar yükselmektedir. OSB erkeklerde daha sık görülmesine karşın kızlarda daha ağır bir seyir gösterir ve MR daha fazla oranda görülür [24]. Çocuk ve yetişkinlerde OSB için tarama ve tanı kriterlerindeki iyileşme, semptomları değerlendirmek için davranışsal ve nöropsikolojik ölçeklerin kullanımı OSB'nin görülme sıklığındaki sürekli artışa katkıda bulunmuş olabilir [25, 26].

2.1.4 Etiyoloji

Tüm psikiyatrik bozukluklara benzer şekilde OSB'nin gelişiminde olası beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyecek şekilde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır [27]. OSB etyolojisinde genetik önemli bir rol oynamaktadır. OSB sıklığıyla ilgili yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizleri arasında ikizlerden birinde OSB varlığında diğer çocukta OSB görülme ihtimali %36-95 olarak bulunmuştur [25, 26]. OSB tanılı çocuğun kardeşlerinde OSB gelişme ihtimali %2-8 arasında olup otizmde etkilenen 3 alandan 2'sinde etkilenme olduğunda bu oran %12-20'ye kadar çıkmaktadır [28]. OSB semptomları genetik veya kromozomal bozukluğu olanlarda daha sık görülmektedir. OSB tanılı çocukların %10'unda Down Sendromu (DS) veya Frajil X Sendromu (FXS) bulunmaktadır [29, 30]. Ebeveyninde özellikle şizofreni veya duygudurum bozukluğu olan çocuklarda OSB görülme sıklığında artış görülmektedir [31]. Ek olarak ileri ebeveyn yaşı diğer bir risk faktörü olup yapılan çalışmalar daha büyük ebeveynlerin çocuklarında OSB sıklığında artış olduğunu göstermiştir [32]. Erkek germ hücrelerindeki ileri yaştan kaynaklı olarak oluşan de novo mutasyonlar bu çocuklarda OSB görülme sıklığındaki artışın nedenleri arasında yer almaktadır [33, 34]. <33. gebelik haftası doğum veya düşük doğum ağırlığı olan çocuklarda OSB riski 2 kat artmış olarak bulunmuştur [35]. Obstetrik komplikasyonlarda OSB görülme sıklığında

artış görülmektedir. OSB ile ilişkili olan obstetrik komplikasyonlar maternal kanama, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve maternal hormon dengesizliğidir [36-40]. Gebelik döneminde enfeksiyon OSB için iyi tanımlanmış çevresel bir risk faktörüdür [41]. Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle 1.ve 2. trimesterde viral ve bakteriyel enfeksiyonlara maruziyet sonucu maternal immün sistemi aktive olan gebeler, enfeksiyonlara maruz kalmamış gebelerle karşılaştırıldığında OSB görülme sıklığında artış bulunmuştur [42, 43]. Maternal immün aktivasyon nöroinflamatuvar sitokinlerdeki artışın yanında OSB patofizyolojisinde yer alan sinaptik proteinlerdeki anormallikler ile de ilişkilendirilmiştir [44]. Gebelerde özellikle 1. trimesterde psikotrop ilaçlara maruziyet OSB için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir [45]. Gebelikte valproik asit maruziyeti durumunda çocuklarda OSB riski 8 kat artmış olarak bulunmuştur [46]. Diğer başka çalışmalarla doğrulanmamasına rağmen gebelerde antidepresan kullanılmasının OSB riskini ılımlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir [47, 48]. Anneleri gebelikte antidepresan alan 145.000'den fazla çocuğu içeren 12 yıllık kayıt tabanlı bir çalışmada özellikle 2. ve 3. trimesterde selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) kullanılmasının çocuklarda OSB riskini arttırdığını göstermiştir [49].

2.1.5 Otizmi Açıklayan Kuramlar

OSB'nin erkeklerde kızlara oranla 3-4 kat fazla görülmesi, bilişsel işleyişin özellikleri ve emosyonel algılamadaki özellikler araştırmacıları OSB'nin aşırı erkek beyni ile ilişkilendirmesine neden olmuştur. Baron-Cohen ve arkadaşları OSB'yi aşırı erkek beyni ile ilişkilendiren bir teori geliştirmiştir. Aşırı erkek beyin teorisine göre OSB'li kişiler erkek beyin fonksiyonlarının uç bir örneğini göstermektedir [50]. Kadınların ortalama olarak sözlü ve sosyal görevlerde daha iyi olduğu, empati konusunda daha güçlü yetenekler gösterdiği; erkeklerin ise sistematize etme, hedefleme ve görsel-mekansal alanlarda daha iyi oldukları bildirilmiştir. Empati katsayısı, gözlerden zihni okuma ve yüz ifadeleri gibi testlerde kadınlar erkeklerden daha yüksek puan alırken, OSB'li kişiler olmayan kişilere göre daha düşük puan almıştır [51, 52].

Cinsiyet hormonları; beynin anatomik ve fonksiyonel asimetrisini belirleyen, doğuştan gelen veya çocuklukta ortaya çıkan farklı gelişimsel etkiler içermektedir [53]. Bu bakış açısı ile uyumlu bir şekilde yapılan bir çalışmada normal yetişkin beyinleri üzerinde yürütülen, fetal gelişim sırasında yüksek düzeyde androjen ve östrojen reseptörleri içeren bölgelerde beyin hacminde daha fazla seksüel dimorfizm olduğu bildirilmiştir [54]. Beyin cinsel dimorfizmleri ve hemisferik lateralizasyondaki cinsiyetler arasındaki farklılıklar, OSB'nin temel semptomları ile bağlantılı hedef alanlarını temsil etmektedir. Hemisferik lateralizasyon ile ilgili olarak bazı otörler insanlarda merkezi sinir sisteminin erken gelişmesinde androjenlere özellikle testosterona maruz kalmanın bir sonucu olarak hemisferler arasındaki farklı bir bağlanma ile farklı fonksiyonel beyin lateralizasyonu modelini ilişkilendirmeye çalışmışlardır [55]. Fetal testosteron (FT) ile beyindeki nöroanatomik ve fonksiyonel asimetrisi ve lateralizasyon arasındaki ilişkiyi belirten iki temel teori “Callosal Hipotezi” ve “Geschwind-Behan - Galaburda Hipotezi” olarak bilinir [56-58]. Amniyotik sıvıda ölçülen yüksek FT seviyeleri otistik özellikler ile pozitif ilişki gösterirken, sosyal gelişim ve empati ile ters bir ilişki göstermiştir [59, 60]. Ayrıca otizm spektrum katsayısı ile ilgili daha yüksek puanların gösterdiği otistik özellikler Konjenital Adrenal Hiperplazisi(KAH) olan kadınlarda yüksek seviyelerde testosteronun doğum öncesi maruziyetinin otizme duyarlılıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [61].

2.1.6 Nöropatoloji-Nöroanatomisi

OSB ile ilgili nöropatolojik çalışmaların büyük kısmı serebral korteks, hipokampus ve serebelluma odaklanmış olup sadece birkaç çalışma beyin sapı ve amigdalaya odaklanmıştır. Bununla birlikte, OSB'nin temel bileşenleri ve eşlik eden hastalıkların her biri beyindeki farklı nöronal devrelerden kaynaklanmaktadır [62]. OSB'de yapılan postmortem çalışmaların ortak özellikleri; 1) Beyin büyüklüğü: megalensefali ile mikroensefali; (2) Gelişimsel malformasyonlar: beyin sapı çekirdeklerinin bulunmadığı kortikal, hipokampal veya serebellar displazi; (3) Serebellar purkinje nöron kaybı ve (4) Doğal immün aktivasyon: şiddetli, orta, hafif veya hiç şeklinde sınıflandırılmıştır.

Günümüzde otizm nöropatolojisinin en önde gelen teorilerinden biri, beynin doğum sonrası erken yaşamda bir büyüme dönemi geçirmesidir [63]. Mevcut MRG

alışmaları OSB’li çocukların (18 ay- 4 yaşı aralığında) toplam beyin hacminde %5-10 oranında anormal büyüme olduğunu göstermektedir, [64] fakat bu büyümenin daha sonraki çocukluk döneminde devam edip etmediğı açık değildir. [65] OSB’li bireylerin beyinlerinin kontrol gruplarına göre daha büyük (megalensefali) veya daha küçük (mikrosefali) olduğu bulunmuştur. Beyin büyüklüğü OSB alt tipleri için bir biyomarker olabilir ve beyin büyüklüğünü kontrol gruplarıyla karşılaştırmak için önemlidir [66-69]. Bailey ve arkadaşları tarafından bildirilen vakalarda artmış kortikal kalınlık, heterotopik ve yanlış yönelimli piramidal nöronlar bildirilmiştir. Bailey ve arkadaşları altı otizmlili vakanın dördünde kortikal disgenezi, kalınlaşmış korteks, yüksek nöronal dansite, moleküler tabakada nöronların varlığı, düzensiz laminer paternler ve zayıf gri-beyaz madde sınırları bildirmiştir [70]. Polimikrogrili iki ölüm sonrası vakada görülmüş [71]. ve birkaç MRG çalışmasında ise bir kısmında gelişimsel kortikal anormallikler gözlemlenmiştir [72]. Lee ve arkadaşları iki OSB vakasını (MR+Epilepsi) inceledi ve her iki durumda da azalan sayıda purkinje hücresi gözlemledi [73]. Fatemi, Halt, Realmuto ve arkadaşları OSB grubunda purkinje hücre boyutunda ortalama %24 azalma bildirdi [74]. Bazı alışmalarda OSB’lilerin beyin dokusunda (anterior cingulate ve serebellum) ve beyin omurilik sıvısında artmış sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri tanımlanmıştır [75]. Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kontrol beyinlerine kıyasla OSB’de Tümör Nekroz Faktörü-a (TNF-a), İnterlökin-6 (IL-6), Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimüle Edici Faktör (GM-CSF), İnterferon-Gama (INF-gama) ve İnterlökin-8 (IL-8) artışını doğruladı [76]. OSB’li erkeklerde amigdala geç çocukluk dönemlerinde de devam eden bir genişleme sürecinden geçiyor gibi görünmektedir. Sparks ve arkadaşları otizmlili küçük çocuklarda (36-56 aylık) amigdalada %13-16 oranında anormal bir büyüme bulmuşlardır. Schumann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amigdala 8-12 yaş arasındaki OSB’li erkeklerde tipik olarak kontrollere göre %15 oranında büyümüş, ancak 13-18 yaş arasındaki erkek çocuklarda farklılık gösterilememiştir [77, 78]. Frontal korteks, doğumdan sonraki ilk birkaç yıl içinde aşırı büyümüş gibi görünmekte olup ilerleyen süreçte normalizasyon ve hacim veya hücresel olarak azalma göstermektedir [79-81]. Otizmde etkilenebilecek diğeri beyin bölgelerinin araştırılması sınırlıdır, talamus ve bazal ganglionlardaki anormallikler için çok az MRG

kanıtı mevcut olup postmortem kanıt yoktur [82-84]. Ergenlerde ve genç erişkinlerde tekrarlayan davranışların varlığı ile ilişkili olabilecek kaudat çekirdeğin genişlemesine dair kanıtlar vardır [85]. Postmortem çalışmalarda Kemper ve Bauman, incelenen tüm otizm vakalarında hücre dolum yoğunluğunun ve hipokampüsteki küçük nöronların arttığını bildirdi [86]. Bununla birlikte; bu bulgu incelenen beş vakadan sadece birinde hücre paketlenme yoğunluğunun arttığını bildiren Bailey tarafından desteklenememiştir [70].

2.1.7 Nörokimyasal Değişiklikler

Serotonin: OSB'de en çok çalışılan nörotransmitter serotonindir. Otizmlili çocuklarda iki farklı tip serotonerjik anormallik ölçülmüştür; [87] bunlardan ilki otizmlili çocuklarda beyin serotonin sentez kapasitesindeki farklılıktır. Otizmlili çocuklarda serotonin sentez kapasitesi 2-15 yaşları arasında kademeli olarak erişkindeki normal değerlerin 1,5 katına çıkmaktadır. İkinci tip anormallik frontal korteks, talamus ve serebellumda alfa metil-L-triptofan tutulumunda asimetrikler şeklindeki fokal anomalilerin görülmesidir [88, 89].

GABA: Deneysel kanıtlar otizmin patofizyolojisinde inhibitör nörotransmitter γ -amino butirik asidin (GABA) yer aldığını göstermektedir. Hipokampustaki düşük GABA-A ve benzodiazepin reseptör yoğunluğu, serebellum, prefrontal Brodmann alan 9 ve parietal Brodmann alan 40'ta GABA-A ve GABA-B reseptör protein alt birimlerinin azalması ve parietal ve serebellar kortekste glutamik asid dekarboksilaz 65 (GAD65) ve GAD67 glutamikasid dekarboksilaz 67 (GAD67) sentezleyen enzimlerin sentezindeki azalma otizmlili çocukların beyinlerinde saptanmıştır [90, 91]. Bir alt popülasyonda GAD65 mRNA ve GAD67 mRNA düzeylerinde azalma bulunmuştur [92-94].

Asetilkolin: Otizmdeki kolinerjik sistem bazı çalışmalarda incelenmiştir. Otizmlili bireylerin parietal ve frontal kortekslerinde nikotinik reseptör seviyeleri kontrol grubuna göre %65-73 oranında daha düşük bulunmuştur. Muskarinik reseptör değişiklikleri otizmde yoğun bir şekilde araştırılmamasına rağmen bulgular nikotinik reseptörlerdekine çok benzemektedir, M1 reseptör bağlanması otizmlili bireylerin kortikal bölgelerinde %30 oranında azalır [95].

Oksitosin: Otizmde plazma oksitosin seviyelerinin düşük olduğu ve sosyal bozulma ile korele olduğu bulunmuştur [96]. İkinci olarak oksitosin reseptörü (OXTR) bozukluk için anlamlı bir bağlantı tepe noktasında bulunur, [97] bir dizi klinik çalışma OXTR'deki genetik çeşitlilik ile otizm arasındaki ilişkiyi göstermektedir [98].

2.1.8 Nörofizyolojik Değişiklikler

OSB epilepsi için risk faktörlerinden biridir [99], genel popülasyonda epilepsi % 0.4-0.8 oranında görülürken [100], OSB hastalarının 1/3'ünde ortaya çıktığı bildirilmiştir, ancak kesin prevalansı bilinmemektedir. Literatürde %5-46 arasında geniş bir tahmin aralığı bildirilmektedir [101]. OSB'li hastaların Elektroensefalografi (EEG) 'lerinde belirgin bir epileptiform aktivite insidansı vardır [102]. Epileptik nöbet dalgaları genellikle beynin ön ve orta loblarında gelişir [103]. Yeni araştırmalar OSB'li çocukların EEG kayıtlarının %60'ının interiktal dikenli olduğunu göstermiştir [104]. EEG anormallikleri ve nöbetlerin eş zamanlı MR olan OSB'li hastalarda çok daha sık olduğunu göstermektedir [105]. Yakın dönemde yapılan bir meta-analizde kadın OSB'li hastalarda erkek OSB'lilere göre daha yüksek kümülatif epilepsi insidansı saptanmıştır [106]. OSB ve epilepsi arasındaki ilişkiden dolayı özellikle orta ve ağır düzeydeki OSB hastalarında EEG yapılması önerilmektedir, [107] tedavide ise halen Landau Kleffner Sendromu (LKS) hariç nöbetsiz klinik epileptiform EEG aktivitesinin tedavisi için bir kılavuz bulunmamaktadır [108].

2.1.9 Otizm Spektrum Bozukluğu- Klinik Bulgular

Toplumsal durumlar sosyal iletişimdeki sınırları zorlamaya başladığında çocuklar 18-24 ay arasında semptom vermeye başlarlar. Küçük çocuklar; gelişim veya konuşmadaki gecikme veya gerileme ya da yaşına uygun olmayan oyun ve davranışla ilgili sorunlar nedeniyle aileleri tarafından getirilirken, daha büyük çocuklar akademik performans zorlukları, sosyal beceriksizlikler veya aile yaşamını bozabilecek kadar ciddi davranış problemleri nedeniyle getirilir.

1) SOSYAL ETKİLEŞİMDEKİ EKSİKLİKLER

- A) Yok, tercihli veya tutarsız sosyal gülümseme
- B) Azalan veya bulunmayan sözel olmayan davranışlar (göz teması, yüz ifadeleri ve vücut dili)
- C) Toplumsal aşırılıklara uygunsuz cevap
- D) Sosyal bir iletişimi doğru şekilde başlatamamak
- E) Başkalarıyla sınırlı paylaşım ve arkadaş edinmede zorluklar
- F) Bakım verenlere anormal bağlanma (ilgisizlik veya aşırı bağlanma)
- G) Sosyal engellenmenin ve yabancı kaygısının yokluğu

2) İLETİŞİMDEKİ EKSİKLİKLER

A) SÖZEL İLETİŞİM

- 1) Çocuklarda anormal sesler, jargon (anlamsız konuşma), ekolali (kelimelerin veya cümlelerin tekrarı) veya neolojizmler (kelimelerin anlamsız seslerle değiştirilmesi) görülebilir.
- 2) Konuşmanın başlatılmasında veya sürdürülmesinde zorluk
- 3) Şakaları veya dolaylı konuşmaları anlamada zorluk
- 4) Aşırı sorgulama veya sadece sınırlı konular hakkında konuşma

B) SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

- 1) Anlayamama, uygun şekilde cevap verememe, jestleri veya yüz ifadelerini kullanamama
- 2) İsteklerini veya ilgisini paylaşmak için işaret kullanımının olmaması veya azalması

3) OLAĞANDIŞI TEKRARLAYICI DAVRANIŞLAR

A) Tekrarlayan hareketler: Sallanma (ileri geri ya da yana doğru), kafa sallama, parmak hareketleri, el çırpma, nesneleri döndürme

B) Olağandışı ve kısıtlı bir şekilde fikirlerle veya nesnelerle meşgul olma

C) İşlevsel olmayan rutinlere veya ritüellere bağlılık (belirli bir rota izleyerek yürümek, belirli bir tabaktan yemek)

4) ARTMIŞ VEYA AZALMIŞ DUYUSAL ALGI

A) Görsel: Zayıf göz teması, nesnelere bir açıdan ya da çok yakından bakmak, yüzeyler, gölgeler veya ışıklara ilgi

B) İşitsel: Seslere gecikmiş yanıt veya yanıtın olmaması, yüksek seslerden rahatsız olma

C) Olfaktör: Kokulu nesneler veya yiyeceklerle ilgilenme

D) Dokunsal: Belirli yiyecekleri yemeyi reddetmek veya belirli giysiler giymek, zorlayıcı dokunuşlar ve vuruşlar, abartılı tepkiler

5) ÇEŞİTLİ

A) Olağandışı oyun ve nesne kullanımı: Yaş için mekanik, tekrarlayan veya atipik olabilir.

