

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA HASTALIĞIN ŞİDDETİ,
TEKRARLAYAN DAVRANIŞLAR, SOSYAL İÇE ÇEKİLME VE
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BELİRTİLERİNİN KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ, KOLESİSTOKİNİN VE OKSİTOSİN DÜZEYİ İLE
İLİŞKİSİ: BİR VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Berire ÇEKİN YILMAZ

Trabzon 2021

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA HASTALIĞIN ŞİDDETİ,
TEKRARLAYAN DAVRANIŞLAR, SOSYAL İÇE ÇEKİLME VE
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BELİRTİLERİNİN KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ, KOLESİSTOKİNİN VE OKSİTOSİN DÜZEYİ İLE
İLİŞKİSİ: BİR VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Berire ÇEKİN YILMAZ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Samiye Çilem BİLGİNER

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

Asistanlığımız boyunca bilgi ve tecrübesiyle bize hep yol gösteren ve destek olan, anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Samiye Çilem BİLGİNER'e,

Birikimiyle bize ışık tutan, emekli olduktan sonra da varlığını daima hissettiğimiz bölümümüzün kurucusu Prof. Dr. Sema KANDİL TANRIÖVER'e,

Mesleki yönden olduğu kadar sosyal yönden de her zaman yanımızda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Serkan KARADENİZ'e,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli arkadaşım Dr. Sevda HIZARCI BULUT'a ve bütün asistan arkadaşlarıma,

Mesaimizi paylaşmaktan mutluluk duyduğum sekreterlerimiz Ülker YAZICI ve Sefa AKSU'ya,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, mesleki gelişimimi borçlu olduğum sevgili çocuklara ve ailelerine,

Üzerimdeki bütün emekleri için anne ve babama,

Sevgisi ve arkadaşlığıyla en büyük destekçim eşim Murat Hakan YILMAZ'a, içtenlikleri ve yardımları için eşimin ailesine teşekkür ederim.

Dr. Berire ÇEKİN YILMAZ

2021

ÖZET

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA HASTALIĞIN ŞİDDETİ, TEKRARLAYAN DAVRANIŞLAR, SOSYAL İÇE ÇEKİLME VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BELİRTİLERİNİN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ, KOLESİSTOKİNİN VE OKSİTOSİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ: BİR VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI

Amaç: Bu çalışmada otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda otonomik fonksiyonun ve olası otonomik disregülasyonun OSB klinik görünümü ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla OSB tanılı çocuklarda, otonomik fonksiyonu yansıtan dinlenme halindeki kalp hızı değişkenliği (KHD) ve otonomik sinir sistemi ile yakından ilişkili oksitosin (OXT) ve kolesistokinin (CCK) nöropeptit hormonlarının otizm şiddeti, otizmde görülen sosyal disfonksiyon, tekrarlayıcı davranışlar ve gastrointestinal sistem (GIS) belirtileri ile ilişkisi incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmanın örneklemini Eylül 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre otizm spektrum bozukluğu tanısı konmuş, herhangi bir akut veya kronik tıbbi hastalığı olmayan, 3-8 yaş arası 29 çocuk (1 kız, 28 erkek) ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları veya Genel Pediatri polikliniğine başvuran 3-8 yaş arası 31 sağlıklı çocuktan (2 kız, 29 erkek) oluşmuştur. Klinisyen tarafından ebeveyninden bilgi alınarak ve klinik değerlendirme ile Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) ve 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği (6-GŞÖ), ebeveyn tarafından ise Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) doldurulmuştur. Ardından 10 dakikalık bazal kalp hızı değişkenliği ölçümü yapılmıştır. Ölçüm sonrasında oksitosin ve kolesistokinin düzeyleri için hastadan biyokimya tüpüne 5 cc kan alınmış, çalışılana kadar -80°C’de saklanmak üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’na transferi sağlanmıştır. Elde edilen veriler, IBM SPSS 22 kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Tüm katılımcıların %91.1'i ($n= 57$) erkeklerden oluşup yaş ortalaması 64.68 ± 19.62 aydı. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark yoktu. OSB tanılı çocukların %79.3'ü psikiyatrik eş tanıya sahipti. Kontrol grubunda yalnızca iki çocukta enürezis nokturna saptandı.

Bu çalışmada, bazal kalp hızı değişkenliği değerleri açısından OSB tanılı grup ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı. OSB tanılı çocuklarda serum OXT seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük saptanırken ($p < .001$); serum CCK seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < .001$).

OSB tanılı grupta tekrarlayıcı davranış şiddeti ile bazal KHD değerleri, serum OXT ve CCK seviyeleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Öte yandan; bu grupta sempatik baskınlığı gösteren LF/HF oranının ÇODÖ toplam puanları ile pozitif yönlü ilişki ($r = .502$ $p = .006$), parasempatik baskınlığı gösteren HF değerinin ise negatif yönlü ilişki gösterdiği ($r = -.379$ $p = .043$) tespit edildi. LF/HF oranı ve SDKL sosyal içe çekilme alt ölçek puanları arasında pozitif yönlü sınırdaki korelasyon ($r = .365$ $p = .052$) saptandı. Ek olarak OXT seviyeleri; ÇODÖ toplam ($r = .383$ $p = .040$), SDKL sosyal içe çekilme alt ölçek ($r = .477$ $p = .009$) ve GŞÖ şişkinlik skorları ($r = .438$ $p = .017$) ile pozitif yönlü ilişki gösterdi. CCK seviyeleri ile ÇODÖ toplam puanları arasında bir ilişki görülmezken ($p = .200$), CCK ve SDKL sosyal içe çekilme skorları ($r = .417$ $p = .024$) pozitif yönlü ilişki gösterdi. Ayrıca, CCK seviyeleri GŞÖ ishal skorları ile negatif yönlü ilişki gösterdi ($r = -.390$ $p = .036$).

Bu çalışmada otonomik fonksiyon göstergeleri olarak incelenen KHD değerleri, serum OXT ve CCK seviyeleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. Ancak, KHD'nin sempatik baskınlığı yansıtan LF değeri ile CCK seviyeleri arasında eş tanı varlığı kontrol edildikten sonra pozitif yönlü ilişki saptandı ($r = .404$ $p = .033$).

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada otonomik fonksiyon göstergeleri olarak kullandığımız KHD değerleri açısından OSB tanılı grup ile kontrol grubu arasında bir fark bulunmazken, OSB grubunda serum OXT seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük, serum CCK seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

OSB tanılı grupta hastalık şiddeti ve sosyal içe çekilme semptomlarındaki bozulma arttıkça sempatik baskınlığı yansıtan KHD değerinin arttığı, aynı zamanda OXT seviyesinin de paradoksal olarak arttığı gösterilmiştir. OSB hastalık şiddeti ile

CCK seviyeleri arasında bir ilişki olmadığı; ancak, CCK seviyesi arttıkça OSB'nin çekirdek belirtisi olan sosyal içe çekilme semptomlarındaki bozulmanın arttığı bulunmuştur.

Bu çalışmada otonomik sistem belirteci olarak kabul edilebilecek KHD değerleri, OXT ve CCK seviyeleri arasında bir ilişki bulunmadığı; ancak eş tanı varlığı kontrol edildiğinde KHD'nin sempatik baskınlık değeri ile CCK arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca otonomik sistemin bir parçası kabul edilen enterik sisteme ilişkin GIS semptomları ile KHD değerleri arasında ilişki bulunmadığı görülmüş, OXT ve CCK seviyeleri açısından ise elde edilen sonuçları destekleyecek geniş örneklemli yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma, OSB tanılı çocuklarda otonomik disfonksiyon hipotezini desteklemekte olup OSB semptomatolojisi ile CCK seviyeleri arasındaki ilişkinin gösterildiği ilk çalışmadır. Hastalarımıza eşlik eden tanı gruplarındaki CCK seviyelerinin ve CCK'nin OSB tedavisindeki potansiyel rolünün araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: otizm spektrum bozukluğu, otonomik disregülasyon, kalp hızı değişkenliği, oksitosin, kolesistokinin

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF DISEASE SEVERITY, REPETITIVE BEHAVIOURS, SOCIAL WITHDRAWAL, AND GASTROINTESTINAL SYSTEM SYMPTOMS WITH HEART RATE VARIABILITY, CHOLECYSTOKININ, AND OXYTOCIN LEVEL IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: A CASE-CONTROL STUDY

Objective: This study aimed to examine the relationship of autonomic function and possible autonomic dysregulation with the clinical presentation of autism spectrum disorder (ASD) in children with ASD. For this purpose, resting heart rate variability (HRV) reflecting autonomic function and neuropeptide hormones closely related to the autonomic nervous system, oxytocin (OXT) and cholecystokinin (CCK), were explored in children diagnosed with ASD to discover their relations to autism severity, social dysfunction, repetitive behaviours, and gastrointestinal system (GIS) symptoms seen in autism.