B) Oyuncaklara eksik veya çok az ilgi: Oyunağın bir parçasıyla oynama (arabanın tekerleklerini döndürme) veya bunları sıralama şeklinde düzenleme.

Alışılmadık nesnelerle (örneğin; anahtarlar, taşlar, teller) kalıcı ve tekrarlamalı oyun.

Cansız nesnelere güçlü bağlanma ve onları ellerinde tutma konusunda ısrar.

Diğer çocuklara sınırlı ilgi veya daha küçük veya büyük çocuklarla tercihli oynama.

Minimal düzeyde yaratıcı oyun

B) Anormal duygusal tepkiler: Türü ve yoğunluğu ağlama ya da gülme, yüz buruşturma, ya da belirgin bir neden olmadan öfkelenme gibi durumlar için uygun olmayabilir.

C) Zorlayıcı davranışlar

Aşırı pasiflik (kişisel ihtiyaçlarla ilgili kaygısız) veya aşırı hiperaktivite

Kendine, tehlikelere ya da aşırı tehlikeye dikkat edememek

Şiddetli, yoğun öfke nöbetleri, kendine zarar verme davranışı ve saldırganlık [1, 109-125]

2.1.10 Otizm Spektrum Bozukluğu- Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar

2.1.10.1 Gastrointestinal:

OSB'li çocuklar alışılmadık derecede yüksek gastrointestinal bozukluk oranına sahiptir [126]. Yaygın görülen gastrointestinal bozukluklar arasında kabızlık, diyare, karın ağrısı, gastroözofageal reflü, gastrointestinal sistem inflamasyonu yer alır. Belirtiler uykusuzluk, kendine zarar verme davranışları, pika, tükürme, sallanma ve huzursuzluk gibi davranış değişiklikleri olarak ortaya çıkabilir. Birincil bakım sağlayıcısına veya bir gastroenterologa yapılan bir başvuru bu durumların daha fazla teşhisine ve tedavisine yardımcı olabilir [127].

2.1.10.2 Epilepsi:

OSB'li birçok çocuk, çocukluk döneminde nöbetler geliştirmeye devam etmekte olup yaygınlık oranları genellikle %30 olarak bildirilmekle birlikte çalışmalar arasında büyük ölçüde farklı oranlar bildirilmektedir. (%5-50) Bu nedenle nöbetler için klinik olarak şüpheli olan herhangi bir durumda EEG önerilmektedir [128]. Nöbetlerin prevalansı OSB'ye eşlik eden MR bulunan çocuklarda en yüksektir (%21,5) , ancak zeka

düzeyi normal olan OSB'li çocuklarda bile epilepsi geliştirme riski %8 olup bu normal popülasyonla karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksektir (%1-2) [101].

2.1.11 Otizm Spektrum Bozukluğu- Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar

2.1.11.1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

OSB ve DEHB arasında yüksek derecede bir komorbidite vardır. Çalışmalar, OSB'li hastaların %30-50'sinin DEHB belirtileri gösterdiğini ve DEHB hastalarının %66'sının da OSB özelliklerini gösterdiğini bildirmiştir [129, 130]. Her iki hastalık da sıklıkla dikkat, dürtüsellik ve çeşitli derecelerde hiperaktivite problemleri içerir ve her iki hastalığın da genetik yatkınlığı vardır. DEHB ve OSB'nin ikisi de erkeklerde kızlardan daha sık görülür. DEHB tanısı tipik olarak okul öncesi yıllarda konulur ve genellikle günlük fonksiyonel aktiviteleri bozan önemli davranışsal, akademik, duygusal ve psikososyal rahatsızlıklara neden olabilir [131]. Otizm tedavi ağı veri tabanından elde edilen bulgular eşlik eden OSB ve DEHB'si olan kişilerin bu tanılardan herhangi birine sahip olanlardan daha düşük bir yaşam kalitesine sahip olduğunu ve günlük fonksiyonel bozulmanın daha fazla olduğunu göstermektedir [132].

2.1.11.2 Major Depresif Bozukluk (MDB)

MDB OSB'de sıklıkla görülür, ancak birçok durumda OSB'de depresyonun doğru tanısı zordur ve OSB'nin özelliklerine göre depresif semptomların maskelenmesi nedeniyle depresyon tedavi edilemez [133]. Genç OSB'li hastalarda depresyon sıklığı %10 - 50 arasında değişmektedir [134]. İnteraktif otizm ağı veri tabanından elde edilen bulgular OSB'li çocukların %11'inin aynı zamanda depresyon tanısı aldığını göstermektedir [135]. OSB'li çocuklarda depresif dönemdeki semptomlar daha şiddetli olma eğilimindedir [136].

2.1.11.3 Anksiyete Bozuklukları (AB) ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)

OSB'li çocukların %80'inde bir veya daha fazla anksiyete bozukluğu (AB) bulunmaktadır [134]. Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu (AAB) en yüksek komorbidite oranına sahiptir, AAB'yi (%38) Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB; %37), Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB; %35) ve Sosyal Fobi (SF; %30) izlemektedir [137]. AB'nin varlığı tipik olarak psikososyal işlev bozukluğunu ve OSB semptomlarının ciddiyetini artırır [138]. OSB'li genç hastalar genellikle sayma, dokunma, tekrarlama, kelime ve gerçekleri ifade etme gibi tekrarlayan davranışlar sergilerler. Bu OKB hastalarında görülen tipik obsesyon ve kompülsiyonlara benzer [139]. AS veya yüksek işlevli otizm tanılı olan ergenlerde AB'nin eşlik etme olasılıkları daha yüksektir, çünkü yüksek bilişsel işlevleri onları çevreleri ve akranları tarafından algıları hakkında daha fazla bilinçlendirebilir [140].

2.1.11.4 Bipolar Bozukluk (BB)

Klinik çalışmalar OSB'li bireylerde Bipolar Bozukluğun (BB) %0.7–27.3 oranında olduğunu göstermektedir [141, 142]. Başka bir çalışma BB-I hastalarının %30'unun aynı zamanda OSB tanı kriterlerini karşıladığını ve bu komorbiditenin BB-I semptomlarının erken yaşta başlamasına katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur [143]. Özellikle düşük entelektüel becerilere (IQ)<70 sahip olan OSB tanılı bireyler sınırlı sözel iletişime ve uygunsuz yüz ifadelerine sahiptir, duygularını ve içsel deneyimlerini aktarmakta zorluk çekerler, bu nedenle mani semptomlarının bu kişilerin davranışlarından gözlemlenmesi zordur [144]. OSB'nin bazı belirtileri mani ile karıştırılabilir; örneğin yüksek işlevli otizm ve AS olan kişilerde patlayıcı, tek taraflı ve uzun konuşma manideki aşırı konuşma ile karışabilir, duygusal değişiklik veya dalgalanma, semptomlarda belirgin değişiklikler ve ailede pozitif BB öyküsü olan olgular BB açısından yakından değerlendirilmelidir [145].

2.1.11.5 Tourette Sendromu (TS) ve Tik Bozuklukları (TB)

Tourette Sendromu (TS), motor nöronları etkileyen nörogelişimsel bir hastalıktır ve istenmeyen, kısa, tekrarlayan, non-ritmik motor hareketler ve bir veya daha fazla vokal tik varlığı ile karakterizedir [146]. TS'nun DEHB, MDB, AB ve BB'na göre OSB ile daha az ilişkisi olduğu ortaya konulmuş olsa da, TS'nun genel popülasyona göre OSB'li hastalarda daha sık görüldüğünü ortaya koyan kanıtlar vardır. Bir çalışma TS hastalarının %4,6'sının aynı zamanda eşlik eden yaygın gelişimsel bir bozukluğu olduğunu da bildirmiştir [147]. Başka bir çalışmada OSB hastalarının %22'sinin TS semptomları ve diğer kronik motor tikleri olduğunu ortaya koymuştur [148]. Genel popülasyona kıyasla OSB'nin TS ile daha yüksek prevalansı, her iki hastalığın da ortak genetik özellikleri paylaşabileceğini göstermektedir [149].

2.1.11.6 Çocukluk Çağı Başlangıçlı Şizofreni (ÇÇBŞ)

Çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni (ÇÇBŞ), tipik olarak 13 yaşından önce başlayan nadir ve şiddetli bir şizofreni şeklidir. ÇÇBŞ hastaları ergenlikte şizofreni başlangıcına göre belirgin şekilde premorbid dil gecikmeleri ve öğrenme güçlüğüne yanı sıra sosyal ve motor gelişimde ciddi bozukluklar gösterebilir [150]. Birçok çalışmada OSB ile ÇÇBŞ arasında ilişki bulunmuştur, bir çalışmada 33 hastanın %39'unda şizofreni başlamadan yıllar önce otizm semptomlarının olduğu bulunmuştur, [151] bir başka çalışmada ise ÇÇBŞ tanılı 101 hastanın %28'inde komorbid OSB bulunduğu tespit edilmiştir. ÇÇBŞ ve OSB tanısı doğrulandıktan sonra psikolojik danışma ve aile eğitimi ile birlikte agresif bir farmakoterapi tedavisi uygulanmalıdır. [152]

2.1.12 Otizm Spektrum Bozukluğu- Ayırıcı Tanı

Her ne kadar OSB sosyal iletişimdeki temel bir rahatsızlık ile ayırt edilse de diğer psikiyatrik durumlar sosyal becerilerdeki, iletişimdeki veya belirgin kısıtlı ve tekrarlanan davranışlardaki bozulmalarla ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte bu koşullarda bu belirtiler ikincil olarak ortaya çıkar. Dikkatli bir gelişim öyküsü bu

semptomların OSB'ye veya başka bir bozukluğa atfedilip atfedilemeyeceğini belirlemek ve müdahale stratejilerini uygun şekilde yönlendirmek için anahtardır, ek olarak psikiyatrik komorbidite olasılığı da düşünülmelidir, çünkü bu durum OSB 'li çocukların %72'sinde görülür [137].

2.1.12.1 Mental Retardasyon (MR)

Mental Retardasyon (MR), entelektüel bölümün standartlaştırılmış ölçümü (IQ; bilişsel becerilerin bir dizini) ve adaptif işlevsellikteki bozulmanın değerlendirilmesi ile tanımlanır. MR'li çocukları tek başına OSB'li çocuklardan ayıran, sosyal bağlantılara ilgi göstermeleri ve bilişsel gelişimlerine uygun bir düzeyde yanıt vermeleridir. Sosyal iletişimdeki problemler bilişsel düzeyi için beklenenin üzerinde olduğunda tanı olarak OSB düşünülmelidir [20, 153].

2.1.12.2 Dil Bozuklukları (DB)

Dil bozukluklarında (DB) bozulmuş iletişim OSB'de olduğu gibi sosyal ilgiden ziyade yapısal dille (kelime ve dilbilgisi) ilgili sorunlardan kaynaklanmaktadır. DB'nda sosyal ilgi alanı genellikle korunur. Pragmatik dil defisitleri OSB'de genel olarak ve yaygın bir şekilde bulunur, bununla birlikte sosyal iletişim bozukluğu olan çocuklar sınırlı ilgi ve tekrarlı davranışların olmaması ile OSB'den ayrılır [145, 154].

2.1.12.3 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

DEHB'si olan çocuklar artan düzeyde otistik özellik gösterebilir ve sosyal becerilerde zorluk çekebilir. OSB'li birçok çocuk DEHB belirtileri gösterebilir ve OSB'li bazı çocuklar da eşlik eden DEHB tanısı alırlar. Sosyal durumlar duyuşsal aşırı uyarım ve değişime direnç ile bağlantılı olduğunda OSB tanısı düşünülmelidir [20, 155-157].

2.1.12.4 Bağlanma Bozukluğu

Bağlanma bozuklukları genellikle istismar veya ihmali içeren patojenik bakım öyküsü olan çocuklarda ortaya çıkar. Bağlanma bozukluklarının belirtileri OSB'yle benzerlik

gösterir. Bağlanma bozukluğu olan çocuklar nispeten tipik bir yaratıcı oyun gösterir ve genellikle OSB'li çocuklarda karakteristik olarak görülen yoğun ilgi alanları bulunmaz [158].

2.1.12.5 Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (ÇEBŞ)

Sosyal geri çekilme gibi semptomlar OSB'li çocuklarda görüldüğü gibi ÇEBŞ'de de görünebilir, bu nedenle sosyal çekilme nedeniyle başvuran çocuklarda birincil bir psikotik bozukluk göz önünde bulundurulmalıdır. Pozitif psikotik semptomlar çocukluk boyunca mevcut kalırsa ve bu semptomların yalnızca çocukluğun hayali süreçlerine atfedilemediği kanıtlanırsa ÇEBŞ tanısı düşünülmelidir [159-162].

2.1.12.6 Selektif Mutizm (SM)

Selektif mutizmi (SM) olan çocuklar evde iletişim kursalar bile, genellikle okulda veya arkadaşlarıyla konuşmakta başarısız olurlar. Bununla birlikte selektif mutizmi olan çocuk diğer durumlarda tamamen uygun etkileşim gösterir ve SM'li bir çocuk OSB'de görülen tekrarlayıcı hareketler ve sınırlı ilgi alanlarını göstermez [163].

2.1.13 Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)- Farmakolojik Tedaviler

OSB'nin çekirdek belirtilerine yönelik herhangi bir ilaç tedavisi şu an için mevcut değildir. Bununla birlikte davranış modifikasyonuna direnç veya işlevsellik ciddi düzeyde etkilendiğinde kullanılan çeşitli ilaçlar mevcuttur [115, 120]. OSB için mevcut tedavi seçenekleri farmakolojik ve non-farmakolojik müdahaleleri içerir. Farmakolojik müdahaleler arasında psikostimulanlar, atipik antipsikotik ilaçlar, antidepresanlar, alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri, kolinesteraz inhibitörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ve antiepileptik duygudurum dengeleyicileri yer almaktadır [164].

2.1.13.1 Psikostimülanlar

Metilfenidat ve amfetaminler gibi geleneksel olarak DEHB'de kullanılan psikostimulan ilaçlarla tedavi OSB hastalarında DEHB semptomlarının tedavisinde

yararlı görünmektedir [130]. Geniş bir randomize kontrollü çalışmada metilfenidatın hiperaktivitesi olan OSB'li 72 çocuğun %50' sinde hiperaktivite ve dürtüselliği azaltmada etkili olduğunu bildirdi. Bununla birlikte bu iyileşme sadece DEHB tanılı çocuklarda metilfenidat tedavisi sonrası semptomların iyileşme oranının altında kalmaktadır [165]. OSB hastaları DEHB hastalarında kullanılan yüksek dozları tolere edemediklerinden daha düşük dozlarda metilfenidat kullanılmıştır. Yüksek dozlar ajitasyon, stereotipik davranışlar, gastrointestinal ve uyku problemleri gibi yan etkilerin görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Psikostimülanların OSB hastalarında komorbid hiperaktivite ve dürtüsellik üzerinde esasen etkili olduğu; irritabilite, sosyal geri çekilme, tekrarlayan davranışlar ve konuşma problemleri gibi diğer semptomlar üzerinde hiçbir yararı olmadığı belirtilmelidir [166].

2.1.13.2 Atipik Antipsikotikler

OSB hastaları için sıklıkla reçete edilen atipik antipsikotik ilaçlar risperidon, aripiprazol, ketiapin, ziprasidon ve daha az oranda olanzapindir.

2.1.13.2.1 Risperidon

OSB için ilk FDA onaylı atipik antipsikotik ilaç risperidondur [167]. Risperidonun OSB'li hastalarda tekrarlayan davranışlar, saldırganlık, ajitasyon ve irritabiliteyi önemli ölçüde azalttığı ve iyi tolere edildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [168].

2.1.13.2.2 Aripiprazol

Aripiprazol 6-17 yaş arası OSB tanılı çocuk ve ergenlerde irritabiliteyi tedavi etmek için FDA tarafından onaylanan ikinci atipik antipsikotik ilaçtır [169]. Üç farklı aripiprazol dozu (5, 10 veya 15 mg / d) ile 218 otistik çocuğu ve ergeni (6–17 yaşları arasındaki) içeren çalışmada her üç dozda da 8. haftada plaseboya kıyasla irritabiliteyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir [170].

2.1.13.2.3 *Ketiapin*

Ketiapin OSB semptomlarını azaltmada risperidondan daha az etkilidir. OSB hastalarında ketiapinle yapılan klinik çalışmaların sonuçları yetersizdir, az sayıda OSB hastasında yapılan iki çalışmada düşük yanıt oranı (%25'ten az) ve yüksek yan etki görülme oranı bildirilmiştir [171-173].

2.1.13.2.4 *Ziprasidon*

OSB tanılı çocuklarda ziprasidonun etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren bir çalışmada, ziprasidon ile 14 haftalık tedavi sonrasında ajitasyonda önemli bir gerileme olduğu belirtilmiş ve kilo alımı ile ilişkilendirilen diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak kilo kaybı kaydedilmiştir [174].

2.1.13.2.5 *Olanzapin*

Sekiz haftalık çift kör randomize kontrollü çalışmada; olanzapin kullanan 8 hastada ajitasyon, kaygı, hiperaktivite, sosyal geri çekilme ve dil kullanımı dahil olmak üzere birçok semptomda önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir. En belirgin yan etki kilo artışıydı [175, 176]. Olanzapinin OSB semptomlarını azaltmadaki etkinliğinin üstünlüğüne rağmen metabolik yan etkileri nedeniyle klinik kullanımı sınırlı kalmıştır [177].

2.1.13.3 Antidepresanlar

Antidepresan ilaçlar özellikle de Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGI) OSB hastalarına yaygın olarak reçete edilir [178]. ve OSB'ye eşlik eden depresyon ve anksiyete semptomlarının iyileştirilmesinde yararlarını destekleyen kanıtlar artmaktadır [179, 180]. Fluoksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram ve fluvoxamine OSB'de yaygın olarak kullanılan SSGI'lar arasındadır [181].

2.1.13.3.1 *Fluoksetin*

Çift kör bir randomize kontrollü çalışmada fluoksetin ile 20 haftalık tedavinin OSB tanılı çocuklarda herhangi bir güvenlik ya da tolere edilebilirlik sorunu olmadan tekrarlayan davranışları önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir, ancak diğer OSB semptomlarında düzelme saptanamamıştır [182].

2.1.13.3.2 *Sertralin*

Açık etiketli küçük bir klinik çalışmada 2-8 haftalık süre boyunca sertralinin 25-50 mg doz aralığında kullanımı sonrası 9 OSB hastasının 8'inde anksiyete ve irritabiliteyi anlamlı derecede arttırdığı bulunmuştur [183]. Yüksek doz sertralinle (50-200 mg) yapılan bir başka çalışmada ise yetişkin OSB hastalarında agresif ve tekrarlayıcı davranışların azaldığı bildirilmiştir [184].

2.1.13.3.3 *Sitalopram*

Retrospektif bir açık etiketli çalışma sitalopramın az sayıda genç OSB hastasında anksiyete ve saldırganlığı arttırdığını ancak hastalığın temel semptomlarını etkilemediğini rapor etmiştir [185].

2.1.13.3.4 *Essitalopram*

OSB'de essitalopramın değerlendirildiği çalışmalar azdır. 10 haftalık açık etiketli bir çalışmada essitalopramın genç OSB hastalarında dürtüselliği azalttığını bildirmiştir [186].

2.1.13.3.5 *Fluvoksamin*

OSB'de fluvoksamin kullanımı ile ilgili klinik sonuçlar yetersizdir. Açık etiketli bir çalışmada eşlik eden anksiyete ve kompulsif semptomları olan genç OSB hastalarının % 83'ünün düşük doz fluvoksamin tedavisinden sonra semptomlarında belirgin iyileşme

görülmediği tespit edilmiştir. Bu hastalarda akatizi, ajitasyon, baş ağrısı ve iştah değişikliği gibi yan etkilerin de sık görüldüğü bildirilmiştir [187].

2.1.13.4 Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri

Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri; OSB hastalarında agresif davranışlar, uyku bozukluğu ve anksiyete tedavisinde kullanılmaktadır [188]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar klonidin ile yapılan tedavinin genç OSB hastalarında hiperaurosall davranışları azalttığı, sosyal etkileşimi geliştirdiği, hiperaktivite ve saldırganlığı azalttığını göstermiştir [189-191]. Bir başka alfa-2 reseptör agonisti olan guanfasin ile yapılan randomize kontrollü çalışmada hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat dağınıklığı semptomlarında önemli ölçüde iyileşme görülmüştür [192, 193].

2.1.14 Otizm Spektrum Bozukluğu- Nonfarmakolojik Tedaviler

2.1.14.1 Sosyal Davranışçı Terapi (SDT)

OSB'deki sosyal davranışçı terapi (SDT); duygusal düzenleme, sosyal beceriler ve iletişimin gelişimini hedefleyerek işlevsel bağımsızlık ve yaşam kalitesine odaklanır. Kapsamlı erken yoğun davranışsal müdahaleler yapılandırılmış özel öğretim yöntemleri kullanan uygulamalı davranış analizi'ne (ABA) dayanmaktadır [194, 195]. Bu gibi kapsamlı ABA programları 5 yaşın altındaki çocuklarda erken yoğun davranışsal müdahaleyi (EIBI) içerir. Karmaşık becerilerin daha temel alt becerilere ayrıştırılması ve onlara ayrı ayrı öğretilmesiyle çalışan EIBI OSB'li çocukların %50'sinde entelektüel işleyişi arttırdı [196, 197]. ABA programlarının diğerleri öğrenme deneyimlerini içerir [195]. SDT ayrıca gelişimsel müdahale modellerini içerir: denver modeli, erken başlangıç denver modeli, duyarlı öğretim ve gelişimsel bireysel farklılık ilişkilerine dayalı model [198-200].

2.1.14.2 Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Bilişsel davranışçı terapi (BDT); daha önce anksiyete, depresyon ve OKB dahil olmak üzere bir dizi psikiyatrik bozuklukta etkili olduğu gösterilen psikoterapötik bir girişimdir. Genel olarak BDT'nin yüksek yapılandırılmış ve öngörülebilir doğası özellikle OSB hastaları için hem temel semptomları hedeflemekte hem de komorbid anksiyete ve depresyon için BDT'yi uygun kılmaktadır [201]. OSB hastalarında semptomlardan kaynaklı zorluklardan dolayı yeni BDT teknikleri ve protokolleri geliştirilmiştir [202]. Yüksek işlevli OSB hastalarında BDT bireysel olarak uygulanabilirken OSB hastaları için grup BDT uygulamasının da belirgin avantajları vardır, bunlardan en önemlisi sosyal etkileşimdeki artıştır [201, 203, 204]. BDT'nin OSB'deki en yaygın kullanımlarından biri anksiyete tedavisidir [205]. Çeşitli meta analizler ve yakın tarihli bir sistematik derleme BDT'nin OSB'li çocuklarda anksiyeteyi azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir [206, 207]. Çok az sayıda çalışmada BDT'nin OSB'nin çekirdek semptomları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan araştırmalarda BDT'nin OSB'de temel semptomlarda gelişmelere katkıda bulunabilecek kanıta dayalı ve geçerli bir müdahale yöntemi olabileceği sonucuna varmıştır [202, 208].

2.1.14.3 Müzik Terapisi

Müzik terapisi, kortikal ve subkortikal alanlarda erken gelişim aşamalarında daha fazla multisensöryel entegrasyona izin vermesi nedeniyle OSB'de özellikle etkili olabilir [209-211]. 2014 yılında yapılan bir çalışmada nörofizyolojik bir korelasyon ortaya koyulmuş ve müzik terapisinin zihinselleşmeyi ve duygusal uyuma erişimi arttırabildiği gösterilmiştir [212, 213].

2.1.14.4 Oksitosin ve Vazopresin

Oksitosin ve vazopresin reseptörleri, amigdala, hipokampus ve nukleus accumbens'de yüksek oranda eksprese edilir ve sosyal davranışlarda, bağlanmada ve ebeveyn bakımında rol oynar [214, 215]. Çeşitli araştırmalarda OSB hastalarında düşük plazma oksitosin seviyeleri ve oksitosin reseptörlerinde genetik varyasyon gösterilmiştir

[96, 216, 217]. Bu bulgular OSB'yi karakterize eden sosyal bozulmaların “Oksitosin Açığı” hipotezinin oluşumuna yol açmakta ve sonuç olarak oksitosini OSB'de umut verici bir tedavi seçeneği olarak göstermektedir [218]. Bir araştırma oksitosinin akut intravenöz uygulamasının OSB hastalarında tekrarlayan davranışları azalttığını ve sosyal bilişi arttırdığını bildirmiştir [219]. Sınırlı sayıda klinik çalışma OSB'deki V1a antagonistlerinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir [220]. V1a antagonisti balovaptanın OSB hastalarında sosyal etkileşimi ve iletişimi geliştirme potansiyeli olduğu gösterilmiştir [221].

2.1.14.5 Omega-3 yağ asitleri

Omega-3 yağ asitleri son zamanlarda çeşitli nöropsikiyatrik ve somatik hastalıkların tedavisinde dikkat odağı haline gelmiştir. Omega-3 yağ asitleri nörotransmisyon, oksidatif stres, inflamasyon ve bağışıklık üzerinde hem yapısal hem de fonksiyonel etkiler üzerinden nörogelişimde merkezi bir rol oynamaktadır [222]. Çok az sayıda açık etiketli çalışma omega-3 yağ asitlerinin oral takviyesinin genç OSB hastalarında sosyal ve davranışsal belirtiler üzerinde olumlu etkisi olduğuna dair kanıt sağlarken, [223, 224] buna karşılık randomize kontrollü çalışmalarda omega-3 yağ asitlerinin OSB semptomlarının iyileştirilmesindeki etkinliği üzerine kanıt bulunamamıştır [225].

2.2 D Vitamini

2.2.1 D Vitamini Sentezi

D vitamini kemik metabolizmasında önemli bir rol oynayan ve anti-inflamatuar ve immün modüle edici özelliklere sahip yağda çözünen bir vitamindir [226]. D vitamini ciltte 290-315 nm uzunluğundaki ultraviyole B ışınları altında sentezlenir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol biyosentezi 7-dehidrokolesterolden başlar. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol, biyolojik olarak sırasıyla 25a-hidroksilaz ve 1a-hidroksilaz adlı enzimler tarafından iki aşamalı hidroksilasyon ile oluşturulur. 25a-hidroksilaz karaciğerde bulunurken, 1a- hidroksilaz ekspresyonu yaygın olarak böbrek ve beyinde

bulunur. Son olarak aktif bileşik olan kalsitriol [1,25-dihidroksikalsiferol] üretmek için daha fazla hidroksile edildiği (1 α pozisyonunda) böbreklere taşınır. D vitamininin bilinen en iyi rolü bağırsaklarda kalsiyum ve fosfat emilimini kolaylaştırmak, doğrudan kemik oluşumunu ve yoğunluğunu etkilemektir. İnsan vücudunda D vitamininin OSB gelişimini doğrudan etkileyebilecek iki ana alanı vardır: (1) nörogelişim ve (2) gen düzenlemesi [227].

2.2.2 D Vitamini ve Beyin homeostasisi, Nörogelişim

D vitamini diğer steroid hormonları gibi genomik ve non-genomik yollardan etki eder [228]. Genomik etkilere D vitamininin nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanması aracılık eder. Vitamin D-VDR kompleksi, retinoid X reseptörü ile heterodimerize olur ve ekspresyonunu düzenlemek için hedef gen içindeki D vitamini yanıt elementlerine (VDRE) bağlanır. Non-genomik yollardan etki ise kinaz ve fosfatazların aracılık ettiği çeşitli sinyal yolları aracılığıyla gerçekleşir [229-232]. D Vitamini çok sayıda nöronal işlevi etkilemekte ve hücre farklılaşması, nörotrofik faktör ekspresyonu, sitokin düzenlemesi, nörotransmitter sentezi, hücre içi kalsiyum sinyalizasyonu, antioksidan aktivitesi ve nöronal farklılaşmaya katılan genlerin ve proteinlerin ifadesinde spesifik bir rol oynamaktadır [229, 233]. D vitamini eksikliğinin azalmış nörotrofik faktör seviyesi, artmış mitoz ve azalmış apoptoz, artmış proliferasyon gibi değişiklikler üzerinden maternal enfeksiyon, stres veya nörotoksisite gibi diğer faktörlerle ilişkili olarak embriyonik nörogelişim üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir [234-237]. Buna ek olarak, gelişmekte olan beyinde çok erken evrelerde yüksek VDR seviyeleri bulunması D vitamininin nörogelişimde rolü olduğunu göstermektedir [238]. D vitaminindeki erken yaşam hipovitaminozunun beyin gelişiminde bozulmaya ve değişikliklere (daha büyük lateral ventriküller, sinir büyüme faktörünün azalmış ekspresyonu, nöronal yapıda veya nörotransmisyonunda yer alan bir dizi genin ekspresyonunda azalma) yol açtığı gösterilmiş olup yetişkin beyinde bu değişiklikler kalıcı bir özellik göstermektedir [239].

2.2.3 D vitamini ve Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB üzerine yapılan kapsamlı çalışmalara rağmen bu hastalığın etiyolojisi bilinmemektedir [240, 241]. OSB etiyolojisinde genetik faktörler baskın bir rol oynamasına rağmen çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşim de bu bozukluğun görülme sıklığında etkiye sahiptir [242, 243]. OSB etiyolojisinde; doğum öncesi ve doğum sonrası enfeksiyonlar, gebelik sırasında alkol ve valproik asite maruz kalma, anne yaşı, anormal beslenme ve metabolik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir [241, 244-248]. Çevresel faktörler arasında beyin gelişiminde rol oynayan D vitamini OSB etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır [237]. Son yıllarda OSB görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır. 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde OSB görülme sıklığı 2002'e kıyasla % 78 oranında artış göstermiştir [249, 250]. Bununla birlikte bu ani artışın bir kısmı muhtemelen artan farkındalık ve OSB ile ilgili daha iyi raporların yanı sıra iyileştirilmiş tanı kriterlerinin sonucudur, ancak bu ani artışın kesin nedenleri gelecekteki çalışmalarda belirlenmelidir [251].

D vitamini; beyin homeostazında, nörogelişimde ve gen regülasyonunda önemli bir rol oynar.

D vitamininin 2.700'den fazla gene bağlandığı ve 200'den fazla genin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir [252, 253]. Ek olarak D vitamininin nöronal farklılaşmayı, aksonal bağlanabilirliği, beyin yapısını ve fonksiyonunu etkileyen nöroaktif bir steroid gibi davrandığı gösterilmiştir [254]. D vitamini eksikliği; otizm, depresyon, Multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, DEHB gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta gösterilmiştir [255]. Yapılan çeşitli çalışmalar D vitamini eksikliği ile OSB riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [253]. D vitamini eksikliği çeşitli mekanizmalar üzerinden OSB riskinde artışa neden olmaktadır:

1) D vitamini eksikliğinde mutasyona uğrayan genler onarılamadığı için bu durum OSB oluşumuna neden olan birçok gende de novo mutasyona neden olabilir.

2) D vitamini glutatyon, süperoksit dismutaz, tioredoksin redüktaz gibi antioksidanların üretimini düzenlemede görev almaktadır. D vitamini eksikliğinde antioksidan mekanizmanın etkinliği azalmış olup bu durum OSB'deki nöroglial aktivasyon ve nöroinflamasyona katkıda bulunur.

3) D vitamini sinaptik budanma üzerinde rol oynayan yolaklar üzerinde etki gösterip D vitamini eksikliği OSB'de tanımlanan sinaptik budanma defektine katkıda bulunur [75, 252, 256-262].

D vitamini ve OSB arasındaki ilişki üzerine İsveç, Mısır, Suudi Arabistan ve Çin gibi dünyanın farklı yerlerinde yapılan çalışmalarda OSB'li hastalarda kontrol grubuna göre D vitamini düzeyi düşük olarak bulunurken [263-267] bazı çalışmalarda ise aksi olarak OSB ve kontrol gruplarında D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir [268, 269]. ABD'de OSB insidansındaki hızlı yükseliş ile D vitamini düzeyleri arasında ters bir ilişki saptanmıştır [237, 270-272].

18 haftalık gebelerle yapılan bir çalışmada maternal D vitamini düzeyi düşük saptanan gebelerin çocuklarda OSB riskinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır, bu durum D vitamini OSB'nin temel semptomlarını tedavi edebilir mi? sorusunu gündeme getirmiş olup birkaç çalışma cevabın evet olduğunu ve OSB tanılı küçük çocuklarda tedavi etkilerinin daha belirgin olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte bu çalışmalar az sayıda vakayı içeren kontrollü olmayan çalışmalardır [273-277].

Çalışmamızın amacı OSB tanılı çocuklarda plazma 25-OH Vit D düzeyleri ile bozukluğun şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemektir.

3 . GEREÇ YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Etik kurul onayının alınmasının ardından Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı polikliniğine başvuran OSB tanısı konulan ve çalışma grubu için belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 çocuk OSB grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip edilen aileleri aracılığı ile çalışmamıza gönüllü katılım talebi olan ve kontrol grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan 50 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır.

3.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı konulmuş olmak
2. 2-12 yaş arasında olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
4. Son 6 ay içinde Ca ve D vitamini içeren bir tedavi almamış olmak

Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Ciddi kafa travması öyküsünün olması
3. Serebral palsy, Tüberoskleroz, Nörofibromatozis gibi nörolojik hastalıkların olması
4. Malnutrisyon ve beslenme probleminin olması

5. Endokrin, Kardiyovasküler, Pulmoner, Karaciğer ve Böbrek hastalığının olması

6. Tıbbi bir hastalığa yönelik ilaç kullanımının olması (Son 6 ayda Steroid, Diüretik, Antikonvülzan, Antipsikotik)

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. 2-12 yaş arası olmak
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
3. Son 6 ay içinde Ca ve D vitamini içeren bir tedavi almamış olmak

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Kronik Endokrin, Kardiyovasküler, Pulmoner, Karaciğer ve Böbrek hastalığının olması
3. Tıbbi bir hastalığa yönelik ilaç kullanımının olması (Steroid, Diüretik, Antikonvülzan, Antipsikotik)

3.3 Veri Toplama Araçları

3.3.1 Kullanılan Ölçekler Ve Uygulanan Testler

3.3.1.1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Anabilim dalımızca rutin olarak kullanılan formlara ek olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan bir soru formuyla çocuk ve anne-babalara ait sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu anne-baba yaşı, anne-baba eğitim düzeyi, aylık gelir, anne-baba mesleği, aile yapısı, doğum komplikasyonu, doğum şekli, doğum zamanı, anne sütü alma süresi, ilaç kullanım öyküsü) sorgulanmaktadır.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılar için bu form doldurulmuştur. **Bu form ekte sunulmuştur.**

3.3.1.2 Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS)

CARS 1971 yılında Schoppler ve Reichler tarafından geliştirilmiştir, 2007 yılında tekrar düzenlenmiş ve günümüzde kullanılan halini almıştır. CARS 15 maddeden oluşan; temel olarak mental retardasyonu olan ancak otistik olmayan çocuklar ile otistik belirtileri olan çocukları birbirinden ayırma amaçlı geliştirilmiş bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir. Özellikle otistik çocukları eğitilebilir mental retardasyonu olan çocuklardan ayırmada etkindir. Aynı zamanda otizmin şiddetini hafif-orta ve orta-ağır olarak belirlemeye olanak sağlar. 15 madde insanlarla ilişki, taklit, duygusal yanıt, beden kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, görsel yanıt, dinleme yanıtı, tat, koku ve dokunma yanıtı ve kullanımı, koku ve sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, etkinlik düzeyi, zihinsel tepkilerin düzeyi ve tutarlılığı ve genel izlenimden oluşur. 15 maddenin her biri 1'den 4'e kadar derecelendirilir, buçuklu puanlar verilebilir. "1" o yaş çocuğu için normal sınırlarda davranışı, "2" hafif, "3" orta, "4" ağır düzeyde anormallliği gösterir. Değerlendirme toplam puan üzerinden yapılır, toplam puan en az 15, en fazla 60 olabilir. Puanlamaya göre 15-29,5 puan alanlar otistik değildir, 30-36.5 puan alan çocuklar hafif-orta otistik, 37-60 puan alanlar ağır otistiktir [278-280]. **Bu form ekte sunulmuştur.**

3.3.1.3 Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ABC)

ABC Krug ve arkadaşları tarafından(1993) tarafından geliştirilmiştir. Otizm spektrum bozukluğunda tarama, şiddet ve eğitimin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır, duygusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 159'dur. İrmak ve arkadaşları ABC'yi Türkçe'ye uyarlayarak ülkemiz için geçerli ve güvenilir bir araç

olduğunu saptamışlardır. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 39 olarak saptanmıştır [281]. **Bu form ekte sunulmuştur.**

3.4 Serum 25-Hidroksi Vitamin D ölçümü

3.5 İşlem

Polikliniğimize başvuran tüm OSB'li olgularda ayrıntılı sosyodemografik ve klinik bilgiler alınmakta ve DSM-5'e dayalı otizm görüşme formu doldurulmaktadır. Tüm olgulara DSM-5 ölçütlerine göre bir çocuk psikiyatrisi tarafından tanı konmuş ve araştırma grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. OSB tanısı konulan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara hazırladığımız sosyodemografik ve klinik veri formu uygulanmıştır. Hasta grubuna ek olarak CARS ve ABC uygulanmıştır. Tüm çocuklardan 25-OH Vitamin D tetkiki istenmiş ve üniversitemizdeki merkez laboratuvarında çalışılmıştır. Vitamin D düzeyleri için güncel referans değerler; yaz için yeterlilik düzeyi 20 ng/ml ve üzeri, kış için 10 ng/ml ve üzeri olarak belirlenmiştir.