Method: The sample of the study was included 29 children (1 girl, 28 boys) without any acute or chronic medical illness, who aged 3-8 years, diagnosed with autism spectrum disorder according to DSM-5 diagnostic criteria and who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic between the dates of September 2020 and February 2021 and it consisted of 31 healthy children (2 girls, 29 boys) aged 3-8 years who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Child and Adolescent Psychiatry or General Pediatrics outpatient clinic between the exact dates. The Sociodemographic and Clinical Data Form, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version – Turkish Adaptation (K-SADS-PL-T) and the 6-Item Gastrointestinal Severity Scale (6-GSI) were filled in by obtaining information from the parents and with clinical evaluation by the clinician, and the parents completed the Aberrant Behaviour Checklist (ABC). A 10-minute baseline heart rate variability measurement was then made. After the measurement, 5 cc of blood was taken from the patient to the biochemistry tube for the serum levels of oxytocin and cholecystokinin, and it was transferred to the Medical Biochemistry Department

Laboratory to be stored at -80°C until analyzed. The obtained data were analyzed using IBM SPSS 22.

Results: Of all participants, 91.1% ($n= 57$) were boys, and the mean age was 64.68 ± 19.62 months. There was no significant difference between the case and control groups in terms of gender and age. 79.3% of children with ASD had psychiatric comorbidity. Enuresis nocturna was detected in only two children in the control group.

This study found no significant difference between the ASD group and healthy controls regarding baseline heart rate variability values. However, serum OXT levels were significantly lower in children with ASD compared to healthy controls ($p < .001$). In contrast, serum CCK levels were significantly higher than the control group ($p < .001$).

There was no correlation between the severity of repetitive behaviours and baseline HRV values, serum OXT, and CCK levels in the ASD group. On the other hand, the LF/HF ratio reflecting sympathetic dominance was positively correlated with the CARS total scores ($r = .502$ $p = .006$), while HF value indicating parasympathetic dominance was found to be negatively correlated ($r = -.379$ $p = .043$). A marginal positive correlation ($r = .365$ $p = .052$) was found between LF/HF ratio and ABC social withdrawal subscale scores. In addition; OXT levels were positively correlated with CARS total ($r = .383$ $p = .040$), ABC social withdrawal subscale ($r = .477$ $p = .009$), and GSI bloating scores ($r = .438$ $p = .017$). While no correlation was observed between CCK levels and CARS total scores ($p = .200$), CCK and ABC social withdrawal scores ($r = .417$ $p = .024$) showed a positive correlation. In addition, CCK levels were negatively correlated with GSI diarrhea scores ($r = -.390$ $p = .036$).

No correlation was found between HRV values, serum OXT and CCK levels, which were examined as indicators of autonomic function in this study. However, a positive correlation was found between the LF value of HRV, which reflects sympathetic dominance, and CCK levels after controlling for the presence of comorbidity ($r = .404$ $p = .033$).

Conclusion: In conclusion, while there was no difference between the ASD group and the control group regarding HRV values, which we used as indicators of autonomic function in this study, serum OXT levels were found to be lower and serum CCK levels higher in the ASD group compared to the control group.

It was shown that as the severity of the disease and deterioration in social withdrawal symptoms increased, the HRV value reflecting sympathetic dominance increased. At the same time, the OXT level also paradoxically increased in the group with ASD. There was no relationship between ASD disease severity and CCK levels; however, as the level of CCK increased, the impairment in social withdrawal symptoms, which is the core symptom of ASD, has also increased.

In this study, there was no relationship between HRV values, OXT, and CCK levels, which can be considered autonomic system markers; however, when controlled the presence of comorbidity, a positive correlation was found between the sympathetic dominance value of HRV and CCK. In addition, it was observed that there was no relation between GIS symptoms related to the enteric system as a part of the autonomic system and HRV values, and it is thought that further studies with larger samples are needed to support the results obtained about OXT and CCK levels.

In conclusion, this study supports the autonomic dysfunction hypothesis in children with ASD and is the first study to show the relationship between ASD symptomatology and CCK levels. However, there is a need for new studies investigating CCK levels in the diagnostic groups accompanying our patients and the potential role of CCK in the treatment of ASD.

Keywords: autism spectrum disorder, autonomic dysregulation, heart rate variability, oxytocin, cholecystokinin

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç ve Hipotezler	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Etiyopatogenez.....	9
2.1.3.1. Genetik Faktörler	9
2.1.3.2. Nöroanatomik Faktörler	10
2.1.3.3. Nörokimyasal Faktörler	11
2.1.3.4. Nöroendokrinolojik Faktörler	13
2.1.3.5. Nöroimmünolojik Faktörler	14
2.1.3.6. Nörofizyolojik Faktörler	16
2.1.3.7. Çevresel Faktörler	17
2.1.4. Klinik Görünüm.....	19
2.1.5. Ruhsal Komorbidite	20
2.1.6. Tıbbi Komorbidite	22
2.1.7. Prognoz ve Tedavi	22
2.2. Otonom Sinir Sistemi	24
2.2.1. Otonom Sinir Sisteminin İşleyişi ile İlişkili Teoriler.....	25
2.2.1.1. Polivagal Teori	25
2.2.1.1.1. Polivagal Teori ve Otizm Spektrum Bozukluğu ile İlişkisi.....	27
2.2.1.2. Nörovisseral Entegrasyon Modeli.....	28

2.2.2. Otonomik Fonksiyonun Değerlendirilmesi ve Otizm Şiddeti ve Semptomatolojisi ile İlişkisi	29
2.2.2.1. Elektrofizyolojik Değerlendirme: Kalp Hızı Değişkenliği	29
2.2.2.1.1. Otizm Spektrum Bozukluğunda Kalp Hızı Değişkenliği	32
2.2.2.2. Biyokimyasal Değerlendirme: Oksitosin ve Kolesistokinin	35
2.2.2.2.1. Oksitosin ve Otizmle İlişkisi	35
2.2.2.2.1.1. Oksitosin ve Sosyal Davranışlar	36
2.2.2.2.1.2. Oksitosin ve Tekrarlayıcı Davranışlar	38
2.2.2.2.1.3. Oksitosin ve GIS İlişkisi	39
2.2.2.2.2. Kolesistokinin ve Otizmle İlişkisi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Araştırma Tipi	42
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	42
3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	42
3.3. Veri Toplama Araçları	44
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (Ek-2)	44
3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) [Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version-Turkish Adaptation; K-SADS-PL-T] (Ek-3)	44
3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) [Childhood Autism Rating Scale; CARS] (Ek-4)	45
3.3.4. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) [Aberrant Behaviour Checklist; ABC] (Ek-5)	46
3.3.5. 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği (6-GŞÖ) [6-Item Gastrointestinal Severity Index; 6-GSI] (Ek-6)	46
3.4. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü	47
3.5. Oksitosin ve Kolesistokinin Ölçümü	48
3.6. Uygulama	51
3.7. Veri Analizi	52
3.8. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Onayı	52
4. BULGULAR	53
4.1. Vaka ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet ve Yaşa göre Dağılıma ilişkin Veriler	53
4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarında Fizyolojik Özelliklere ilişkin Veriler	53

4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında Doğumsal ve Gelişimsel Özelliklere ilişkin Veriler.....	54
4.4. Vaka ve Kontrol Gruplarında Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri ve Aileye ait Tanımlayıcı Veriler.....	56
4.5. Vaka ve Kontrol Gruplarında Ailedeki Ruhsal ve Tıbbi Hastalık Varlığına ilişkin Veriler.....	59
4.6. Vaka ve Kontrol Grubuna ait Tanımlayıcı Bilgilere ilişkin Veriler.....	59
4.7. Vaka ve Kontrol Gruplarında Hastalık ve Davranış Şiddeti Belirleyici Ölçek Puanlarına ilişkin Veriler.....	61
4.8. Vaka ve Kontrol Gruplarında 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği Puanlarına ilişkin Veriler.....	62
4.9. Hipotez Testlerine ilişkin Veriler	65
4.9.1. Vaka ve Kontrol Gruplarında Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümlerine ilişkin Veriler	65
4.9.2. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasında İlişkiye dair Veriler.....	65
4.9.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında Oksitosin Ölçümüne ilişkin Veriler	69
4.9.4. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasında İlişkiye dair Veriler.....	69
4.9.5. Vaka ve Kontrol Gruplarında Kolesistokinin Ölçümüne ilişkin Veriler ..	70
4.9.6. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasında İlişkiye dair Veriler.....	71
4.10. Ek Bulgular.....	72
4.10.1. Vaka Grubunda Kalp Hızı Değişkenliği, Oksitosin ve Kolesistokinin Ölçümleri Arasındaki İlişkiye dair Veriler	72
4.10.2. Kalp Hızı Değişkenliği, Oksitosin ve Kolesistokinin Ölçümlerinin Psikotrop Kullanan OSB, Kullanmayan OSB ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	72
5. TARTIŞMA	74
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	74
5.2. Vaka Grubunun Özelliklerinin Değerlendirilmesi	78
5.3. Hipotez Testlerine ilişkin Verilerin Değerlendirilmesi	80
5.3.1. Vaka ve Kontrol Grubu Arasında Bazal KHD Değerlerinin Karşılaştırılması	80
5.3.2. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasındaki İlişki.....	82