3.6 VERİ ANALİZİ-İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatiksel analiz SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS), medyan (ortanca), minimum ve maksimum olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir

4 . BULGULAR

4.1 OSB ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmamıza dahil edilen 2-12 yaş aralığındaki OSB tanılı çocukların (n=50) yaş ortalaması 60,96 ($\pm 19,8$) ay olup, cinsiyet dağılımları 41 (%82) erkek ve 9 (%18) kız olarak saptanmıştır. Kontrol grubu çocukların (n=50) ise yaş ortalaması 62,64 ($\pm 22,8$) ay olup, cinsiyet dağılımları 41 (%82) erkek ve 9 (%18) kız olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ve OSB'li grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.563). Çalışmamıza alınan OSB ve kontrol grubundaki çocukların yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1-2).

Tablo 1: OSB ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı

			CİNSİYET		Total
			Erkek	Kız	
Çalışma grubu	Hasta	n	41	9	50
		%	82,0%	18,0%	100,0%
	Kontrol	n	41	9	50
		%	82,0%	18,0%	100,0%
Total		n	82	18	100
		%	82,0%	18,0%	100,0%

Tablo 2: OSB ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması Dağılımı

Çalışma grubu	Hasta	Kontrol	Total
N	50	50	100
Mean	5,08	5,22	5,15
Std. Deviation	1,65	1,90	1,77
Median	5,00	5,00	4,50
Minimum	2	2	2
Maximum	9	10	14

Mann Whitney U testi p=0,563

Çalışmamızda OSB'li gruptaki 50 çocuk doğum mevsimine göre; ilkbahar 14 (%28), yaz 11 (%22), sonbahar 12 (%24), kış 13 (%26) şeklinde dağılım göstermiştir. Kontrol grubundaki 50 çocuk ise doğum mevsimine göre; ilkbahar 17 (%34), yaz 9 (%18), sonbahar 14 (%28), kış 10 (%20) şeklinde dağılım göstermiştir. OSB'li grup ve

kontrol grubu arasında çocukların doğum mevsimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,793$). Grupların doğum mevsimine göre dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: OSB ve Kontrol Grubunun Doğdukları Mevsimlere Göre Dağılımı

	Otizmli Grup		Kontrol Grubu	
	N	%	n	%
İlkbahar	14	28,0	17	34,0
Yaz	11	22,0	9	18,0
Sonbahar	12	24,0	14	28,0
Kış	13	26,0	10	20,0
Toplam	50	100,0	50	100,0

Pearson ki-kare $p=0,793$

OSB’li gruptaki 50 çocuğun 44’ü (%88) çekirdek ailede, 6’sı (%12) geniş ailede yaşamaktaydı. Kontrol grubundaki 50 çocuğun ise 43’ü (%86) çekirdek ailede , 7’si (%14) geniş ailede yaşamaktaydı. OSB’li grup ve kontrol grubu arasında aile yapısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,766$). Grupların aile yapısına göre dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: OSB ve Kontrol Grubunun Aile Yapısına Göre Dağılımı

			Aile tipi		Total
			Çekirdek	Geniş	
Çalışma Grubu	Hasta	n	44	6	50
		%	88,0%	12,0%	100,0%
	Kontrol	n	43	7	50
		%	86,0%	14,0%	100,0%
Total		n	87	13	100
		%	87,0%	13,0%	100,0

Pearson ki-kare $p=0,766$

4.2 OSB ve Kontrol Grubundaki Çocukların Anne ve Babalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

OSB grubunda anne yaş ortalaması 33,10 ($\pm 4,90$) yıl olup kontrol grubunda anne yaş ortalaması 34,90 ($\pm 6,3$) yıldır. OSB’li grup ile kontrol grubu arasında anne yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,116$).

OSB’li grupta baba yaş ortalaması 38,16 ($\pm 5,10$) yıl olup kontrol grubunda baba yaş ortalaması 38,98 ($\pm 5,44$) yıldır. OSB’li grup ile kontrol grubu arasında baba yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,114$). Grupların anne-baba yaş ortalamasına göre dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: OSB ve Kontrol grubunda Anne ve Baba Yaş Dağılımı

	Çalışma grubu	Baba yaşı	Anne yaşı
Hasta	N	50	50
	Mean	38,16	33,10
	Std. Deviation	5,10	4,90
	Median	37,00	32,50
	Minimum	31	24
	Maximum	55	45
Kontrol	N	50	50
	Mean	38,98	34,90
	Std. Deviation	5,44	6,3
	Median	39,50	34,00
	Minimum	24	21
	Maximum	50	58
	p*	0,114	0,116
Total	N	100	100
	Mean	38,57	34,00
	Std. Deviation	5,26	5,69
	Median	38,00	33,50
	Minimum	24	21
	Maximum	55	58

*Mann Whitney U testi

OSB’li gruptaki annelerin eğitim düzeyi ilkokul ve altı 29 (%58,0), Ortaokul 6 (% 12), Lise 10 (%20), Üniversite 5 (%10) şeklinde dağılım göstermekteydi. Kontrol grubundaki annelerin eğitim düzeyi ilkokul ve altı 31 (%62), Ortaokul 7 (%14), Lise 9 (%18), Üniversite 3 (%6) şeklinde dağılım göstermekteydi. OSB ve kontrol grubu arasında anne eğitim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,874$).

OSB’li gruptaki babaların eğitim düzeyi ilkokul ve altı 10 (%20,0), Ortaokul 4 (%8), Lise 23 (%46), Üniversite 13 (%26) şeklinde dağılım göstermekteydi. Kontrol grubundaki babaların eğitim düzeyi ilkokul ve altı 12 (%24,0), Ortaokul 5 (%10), Lise 22 (%44), Üniversite 11 (%22) şeklinde dağılım göstermekteydi. OSB ve kontrol grubu

arasında baba eğitim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,923$). İki grup çocuklarının anne-baba eğitim durumlarına ait karşılaştırmalar aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 6-Tablo 7).

Tablo 6: OSB ve Kontrol Grubunda Baba Eğitim Durumu Dağılımı

			Baba eğitim durumu			
			İlkokul ve altı	Ortaokul	Lise	Üniversite
Çalışma grubu	Hasta	n	10	4	23	13
		%	20,0%	8,0%	46,0%	26,0%
	Kontrol	n	12	5	22	11
		%	24,0%	10,0%	44,0%	22,0%
Total		n	22	9	45	24
		%	22,0%	9,0%	45,0%	24,0%

Pearson Ki-kare $p=0,923$

Tablo 7: OSB ve Kontrol Grubunda Anne Eğitim Durumu Dağılımı

			Anne eğitim durumu				Total
			İlkokul ve altı	Ortaokul	Lise	Üniversite	
Çalışma grubu	Hasta	n	29	6	10	5	50
		%	58,0%	12,0%	20,0%	10,0%	100,0%
	Kontrol	n	31	7	9	3	50
		%	62,0%	14,0%	18,0%	6,0%	100,0%
Total			60	13	19	8	100
			%	60,0%	13,0%	19,0%	100,0%

Pearson Ki-kare $p=0,874$

OSB'li grupta anne-baba arasında akrabalığı olanlar 24 (%48) iken, kontrol grubunda anne-baba arasında akrabalığı olanlar 11 (%22) idi. OSB grubunda kontrol grubuna göre anne ve baba arasındaki akrabalık istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksek saptanmıştır ($p=0,006$). OSB ve kontrol grubunda anne ve baba arasında akrabalık durumu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: OSB ve Kontrol grubunda Anne ve Baba Akrabalık İlişkisi Dağılımı

		Anne-baba akrabalık		Total	
		Yok	Var		
Çalışma grubu	Hasta	n	26	24	50
		%	52,0%	48,0%	100,0%
	Kontrol	n	39	11	50
		%	78,0%	22,0%	100,0%
Total		n	65	35	100
		%	65,0%	35,0%	100,0%

Pearson Ki-kare $p=0,006$

OSB’li grupta ailede psikiyatrik hastalığı olanlar 16 (%32) iken, kontrol grubunda ailede psikiyatrik hastalığı olanlar 11 (%22) idi. OSB ve kontrol grubu arasında çocukların ailelerinde psikiyatrik hastalığa sahip olma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,260$). OSB’li ve kontrol grubu çocuklarının ailelerinde psikiyatrik hastalık durumu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: OSB ve Kontrol Grubunda Ailede Psikiyatrik Hastalık Dağılımı

		Ailede psikiyatrik hastalık	
		Yok	Var
Çalışma grubu	Hasta	n	34
		%	68,0%
	Kontrol	n	39
		%	78,0%
Total		n	73
		%	73,0%

Pearson Ki-kare $p=0,260$

OSB’li grupta annesinde kronik bir tıbbi hastalığı olanlar 12 (%24) iken, kontrol grubunda annesinde kronik bir tıbbi hastalığı olanlar 3 (%6) idi. OSB’li ve kontrol grubu çocuklarının annelerinde kronik tıbbi hastalığa sahip olma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p=0,012$) OSB’li ve kontrol grubu çocuklarının annelerinde kronik bir tıbbi hastalık durumu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 10)

Tablo 10: OSB ve Kontrol Grubunda Annede Tıbbi Hastalık Dağılımı

			Anne Sağlık		Total
			Hastalık yok	Hastalık var	
Çalışma Grubu	Hasta	n	38	12	50
		%	76,0%	24,0%	100,0%
	Kontrol	n	47	3	50
		%	94,0%	6,0%	100,0%
Total	n		85	15	100
	%		85,0%	15,0%	100,0%

Pearson ki-kare $p=0,012$

OSB’li grupta babasında kronik bir tıbbi hastalığı olanlar 10 (%20) iken, kontrol grubunda babasında kronik bir tıbbi hastalığı olanlar 8 (%16) idi. OSB ve kontrol grubu arasında çocukların babalarında kronik tıbbi hastalığa sahip olma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,603$). OSB’li ve kontrol grubu çocuklarının babalarında kronik bir tıbbi hastalık durumu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: OSB ve Kontrol Grubunda Babada Tıbbi Hastalık Dağılımı

			Baba Sağlık		Total
			Hastalık yok	Hastalık var	
Çalışma Grubu	Hasta	n	40	10	50
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	Kontrol	n	42	8	50
		%	84,0%	16,0%	100,0%
Total	n		82	18	100
	%		82,0%	18,0%	100,0%

Pearson ki-kare $p=0,603$

4.3 OSB ve Kontrol Grubu Çocuklarının Doğumu İle İlgili Özelliklere İlişkin Veriler

OSB’li grupta doğum komplikasyonu olanlar 11 (%22) iken, kontrol grubunda doğum komplikasyonu olanlar 9 (%18) idi. OSB ve kontrol grubu annelerinin çocukları arasında doğum komplikasyonu bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,617$). OSB ve kontrol grubundaki çocuklarda doğum komplikasyonu oranları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: OSB ve Kontrol Grubunda Doğum Komplikasyonu Dağılımı

			Doğum komplikasyonu	
			Yok	Var
Çalışma grubu	Hasta	n	39	11
		%	78,0%	22,0%
	Kontrol	n	41	9
		%	82,0%	18,0
Total		n	80	20
		%	80,0%	20,0%

Pearson Ki-kare p=0,617

OSB’li grupta sezaryen doğum 42 (%84) iken, Kontrol grubunda sezaryen doğum 40 (%80) idi. OSB ve kontrol grubu arasında sezaryen doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,603). OSB’li ve kontrol grubu çocuklarında doğum şekli dağılımı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: OSB ve Kontrol Grubunda Doğum Şekli Dağılımı

			Doğum şekli		Total
			nsvy	c/s	
Çalışma Grubu	Hasta	N	8	42	50
		%	16,0%	84,0%	100,0%
	Kontrol	N	10	40	50
		%	20,0%	80,0%	100,0%
Total		N	18	82	100
		%	18,0%	82,0%	100,0%

Pearson ki-kare p=0,603

OSB’li grupta doğum zamanına göre dağılım preterm doğum 6 (%12), term doğum 44 (%88) şeklindeydi. Kontrol grubunda doğum zamanına göre dağılım preterm doğum 4 (%8), term doğum 45 (%90), postterm doğum 1 (%2) şeklindeydi. OSB ve kontrol grubu arasında doğum zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,494). OSB’li ve kontrol grubu çocuklarında doğum zamanına göre dağılım aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: OSB ve Kontrol Grubunda Doğum Zamanına Göre Dağılım

			Doğum zamanı			Total
			miad	preterm	postterm	
Çalışma Grubu	Hasta	N	44	6	0	50
		%	88,0%	1 ,0%	0,0%	100,0%
	Kontrol	N	45	4	1	50
		%	90,0%	8,0%	2,0%	100,0%
Total		N	89	10	1	100
		%	89,0%	10,0%	1,0%	100,0%

Pearson ki-kare p=0,494

OSB’li grupta anne sütü alma süresi 11,88 ($\pm 8,18$) ay iken, Kontrol grubunda anne sütü alma süresi 15,62 ($\pm 7,67$) aydı. OSB grubunda anne sütü alma süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,032). OSB’li ve kontrol grubu çocuklarında anne sütü alma süresine göre dağılım aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: OSB ve Kontrol Grubunda Anne Sütü Alma Süresi (ay)

Çalışma Grubu	Hasta	Kontrol	Total
N	50	50	100
Mean	11,88	15,62	13,75
Std. Deviation	8,18	7,67	8,11
Median	12,00	18,00	15,00
Minimum	0,00	0,00	0,00
Maximum	26,00	31,00	31,00

Mann Whitney U testi **p=0,032**

OSB’li gruptaki annelerde gebelikte vitamin desteği alanlar 11 (%22) iken, kontrol grubundaki annelerde gebelikte vitamin desteği alanlar 13 (%26) idi. OSB ve kontrol grubundaki anneler arasında gebelikte vitamin desteği alma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,640). OSB ve kontrol grubundaki annelerin gebelikte vitamin desteği almasına göre dağılım aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16: OSB ve Kontrol Grubunda Anne Vitamin Desteği Alma Dağılımı

	Otizmli Grup		Kontrol Grubu	
	N	%	n	%
Vitamin desteği alanlar	11	22,0	13	26,0
Vitamin desteği almayanlar	39	78,0	37	74,0
Toplam	50	100,0	50	100,0

Pearson ki-kare p=0,640

OSB’li grupta güneş ışığından yararlanma süresi (<1 saat) olanlar 34 (%68) iken kontrol grubunda güneş ışığından yararlanma süresi (<1 saat) olanlar 21 (%44) idi. OSB’li grupta kontrol grubuna göre güneş ışığından yararlanma süresi (<1 saat) olanlar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,009). OSB ve kontrol grubunda güneş ışığından yararlanma süresine göre dağılım aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo17).

Tablo 17: OSB ve Kontrol Grubunda Güneş Işığında Yararlanma Sürelerine Göre Dağılım (<1 saat,>1 saat)

	Otizmli Grup		Kontrol Grubu	
	N	%	n	%
<1 SAAT	34	68,0	21	44,0
>1 SAAT	16	32,0	29	58,0
Toplam	50	100,0	50	100,0

Pearson ki-kare p=0,009

4.4 OSB’li Grup İle Kontrol Grubunun Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

OSB’li gruptaki çocukların Vitamin D düzeyi 21,7588 ($\pm 10,58348$) iken, Kontrol grubundaki çocukların Vitamin D düzeyi 26,9946 ($\pm 11,33954$) idi. OSB’li grup ile kontrol grubu arasında Vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,019). OSB ve kontrol grubu arasında serum Vitamin D düzeyleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18: OSB ve Kontrol Grubunda Vitamin D Düzeyleri Dağılımı

Çalışma_grubu	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Hasta	50	21,7588	10,58348	19,3650	5,89	48,32
Kontrol	50	26,9946	11,33954	23,0700	12,33	60,88
Total	100	24,3767	11,22520	21,9100	5,89	60,88

Mann Whitney U testi **p=0,019**

OSB’li grupta Vitamin D eksikliği olanlar 27 (%54) iken kontrol grubunda Vitamin D eksikliği olanlar 17 (%34) idi. OSB’li grup ile kontrol grubu arasında Vitamin D eksikliği bulunanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,044). OSB ve kontrol grubunda Vitamin D eksikliğine göre dağılım aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 19).

Tablo 19: OSB ve Kontrol Grubunda Vitamin D eksikliği olanların dağılımı

			Vitamin D eksikliği	Vitamin D normal	Total
Çalışma_grubu	Otizm grubu	N	27	23	50
		%	54,0%	46,0%	100,0%
	Kontrol grubu	N	17	33	50
		%	34,0%	66,0%	100,0%
Total		N	44	56	100
		%	44,0%	56,0%	100,0%

Pearson ki-kare **p=0,044**

4.5 OSB Grubunda (ABC), (CARS) Puanları ve Vitamin D Düzeyleri İle Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

OSB grubundaki hastalar hastalığın şiddetine göre hafif-orta otizm 29 (%58), ağır otizm 21 (%42) şeklinde dağılım göstermekteydi. OSB’li çocukların ABC ve CARS total puanları ve hastalığın şiddetine göre dağılım aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 20-Tablo 21).