5.3.3. Vaka ve Kontrol Grubu Arasında OXT'nin Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması	84
5.3.4. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasındaki İlişki	85
5.3.5. Vaka ve Kontrol Grubu Arasında CCK'nin Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması	86
5.3.6. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasındaki İlişki	86
5.4. Kısıtlılıklar.....	88
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
7. KAYNAKLAR	91
8. EKLER.....	128
Ek-1. Gönüllü Onam Formları	128
Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	137
Ek-3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Kısa Form Örneği (ÇDŞG-ŞY).....	140
Ek-4. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	144
Ek-5. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL)	151
Ek-6. 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği (6-GŞÖ)	154

KISALTMALAR DİZİNİ

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu	SPECT: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri	SERT: Serotonin Taşıyıcı
OSS: Otonom Sinir Sistemi	GABA: Gama aminobütirik asit
KHD: Kalp Hızı Değişkenliği	DA: Dopamin
OXT: Oksitosin	DAT: Dopamin Taşıyıcı
CCK: Kolesistokinin	DRD3: Dopamin-3-Reseptör
ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflaması	HPA: Hipotalamik Hipofiz Adrenal
APA: Amerikan Psikiyatri Birliği	Th: T Yardımcı Hücre
DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı	IL: İnterlökin
YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar	TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
ADMM: Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı	TGF-β: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
CNV: Kopya Sayısı Varyantı	IFN-γ: İnterferon Gama
NRXN1: Nöreksin 1	IG: İmmünglobulin
CNTN4: Kontaktin 4	EEG: Elektroensefalogram
NLGN: Nöroligin	ERP: Olayla İlişkili Potansiyel
SHANK3: SH3 ve Çoklu Ankirin Tekrar Alanları	PCOS: Polikistik Over Sendromu
MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme	DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı	KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
5-HT: 5-Hidroksitriptamin	ABA: Uygulamalı Davranış Analizi

FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi

ENS: Enterik Sinir Sistemi

DVC: Dorsal Vagal Kompleks

PNS: Parasempatik Sinir Sistemi

SNS: Sempatik Sinir Sistemi

VVC: Ventral Vagal Kompleks

NVI: Nörovisseral Entegrasyon

PSD: Spektral Güç Yoğunluğu

HF: Yüksek Frekans Bandı

LF: Düşük Frekans Bandı

VLf: Çok Düşük Frekans Bandı

ULF: Ultra Düşük Frekans Bandı

SDNN: NN İntervallerinin Standart Deviasyonu

RMSSD: Ardışık NN İntervallerindeki Farklılığın Karekökü

pNN50: 50 ms'den Uzun Ardışık NN İntervalleri Arasındaki Farkların Yüzdesi

RSA: Solunumsal Sinüs Aritmisi

OXTR: Oksitosin Reseptörü

ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi

6-GŞÖ: 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği

EKG: Elektrokardiyogram

TAT: Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SNRI: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü

ADOS: Otizm Tanı Gözlem Ölçeği

ADI: Otizm Tanı Görüşmesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DSM-5 ile gelen değişiklikler.....	5
Tablo 2. Cinsiyete göre Dağılım	53
Tablo 3. Yaşa göre Dağılım	53
Tablo 4. Fizyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	54
Tablo 5. Doğumsal ve Gelişimsel Özelliklerin Karşılaştırılması.....	55
Tablo 6. Ebeveynlerin Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması	56
Tablo 7. Ebeveynlerin Eğitim Düzeyleri ve Mesleki Durumlarının Karşılaştırılması	57
Tablo 8. Aileye ait Özelliklerin Karşılaştırılması	58
Tablo 9. Kardeş Sayısı ve Doğum Sırasının Karşılaştırılması	58
Tablo 10. Ruhsal ve Tıbbi Hastalık Oranlarının Karşılaştırılması.....	59
Tablo 11. Vaka ve Kontrol Grubuna ait Tanımlayıcı Bilgilerin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 12. Gruplar Arasında ÇODÖ ve SDKL Puanlarının Karşılaştırılması	62
Tablo 13. ÇODÖ ve SDKL Toplam Puanları Arasındaki İlişki	62
Tablo 14. Gruplar Arasında 6-GŞÖ Puanlarının Karşılaştırılması	63
Tablo 15. Vaka Grubunda ÇODÖ Toplam Puanı ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki	63
Tablo 16. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre 6-GŞÖ Puanlarının Karşılaştırılması	64
Tablo 17. Vaka Grubunda SDKL Puanları ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki.....	64
Tablo 18. Gruplar Arasında KHD Değerlerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 19. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile ÇODÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki	66
Tablo 20. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre KHD Değerlerinin Karşılaştırılması	67
Tablo 21. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile SDKL Puanları Arasındaki İlişki.....	68
Tablo 22. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki.....	68
Tablo 23. Gruplar Arasında OXT Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	69
Tablo 24. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile ÇODÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki	69
Tablo 25. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre OXT Seviyelerinin Karşılaştırılması	69
Tablo 26. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile SDKL Puanları Arasındaki İlişki	70
Tablo 27. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki	70

Tablo 28. Gruplar Arasında CCK Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	70
Tablo 29. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile ÇODÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki	71
Tablo 30. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre CCK Seviyelerinin Karşılaştırılması	71
Tablo 31. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile SDKL Puanları Arasındaki İlişki	71
Tablo 32. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki	72
Tablo 33. Ölçümlerin Psikotrop Kullanan OSB (OSB+), Kullanmayan OSB (OSB-) ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	73



ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Stephen Porges'in Polivagal Teorisi (1994)	26
Şekil 2. Stephen Porges'in Otonom Sinir Sistemi (2006).....	27
Grafik 1. Oksitosin Standart Grafiği	50
Grafik 2. Kolesistokinin Standart Grafiği	51



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), etiyolojisinin henüz tam olarak aydınlatılmadığı, toplumsal iletişim ve etkileşimde süregiden eksiklikler ve sınırlı, yineleyici davranış örüntüleri, ilgiler ile karakterize multifaktöriyel kompleks bir bozukluktur(1). Son yıllarda prevalans oranının dramatik olarak artması, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 2016 araştırma yılı verilerine göre 54 çocuktan 1'ini etkiliyor olması(2), bu çocukluk çağı psikiyatrik bozukluğunun erken tanı ve tedavisini giderek önemli hale getirmiştir.

Son dönemde OSB ile ilgili araştırmalar; duygusal, davranışsal ve fiziksel işlevlerin düzenlenmesindeki potansiyel rolü nedeniyle otonom sinir sistemi (OSS) aktivitesine odaklanmıştır(3). Çalışma sonuçları OSB'de otonomik sinir sistemine ait yapıların etiyoloji ve klinik görünümle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Otizmlı çocuklarda görülen hem emosyonel instabilite, adaptif ve sosyal güçlüklerin hem de gastrointestinal problemler gibi diğer sistemlere atfedilebilen belirtilerin 'otonomik disfonksiyon'la ilişkisi olabileceği düşünülmektedir(4,5). Literatür incelendiğinde, OSB'de kullanılan yaygın otonomik fonksiyon göstergelerinin kardiyak ve biyokimyasal belirteçlere dayandırıldığı görülmektedir(6). Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp atımları arasındaki sürelerde zaman içindeki değişimleri ifade eden ve hem OSB'de hem çeşitli psikiyatrik bozukluklarda OSS disregülasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan duyarlı ve non-invazif bir fizyolojik kardiyak belirteçtir. KHD'deki değişikliklerin, sempatik-parasempatik yanıtları ve sempatovagal dengeyi yansıttığı bildirilmiş(7), KHD'nin yüksekliğinin parasempatik aktivite ve çevresel değişikliklere yüksek adaptasyon, psikolojik dayanıklılık, kendini düzenleyebilme becerileri, sosyal uyumluluk ile pozitif yönlü ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(4,8).

Otonomik sistem fonksiyonu hakkında bilgi veren diğer bir parametre ise kan gibi vücut sıvılarında ölçülebilen biyokimyasal belirteçlerdir. Literatür incelendiğinde, otizmde otonomik sistemle ilişkili olarak farklı biyokimyasal maddeler üzerinde durulduğu görülmektedir(3,9). Önceki çalışmalarda, vagal etkileri olan oksitosin (OXT) plazma düzeyinin otizmlı bireylerde düşük olduğu ve düşük OXT seviyelerinin yüksek sosyal-emosyonel disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir(10,11).

Kolesistokinin (CCK) de otonomik sinir sistemi ile bağlantılı bir diğer nöropeptit hormondur. CCK'nin duygudurum, anksiyete ve yeme bozuklukları, intihar davranışı gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmasına rağmen OSB ile ilişkisine dair bilgi oldukça azdır.