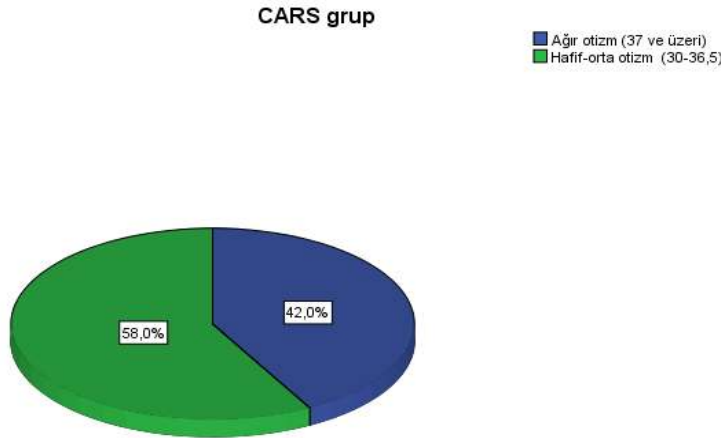
Tablo 20: CARS ve ABC puan dağılımı

Çalışma grubu		CARS PUAN	ABC toplam
Hasta	N	50	50
	Mean	37,91	45,64
	Std. Deviation	6,92	8,48
	Median	35,00	43,00
	Minimum	31,00	35,00
	Maximum	56,00	87,00

*Mann Whitney U testi

Tablo 21: OSB Grubunun Hastalık Şiddetine Göre Dağılımı

	n	%
Ağır otizm (37 ve üzeri)	21	42,0
Hafif-orta otizm (30-36,5)	29	58,0
Total	50	100,0



Şekil 1: OSB Grubunda Hastalık Şiddetine Göre Dağılım

Hafif-orta düzeydeki OSB’li grupta Vitamin D düzeyi 24,7093 ($\pm 10,71871$), ağır düzeydeki OSB’li grupta Vitamin D düzeyi 24,7093 ($\pm 10,71871$) şeklindeydi. Hafif-orta OSB’li grupta Vitamin D düzeyi ağır OSB’li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,007$). OSB’li grupta hastalık şiddetiyle Vitamin D düzeyi arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22: Otizm Şiddetiyle Vitamin D Düzeyi Arasındaki İlişki

VİT D DÜZEYİ						
CARS grup	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Ağır otizm (37 ve üzeri)	21	17,6843	9,13907	15,9300	5,89	41,15
Hafif-orta otizm (30-36,5)	29	24,7093	10,71871	23,7400	6,59	48,32
Total	50	21,7588	10,58348	19,3650	5,89	48,32

Mann Whitney U testi **p=0,007**

Vitamin D düzeyi ile ABC ve CARS puanları arasında istatistiksel olarak negatif düzeyde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.($p<0,001$).Vitamin D düzeyi ile ABC ve CARS puanları arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 23).

Tablo 23: ABC ve CARS puanları ile Vitamin D düzeyi Arasındaki İlişki

		Vitamin D düzeyi	CARS puan	ABC toplam
Spearman'srho	Vitamin D düzeyi	r	1,000	
		p	.	
		n	50	
	CARS puan	r	-,622**	1,000
		p	<0,001	.
		n	50	50
	Abctoplam	R	-,618**	,712**
		p	<0,001	<0,001
		n	50	50

**, Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

5 . TARTIŞMA

Çalışmamızda OSB tanılı 2-12 yaş arasındaki 50 çocuğun 50 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuna kıyasla serum Vitamin D düzeyi ve OSB belirti şiddeti parametreleri bakımından değerlendirilmesine yer verilmiştir. OSB'li grupta serum Vitamin D düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Vitamin D düzeyi ile OSB'li çocukların semptom şiddetini gösteren CARS puanlarına göre OSB'li grup hafif-orta ve ağır düzeyde kategorize edildiğinde ağır OSB grubunda hafif-orta şiddetteki OSB grubuna göre Vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

OSB ve kontrol grubundaki çocukların sosyodemografik ve klinik verileri incelendiğinde; yaş, cinsiyet, aile yapısı, çocukta tıbbi bir hastalığın bulunması açısından gruplar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Araştırmaya katılan çocukların seçiminde çocuklarda kronik tıbbi bir hastalığın bulunmaması, Vitamin D düzeylerini etkileyecek ilaç kullanımının olmaması gibi faktörler gözetilmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların demografik verileri incelendiğinde; 50 hastanın 41'i erkek (%82) idi. Çalışmamızda OSB grubunda erkek/kız oranı 4.5 olarak bulunmuştur. 2015 yılında yapılan bir çalışmada erkeklerde OSB görülme sıklığının kızlara göre 3,3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. 2018 yılında yapılan bir başka çalışmada ise erkeklerde OSB görülme sıklığının kızlara göre 3,46 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır [282, 283]. Çalışmamızdaki sonuç literatürdeki daha önceki çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamıza katılan hastalar doğdukları mevsime göre; 14'ü ilkbahar (%28) 11'i yaz (%22), 12'si sonbahar (%24) ve 12'si kış (%24) şeklinde dağılım göstermekteydi. Kontrol grubunda ise doğdukları mevsimlere göre dağılım 17'si ilkbahar (%34), 9'u yaz (%18), 14'ü sonbahar (%28) ve 10'u kış (%20) şeklindeydi. Literatürde doğum mevsimi ve OSB gelişme riski ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu alandaki bilgiler tutarlı değildir, bazı araştırmalarda doğum mevsimi ile OSB gelişme riski arasında ilişki olduğu sonucuna ulaşılırken bazı çalışmalarda da herhangi bir ilişki bulunamamıştır. 2010 yılında Mısırlı OSB tanılı 70 çocuk ve aynı sayıdaki kontrol grubuyla yapılan çalışmada OSB'li grup ile kontrol grubu arasında doğdukları mevsimlere göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. 2010 yılında OSB tanılı 86 çocuk ile yapılan bir çalışmada doğum mevsimi ilkbahar olan grupta OSB gelişme riski açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. 2017 yılında İsrail'de 975 OSB tanılı erkek çocuğun dahil edildiği bir retrospektif çalışmada Mayıs ve Ağustos aylarında en yüksek oran (10.2-10.3/1000 canlı erkek doğum) saptanmıştır. Aynı çalışmada en düşük oran ise Şubat ayında (7.6/1000 canlı erkek doğum) saptanmıştır. 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada riskin sonbahar mevsimindeki doğumlarda en yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada en düşük risk ilkbahar mevsimindeki doğumlarda saptanmıştır [263, 284-286]. Çalışmamızda OSB'li grup ve kontrol grubu arasında çocukların doğum mevsimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamıza katılan OSB'li grup ve kontrol grubu aile yapısına göre incelendiğinde; OSB'li grupta 50 hastanın 44'i (%88) çekirdek aile yapısındaydı.

Kontrol grubunda ise 50 hastanın 43'ü (%86) çekirdek aile yapısındaydı. 174 otizm tanılı çocuğu içeren bir epidemiyolojik çalışmada aile yapısı özellikleri açısından bir ilişki saptanmamıştır [287]. Çalışmamızda çocukların yaşamlarını sürdürdükleri aile yapısı özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç literatürdeki önceki çalışmalarla uyumludur

OSB ve kontrol grubu çocuklarının anne-babalarının sosyodemografik ve klinik verileri incelendiğinde; anne ve baba eğitim durumu bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Literatürde ABD'de OSB ile ilgili ebeveyn, doktor, sağlık hizmeti sağlayan kişilerin bildirimlerine dayanarak yapılan ankete dayalı bir çalışmada sosyodemografik faktörler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada 12 yıldan az eğitim gören ebeveynlerin çocuklarında, 12 yıldan fazla eğitim gören ebeveynlerin çocuklarına kıyasla %68 oranla daha fazla orta şiddette OSB ve %43.5 oranla daha fazla ağır şiddette OSB gözlemlendiği saptanmıştır [288]. OSB'li çocukların ebeveynleri ve yakın akrabalarında geniş fenotipi araştıran 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada ise ebeveyn eğitim düzeyi ile OSB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [289]. Çalışmamızda iki grup arasında anne ve baba eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde anne baba yaşı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda ileri anne yaşı ile OSB gelişme riski arasında bir ilişki saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Artan baba yaşı ile OSB gelişme riski arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin artan baba yaşı ile ilişkili genetik ve epigenetik mekanizmalar aracılığı ile açıklanabileceği ile ilgili çalışmalar

bulunmaktadır. Ebeveyn yaşı ile OSB ilişkisini vurgulayan sonuçların birbirinden farklı ve tutarsız olduğunu bildiren çalışmalar da literatürde mevcuttur. OSB ve Down sendromu olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada annenin doğum yaşının OSB ile ilişkili olmadığını göstermiştir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada ileri baba yaşı ile otizm arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir [145, 290-295]. Çalışmamızda OSB ve kontrol grubu arasında anne ve baba yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamıza katılan OSB'li gruptaki 50 çocuğun annelerinin 12'sinde, babalarının ise 10'unda kronik bir tıbbi hastalık bulunmaktaydı. Literatürde OSB'li çocukların anne ve babalarında kronik tıbbi hastalıkları araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. 2016 yılında yapılan bir çalışmada maternal diyabet ve maternal otoimmün hastalıkların OSB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [296]. 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada anne-babada Tip 1 DM, romatoid artrit, hipotiroidi ve psöriazis varlığında OSB riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır [297]. 2016 yılında yayınlanan ve 1999-2015 yılları arasındaki çalışmaları içeren 9775 OSB tanılı hastanın dahil olduğu çalışmada maternal otoimmün hastalık varlığında OSB riskinin %30 arttığı bulunmuştur [298]. 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada ebeveyndeki astım varlığında otizm riskinin arttığı saptanmıştır [299]. Çalışmamızda OSB'li grupta kontrol grubuna kıyasla annede kronik tıbbi bir hastalık görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Annedeki kronik tıbbi hastalık çocuk bakımını ve beslenme düzeyini etkileyip OSB'li gruptaki Vitamin D düzeylerinin düşüklüğüne katkıda bulunmuş olabilir.

2005 yılında Danimarka’da yapılan bir çalışmada annede psikiyatrik hastalık varlığında otizm riskinin 2 kat fazla olduğu, babasında psikiyatrik hastalık olanlarda ise otizm riskinde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur [295]. Çalışmamızda anne-babada psikiyatrik bir hastalık bulunması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde obstetrik komplikasyonların OSB tanılı çocuklarda daha sık olduğu bildirilmiştir [45, 300]. Travma, iskemi ve hipoksi gibi obstetrik komplikasyonlar ile OSB arasında yüksek derecede bir ilişki bulunmuştur. Maternal obezite, maternal diyabet gibi diğer faktörlerin OSB ile daha düşük derecede bir ilişkiye sahip olduğu ile ilgili bir çalışma da mevcuttur [301]. Çalışmamızda gruplar arasında obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamıza katılan OSB’li grup ve kontrol grubu doğum şekline göre incelendiğinde; OSB’li gruptaki 50 çocuğun 42’sinin (%84) doğum şekli sezaryen doğumdur. Kontrol grubunda ise 50 çocuğun 40’inin (%80) doğum şekli sezaryen doğumdur. OSB ile prenatal, perinatal ve neonatal faktörler arasındaki ilişkinin araştırıldığı 2009 yılında yapılan bir çalışmada sezaryen doğumun OSB riskini arttırdığı bildirilmiştir. 2017 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 36-42 gebelik haftasında sezaryen doğumun OSB riskini arttırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada acil ve planlı sezaryen doğum arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [302, 303]. Çalışmamızda OSB’li grup ve kontrol grubu arasında sezaryen doğum oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde OSB riski ile doğum haftası arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. 2010 yılında yapılan bir çalışmada doğum haftasının <35 hafta veya >42 hafta olmasının otizm riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada ise doğum haftası ile OSB riskinde herhangi bir ilişki olmadığı bildirilmiştir [292, 300]. Çalışmamızda gruplar arasında doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OSB multifaktöryel nedenlerin rol oynadığı bir bozukluk olup etyolojide rol oynayan faktörlerden biri de genetik yatkınlıktır. İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde daha yüksek oranda OSB sıklığı saptanmış olup ebeveynler arasındaki akrabalık durumunda da OSB sıklığında artış olduğu saptanmıştır [242]. OSB ve ilişkili nöropsikiyatrik hastalıkların genetiğinin araştırıldığı 2010 yılında yayınlanmış bir çalışmada; genetik faktörlerin OSB etyolojisinde %80 oranında bir yer kapladığı bildirilmiştir [304]. 2016 yılında otizmin genetik aktarımı ile ilgili yapılan bir meta analiz genetik etkenlerin hastalığın etyolojisinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [305]. 2017 yılında otizm genetiğiyle ilgili yapılan bir başka çalışmada genetik faktörlerin otizm etyolojisinde %83 oranında bir yer kapladığını bildirmiştir [306]. Çalışmamızda OSB'li grupta anne-baba arasında akrabalık kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki sonuç literatürle uyumludur.

Emzirmenin anne sütüne oksitosinin aktarılması yoluyla bebeklerde sosyal tanıma, sosyal bağlanma ve nörogelişime katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Artan oksitosin düzeyleri annenin anksiyete düzeyinin azalmasında, bağlanmada ve sosyal

gelişimde rol oynar; bu nedenle oksitosinin otizm riskini azaltabileceği bildirilmiştir [307-310]. 2006 yılında Schultz tarafından 861 otizm tanılı çocuğu içeren çalışmada; otizmlı çocuklarda anne sütü alma süresinin daha az olduğu bildirilmiştir [311]. 2012 yılında 102 otizmlı ve aynı sayıda kontrol grubundan oluşan vaka kontrol çalışmasında artmış otizm riskinin suboptimal emzirmeyle ilişkili olduğu saptanmıştır [312]. 2016 yılında yapılan bir çalışmada geç emzirme başlagıcının OSB riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [313]. 2016 yılında yapılan bir başka çalışmada emzirmenin uzun dönem nöro gelişimsel etkileri araştırılmış ve emzirmenin OSB üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir [314]. 2019 yılında yapılan bir meta analiz OSB tanılı çocukların OSB olmayan çocuklara göre emzirme oranlarının daha düşük olduğunu ve emzirmenin OSB'ye karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini göstermiştir [315]. Çalışmamızda OSB'li grupta emzirme süresi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Emzirme süresinin OSB'li grupta düşük olması OSB'li grupta Vitamin D düzeylerinin düşük olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamız literatürdeki önceki çalışmalarla uyumludur.

2011 yılında geriye dönük olarak yapılan toplum tabanlı çalışmada gebelik öncesi 3 ay ve gebeliğin 1. ayında vitamin kullanımının otizm riskini azaltabileceği bildirilmiştir [316]. 2012 yılında yapılan bir çalışmada özellikle gebeliğin ilk ayında folik asit desteği alınmasının düşük otizm riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır [317]. 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada da otizmlı çocuğu olan yüksek riskli ailelerde gebelikte vitamin desteği alınmasının kardeşle otizm riskini azaltabileceği bildirilmiştir [318]. Çalışmamızda OSB ve kontrol grubu anneleri arasında gebelik öncesi ve sırasında

Vitamin D ve diğer vitamin kompleksleri desteği alma açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

OSB ile Vitamin D düzeyiyle ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Abdulbari Bener ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 254 OSB tanılı çocuk ve 254 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada Vitamin D düzeyleri OSB grubunda 18.39 (± 8.2) ng/mL, kontrol grubunda 21.59 (± 8.4) ng/mL bulunmuş olup OSB grubunda Vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. 254 OSB tanılı çocuğun %86.2'sinde Vitamin D eksikliği saptanırken sadece %13,8'inde Vitamin D düzeyi normal olarak bulunmuştur [319]. Zi-Li Gong ve arkadaşları tarafından 48 OSB tanılı ve 48 sağlıklı kontrol grubuyla 2014 yapılan bir çalışmada Vitamin D düzeyleri OSB grubunda 19.9 (± 3.8) ng/mL, kontrol grubunda 22.6 (± 4.5) ng/mL bulunmuş olup OSB grubunda Vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur [267]. Elisabeth Farnell ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir başka çalışmada OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak Vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur [320]. Ali Asghar Arastoo ve arkadaşları 5-12 yaş aralığındaki 31 OSB tanılı çocuk ve 31 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada Vitamin D düzeyini sayısal olarak karşılaştırmıştır. Vitamin D düzeyleri OSB grubunda 9.03 (± 4.14) ng/mL, kontrol grubunda 15.25 (± 7.89) ng/mL bulunmuş olup OSB grubunda Vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur [321]. Loai Alzghoul ve arkadaşları tarafından 2019 yılında 8 yaşından küçük OSB tanılı 83 çocuk ve 106 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada Vitamin D düzeyleri OSB grubunda 23.4 ng/mL, normal kontrol grubunda 37.5 ng/mL bulunmuş olup OSB grubunda Vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur [322].

Meguid ve arkadaşlarının 2010 yılında Vitamin D düzeylerini herhangi bir cinsiyet kategorizasyonu yapmadan sayısal olarak karşılaştırdığı çalışmada Vitamin D düzeyleri OSB grubunda 28.5 (± 16.4) ng/mL, kontrol grubunda 40.1 (± 11.8) ng/mL bulunmuş olup OSB grubunda Vitamin D düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur [263]. Mostafa ve Al-Ayadhi'nin 2012 yılında yaptığı çalışmada 50 OSB tanılı çocuk ve 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş, Vitamin D düzeyi OSB grubunda anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. Bu çalışmada OSB grubunda %88, kontrol grubunda ise %20 Vitamin D yetersizliği ya da eksikliği saptanmış ve Vitamin D düzeyleri ile ÇODÖ puanları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır [265]. Çalışmamızda OSB'li grupta Vitamin D düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. OSB'li gruptaki 50 çocuğun 27'sinde Vitamin D eksikliği olup kontrol grubuna göre Vitamin D eksikliği açısından anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar literatürle uyumludur.

Literatürdeki araştırmalarda Vitamin D sentezini etkileyebilecek yetersiz güneş ışığı, kapalı giysiler giyme ve yüksek rakımlı bölgelerde yaşamının OSB riskini arttırabileceği belirtilmektedir [237]. Çalışmamızda OSB'li grupta güneş ışığından yararlanma süresi(<1 saat) olanlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Güneş ışığından yararlanma süresinin az olması Vitamin D sentezinin azalmasına neden olur, bu durum OSB'li grupta Vitamin D düzeyinin düşüklüğüne katkıda bulunmuş olabilir.

Literatürde OSB' li çocuklarda Vitamin D dışındaki vitaminler ve minerallerle ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında vitamin suplementasyonu

ile otistik davranışlardaki değişiklikler araştırılmıştır. 2006 yılında 35 otizmli çocuğu içeren bir çalışmada Vitamin B6 düzeylerinin otizmli çocuklarda yüksek olduğu saptanmıştır. Vitamin B6 suplementasyonu ile ilgili sadece bir çalışma otistik davranışları azaltma üzerinde faydası olduğunu bildirmiştir [323]. 2011 yılında yapılan bir çalışmada vitamin ve mineral suplementasyonunun nutrisyonel ve metabolik olarak faydaları olduğunu saptamıştır [324]. 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada otizmli çocuklarda folik asit düzeyi düşük bulunmuştur [325]. 2013 yılında yapılan 40 otizmli çocuğu içeren çalışmada Vitamin B12 ve folat düzeylerinin otizmli çocuklarda düşük olduğu saptanmıştır [326]. 2016 yılında yapılan çalışmada Vitamin B12 düzeyinin otizmlilerde düşük olduğunu göstermiştir [327]. 2017 yılında yapılan çalışmada otizmli çocuklarda serum demir, magnezyum, kalsiyum, fosfor düzeyi düşük olarak bulunmuştur [328]. 2018 yılında 274 OSB tanılı çocuğu içeren çalışmada otizmli grupta serum kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko düzeyi düşük olarak bulunmuş ve kalsiyum, demir, çinko düzeyinin gelişim ölçeğiyle pozitif bir korelasyonu olduğu gösterilmiştir [329]. 2018 yılında yapılan bir başka çalışmada Vitamin A düzeyinin otizmli grupta düşük olduğu ve Vitamin A eksikliğinin otizmli çocuklarda semptomları şiddetlendirdiğini göstermiştir [330]. 2018 yılında yapılan bir başka çalışma Vitamin A suplementasyonunun otizmli çocuklarda otistik semptomlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağladığını göstermiştir [331].