1.2. Amaç ve Hipotezler

Bu araştırmada, OSB tanılı çocuklarda otonomik fonksiyonu yansıtan dinlenme halindeki kalp hızı değişkenliği ve otonomik sinir sistemi ile yakından ilişkili oksitosin ve kolesistokinin nöropeptit hormonlarının otizm şiddeti, otizmde görülen sosyal disfonksiyon, tekrarlayıcı davranış ve gastrointestinal belirtiler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmamızın hipotezleri;

1. Vaka ve kontrol grubu arasında bazal KHD değerleri bakımından fark vardır.

Bu fark, vaka grubunda artmış sempatik/azalmış parasempatik sinir sistemi aktivasyonu şeklinde kendini göstermektedir.

2. Vaka grubunda KHD değerleri ile otizm hastalık, davranış şiddeti ve gastrointestinal sistem belirtileri arasında ilişki vardır.

Bu ilişki, sempatik aktivasyonu yansıtan KHD değerleri ile pozitif yönlü, parasempatik aktivasyonu yansıtan KHD değerleri ile negatif yönlü ilişki göstermektedir.

3. Vaka ve kontrol grubu arasında OXT'nin serum düzeyleri bakımından fark vardır.

Bu fark, vaka grubunda kontrol grubuna göre azalmış OXT seviyeleri şeklinde kendini göstermektedir.

4. Vaka grubunda OXT seviyeleri ile otizm hastalık, davranış şiddeti ve gastrointestinal sistem belirtileri arasında ilişki vardır.

5. Vaka ve kontrol grubu arasında CCK'nin serum düzeyleri bakımından fark vardır.

Bu fark, vaka grubunda kontrol grubuna göre artmış CCK seviyeleri şeklinde kendini göstermektedir.

6. Vaka grubunda CCK seviyeleri ile otizm hastalık, davranış şiddeti ve gastrointestinal sistem belirtileri arasında ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtilerin gelişimin erken evrelerinde başladığı, toplumsal iletişim-etkileşim alanında yetersizlik ve tekrarlayıcı davranış-sınırlı ilgi alanlarının olmasıyla karakterize(1), bireyin; kendisi, ailesi ve toplum üzerinde ciddi emosyonel ve ekonomik yük oluşturabilen nörogelişimsel bir bozukluktur(12).

Otizm teriminden ilk kez İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler, 1911 yılında yayımlanan “Dementia Praecox oder Gruppe der Schizoprenien” (Erken Bunama ve Şizofreniler Grubu) isimli yapıtında bahsetmiştir. Otizm sözcüğü Yunanca *kendi* anlamına gelen *autos* kelimesinden üretilmiş olup Bleuler bu terimi, erişkin şizofreni hastalarında tanımladığı 4 temel belirtiden biri olarak ben-merkezli düşünme, dışarıdan gelen herhangi bir uyarının katlanılmaz bir rahatsızlık haline gelmesi ile dış dünyanın algısal-duyusal uyarımlarına kapanma anlamında kullanmıştır(13–15).

1943 yılında Avusturyalı çocuk psikiyatristi Leo Kanner ise, “Autistic Disturbances of Affective Contact” (Duygusal İletişimdeki Otistik Kusurlar) adlı makalesinde sunduğu 8’i erkek, 3’ü kız 11 olguyla otizm konseptini, bazı önemli benzerliklerine rağmen, özellikle hayatın başlangıcından beri olan, çocukların kendilerini olağan bir şekilde insanlarla ve durumlarla ilişkilendirememesi yani diğerlerine karşı ilgisizlik, izolasyon belirtisi ile çocukluk şizofrenisinden ayırarak ‘erken infantil otizm’ kavramıyla yeniden açıklamıştır(16). Bu olguların ortak özelliklerini diğer insanlara karşı ilgisizlik, ilişki kurmada yetersizlik, konuşmada güçlük, ekolali, zamirlerin ters kullanımı, rutinde ısrarcılık ve tekrarlayıcı hareketler olarak tanımlamıştır. Hemen ardından 1944 yılında Avusturyalı çocuk hekimi Hans Asperger, “Die ‘Autistischen Psychopathen’ im Kindesalter” (Çocuklukta Otistik Psikopati) başlıklı tezinde Kanner’ın tanımladığı olgulara benzer şekilde; sosyal etkileşim ve jest-mimik kullanımı gibi sözel olmayan iletişim becerilerinde güçlük yaşayan ancak farklı olarak daha iyi entelektüelite ve dil becerilerine sahip 4 erkek

olguda, günümüzde Asperger bozukluğu olarak bilinen ‘otistik psikopati’yi tanımlamıştır(17).

Kanner ve Asperger’in tanımlamalarına rağmen dönemin psikanaliz ağırlıklı uygulaması tanıdan ziyade belirtinin dinamiğine odaklandığından, çocukluk şizofrenisi-otizm ayrımı önemsenmemiştir(18). İlk olarak Dünya Sağlık Örgütü’nün hastalık sınıflandırma sistemi ICD-8’de (1967) “infantil otizm” terimi kullanılmış, ancak yine şizofreni altboyutu olarak değerlendirilmiştir. Otizm ancak 1980 tarihinde, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan ruhsal sınıflandırma sistemi DSM III’te yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) adıyla şizofreniden ayrı bir bozukluk olarak kategorize edilmiştir. Yaygın gelişimsel bozukluklar DSM III’te infantil otizm, çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluklar; DSM III-R’te (1987) otistik bozukluk, başka türlü adlandırılmayan-yaygın gelişimsel bozukluk (YGB-BTA); DSM-IV (1994) ve DSM IV-R’te (2000) otistik bozukluk, Asperger bozukluğu, başka türlü adlandırılmayan-yaygın gelişimsel bozukluk, çocukluk dezintegratif bozukluk ve rett sendromu olarak sınıflandırılmıştır(19).

APA, 2007’de DSM IV’ün yaygın gelişimsel bozukluk kavramını değiştirme ve yeni tanısal ölçütler geliştirme amacıyla ‘Nörogelişimsel Bozukluklar Çalışma Grubu’nu oluşturmuş ve bu terimde son basım olan DSM-5 (2013) ile radikal değişikliğe gitmiştir(20). Farklı genetik zemini ve gidişatı olması nedeniyle rett sendromu hariç, ‘yaygın gelişimsel bozukluklar’ terimi altındaki diğer bozukluklar tek bir çatı altında toplanarak otizm spektrum bozukluğu olarak adlandırılmıştır(1,21). Bu değişikliğe gidilmesinin ana nedenlerinden biri; YGB alt kategorileri arasındaki ayrımın kolay olmaması ve tanılama sürecinde karmaşıklığa yol açmasıdır(22). Dolayısıyla DSM-5, klinisyenler arası güvenilirliği düşük beş alt grubu, klinisyenler arası güvenilirliği yüksek olan tek bir grupta birleştirmiştir. Ayrıca, sosyal ve iletişim becerilerinin ayrılmaz bir şekilde iç içe geçen kavramlar olduğunu kabul ederek otistik spektrumu üç faktörden ikiye indirmiştir. Ek olarak, spektrumun çeşitliliğinin tanınması için bir şiddet ölçeği getirmiştir(21).

Tablo 1. DSM-5 ile gelen değişiklikler (23):

Değişiklik	DSM-IV	DSM-5
El kitabındaki yeri	Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk, Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar	Nörogelişimsel Bozukluklar
Temel belirtiler	3 alt boyut: 1.sosyal etkileşim sorunları 2.dil ve iletişim sorunları 3.kısıtlı, tekrarlayan ilgi ve davranışlar	2 alt boyut: 1.birçok ortamda sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı yetersizlikler 2.kısıtlı, tekrarlayan ilgi ve davranışlar
Tanı	3/3 kriter karşılanmalı	2/2 kriter karşılanmalı
Başlangıç yaşı	3 yaştan önce	semptomlar erken gelişim döneminde olmalıdır, ancak sosyal talepler aşılanı kadar ortaya çıkmayabilir
ile daha iyi açıklanamaz	rett sendromu veya çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu	sosyal pragmatik iletişim bozukluğu
Duyusal belirtiler	ele alınmamıştır	duyusal semptomlar, kısıtlı, tekrarlayan ilgi ve davranışlar alt kriteri altında DSM-5'te tanıtilan yeni bir kriterdir

DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri(1)

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

1) Toplumsal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. Olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya

duygulanımını paylaşmaktaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).

2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili, veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı).

3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmede ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.

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

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

1) Basmakalıp ve ya 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 aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).

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

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

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşınca ya da 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 veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla birarada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.

- Zihinsel yetersizliğin 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 belirtiniz.

ICD-11 de otizm tanı ölçütlerinde DSM-5'e benzer bazı değişikliklere gitmiş, otizmi nörogelişimsel bozukluklar kategorisinde tanımlamıştır(24).

2.1.2. Epidemiyoloji

Otizm epidemiyoloji çalışmaları ile ilgili literatür incelendiğinde, farklı coğrafyalarda yüksek değişkenlik göstermekle birlikte otizm prevalansının özellikle son 10 yılda arttığı görülmektedir(25). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı (ADMM) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 11 farklı bölgede yapılan çalışmada, 8 yaş grubundaki çocuklarda OSB prevalansı 2006 yılı için 1/110 iken, 2020 son verilerine göre 2016 yılı için bu oranın 1/54'e çıktığı saptanmıştır(2,26). Asya'da 9 farklı ülkeyi içeren

epidemioloji çalışmalarının bir derlemesinde ise, OSB'nin genel prevalansının %0.15'ten %0,36'ya yükseldiği rapor edilmiştir(27). Yaygınlıktaki bu artışın büyük kısmı, otizm kavramının ve tanısının genişletilmesi gibi metodolojik faktörler, artan farkındalık ve erken teşhisle ilişkilendirilmiştir(28). Yıllar içinde artmış yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı veya toksik madde maruziyeti gibi çevresel faktörlerin otizm yaygınlık oranlarının üzerinde minimal bir etkisi olabileceği düşünülse de(29,30) İsveç'te yapılan bir ikiz kohort çalışması, OSB ile ilişkili çevresel faktörlerin zaman içinde öneminin artmadığını ve prevalansteki artışı açıklamasının olası olmadığını ortaya koymuştur(31).

OSB'nin cinsiyet açısından yaygınlık oranları incelendiğinde de çeşitli bölgeler arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. CDC-ADMM son verileri, erkeklerde kızlara göre 4.3 kat yaygın olduğunu göstermiştir(2). Dört Avrupa ülkesinde 7-9 yaş aralığındaki çocukları dahil eden bir prevalans çalışmasında, Fransa'da erkek/kız oranı 5.4 saptanırken, Finlandiya'da bu oran 3.3 olarak rapor edilmiştir(32). Diğer yandan; otizm cinsiyet oranının zihinsel yetersizliğin varlığına göre değiştiğini bildiren çalışmalar vardır. Werling ve Geschwind'in derlemesinde, zihinsel yetersizliği olmayan OSB'li erkek çocukların kız çocuklarına oranı 6 ila 16 kat, orta ve ağır şiddette zihinsel yetersizlik eşlik eden olgularda ise bu oranın 1 ila 2 kat arasında olduğu gösterilmiştir(33).

Ülkemizde otizm prevalansı henüz tam olarak bilinmemektedir. Muğla'da 18.678 tane 18-36 aylık çocuğun birinci basamak hekimi tarafından 5 soruluk bir anketle tarandığı ve riskli görülen vakaların çocuk ergen psikiyatrisine yönlendirildiği tarama programında otizm görülme sıklığının %0.5 olduğu görülmektedir(34).

Literatür incelendiğinde, erişkin dönem otizm yaygınlık çalışmalarının çocuk-ergen popülasyonuna göre oldukça az olduğu ve yapılan çalışmaların çoğunlukla çocukluk dönem araştırmaları kullanılarak test edilmemiş projeksiyonlara dayandığı görülmektedir(35). İngiltere'de yapılan bir süveyans çalışmasında, erişkin otizm yaygınlık oranı %1.1 olarak rapor edilmiştir(35). ABD'de 18-84 yaş aralığındaki erişkinlerle yapılan bir araştırma ise 2017 yılında yaklaşık %2.21 yaygınlık oranı tespit etmiştir. Yazarlar yüksek saptanan oranı, prevalansın OSB tanısı konulan çocukların ebeveyn bildirimlerinden yetişkinlere projekte edilmesine dayanan bir modelleme

çalışması olmasına bağlamışlardır. Aynı çalışmada erişkin erkeklerin %3.62'sinin kadın erişkinlerin ise %0.86'sının otizm tanısına sahip olduğu gösterilmiştir(36).

2.1.3. Etiyopatogenez

OSB'nin nedenlerini açıklamaya yönelik görüş ve teorilerin, sayısı giderek artan araştırmalarla birlikte, zaman içinde büyük değişim gösterdiği görülmektedir. 1940'lardan 1960'ların sonuna kadar hakim olan görüş, psikolojik faktörlerin ve temelde soğuk ve ilgisiz 'buzdolabı anne'lerin otizme yol açtığı şeklindeydi(37). Ancak 1970'lerde yapılan ikiz çalışmaları otizmin genetik bir zemini olduğunu ortaya çıkarmış ve böylece otizme ilişkin etiyolojik açıklamaların yönü değişmiştir(38). Günümüzde otizm etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte ağırlıklı olarak genetik faktörlerin, çevresel faktörlerle etkileşerek bu tabloyu oluşturduğu bilinmektedir(39).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

İkiz, kardeş ve aile çalışmalarından elde edilen veriler, otizmin etiyolojisinde otozomal, resesif veya X-ilişkili şekilde aktarılan tek bir genin etkisinden kaynaklanmadığını, poligenik bir etki olduğunu göstermektedir(40). Bu alandaki daha erken çalışmalar, otizmi olan çocukların kardeşlerinde otizm görülme riskini %3-10 civarında saptarken, yakın zamanda yapılan, doğumdan itibaren uzunlamasına takip edilen bir kardeş çalışmasında bu riskin %18.7 olduğu belirtilmiştir(41). İki milyondan fazla kişiyi içeren ve 22.156 kişinin OSB tanısı aldığı, büyük bir nüfus-tabanlı çok uluslu, analizlere kardeş ve kuzenlerin dahil edildiği kohort çalışmasında ise, OSB'nin kalıtılabilirliği yaklaşık %80 olarak saptanmıştır(42). İngiltere'de yürütülen nüfus tabanlı bir ikiz çalışmasında ise, monozigotik ikizler arasındaki korelasyonlar dizigotik ikizlerinkinden önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır(43).

OSB'de genetik bileşenin önemini ortaya koyan kavramlardan biri, otizimli bireylerin yakın akrabalarında bulunan, klasik otizme benzer ancak ondan daha hafif birtakım bilişsel, sosyal, davranışsal belirtileri tanımlayan 'geniş otizm fenotipi' (GOF) kavramıdır(38,44).

En temel genetik biyobelirteç bütün kromozomal yapıyı inceleyen karyotip analizidir. Otizimli bireylerin %3'lük alt grubunda down sendromu gibi sitogenetik

anormallikler bildirilmiştir(45). Otizm genom boyu ilişkilendirme çalışmaları; ortak genetik varyantlar ve kopya sayısı varyantları (CNV), de novo mutasyonlar, tek gen polimorfizmi (SNP) gibi nadir genetik varyantların etiyojide yeri olduğunu göstermiştir(46,47). Otizmle en çok ilişkilendirilmiş CNV'ler arasında 7q11.23, 15q11-13, 16p11.2 ve 22q11.2 lokusları ve NRXN1, CNTN4, NLGNs ve SHANK3 genleri bulunur(48). Ayrıca artık tüm ekzom analizi sayesinde otizmle birlikte görülen anjelman sendromu, fragil X, tuberoskleroz ve rett sendromu gibi tek gen bozukluklarının görülme sıklığının %9 ila 30 oranında olduğu tahmin edilmektedir(45). Tüm bu yüzdeler ve ilişkiler nedeniyle otizmde genetik alt grupları tespit etmek tedavi yaklaşımlarımız açısından oldukça önemlidir.

2.1.3.2. Nöroanatomik Faktörler

Otizm modern nörobiyolojisi, otizmlı çocuklardaki ortalama baş çevresinin nüfus normlarına göre farklı olduğuna dair kanıtlarla şekillenmeye başlamıştır(49). Baş çevresi ölçümleri, postmortem çalışmalar ve yapısal MRI çalışmaları otizmlı çocukların normal çocuklara göre doğumda daha küçük veya benzer beyin büyüklüğüne sahip olduğunu, ancak yaşamın özellikle ilk birkaç yılında yani belirtilerin görünür hale geldiği dönemde beyin hacimlerinin hızlıca büyüme gösterdiğini ortaya koymuştur(50,51). Frontal, temporal ve parietal loblarda gri ve beyaz maddede genişlemeler rapor edilmiş ancak, en büyük ve en tutarlı artışlar frontal lobda bildirilmiştir(52). Bahsedilen bu büyümenin erken çocukluk sonrasında durduğu, ergenlik ve erişkinlik döneminde beyin büyüklüğünün normal gelişim gösteren kişilerle farklılık göstermediği görülmüştür(53). Cinsiyetler arasında da büyüyen beyin bölgeleri açısından farklılıklar saptanmış ve bu sonuçlar, otizmi olan erkek ve kızların farklı nöroanatomik profiller sergileyebileceğine dair kanıtlar sağlarken, kız çocuklarında daha yaygın ve şiddetli bir patoloji varlığından söz edilmiştir(54). Büyümeyi otizm alt tiplerine göre inceleyen bir çalışmada ise anormal artış regresif otizmle ilişkili bulunmuştur(55).