Zi-Li Gong ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada Vitamin D düzeyleri ile CARS puanları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır [267]. Saad ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir başka çalışmada 122 OSB tanılı çocuk ve 122

sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmış, Vitamin D düzeyleri ile CARS puanları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. OSB grubuna 3 aylık Vitamin D tedavisi uygulanmış, OSB'li grubun %83'ü Vitamin D tedavisini tamamlamış olup 3 aylık tedavi sonunda ABC ve CARS puanlarında anlamlı bir düşüş saptanmıştır [253]. Çalışmamızda Vit D düzeyi ile CARS puanları arasında negatif bir korelasyon saptanmış olup bu sonuç literatürle uyumludur.

6 . SONUÇ VE ÖNERİLER

OSB tanılı 2-12 yaş arasındaki çocuklarda serum Vitamin D düzeylerinin sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılarak Vitamin D düzeyleri ile sorun davranış şiddeti, OSB şiddeti arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1) Annede kronik tıbbi bir hastalık bulunması açısından bakıldığında OSB’li grupta annede kronik bir tıbbi hastalık bulunması kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.

2) Anne sütü alma süresi açısından bakıldığında OSB’li grupta anne sütü alma süresi kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük saptandı.

3) Güneş ışığından yararlanma süresi açısından bakıldığında OSB’li grupta güneş ışığından yararlanma süresi(<1 saat) olanlar kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.

4) Vitamin D eksikliği olanların oranı açısından bakıldığında OSB’li grupta Vitamin D eksikliği olanların oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.

5) Vitamin D düzeyi açısından bakıldığında OSB’ li grupta Vitamin D düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük saptandı.

6) OSB' li çocuklarda ABC puanları ile serum Vitamin D düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

7) OSB' li çocuklar CARS puanlarına göre hafif-orta ve ağır OSB şeklinde kategorize edildiğinde CARS puanları ile serum Vitamin D düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda 2-12 yaş arasında Vitamin D düzeylerinin OSB'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda Vitamin D eksikliğinin OSB'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Çalışmamızdan ulaştığımız bir başka sonuç ağır düzeyde OSB'lilerde hafif-orta düzeyde OSB'lilere göre Vitamin D düzeylerinin daha düşük seviyelerde olduğudur. Çalışmamızın bulgularına dayanarak bu yaş grubunda Vitamin D düzeylerinin araştırılmasının klinik pratikte OSB'nin değerlendirilmesi ve tedavisine katkısı olabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Association, A., *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-IV-TR*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Fombonne, E., *The prevalence of autism*. *Jama*, 2003. **289**(1): p. 87-89.
3. Chakrabarti, S. and E. Fombonne, *Pervasive developmental disorders in preschool children*. *Jama*, 2001. **285**(24): p. 3093-3099.
4. Larsson, H.J., et al., *Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status*. *American journal of epidemiology*, 2005. **161**(10): p. 916-925.
5. Zehnder, D., et al., *Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. **86**(2): p. 888-894.
6. Eyles, D.W., et al., *Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain*. *Journal of chemical neuroanatomy*, 2005. **29**(1): p. 21-30.
7. Smolders, J., et al., *Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis—affected brain tissue*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2013. **72**(2): p. 91-105.
8. Meguid, N.A., et al., *Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1, 25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism*. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010. **16**(6): p. 641-645.
9. Mostafa, G.A. and L.Y. Al-Ayadhi, *Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity*. *Journal of neuroinflammation*, 2012. **9**(1): p. 201.
10. Molloy, C.A., et al., *Plasma 25 (OH) D concentration in children with autism spectrum disorder*. *Developmental medicine and child neurology*, 2010. **52**(10): p. 969.
11. Magnusson, C., et al., *Maternal vitamin D deficiency and the risk of autism spectrum disorders: population-based study*. *BJPsych open*, 2016. **2**(2): p. 170-172.
12. Kanner, L., *Autistic disturbances of affective contact*. *Nervous child*, 1943. **2**(3): p. 217-250.
13. Wolff, S., *The history of autism*. *European child & adolescent psychiatry*, 2004. **13**(4): p. 201-208.
14. Asperger, H., *Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1944. **117**(1): p. 76-136.
15. Lyons, V. and M. Fitzgerald, *Asperger (1906–1980) and Kanner (1894–1981), the two pioneers of autism*. *Journal of autism and developmental disorders*, 2007. **37**(10): p. 2022-2023.
16. Bodea, T. and M.J. Lubetsky, *Autism—Historical Perspective, Theories, and DSM Diagnostic Criteria*. *Autism spectrum disorder*, 2011: p. 3.

17. Mesibov, G., L. Adams, and L. Klinger, *Autism, understanding the disorder. Clinical Child Psychology Library*. 1997, N. York: Plenum Press.
18. Rutter, M., *Diagnosis and definition of childhood autism*. Journal of autism and childhood schizophrenia, 1978. **8**(2): p. 139-161.
19. Betancur, C., *Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting*. Brain research, 2011. **1380**: p. 42-77.
20. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. 2013: American Psychiatric Pub.
21. Volkmar, F.R., et al., *Autism and pervasive developmental disorders*. J Child Psychol Psychiatry, 2004. **45**(1): p. 135-70.
22. Christensen, D.L., et al., *Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012*. MMWR Surveill Summ, 2016. **65**(3): p. 1-23.
23. Zablotzky, B., L.I. Black, and S.J. Blumberg, *Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016*. NCHS Data Brief, 2017(291): p. 1-8.
24. Çetin F, P.B., Ünal F, Uslu R, İşeri E, Türkbay T, *Cinsel istismar İnci Baskı*, in *Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı*. 2008, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. p. 470-477.
25. Hallmayer, J., et al., *Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(11): p. 1095-102.
26. Rosenberg, R.E., et al., *Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. **163**(10): p. 907-14.
27. Miles, J.H., *Autism spectrum disorders--a genetics review*. Genet Med, 2011. **13**(4): p. 278-94.
28. Bolton, P., et al., *A case-control family history study of autism*. J Child Psychol Psychiatry, 1994. **35**(5): p. 877-900.
29. DiGuseppi, C., et al., *Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics*. J Dev Behav Pediatr, 2010. **31**(3): p. 181-91.
30. Hall, S.S., A.A. Lightbody, and A.L. Reiss, *Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with fragile X syndrome*. Am J Ment Retard, 2008. **113**(1): p. 44-53.
31. Jokiranta, E., et al., *Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders*. Psychiatry Res, 2013. **207**(3): p. 203-11.
32. Durkin, M.S., et al., *Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder*. Am J Epidemiol, 2008. **168**(11): p. 1268-76.
33. Crow, J.F., *The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation*. Nat Rev Genet, 2000. **1**(1): p. 40-7.
34. Wyrobek, A.J., et al., *Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(25): p. 9601-6.

35. Fezer, G.F., et al., *PERINATAL FEATURES OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER*. Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo, 2017. **35**(2): p. 130-135.
36. Burd, L., et al., *Prenatal and perinatal risk factors for autism*. J Perinat Med, 1999. **27**(6): p. 441-50.
37. Juul-Dam, N., J. Townsend, and E. Courchesne, *Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population*. Pediatrics, 2001. **107**(4): p. E63.
38. Glasson, E.J., et al., *Perinatal factors and the development of autism: a population study*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(6): p. 618-27.
39. Xiang, A.H., et al., *Association of maternal diabetes with autism in offspring*. Jama, 2015. **313**(14): p. 1425-34.
40. Lyall, K., et al., *Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II*. Autism Res, 2012. **5**(1): p. 21-30.
41. Parker-Athill, E.C. and J. Tan, *Maternal immune activation and autism spectrum disorder: interleukin-6 signaling as a key mechanistic pathway*. Neurosignals, 2010. **18**(2): p. 113-28.
42. Estes, M.L. and A.K. McAllister, *Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders*. Science, 2016. **353**(6301): p. 772-7.
43. Patterson, P.H., *Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models*. Behav Brain Res, 2009. **204**(2): p. 313-21.
44. Pendyala, G., et al., *Maternal Immune Activation Causes Behavioral Impairments and Altered Cerebellar Cytokine and Synaptic Protein Expression*. Neuropsychopharmacology, 2017. **42**(7): p. 1435-1446.
45. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, *Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2009. **195**(1): p. 7-14.
46. Rasalam, A.D., et al., *Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder*. Dev Med Child Neurol, 2005. **47**(8): p. 551-5.
47. Croen, L.A., et al., *Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(11): p. 1104-12.
48. Hviid, A., M. Melbye, and B. Pasternak, *Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy and Risk of Autism*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(25): p. 2406-2415.
49. Boukhris, T., et al., *Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children*Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of AutismAntidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism. JAMA Pediatrics, 2016. **170**(2): p. 117-124.
50. Baron-Cohen, S. and J.F. Benenson, *Books and arts-essential difference: Men, women and the extreme male brain/essential difference: The truth about the male and female brain*. Nature, 2003. **424**(6945): p. 132-132.
51. Baron-Cohen, S., et al., *The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism*. The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 2001. **42**(2): p. 241-251.

52. Baron-Cohen, S. and S. Wheelwright, *The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences*. Journal of autism and developmental disorders, 2004. **34**(2): p. 163-175.
53. Giedd, J.N., et al., *Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18*. Cerebral cortex, 1996. **6**(4): p. 551-559.
54. Goldstein, J.M., et al., *Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging*. Cerebral cortex, 2001. **11**(6): p. 490-497.
55. Wisniewski, A.B., *Sexually-dimorphic patterns of cortical asymmetry, and the role for sex steroid hormones in determining cortical patterns of lateralization*. Psychoneuroendocrinology, 1998. **23**(5): p. 519-547.
56. Cerebral, G.N.G.A.M., *lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology. I. A hypothesis and a program for research*. Arch Neurol, 1985. **42**: p. 428-459.
57. Geschwind, N. and A.M. Galaburda, *Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: II. A hypothesis and a program for research*. Arch Neurol, 1985. **42**(6): p. 521-52.
58. Geschwind, N. and A.M. Galaburda, *Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research*. Arch Neurol, 1985. **42**(7): p. 634-54.
59. Knickmeyer, R., et al., *Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children*. J Child Psychol Psychiatry, 2005. **46**(2): p. 198-210.
60. Knickmeyer, R.C. and S. Baron-Cohen, *Fetal Testosterone and Sex Differences in Typical Social Development and in Autism*. Journal of Child Neurology, 2006. **21**(10): p. 825-845.
61. Knickmeyer, R., et al., *Androgens and autistic traits: A study of individuals with congenital adrenal hyperplasia*. Horm Behav, 2006. **50**(1): p. 148-53.
62. Yang, C.F. and N.M. Shah, *Representing sex in the brain, one module at a time*. Neuron, 2014. **82**(2): p. 261-278.
63. Courchesne, E., R. Carper, and N. Akshoomoff, *Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism*. Jama, 2003. **290**(3): p. 337-344.
64. Hazlett, H.C., et al., *Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years*. Archives of general psychiatry, 2005. **62**(12): p. 1366-1376.
65. Aylward, E.H., et al., *Effects of age on brain volume and head circumference in autism*. Neurology, 2002. **59**(2): p. 175-183.
66. Bauman, M.L. and T.L. Kemper, *Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions*. International journal of developmental neuroscience, 2005. **23**(2-3): p. 183-187.
67. ANDERSON, M.P., *13 NEUROPATHOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER*. Autism Spectrum Disorder, 2016.
68. Palmen, S.J., et al., *Neuropathological findings in autism*. Brain, 2004. **127**(Pt 12): p. 2572-83.

69. Nordahl, C.W., et al., *Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder*. Brain Behav Immun, 2013. **30**: p. 61-5.
70. Bailey, A., et al., *A clinicopathological study of autism*. Brain, 1998. **121** (Pt 5): p. 889-905.
71. Ritvo, E.R., et al., *Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report*. Am J Psychiatry, 1986. **143**(7): p. 862-6.
72. Gaffney, G.R. and L.Y. Tsai, *Magnetic resonance imaging of high level autism*. J Autism Dev Disord, 1987. **17**(3): p. 433-8.
73. Lee, M., et al., *Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism*. Brain, 2002. **125**(Pt 7): p. 1483-95.
74. Fatemi, S.H., et al., *Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism*. Cell Mol Neurobiol, 2002. **22**(2): p. 171-5.
75. Vargas, D.L., et al., *Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism*. Ann Neurol, 2005. **57**(1): p. 67-81.
76. Li, X., et al., *Elevated immune response in the brain of autistic patients*. J Neuroimmunol, 2009. **207**(1-2): p. 111-6.
77. Sparks, B.F., et al., *Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder*. Neurology, 2002. **59**(2): p. 184-92.
78. Schumann, C.M., et al., *The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages*. J Neurosci, 2004. **24**(28): p. 6392-401.
79. Cholfin, J.A. and J.L. Rubenstein, *Frontal cortex subdivision patterning is coordinately regulated by Fgf8, Fgf17, and Emx2*. J Comp Neurol, 2008. **509**(2): p. 144-55.
80. Carper, R.A. and E. Courchesne, *Localized enlargement of the frontal cortex in early autism*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(2): p. 126-33.
81. Courchesne, E., et al., *Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism*. Jama, 2011. **306**(18): p. 2001-10.
82. Hardan, A.Y., et al., *Abnormal brain size effect on the thalamus in autism*. Psychiatry Res, 2006. **147**(2-3): p. 145-51.
83. Hollander, E., et al., *Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism*. Biol Psychiatry, 2005. **58**(3): p. 226-32.
84. Langen, M., et al., *Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naïve subjects with autism*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(3): p. 262-6.
85. Sears, L.L., et al., *An MRI study of the basal ganglia in autism*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1999. **23**(4): p. 613-24.
86. Kemper, T.L. and M.L. Bauman, *The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism*. Neurol Clin, 1993. **11**(1): p. 175-87.
87. Chugani, D.C., et al., *Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys*. Ann Neurol, 1997. **42**(4): p. 666-9.
88. Chugani, D.C., et al., *Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children*. Ann Neurol, 1999. **45**(3): p. 287-95.

89. Chandana, S.R., et al., *Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism*. Int J Dev Neurosci, 2005. **23**(2-3): p. 171-82.
90. Guptill, J.T., et al., *[3H]-flunitrazepam-labeled benzodiazepine binding sites in the hippocampal formation in autism: a multiple concentration autoradiographic study*. J Autism Dev Disord, 2007. **37**(5): p. 911-20.
91. Fatemi, S.H., et al., *GABA(A) receptor downregulation in brains of subjects with autism*. J Autism Dev Disord, 2009. **39**(2): p. 223-30.
92. Fatemi, S.H., et al., *Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices*. Biol Psychiatry, 2002. **52**(8): p. 805-10.
93. Yip, J., J.J. Soghomonian, and G.J. Blatt, *Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications*. Acta Neuropathol, 2007. **113**(5): p. 559-68.
94. Yip, J., J.J. Soghomonian, and G.J. Blatt, *Decreased GAD65 mRNA levels in select subpopulations of neurons in the cerebellar dentate nuclei in autism: an in situ hybridization study*. Autism Res, 2009. **2**(1): p. 50-9.
95. Perry, E.K., et al., *Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(7): p. 1058-66.
96. Green, L., et al., *Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms*. Biol Psychiatry, 2001. **50**(8): p. 609-13.
97. McCauley, J.L., et al., *Genome-wide and Ordered-Subset linkage analyses provide support for autism loci on 17q and 19p with evidence of phenotypic and interlocus genetic correlates*. BMC Med Genet, 2005. **6**: p. 1.
98. Lerer, E., et al., *Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition*. Mol Psychiatry, 2008. **13**(10): p. 980-8.
99. Hara, H., *Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study*. Brain Dev, 2007. **29**(8): p. 486-90.
100. Strasser, L., et al., *Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis*. Dev Med Child Neurol, 2018. **60**(1): p. 19-29.
101. Spence, S.J. and M.T. Schneider, *The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders*. Pediatr Res, 2009. **65**(6): p. 599-606.
102. Baird, G., et al., *Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2006. **48**(7): p. 604-608.
103. Matsuo, M., et al., *Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy*. Brain and Development, 2010. **32**(9): p. 759-763.
104. Hughes, R., W.-Y. Poon, and A. Simon Harvey, *Limited role for routine EEG in the assessment of staring in children with autism spectrum disorder*. Vol. 100. 2014.
105. Unal, O., et al., *EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders*. World J Pediatr, 2009. **5**(3): p. 196-200.

106. Amiet, C., et al., *Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis*. Biol Psychiatry, 2008. **64**(7): p. 577-82.
107. Ahmed, R. and H.E. Sayyah, *Subclinical epileptiform dysfunction in children with idiopathic autism*. Vol. 8. 2012. 398-401.
108. Tsuru, T., et al., *Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome*. Pediatr Neurol, 2000. **22**(2): p. 145-7.
109. *Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008*. MMWR Surveill Summ, 2012. **61**(3): p. 1-19.
110. Arora, N.K., et al., *Neurodevelopmental disorders in children aged 2-9 years: Population-based burden estimates across five regions in India*. PLoS Med, 2018. **15**(7): p. e1002615.
111. Fett-Conte, A.C., A.L. Bossolani-Martins, and D.B.A. Rosan, *Etiology of autism the complexity of risk factors in autism spectrum disorder*, in *Autism Spectrum Disorder-Recent Advances*. 2015, IntechOpen.
112. *Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening*. Pediatrics, 2006. **118**(1): p. 405-20.
113. Kleinman, J.M., et al., *The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders*. J Autism Dev Disord, 2008. **38**(5): p. 827-39.
114. Schaefer, G.B. and N.J. Mendelsohn, *Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions*. Genet Med, 2013. **15**(5): p. 399-407.
115. Tchaconas, A. and A. Adesman, *Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update*. Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(1): p. 130-44.
116. Juneja, M., et al., *INCLIN Diagnostic Tool for Autism Spectrum Disorder (INDT-ASD): development and validation*. Indian Pediatr, 2014. **51**(5): p. 359-65.
117. Natrajan, P., et al., *Scientific report on research project for development of Indian Scale for assessment of autism*. 2008.
118. Mukherjee, S.B., et al., *Diagnostic accuracy of Indian Scale for Assessment of Autism (ISAA) in children aged 2-9 years*. Indian Pediatr, 2015. **52**(3): p. 212-6.
119. Zwaigenbaum, L., et al., *Early Identification and Interventions for Autism Spectrum Disorder: Executive Summary*. Pediatrics, 2015. **136 Suppl 1**: p. S1-9.
120. Anagnostou, E., et al., *Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice*. Cmaj, 2014. **186**(7): p. 509-19.
121. Schreibman, L. and B. Ingersoll, *Behavioral Interventions to Promote Learning in Individuals with Autism*. 2005.
122. Fernell, E., M.A. Eriksson, and C. Gillberg, *Early diagnosis of autism and impact on prognosis: a narrative review*. Clin Epidemiol, 2013. **5**: p. 33-43.
123. Sandin, S., et al., *The familial risk of autism*. Jama, 2014. **311**(17): p. 1770-7.
124. Suren, P., et al., *Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children*. Jama, 2013. **309**(6): p. 570-7.