Son dönem çalışmalar, beynin spesifik alanlarındaki değişikliklere ve bu değişikliklerin otizm şiddeti ve semptomatolojisi ile ilişkisine odaklanmıştır. 14 tane vokselle tabanlı morfolometri (VBM) çalışmasının incelendiği bir metanalizde, otizmlı çocuk ve ergenlerde nörotipik akranlarına göre medyal prefrontal korteks, inferior

frontal girus, insula gibi frontal alanlarda, ayrıca bazı temporal ve parietal bölgelerde anlamlı düzeyde azalmış gri madde varlığı rapor edilmiştir(56). Sağ angular girustaki gri madde artışı tekrarlayıcı davranışlarla ilişkili bulunurken, 3-4 yaşlarındaki daha büyük sağ amigdala hacmi 6 yaşındaki daha zayıf sosyal ve iletişim becerileri ile ilişkilendirilmiştir(57,58). Bunun yanında daha sonra OSB tanısı alan bebeklerin, düşük riskli ve OSB tanısı almayan yüksek riskli bebeklere kıyasla, erken dönemde sağlıklı kontrollere göre daha fazla ekstra aksiyel beyin omurilik sıvısı (BOS) hacmine sahip olduğu ve bunun otizm şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir(59,60).

Otizm spektrum bozukluğunda ayrıca; nöron sayısı, nöronal göç gibi mikroanatomik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan bulgular özellikle, serebellumda yerleşik purkinje hücreleri ve yüz algılama-işleme ilişkili fusiform hücrelerin OSB olan bireylerde azaldığını ortaya koymuştur(61,62). Nöronal hücre göçü defisitlerine bağlı olarak otizmlili bireylerde subkortikal, periventriküler, hippokampal, serebellar heterotopi bildirilmiştir(63).

Fonksiyonel MRI çalışmaları ile otizmlili çocuklarda, ‘sosyal beyin’ olarak adlandırılan prefrontal korteks, posterior superior temporal sulkus, amigdala ve fusiform girus beyin bölgelerinde hipoaktivasyon olduğu tespit edilmiştir(64). Ek olarak; bilişsel işlevlerde, otobiyografik bellekte, duygu işlemede ve zihin teorisinde görev alan ‘dinlenim durum ağı’ (DMN) aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir(65).

2.1.3.3. Nörokimyasal Faktörler

Otizmde nörotransmisyonun rolüne ilişkin veriler, ilk önce postmortem beyin ve vücut sıvılarının ölçümleri üzerine yapılan çalışmalarla, yakın dönemde de daha çok moleküler görüntüleme ve genetik kanıtlarla elde edilmiştir(66).

Otizmle ilişkili bütün nörotransmitterler arasında serotonin en çok ilgi çeken ve araştırılan madde olmuştur(67). İlk olarak Schain ve Freedman’ın 1961 yılında infantil otizm tanısı almış çocuklarda hiperserotonemiye bildirmesinden sonra, tam kan veya plateletlerde görülen 5-HT yüksekliği otizmde serotoninin rolüne dair en sık tekrarlanan bulgu haline gelmiştir(68,69). Daha yakın zamanda ise, kandaki yüksek serotonin seviyelerinin gelişmekte olan fetüs beyinde negatif geribildirim aracılığıyla

serotonin terminallerinin kaybına yol açarak otistik bozukluk gelişimine neden olabileceği modeli (developmental hyperserotonemia model) ortaya atılmıştır(70,71). Bu modelle uyumlu olarak görüntüleme çalışmaları ile otizmlı çocuk ve yetişkinlerin çeşitli beyin bölgelerindeki serotonin taşıyıcı ve reseptörlerine bağlanma kapasitesinde çoğunlukla azalma bildirilmiştir(72). 5-16 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerle yapılan bir SPECT çalışmasında, otizmlı çocukların medial frontal korteks, orta beyin, sol ve sağ temporal loblarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük SERT bağlanması sergilediği rapor edilmiştir(73). Asperger sendromlu yetişkin bireylerle yapılan bir çalışmada ise düşük serotonin 5-HT_{2A} reseptör bağlanması anormal sosyal iletişim ile ilişkili bulunmuştur(74). Diğer yandan, giderek daha fazla çalışma hiposerotoninin de otizmin bir nedeni olabileceğini desteklemektedir(75).

Araştırmalar otizm etiyolojisi ve klinik görünümünde, glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA) nörofizyolojisindeki uyarıcı (E) ve inhibe (I) edici mekanizmalardaki dengesizliğin olası etkisine değinmektedir(76). Ancak çalışmalar dengesizliğin yönü/bulunduğu beyin bölgesi hakkında farklı bulgular sunmakta ve henüz altta yatan biyolojik mekanizmaları yeteri kadar açıklayamamaktadır(77). E/I dengesizliğinde üzerinde durulan önemli mekanizmalardan biri ‘GABA değişimi’ (GABA switch) olarak bilinen, GABA aktivitesinin uyarıcı işlevden inhibe edici işleve dönüşümünün başarılı bir şekilde gerçekleşmemesidir(78). Yakın zamanda 3-6 yaş arasındaki otizmlı çocuklarla yapılan prospektif bir magnetik rezonans spektroskopisi çalışmasında, GABA dönüşümünü kolaylaştıran Bumetanid tedavisi sonrasında, ‘duyusal beyin’ olarak adlandırılan insular ve vizüel kortekste GABA/glutamat oranlarının azaldığı gösterilmiş ve insular kortekste bu azalma otizm belirti şiddetindeki iyileşme ile ilişkili bulunmuştur(78).

Otizmde dopaminerjik (DA) disfonksiyona ilişkin ilk hipotezler antipsikotikler gibi dopamin blokajı yapan ajanların bazı otizm belirtilerini tedavi etmede etkili olabildiğini gösteren gözlemler neticesinde oluşmuştur(79). Literatür incelendiğinde otizmlı bireylerin kan, idrar ve beyin omurilik sıvılarında dopamin ve dopamin metaboliti düzeylerinde yükseklik saptayan çalışmalar bulunsa da kanıtlar tutarsızdır(3,79,80). Ayrıca mezokortikolimbik yolaktaki dopaminerjik disfonksiyonun otizmde görülen sosyal defisitlere ve nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik disfonksiyonun ise stereotipilere yol açtığı öne sürülmüştür(81). Genetik

çalışmalar, DA taşıyıcısı (DAT), DA reseptörleri ve DA biyosentezinin enzimleri gibi dopaminerjik sistemle ilgili ilişkili genlerin mutasyonlarının OSB'de rol oynadığını göstermiştir(67). Örneğin, otizmde görülen tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlar gibi striatal anormallikler ile dopamin-3-reseptör (DRD3) gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(82).

Literatür incelendiğinde OSB'de ayrıca norepinefrin, asetilkolin, endojen opioidler ve histamin gibi çeşitli nörotransmitter sistemleri üzerinde çalışıldığı görülmektedir(67,79).

2.1.3.4. Nöroendokrinolojik Faktörler

Endokrin model, gelişmekte olan beyinde farklı sosyal davranışların kodlanışını kolaylaştıran kimyasal haberciler olduğunu ve kimyasal iletimdeki herhangi bir dengesizliğin, otizmlili bireylerin karakteristik özelliği olan anormal sosyal davranışlarla sonuçlanan kusurlu bir kodlamaya yol açtığını ileri sürer(83). Aynı çalışmalarla otizmlili bireylerdeki çeşitli hormon ve nöropeptit seviyelerinin sağlıklı kişilerden farklı olduğunun gösterilmesi otizm etiyojisinde nöroendokrin disregülasyon konusunu gündeme getirmiştir(83). Bu bağlamda otizmde en iyi çalışılmış psikonöroendokrin sistemlerden biri, stres yanıtıyla yakından ilişkili olan 'hipotalamik-hipofiz-adrenal' (HPA) aksıdır(84). Bu sistem otizmde görülen bazı davranışsal sorunların kronik olarak yüksek aktivasyon ve hiper-uyarılmadan kaynaklandığını öne süren teoriyle ilişkilendirilmiştir(79). Çalışmalar, OSB'li çocuklarda sirkadiyen ritim düzensizlikleri bildirmekle birlikte(85); kortizol uyanma cevabı, günlük azalma, değişkenlik gibi diurnal ritmin spesifik bileşenleri açısından nörotipik bireylerden farklılık konusunda sınırlı düzeyde kanıt sunmaktadır(86). Kortizol cevaplılığını inceleyen çalışmalar, fizyolojik veya fiziksel manipülasyona yanıt vermede HPA aksının OSB bireylerde genel olarak yavaş çalıştığını düşündürmektedir(86). Sosyal değerlendirme tehdidi içeren stresörlerde hipoduyarlılık gözlenirken; hoş olmayan uyaranlar, görece iyi huylu sosyal uyaranlar veya yeni uyaranlara HPA ekseninin aşırı duyarlılık gösterdiği gözlenmiştir(84,86,87). Kortizol varyansının hesaplandığı bir vaka-kontrol çalışmasında OSB grubunda düşük diurnal tükürük kortizol varyasyonu tespit edilmiş, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düz bir sirkadiyen paternde kortizol salgısı gözlenmiştir. Bu varyansın %93 oranla

OSB tanısını doğrulayabileceği gösterilmiştir. Ayrıca daha düşük kortizol varyasyonunun artmış otizm şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(88).

Otizmin erkek cinsiyette daha sık görülüyor oluşu androjenlerin OSB etiyojisi ve fenotipik görünümüne potansiyel etkisini gündeme getirmiştir. Baron-Cohen ve ekibi tarafından ortaya atılan ‘aşırı erkek beyni’ (extreme male brain) teorisine göre(89), testosteronun gelişim sırasında beynin maskülinizasyonunda anahtar rol oynaması nedeniyle, yüksek prenatal testosteron OSB’nin aşırı erkek davranışsal fenotipine katkıda bulunmaktadır. OSB’li bireyler fenotipik olarak aşırı erkek bilişsel özellikleriyle karakterize olup bu kişilerde ‘sistematikleştirme’ aşırı gelişirken, ‘empati’ az gelişmektedir(83,90).

Oksitosin ve Kolesistokininin OSB ilişkisi 2.2.2.2. başlığı altında detaylı olarak aktarılmıştır.

2.1.3.5. Nöroimmünolojik Faktörler

Otizimde immün disfonksiyon varlığı giderek artan kanıtlarla ortaya konmuş olsa da, disregülasyonun etiopatogenezdeki yeri henüz netliğe kavuşmamıştır(91). Bu alanda yapılan çalışmalarda daha çok immünogenetik faktörler, enflamatuvar medyatörler, immün sistem hücreleri ve fetal-maternal otoantikorların rolü araştırılmıştır(92,93).

İmmün sistem hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda otizm grubunda değişmiş hücre sayıları, farklılaşmış cevap ve reseptör profilleri bildirilmiştir(94–96). Mikroglia ve astrogliaların aktivasyonu, artmış Th1 ve Th2 aktivitesi, bozulmuş NF-kappaB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ekspresyonu, anormal Natural Killer hücre fonksiyonu bunlar arasındadır(91,97–99). Çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşiminin, TGF- β /Wnt sinyalizasyonu aracılığıyla sinaptik fonksiyon ve nöronal sistemde değişiklikler oluşturarak, bozulmuş bağışıklık sistemine yol açtığı ve OSB fenotiplerinin gelişimine katkıda bulunduğu varsayılmıştır(91). Birçok çalışma ile pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar yollar arasındaki dengesizliğin patogeneze yeri olabileceği öne sürülmüş(100) ve plazma veya BOS’ta IL-6, TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin artarken(101,102); TGF- β gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin azaldığı gösterilmiştir(103). Çeşitli çalışmalar çelişen sonuçlar bildirmekle birlikte, klinik görünüm ve şiddet açısından, azalmış

TGF- β , PDGF seviyelerinin daha düşük adaptif davranışlar ve kötüleşen semptomlarla(103,104); artmış IL-1b, IL-6, IL-8 seviyelerinin ise bozulmuş sosyal iletişim ve şiddetle ilişkili olduğu tekrarlanmıştır(102,104). Diğer yandan artmış sitokin seviyeleri regresif otizm alt tipi ile ilişkilendirilmiştir(102). Çocuğu daha sonra OSB tanısı alan annelerin midgestasyonel kanında, daha sonra çocuğu nörotipik gelişen veya zihinsel yetersizlik tanısı alan annelere göre daha yüksek oranda IFN- γ , IL-4 ve IL-5 varlığından söz edilmiştir ve bu durum, nörotipik kontrollere göre %50 oranında artmış OSB riski ile ilişkilendirilmiştir(105). İmmün medyatörlere katkıda bulunan spesifik lokasyonları belirlemek için yapılan bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında ise, artmış neonatal IL-8 düzeylerinin yalnızca belirli bir tip maternal genotipin varlığında OSB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(106).

Genom çapında mRNA taramasıyla belirlenmiş *upregüle* 19 gen seti immün sinyalizasyonla ilişkilendirilmiş ve bu genlerin yukarı regülasyonu, otizmlı hastaların sitokin ve mikrogliaların aktivasyonunu başarılı bir şekilde *downregüle* etme becerilerini etkilediği belirtilmiştir(91).

Prenatal döneme baktığımızda; birçok araştırmacı gebelik dönemindeki maternal immünite sorunlarının OSB etiyolojisinde yeri olabileceğini öne sürmüş ve en çok da anne tarafından üretilen antikorlar üzerinde durulmuştur. Aslında gebelik sırasında anne tarafından üretilen IG'ler genellikle fetüs için koruyucu olmasına rağmen bazı spesifik IG'lerin fetal beyin dokusunu hedef alarak beyin gelişiminde bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir(45). Bu durum, 'maternal otoantikor-ilişkili (MAR) otizm' olarak adlandırılmaktadır. Maternal antikorların varlığı ile buna maruz kalan çocukların gelişimsel gidişatı arasında karmaşık bir ilişki olup otoantikorların nasıl ve ne zaman ortaya çıktığı hala belirsizdir(102). Bu konuda yapılmış en geniş kohort çalışmasında, otizm tanılı çocuğu olan annelerin plazmasında anti-beyin antikor seviyesi kontrol annelere göre 4 kat fazla tespit edilmiştir(107). Spesifik antijenleri tanımlayabilen başka bir çalışmada ise; otizm tanılı çocuğu olan annelerin kanında, beyin gelişimi ile ilişkili 6 spesifik fetal beyin antijenine karşı reaktivite bildirilmiştir(108). Yakın zamanda 3-18 yaş arası otizmlı çocuk ve anneleri ile yapılan bir çalışmada da miyelin ve sinaps oluşumunda görev alan nöronal ve glial proteinlere karşı oluşan otoantikor seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur(103).

Diğer yandan yüksek antikor düzeyleri artmış hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir(90).

2.1.3.6. Nörofizyolojik Faktörler

Nörofizyolojik altyapıyı anlamak, etiopatofizyolojik olarak farklı hasta alt gruplarını tanımlamak ve translasyonel biyobelirteçlerle yeni tedavilerin sonuçlarını takip etmek açısından EEG çalışmaları otizmde gelecek vaat eden bir araştırma yöntemidir(109). Bu bağlamda özellikle son 10 yılda, OSB grubunda EEG / ERP (olayla-ilişkili potansiyel) tekniklerinin uygulanmasına ilişkin yayınların sayısının hızla arttığı görülmektedir(110).

Bugüne kadarki çalışmalarla otizmli bireylerin önemli bir kısmında çeşitli EEG anormallikleri bildirilmiştir(111). 1-22 yaş arası otizmli çocuk ve ergenleri dahil eden yakın dönemdeki bir çalışmada bu oran %39.13 saptanmıştır(112). Otizmde dinlenme halini yansıtan EEG çalışmaları; düşük ve yüksek frekans bantlarında eksefif güç, anormal fonksiyonel bağlanabilirlik ve beynin sol yarıkürsinde artmış güç ile karakterize, U-şekilli bir elektrofizyolojik güç değişiklikleri profilini ortaya koymaktadır(109). Daha sonra OSB tanısı alan yüksek riskli bebeklerde düşük riskli bebeklere göre 6 aylıkken daha düşük gama gücü ve 3 yaşa kadar daha düşük bir artış, 3 yıl boyunca düşük alfa ve gama gelişimsel eğimleri, 2 yıl içinde delta gücünde daha fazla değişiklik 3 yaşından önce toplam delta gücünde daha hızlı artış olduğu rapor edilmiştir(113).

OSB'nin çekirdek özelliklerinden biri dış uyaranlara verilen tepkilerdeki problemler olduğundan, ERP, 1980'lerin başından itibaren klinik ortamlarda OSB'de duyuşal işlemelemeyi keşfetmek için yaygın olarak kullanılmıştır. OSB'de ERP ile ilgili sık bir bulgu, hastalardaki nöronal ağların bağlanabilirliğindeki fonksiyonel değişiklikleri yansıtabilecek olan, N100'in atipik olarak artmış gecikmesidir. Ayrıca, yüz işleme sırasında N290, P400, N170 anormallikleri bildirilmiştir. Kısacası, OSB'de duyuşal ve/veya sosyal uyaranların oluşturduğu nöronal yanıtların sağlıklı kontrollerdekinden farklı olduğunu ileri süren çok sayıda kanıt vardır(110).

Elde edilen veriler, otizmdeki bağlantı bozukluğunu yerel ağlarda aşırı bağlanabilirlik ve uzun mesafeli ağlarda yetersiz bağlanabilirlik olarak iki şekilde

açıklamaktadır. Beynin prefrontal korteks gibi daha sonra gelişen bölümlerindeki bağlantı bozukluğunun ise daha şiddetli olduğu ileri sürülmüştür(111). Ayrıca artmış kortikal uyarılabilirliğin, OSB ve epilepsi arasındaki örtüşmeye ve bahsedilen bağlantı bozukluklarına katkıda bulunabileceği öne sürülmüş; epileptik deşarjların varlığının en azından bir OSB alt grubu için potansiyel bir biyobelirteç olduğu varsayılmıştır(111).