125. Barua, M., J.S. Kaushik, and S. Gulati, *Legal Provisions, Educational Services and Health Care Across the Lifespan for Autism Spectrum Disorders in India*. Indian J Pediatr, 2017. **84**(1): p. 76-82.
126. Coury, D.L., et al., *Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda*. Pediatrics, 2012. **130 Suppl 2**: p. S160-8.
127. Buie, T., et al., *Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs*. Pediatrics, 2010. **125 Suppl 1**: p. S19-29.
128. Maski, K.P., S.S. Jeste, and S.J. Spence, *Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders*. Curr Opin Pediatr, 2011. **23**(6): p. 609-15.
129. Leitner, Y., *The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know?* Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 268.
130. Davis, N.O. and S.H. Kollins, *Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder*. Neurotherapeutics, 2012. **9**(3): p. 518-30.
131. Rao, P.A. and R.J. Landa, *Association between severity of behavioral phenotype and comorbid attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders*. Autism, 2014. **18**(3): p. 272-80.
132. Sikora, D.M., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, adaptive functioning, and quality of life in children with autism spectrum disorder*. Pediatrics, 2012. **130 Suppl 2**: p. S91-7.
133. Chandrasekhar, T. and L. Sikich, *Challenges in the diagnosis and treatment of depression in autism spectrum disorders across the lifespan*. Dialogues Clin Neurosci, 2015. **17**(2): p. 219-27.
134. Simonoff, E., et al., *Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. **47**(8): p. 921-9.
135. Rosenberg, R.E., et al., *Parent report of community psychiatric comorbid diagnoses in autism spectrum disorders*. Autism Res Treat, 2011. **2011**: p. 405849.
136. Mayes, S.D., et al., *Anxiety, depression, and irritability in children with autism relative to other neuropsychiatric disorders and typical development*. Research in Autism Spectrum Disorders, 2011. **5**(1): p. 474-485.
137. Leyfer, O.T., et al., *Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders*. J Autism Dev Disord, 2006. **36**(7): p. 849-61.
138. Klin, A., et al., *Social and communication abilities and disabilities in higher functioning individuals with autism spectrum disorders: the Vineland and the ADOS*. J Autism Dev Disord, 2007. **37**(4): p. 748-59.
139. Russell, A.J., et al., *Obsessions and compulsions in Asperger syndrome and high-functioning autism*. Br J Psychiatry, 2005. **186**: p. 525-8.
140. van Steensel, F.J., S.M. Bogels, and S. Perrin, *Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis*. Clin Child Fam Psychol Rev, 2011. **14**(3): p. 302-17.

141. Hofvander, B., et al., *Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders*. BMC Psychiatry, 2009. **9**: p. 35.
142. Lugnegard, T., M.U. Hallerback, and C. Gillberg, *Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome*. Res Dev Disabil, 2011. **32**(5): p. 1910-7.
143. Joshi, G., et al., *Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in a referred population of youth with bipolar I disorder with and without autism spectrum disorders*. J Clin Psychiatry, 2013. **74**(6): p. 578-86.
144. Munesue, T., et al., *High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients*. J Affect Disord, 2008. **111**(2-3): p. 170-5.
145. Mukaddes, N., *Otizm spektrum bozuklukları tanı ve takip*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.
146. Cavanna, A.E. and C. Termine, *Tourette syndrome*. Adv Exp Med Biol, 2012. **724**: p. 375-83.
147. Burd, L., et al., *Tourette syndrome and comorbid pervasive developmental disorders*. J Child Neurol, 2009. **24**(2): p. 170-5.
148. Canitano, R. and G. Vivanti, *Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders*. Autism, 2007. **11**(1): p. 19-28.
149. Zafeiriou, D.I., A. Ververi, and E. Vargiami, *Childhood autism and associated comorbidities*. Brain Dev, 2007. **29**(5): p. 257-72.
150. Alagband-Rad, J., et al., *Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995. **34**(10): p. 1273-83.
151. Watkins, J.M., R.F. Asarnow, and P.E. Tanguay, *Symptom development in childhood onset schizophrenia*. J Child Psychol Psychiatry, 1988. **29**(6): p. 865-78.
152. Rapoport, J., et al., *Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(1): p. 10-8.
153. Ventola, P., et al., *Differentiating between autism spectrum disorders and other developmental disabilities in children who failed a screening instrument for ASD*. J Autism Dev Disord, 2007. **37**(3): p. 425-36.
154. Prelock, P.A., T. Hutchins, and F.P. Glascoe, *Speech-language impairment: how to identify the most common and least diagnosed disability of childhood*. The Medscape Journal of Medicine, 2008. **10**(6): p. 136.
155. Wolraich, M., et al., *ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents*. Pediatrics, 2011. **128**(5): p. 1007-22.
156. National Collaborating Centre for, W.s. and H. Children's, *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Autism: Recognition, Referral and Diagnosis of Children and Young People on the Autism Spectrum*. 2011, RCOG Press

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.: London.

157. Ronald, A., et al., *Symptoms of autism and ADHD: a Swedish twin study examining their overlap*. J Abnorm Psychol, 2014. **123**(2): p. 440-51.
158. Gleason, M.M., et al., *Validity of evidence-derived criteria for reactive attachment disorder: indiscriminately social/disinhibited and emotionally withdrawn/inhibited types*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50**(3): p. 216-231.e3.
159. Eggers, C., D. Bunk, and D. Krause, *Schizophrenia with onset before the age of eleven: clinical characteristics of onset and course*. J Autism Dev Disord, 2000. **30**(1): p. 29-38.
160. Courvoisie, H., M.J. Labellarte, and M.A. Riddle, *Psychosis in children: diagnosis and treatment*. Dialogues Clin Neurosci, 2001. **3**(2): p. 79-92.
161. Joshi, P.T. and K.E. Towbin, *Psychosis in childhood and its management*. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Filadelfia: American College of Neuropsychopharmacology, 2002: p. 613-24.
162. Solomon, M., et al., *Formal thought disorder and the autism spectrum: relationship with symptoms, executive control, and anxiety*. J Autism Dev Disord, 2008. **38**(8): p. 1474-84.
163. Sharp, W.G., C. Sherman, and A.M. Gross, *Selective mutism and anxiety: a review of the current conceptualization of the disorder*. J Anxiety Disord, 2007. **21**(4): p. 568-79.
164. Aman, M.G., et al., *Treatment of inattention, overactivity, and impulsiveness in autism spectrum disorders*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2008. **17**(4): p. 713-38, vii.
165. *Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(11): p. 1266-74.
166. Ghuman, J.K., et al., *Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009. **19**(4): p. 329-39.
167. Posey, D.J., et al., *Antipsychotics in the treatment of autism*. J Clin Invest, 2008. **118**(1): p. 6-14.
168. McDougle, C.J., et al., *A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(7): p. 633-41.
169. Blankenship, K., et al., *Aripiprazole for irritability associated with autistic disorder in children and adolescents aged 6-17 years*. Ped Health, 2010. **4**(4): p. 375-381.
170. Marcus, R.N., et al., *A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(11): p. 1110-9.
171. Martin, A., et al., *Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1999. **9**(2): p. 99-107.

172. Hardan, A.Y., R.J. Jou, and B.L. Handen, *Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders*. J Autism Dev Disord, 2005. **35**(3): p. 387-91.
173. Corson, A.H., et al., *A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders*. J Clin Psychiatry, 2004. **65**(11): p. 1531-6.
174. McDougle, C.J., D.L. Kem, and D.J. Posey, *Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(8): p. 921-7.
175. Hollander, E., et al., *A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16**(5): p. 541-8.
176. Potenza, M.N., et al., *Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study*. J Clin Psychopharmacol, 1999. **19**(1): p. 37-44.
177. Tschoner, A., et al., *Metabolic side effects of antipsychotic medication*. Int J Clin Pract, 2007. **61**(8): p. 1356-70.
178. Scahill, L. and S. Boorin, *Psychopharmacology in Children with PDD: Review of Current Evidence*. 2011.
179. Langworthy-Lam, K.S., M.G. Aman, and M.E. Van Bourgondien, *Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2002. **12**(4): p. 311-21.
180. Williams, K., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD)*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(8): p. Cd004677.
181. Nadeau, J., et al., *Treatment of comorbid anxiety and autism spectrum disorders*. Neuropsychiatry (London), 2011. **1**(6): p. 567-578.
182. Hollander, E., et al., *A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(3): p. 582-9.
183. Steingard, R.J., et al., *Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1997. **7**(1): p. 9-15.
184. McDougle, C.J., et al., *Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation*. J Clin Psychopharmacol, 1998. **18**(1): p. 62-6.
185. Couturier, J.L. and R. Nicolson, *A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2002. **12**(3): p. 243-8.
186. Owley, T., et al., *An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(4): p. 343-8.
187. Martin, A., et al., *Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study*. J Autism Dev Disord, 2003. **33**(1): p. 77-85.

188. Newcorn, J.H., et al., *Alpha 2 adrenergic agonists. Neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children*. *Pediatr Clin North Am*, 1998. **45**(5): p. 1099-22, viii.
189. Fankhauser, M.P., et al., *A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism*. *J Clin Psychiatry*, 1992. **53**(3): p. 77-82.
190. Jaselskis, C.A., et al., *Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder*. *J Clin Psychopharmacol*, 1992. **12**(5): p. 322-7.
191. Ming, X., et al., *Use of clonidine in children with autism spectrum disorders*. *Brain Dev*, 2008. **30**(7): p. 454-60.
192. Scahill, L., et al., *Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder*. *Am J Psychiatry*, 2015. **172**(12): p. 1197-206.
193. Handen, B.L., R. Sahl, and A.Y. Hardan, *Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities*. *J Dev Behav Pediatr*, 2008. **29**(4): p. 303-8.
194. Lai, M.C., M.V. Lombardo, and S. Baron-Cohen, *Autism*. *Lancet*, 2014. **383**(9920): p. 896-910.
195. Vismara, L.A. and S.J. Rogers, *Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know?* *Annu Rev Clin Psychol*, 2010. **6**: p. 447-68.
196. Cohen, H., M. Amerine-Dickens, and T. Smith, *Early intensive behavioral treatment: replication of the UCLA model in a community setting*. *J Dev Behav Pediatr*, 2006. **27**(2 Suppl): p. S145-55.
197. Sallows, G.O. and T.D. Graupner, *Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors*. *Am J Ment Retard*, 2005. **110**(6): p. 417-38.
198. Dawson, G., et al., *Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model*. *Pediatrics*, 2010. **125**(1): p. e17-23.
199. Mahoney, G. and F. Perales, *Relationship-focused early intervention with children with pervasive developmental disorders and other disabilities: a comparative study*. *J Dev Behav Pediatr*, 2005. **26**(2): p. 77-85.
200. Greenspan, S.I. and S. Wieder, *Developmental patterns and outcomes in infants and children with disorders in relating and communicating: A chart review of 200 cases of children with autistic spectrum diagnoses*. *Journal of Developmental and Learning disorders*, 1997. **1**: p. 87-142.
201. Hesselmark, E., S. Plenty, and S. Bejerot, *Group cognitive behavioural therapy and group recreational activity for adults with autism spectrum disorders: a preliminary randomized controlled trial*. *Autism*, 2014. **18**(6): p. 672-83.
202. Danial, J.T. and J.J. Wood, *Cognitive behavioral therapy for children with autism: review and considerations for future research*. *J Dev Behav Pediatr*, 2013. **34**(9): p. 702-15.
203. White, S.W., et al., *Preliminary efficacy of a cognitive-behavioral treatment program for anxious youth with autism spectrum disorders*. *J Autism Dev Disord*, 2009. **39**(12): p. 1652-62.
204. White, S.W., et al., *Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders*. *Clin Psychol Rev*, 2009. **29**(3): p. 216-29.

205. Ung, D., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety in Youth with High-Functioning Autism Spectrum Disorders*. Child Psychiatry Hum Dev, 2015. **46**(4): p. 533-47.
206. Kreslins, A., A.E. Robertson, and C. Melville, *The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis*. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2015. **9**: p. 22.
207. Sukhodolsky, D.G., et al., *Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high-functioning autism: a meta-analysis*. Pediatrics, 2013. **132**(5): p. e1341-50.
208. Weston, L., J. Hodgekins, and P.E. Langdon, *Effectiveness of cognitive behavioural therapy with people who have autistic spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis*. Clin Psychol Rev, 2016. **49**: p. 41-54.
209. Altenmuller, E. and G. Schlaug, *Apollo's gift: new aspects of neurologic music therapy*. Prog Brain Res, 2015. **217**: p. 237-52.
210. Heaton, P., *Assessing musical skills in autistic children who are not savants*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2009. **364**(1522): p. 1443-7.
211. Sharda, M., et al., *Fronto-temporal connectivity is preserved during sung but not spoken word listening, across the autism spectrum*. Autism Res, 2015. **8**(2): p. 174-86.
212. Kana, R.K., et al., *Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution*. Soc Neurosci, 2009. **4**(2): p. 135-52.
213. Koelsch, S., *A neuroscientific perspective on music therapy*. Ann N Y Acad Sci, 2009. **1169**: p. 374-84.
214. Alvares, G.A., D.S. Quintana, and A.J. Whitehouse, *Beyond the hype and hope: Critical considerations for intranasal oxytocin research in autism spectrum disorder*. Autism Res, 2017. **10**(1): p. 25-41.
215. Landgraf, R. and I.D. Neumann, *Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication*. Front Neuroendocrinol, 2004. **25**(3-4): p. 150-76.
216. Modahl, C., et al., *Plasma oxytocin levels in autistic children*. Biol Psychiatry, 1998. **43**(4): p. 270-7.
217. LoParo, D. and I.D. Waldman, *The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis*. Mol Psychiatry, 2015. **20**(5): p. 640-6.
218. Lacivita, E., et al., *Targets for Drug Therapy for Autism Spectrum Disorder: Challenges and Future Directions*. J Med Chem, 2017. **60**(22): p. 9114-9141.
219. Hollander, E., et al., *Oxytocin increases retention of social cognition in autism*. Biol Psychiatry, 2007. **61**(4): p. 498-503.
220. Umbricht, D., et al., *A Single Dose, Randomized, Controlled Proof-Of-Mechanism Study of a Novel Vasopressin 1a Receptor Antagonist (RG7713) in High-Functioning Adults with Autism Spectrum Disorder*. Neuropsychopharmacology, 2017. **42**(9): p. 1924.

221. Bolognani, F., et al., *A phase 2 clinical trial of a vasopressin V1a receptor antagonist shows improved adaptive behaviors in men with autism spectrum disorder*. Sci Transl Med, 2019. **11**(491).
222. Mazahery, H., et al., *Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials*. Nutrients, 2017. **9**(2).
223. Meiri, G., Y. Bichovsky, and R.H. Belmaker, *Omega 3 fatty acid treatment in autism*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009. **19**(4): p. 449-51.
224. Ooi, Y.P., et al., *Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore*. Eur J Clin Nutr, 2015. **69**(8): p. 969-71.
225. Horvath, A., J. Lukasik, and H. Szajewska, *omega-3 Fatty Acid Supplementation Does Not Affect Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Nutr, 2017. **147**(3): p. 367-376.
226. Jia, F., et al., *Bench to bedside review: Possible role of vitamin D in autism spectrum disorder*. Psychiatry Res, 2018. **260**: p. 360-365.
227. Kocovska, E., et al., *Vitamin D and autism: clinical review*. Res Dev Disabil, 2012. **33**(5): p. 1541-50.
228. Zanatta, L., et al., *Nongenomic and genomic effects of 1alpha,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat testis*. Life Sci, 2011. **89**(15-16): p. 515-23.
229. Eyles, D.W., et al., *Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain*. J Chem Neuroanat, 2005. **29**(1): p. 21-30.
230. Veenstra, T.D., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in the central nervous system of the rat embryo*. Brain Res, 1998. **804**(2): p. 193-205.
231. Eyles, D., et al., *Vitamin D₃ and brain development*. Neuroscience, 2003. **118**(3): p. 641-53.
232. Walbert, T., G.F. Jirikowski, and K. Prufer, *Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat*. Horm Metab Res, 2001. **33**(9): p. 525-31.
233. Eyles, D.W., et al., *Developmental vitamin D (DVD) deficiency in the rat alters adult behaviour independently of HPA function*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(8): p. 958-64.
234. Harms, L.R., et al., *Vitamin D and the brain*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(4): p. 657-69.
235. Bodnar, L.M., et al., *Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3517-22.
236. Cannell, J.J., *Autism and vitamin D*. Med Hypotheses, 2008. **70**(4): p. 750-9.
237. Grant, W.B. and C.M. Soles, *Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism*. Dermatoendocrinol, 2009. **1**(4): p. 223-8.
238. Eyles, D., T. Burne, and J. McGrath, *Vitamin D in fetal brain development*. Semin Cell Dev Biol, 2011. **22**(6): p. 629-36.
239. Feron, F., et al., *Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain*. Brain Res Bull, 2005. **65**(2): p. 141-8.

240. Farid, S., et al., *VITAMIN D INTAKE AND SUN EXPOSURE IN AUTISTIC CHILDREN*. Vol. 7. 2016. 1043-1049.
241. Esparham, A.E., et al., *Nutritional and Metabolic Biomarkers in Autism Spectrum Disorders: An Exploratory Study*. Integr Med (Encinitas), 2015. **14**(2): p. 40-53.
242. Chaste, P. and M. Leboyer, *Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions*. Dialogues Clin Neurosci, 2012. **14**(3): p. 281-92.
243. Coleman, M. and C. Gillberg, *The autisms*. 2012: OUP USA.
244. Patterson, P.H., *Maternal infection and immune involvement in autism*. Trends Mol Med, 2011. **17**(7): p. 389-94.
245. Ohkawara, T., et al., *Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons*. Brain Dev, 2015. **37**(1): p. 88-93.
246. Meador, K.J. and D.W. Loring, *Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism*. J Pediatr, 2013. **163**(3): p. 924.
247. Landgren, M., et al., *Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. e1178-85.
248. Idring, S., et al., *Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort*. Int J Epidemiol, 2014. **43**(1): p. 107-15.
249. Chakrabarti, S. and E. Fombonne, *Pervasive developmental disorders in preschool children*. Jama, 2001. **285**(24): p. 3093-9.
250. *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010*. MMWR Surveill Summ, 2014. **63**(2): p. 1-21.
251. Hansen, S.N., D.E. Schendel, and E.T. Parner, *Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices*. JAMA Pediatr, 2015. **169**(1): p. 56-62.
252. Cannell, J.J. and W.B. Grant, *What is the role of vitamin D in autism?* Dermatoendocrinol, 2013. **5**(1): p. 199-204.
253. Saad, K., et al., *Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children*. Nutr Neurosci, 2016. **19**(8): p. 346-351.
254. Noriega, D.B. and H.F. Savelkoul, *Immune dysregulation in autism spectrum disorder*. Eur J Pediatr, 2014. **173**(1): p. 33-43.
255. Eyles, D.W., T.H. Burne, and J.J. McGrath, *Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease*. Front Neuroendocrinol, 2013. **34**(1): p. 47-64.
256. Halicka, H.D., et al., *Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D₃*. Aging (Albany NY), 2012. **4**(4): p. 270-8.
257. Alvarez, J.A., et al., *Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **81**(3): p. 458-66.
258. Tang, G., et al., *Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits*. Neuron, 2014. **83**(5): p. 1131-43.

259. Boland, B. and R.A. Nixon, *Neuronal macroautophagy: from development to degeneration*. Mol Aspects Med, 2006. **27**(5-6): p. 503-19.
260. Lipton, J.O. and M. Sahin, *The neurology of mTOR*. Neuron, 2014. **84**(2): p. 275-91.
261. Phillips, M. and L. Pozzo-Miller, *Dendritic spine dysgenesis in autism related disorders*. Neurosci Lett, 2015. **601**: p. 30-40.
262. Jang, W., et al., *1,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates L-DOPA-induced neurotoxicity in neural stem cells*. Mol Neurobiol, 2015. **51**(2): p. 558-70.
263. Meguid, N.A., et al., *Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism*. J Altern Complement Med, 2010. **16**(6): p. 641-5.
264. Humble, M.B., S. Gustafsson, and S. Bejerot, *Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010. **121**(1-2): p. 467-70.
265. Mostafa, G.A. and L.Y. Al-Ayadhi, *Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity*. J Neuroinflammation, 2012. **9**: p. 201.
266. Duan, X.Y., F.Y. Jia, and H.Y. Jiang, *[Relationship between vitamin D and autism spectrum disorder]*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2013. **15**(8): p. 698-702.
267. Gong, Z.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders*. Neuroreport, 2014. **25**(1): p. 23-7.
268. Molloy, C.A., et al., *Plasma 25(OH)D concentration in children with autism spectrum disorder*. Dev Med Child Neurol, 2010. **52**(10): p. 969-71.
269. Hashemzadeh, M., F. Moharreri, and A. Soltanifar, *Comparative study of vitamin D levels in children with autism spectrum disorder and normal children: A case-control study*. Journal of Fundamentals of Mental Health, 2015. **17**(4).
270. Ginde, A.A., M.C. Liu, and C.A. Camargo, Jr., *Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004*. Arch Intern Med, 2009. **169**(6): p. 626-32.
271. Waldman, M., et al., *Autism prevalence and precipitation rates in California, Oregon, and Washington counties*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008. **162**(11): p. 1026-34.
272. Grant, W.B. and J.J. Cannell, *Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: An ecological study*. Dermatoendocrinol, 2013. **5**(1): p. 159-64.
273. Cannell, J.J., *Autism, will vitamin D treat core symptoms?* Med Hypotheses, 2013. **81**(2): p. 195-8.
274. Feng, J., et al., *Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder*. Nutr Neurosci, 2017. **20**(5): p. 284-290.
275. Saad, K., et al., *Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder*. J Child Psychol Psychiatry, 2018. **59**(1): p. 20-29.

276. Jia, F., et al., *Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation*. Pediatrics, 2015. **135**(1): p. e196-8.
277. Stubbs, G., K. Henley, and J. Green, *Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings?* Med Hypotheses, 2016. **88**: p. 74-8.
278. Schopler, E., et al., *Toward Objective Classification of Childhood Autism - Childhood Autism Rating-Scale (CARS)*. Vol. 10. 1980. 91-103.
279. Rellini, E., et al., *Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism*. J Autism Dev Disord, 2004. **34**(6): p. 703-8.
280. Incekas Gassaloglu, S., et al., *[Validity and Reliability Analysis of Turkish Version of Childhood Autism Rating Scale]*. Turk Psikiyatri Derg, 2016. **27**(4): p. 266-274.
281. IRMAK, T.Y., et al., *OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİNİN (ABC) GEÇERLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN İNCELENMESİ*. 2007.
282. Christensen, D.L., et al., *Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among 4-Year-Old Children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*. J Dev Behav Pediatr, 2016. **37**(1): p. 1-8.
283. Kogan, M.D., et al., *The Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Disorder Among US Children*. Pediatrics, 2018. **142**(6).
284. Hebert, K.J., L.L. Miller, and C.J. Joinson, *Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort*. Autism Res, 2010. **3**(4): p. 185-90.
285. Shalev, H., I. Solt, and G. Chodick, *Month of birth and risk of autism spectrum disorder: a retrospective cohort of male children born in Israel*. BMJ Open, 2017. **7**(11): p. e014606.
286. Lee, B.K., et al., *Birth seasonality and risk of autism spectrum disorder*. Eur J Epidemiol, 2019.
287. Fombonne, E., et al., *Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(11): p. 1561-9.
288. Kogan, M.D., et al., *Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007*. Pediatrics, 2009. **124**(5): p. 1395-403.
289. Bishop, D.V., et al., *Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient*. J Child Psychol Psychiatry, 2004. **45**(8): p. 1431-6.
290. Bhasin, T.K. and D. Schendel, *Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area*. J Autism Dev Disord, 2007. **37**(4): p. 667-77.
291. Leonard, H., et al., *Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth*. PLoS One, 2011. **6**(3): p. e17875.
292. Zhang, X., et al., *Prenatal and perinatal risk factors for autism in China*. J Autism Dev Disord, 2010. **40**(11): p. 1311-21.
293. Hultman, C.M., et al., *Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies*. Mol Psychiatry, 2011. **16**(12): p. 1203-12.

294. Larsson, H.J., et al., *Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(10): p. 916-25; discussion 926-8.
295. Lauritsen, M.B., C.B. Pedersen, and P.B. Mortensen, *Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study*. J Child Psychol Psychiatry, 2005. **46**(9): p. 963-71.
296. Ornoy, A., L. Weinstein-Fudim, and Z. Ergaz, *Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD)*. Front Neurosci, 2016. **10**: p. 316.
297. Wu, S., et al., *Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **55**: p. 322-32.
298. Chen, S.W., et al., *Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis*. Behav Brain Res, 2016. **296**: p. 61-69.
299. Gong, T., et al., *Parental asthma and risk of autism spectrum disorder in offspring: A population and family-based case-control study*. Clin Exp Allergy, 2019.
300. Burstyn, I., F. Sithole, and L. Zwaigenbaum, *Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada*. Chronic Dis Can, 2010. **30**(4): p. 125-34.
301. Modabbernia, A., E. Velthorst, and A. Reichenberg, *Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses*. Mol Autism, 2017. **8**: p. 13.
302. Bilder, D., et al., *Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. 1293-300.
303. Yip, B.H.K., et al., *Caesarean section and risk of autism across gestational age: a multi-national cohort study of 5 million births*. Int J Epidemiol, 2017. **46**(2): p. 429-439.
304. Lichtenstein, P., et al., *The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood*. Am J Psychiatry, 2010. **167**(11): p. 1357-63.
305. Tick, B., et al., *Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies*. J Child Psychol Psychiatry, 2016. **57**(5): p. 585-95.
306. Sandin, S., et al., *The Heritability of Autism Spectrum Disorder*. Jama, 2017. **318**(12): p. 1182-1184.
307. Krol, K.M., et al., *Duration of exclusive breastfeeding is associated with differences in infants' brain responses to emotional body expressions*. Front Behav Neurosci, 2014. **8**: p. 459.
308. Lim, M.M., I.F. Bielsky, and L.J. Young, *Neuropeptides and the social brain: potential rodent models of autism*. Int J Dev Neurosci, 2005. **23**(2-3): p. 235-43.
309. Cox, E.Q., et al., *Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women*. Psychoneuroendocrinology, 2015. **55**: p. 164-72.
310. Lee, S.Y., et al., *Is Oxytocin Application for Autism Spectrum Disorder Evidence-Based?* Exp Neurobiol, 2015. **24**(4): p. 312-24.

311. Schultz, S.T., et al., *Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: the results of a parent survey*. Int Breastfeed J, 2006. **1**: p. 16.
312. Al-Farsi, Y.M., et al., *Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: a case-control study*. Nutrition, 2012. **28**(7-8): p. e27-32.
313. Ravi, S., et al., *Maternal and birth risk factors for children screening positive for autism spectrum disorders on M-CHAT-R*. Asian J Psychiatr, 2016. **22**: p. 17-21.
314. Bar, S., R. Milanaik, and A. Adesman, *Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding*. Curr Opin Pediatr, 2016. **28**(4): p. 559-66.
315. Tseng, P.T., et al., *Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis*. Nutr Neurosci, 2019. **22**(5): p. 354-362.
316. Schmidt, R.J., et al., *Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism*. Epidemiology, 2011. **22**(4): p. 476-85.
317. Schmidt, R.J., et al., *Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study*. Am J Clin Nutr, 2012. **96**(1): p. 80-9.
318. Schmidt, R.J., et al., *Association of Maternal Prenatal Vitamin Use With Risk for Autism Spectrum Disorder Recurrence in Young Siblings*. JAMA Psychiatry, 2019.
319. Bener, A., A.O. Khattab, and M.M. Al-Dabbagh, *Is high prevalence of Vitamin D deficiency evidence for autism disorder?: In a highly endogamous population*. J Pediatr Neurosci, 2014. **9**(3): p. 227-33.
320. Fernell, E., et al., *Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study*. Mol Autism, 2015. **6**: p. 3.
321. Arastoo, A.A., et al., *Evaluation of serum 25-Hydroxy vitamin D levels in children with autism Spectrum disorder*. Ital J Pediatr, 2018. **44**(1): p. 150.
322. Alzghoul, L., et al., *The Association Between Serum Vitamin D3 Levels and Autism Among Jordanian Boys*. J Autism Dev Disord, 2019.
323. Adams, J.B., F. George, and T. Audhya, *Abnormally high plasma levels of vitamin B6 in children with autism not taking supplements compared to controls not taking supplements*. J Altern Complement Med, 2006. **12**(1): p. 59-63.
324. Adams, J.B., et al., *Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism*. BMC Pediatr, 2011. **11**: p. 111.
325. Ali, A., et al., *Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study*. Acta Biochim Pol, 2011. **58**(4): p. 547-51.
326. Al-Farsi, Y.M., et al., *Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism*. Nutrition, 2013. **29**(3): p. 537-41.
327. Zhang, Y., et al., *Decreased Brain Levels of Vitamin B12 in Aging, Autism and Schizophrenia*. PLoS One, 2016. **11**(1): p. e0146797.
328. Bener, A., et al., *Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children*. Ann Afr Med, 2017. **16**(4): p. 186-191.
329. Guo, M., et al., *Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms*. Nutr Neurosci, 2018: p. 1-8.

- 330. Guo, M., et al., *Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders*. Nutr Neurosci, 2018: p. 1-11.
- 331. Guo, M., et al., *Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study*. Brain Res Bull, 2018. **137**: p. 35-40.

8. EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı -soyadı:

Doğum tarihi:

yaşı:

cinsiyeti:

Telefon no:

Baba: yaşı

mesleği

eğitim durumu:

Babanın sağlık durumu(psikiyatrik ve kronik bir tıbbi hastalık):

Anne: yaşı

mesleği

eğitim durumu:

Annenin sağlık durumu(psikiyatrik ve kronik bir tıbbi hastalık):

Yaşadığı yer: 1) köy

2) ilçe

3) il

Kardeş sayısı:

kaçıncı çocuk:

Çocuğunuzun okul düzeyi:

1) Gitmiyor 2) Anaokuluna-kreşe gidiyor 3) ilkokula gidiyor 4) Ortaokula gidiyor

Anne-Baba birlikte mi?

1) Birlikte

2) Evli ama ayrı yaşıyor

3) Anne vefat etmiş

4) Baba vefat etmiş 5) Boşanmış

Ailenin tipi: 1) Çekirdek 2) Geniş

Anne-baba arasında akrabalık var mı?

1) Yok

2) Var ..

1.derece....

2.derece....

Ailenin toplam geliri ne kadar?

- 1) Düşük(0-2000 TL) 2) Orta(2000-4000 TL) 3) Yüksek(4000-6000)

Ailenizde başka psikiyatrik hastalığı olan kimse var mı? 1) Yok 2) Var,..... **varsa**

hastalığı:

Doğum sırasında komplikasyon: 1) yok 2) var varsa hangisi olduğunu belirtiniz

Doğum şekli: 1)Normal vajinal yol 2) Sezaryen ile doğum 3)

Doğum zamanı : 1) Miadında doğum 2) Preterm doğum 3)Postterm doğum

Gebelik seyri 1) Normal 2) Düşük tehdidi 3) Travma 4) Psikolojik

Anne sütü aldı mı? 1) hayır 2) evet (.....ay)

Gebelik ve çoğunuzun anne sütü aldığı dönemde ortalama güneş ışınından yararlanma/güneşlenme süreniz? (günde ortalama 1 saatten az/1 saatten fazla)

Anne gebelik öncesi ve gebelik D vitamini takviyesi aldı mı?

1)Hayır 2)Evet Evet ise ne kadar süre aldı

Anne gebelik ve emzirme döneminde herhangi bir ilaç kullandı mı?

1) Hayır 2)Evet Evet ise aldığı ilaç ve süresi

Çocuğunuzun kronik tıbbi bir hastalığı var mı?

1)yok 2) var..... **varsa hastalığı:**

Çocuğunuzun şu an ya da yakın dönemde geçirdiği enfeksiyonu var mı?

1) var 2) yok

Çocuğunuzun şu an kullandığı ya da yakın dönemde kullandığı bir ilaç var mı?(Son 6 ay)

1) yok 2) var..... **varsa ilacın adı:**

Çocuğunuzun sürekli kullandığı bir ilaç var mı?

1) yok 2) var..... **varsa adı:**

ÇOCUKLUK OTİZMİ PUANLAMA ÖLÇEĞİ

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

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler-çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetişkinin farkında değilmiş gibi çözüktür) tür. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı

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

II. TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit-Çocuk yalnızca yetişkinin büyük ısrarı ve yardımı olduğu zamanlarda taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

III. DUYGUSAL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma

uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Tersi olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. VÜCUT KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Orta derecede anormal vücut kullanımı-yukarıda sayılan

davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

V. NESNE KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VII GÖRSEL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VIII DİNLEME TEPKİSİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine

bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TAT, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XI SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XXII SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XIII ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer

durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XIV. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otizm

38-60 Ağır Derecede Otizm

EK-3

ABC KAYIT FORMU

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

	Değil	İyi	Bazen ve bazen	Çok	Sık ve çok
Kendi emzide uyan alır diğer			4		
Bağı bir iş için fikir bulacak kadar					3
Sesli/çizimli oyunlara göre zaman dikkat alır		4			
Bağı emzileri bir kez söyledikten sonra yerine getirmeye (örneğin, bulaşık yıkama, ayıkla, kumaş gibi)				1	
Oyunlardan uyan yavaş yavaş kullanır (örneğin, tekerlekten döndürme)			2		
Öğrenme sırasında görsel ayrı ayrı (örneğin, renk ya da parçaya göre bir resim)	2				
Sesli gırtlal sesi çıkar		2			
Zamirleri (örneğin, ben, sen, o)				3	
Bağı sesleri (örneğin, ses, ses)			3		
İhtiyaçları (örneğin, bu nedenle bir işi yapma) (örneğin, kumaş, kumaş)	3				
Konuşma diline ve aktarılır				4	
Kendi kendine uyan alır (örneğin, ses)			4		
Kendine uyanırken (örneğin, ses) (ya da hareketlenir)		2			
Görüşme programları (örneğin, değişimleri) (örneğin, ses)					3
Bağı sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)				2	
Kendi emzide (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)			4		
Bağı sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)		3			
"Evet" veya "Hayır" (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)				2	
Görüşme bir alanda (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)					4
Yarım ses (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)				1	
Bağı sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)	3				
Eğer sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)			4		
Bağı sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)					3
Görüşme (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)		4			
Dinleme (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)		4			
Bağı, sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)	3				
Görüşme ve sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)		3			
Kendine uyanırken (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)		2			
Bağı sesleri (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)				2	
Parçaları (örneğin, ses) (örneğin, ses) (örneğin, ses)			2		

Başkalarını itiraz, vurmak, tekmeleyerek incirir					2
Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
Gösterme parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kıpırmat	1				
Başını vurarak, ellerini vurarak kendine zarar verir			3		
İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, beklememez					2
İşini söyleyen bir nedenden daha fazlasını işaret ederek gösteremez				1	
Hiç arkadaşlık ilişkisi gelişmez		4			
Bir çok sese kulaklarını kapatır	4				
Sık sık nesneleri döndürür, çevirir ve çarpar			4		
Tıvazlar öğütme ile ilgili soruları vardır					1
İhteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da her günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısını hesaplar				2	
Çalışırken korkar ya da çok kaygılanır		3			
Gün ışığı karşısında gözlerini kınar, kaplarını çatar ya da gözlerini kapatır	3				
Yardıma kendini giyinemez					1
Sesleri ya da abucükleri sürekli tekrar eder				3	
Başkaları ile ilgili "delip gezer"		4			
Başkalarının cümlelerini ya da seslerini tekrarlar				4	
Çalışırken çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir					2
Canlı şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder					4
Çevresindeki nesneleri dokunur, koklar ve/veya tadar			3		
Yeni bir kişiyle karşılaşmada sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3				
Nesneleri aralama gibi karmaşık etkinlikler için girer			4		
Çok azar vericilik, oynamaklarını ve eşyalarını kısa zamanda korur			2		
Gelişimsel geçişme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
Gün içinde kendiliğinden, ihtiyacı bağlamak için kullandığı ifadelerin sayısı azdır					3
Uzun süreler boşluğa bakar	4				
TOPLAM :					