Anormal epileptik aktivitenin OSB ile yüksek komorbiditesine rağmen OSB semptomları ile arasındaki ilişki net değildir(110). EEG anormallikleri olmasa da epilepsi otistik regresyonla ilişkili bulunmuştur(114). Yakın zamanlı bir kohort çalışmasında EEG anormallikleri otizm şiddeti, hiperaktivite, öfke patlamaları, saldırganlık, yıkıcı davranışlar, motor stereotipiler, zihinsel yetersizlik, dil problemleri ve kendine zarar verme ile ilişkili bulunmuştur(112).

Son zamanlarda, epileptik dalga formlarını bilgisayar destekli yöntemlerle belirlemek için dalgacıklar ve derin öğrenme ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir. Biyomedikal mühendisliği alanındaki yeni gelişmeler, daha büyük OSB veri setlerini analiz etmeye ve tanısız EEG ölçümlerini standartlaştırmaya yardımcı olabilir(110).

2.1.3.7. Çevresel Faktörler

Otizm spektrum bozukluğunda ikizler arasındaki konkordans oranlarını inceleyen çalışmalar, monozigotik ikizler arasındaki konkordans oranının dizigotik ikizlere göre yüksek olmasına rağmen, penetransın hala kısmi olduğunu ve genetik faktörlerin tek başına OSB'deki tüm patogeneze ve değişkenliği açıklamadığını ortaya koymuştur(115). Çevresel faktörler ve OSB arasındaki ilişkinin mekanizmaları tartışmalı olmakla birlikte; gen-çevre etkileşimi ve epigenetik mekanizmalar, oksidatif stres, enflamasyon, hipoksi/iskemi, endokrin bozulmalar, nörotransmitter değişiklikleri ve sinyal yollarına müdahaleler üzerinde durulmaktadır(116,117).

Mevcut kanıtların çoğu ebeveynsel, perinatal ve obstetrik faktörlere odaklanmıştır(118). Ebeveyn yaşının otizm etiolojisindeki yeri uzun süredir tartışılmaktadır(119,120). Yapılan çalışmalar karıştırıcılar kontrol edildiğinde ileri anne ve baba yaşının riski arttırdığını göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada artmış anne yaşı için rölatif risk 1.15 iken, baba için 1.66 olarak bildirilmiş,

hatta ebeveynler arasındaki yaş farkı arttıkça riskin artabileceği vurgulanmıştır. Diğer yandan, genç anne yaşının da 1.18 kat riski arttırdığı saptanmıştır(121). Ayrıca son epidemiyolojik çalışmalar, OSB riskinde nesiller arası çevresel etkilerin potansiyel önemini ortaya koymuştur(118). Ancak elde edilen veriler henüz çelişkilidir. Bir çalışmada ileri büyük baba yaşının OSB için risk oluşturduğu saptanırken(122), başka bir kohort çalışmasında, daha genç anneanne ve babaannelerin ayrıca, anne tarafından daha genç dedelerin torunlarında OSB riskinin arttığı gösterilmiştir(123).

Otizm ile ilişkili olabilecek birçok obstetrik komplikasyon incelenmiştir. Bunlar arasında ileri prematürite, hipoksi, gebelik sırasında kanama, sezaryen doğum, maternal gestasyonel diyabet, ilaç kullanımı (valproat, SSRI), makat geliş ve yenidoğan ensefalopatisi bulunmaktadır. Bu risk faktörleriyle ilişkili risk oranları nispeten düşük olmakla birlikte (3.0'dan az), sistematik incelemelerde tutarlılık vardır(124,125).

Otizm etiopatogenezinde ayrıca, hem nöroimmünolojik hem çevresel risklerden sayılan maternal immün ve enflamatuvar faktörler, maternal obezite, maternal diyabet, polikistik over sendromu ve hipotiroidizm gibi endokrin regülasyonunu etkileyen maternal durumlar üzerinde durulmuştur(90). Gebelik sırasında geçirilen enfeksiyon ve OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen bir derlemede, maternal bakteriyel enfeksiyonun (genitoüriner ve deri) OSB riskinde anlamlı artışla ilişkili olduğu saptanırken viral enfeksiyonlarla bir ilişki saptanmamıştır(126). Maternal polikistik over sendromunun (PCOS) varlığı OSB riskini 1.59 arttırırken, hem PCOS hem obezite varlığında riskin 2.13 kat arttığı bildirilmiştir(127).

Eksojen çevresel faktörler arasında ise prenatal dönemde kimyasallara, ağır metaller, pestisitlere, endokrin bozucu maddelere, annenin sigara içmesine ve kirliliğe maruziyet yer almaktadır(90). Genetik olarak yatkın bireylerde eksojen faktörler tarafından başlatılan oksidatif stresin metilasyona yol açarak nöronal defisitlere neden olduğu ileri sürülmüştür(30,39).

Nütrisyonel olarak folat ve vitamin D'nin ön plana çıktığı görülmektedir. Toplum tabanlı geniş bir doğum kohortu olan prospektif bir çalışmada, gebelikten bir ay önce ve gebelik başlangıcından 2 ay sonrasında 400 µg/gün ve daha fazla folik asit kullanan annelerin çocuklarında otizm görülme riskinin 0.6 kat az olduğu rapor

edilmiştir(128). Benzer şekilde, midgestasyonda eksik vitamin D seviyelerine sahip annelerin midgestasyonda yeterli düzeyde vitamin D'ye sahip annelere göre otizmlı çocuk sahip olma riskinin 2'den fazla arttığı gösterilmiştir(129).

Uzunca bir süre suçlanan aşılarda hakkında mevcut kanıtlar artık, aşılama ve timerosal maruziyetinin OSB riski ile ilgisi olmadığını göstermektedir(122).

2.1.4. Klinik Görünüm

Çekirdek belirtiler tipik olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Klinik görünüm çevrenin taleplerine yanıt olarak veya birlikte ortaya çıkan durumların varlığında değişebilir. Birçok OSB olgusu erken dönemde belirgin bir gerileme veya dil, bilişsel ve sosyal becerilerin ilerleme göstermediği bir döneme sahiptir. Genel olarak, çekirdek davranışsal semptomların zaman içinde iyileşme eğilimi olmakla birlikte, bazı davranışlar devam edip zorlayıcı olabilir. OSB'ye sahip bireyler genellikle bağımsız günlük yaşam becerileri, motor koordinasyon, uyku ve yeme ile ilişkili ek sorunlar yaşarlar(124).

OSB'nin klinik görünümü genellikle oldukça heterojen olup belirtiler yaş, cinsiyet ve entelektüel kapasite ile değişebilmektedir. Birçok kez, düşük IQ yüksek semptom şiddeti ile ilişkilendirilmiştir(130).

Yaşamın ilk yılında sıkça görülen belirtiler arasında, yaşıtlarına göre az göz teması kurma, sosyal gülümsemenin yetersiz olması, ismine-seslere daha az tepki verme, ortak dikkatin gelişmemesi, kısıtlı vokal-motor taklit becerisi bulunur(20). Ebeveyn bildirimlerine göre yaşamın 2. ve 3. yıllarında temel belirtiler yerleşmiştir. Aileler sıklıkla bu yaş grubunda konuşma gecikmesi nedeniyle sağlık merkezine başvururlar. Birçoğunda iki-üç kelimelik cümle kurma, yaşına uygun kelime dağarcığına sahip olma henüz gelişmemiştir. Gelişenlerde ise tekrarlayıcı konuşma, ekolali görülebilir. Ayrıca 2 yaş civarında beklenen paralel oyun, sembolik oyun becerileri, 3 yaş civarında da karşılıklı oyun becerisi gelişmemiştir. Parmak ucunda yürüme, kendi etrafında dönme, ileri-geri sallanma, çırpma şeklinde tekrarlayıcı hareketler yoğun olarak başlamıştır(131).

Okul öncesi dönemde önceki yaşlarda görülen belirtiler devam etmektedir. Başkaları ile etkileşime girmede isteksizlik, yaşıt aramama belirgindir(131). Oyun

çağına gelmiş otizmlı çocukların yarısında kısmen dil becerileri gelişmiştir; ancak daha kısa cümleler kurma, tekrarlayıcı konuşmalar, zamirleri yerinde kullanmama, monoton bir ses tonu vardır. Konuşamayan grupta ise garip ses çıkarma, bazen neolojizm görülür(132).

Okul çağına gelindiğinde temel belirtiler çeşitli seviyelerde sürmektedir. Ancak dış çevrenin bu yaş döneminden beklentileri daha yüksek olduğu için OSB’li çocuklar bu süreçte daha çok zorlanabilmektedir. Bir kısmında, kısmî iç görü olup “farklı” olduklarının farkındadırlar. Değişime oldukça dirençli olduğu bilinen bu çocuklar akademik ve sosyal beceri gerektiren okul yaşamında çeşitli zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır(20,131).

Otizmlı bireylerde ergenlik döneminde bedensel gelişmeler yaşlıları gibi olmasına rağmen, ergenliğin ruhsal özelliklerini daha geç yaşlarda gösterirler. Konuşma ve dil becerileri açısından bakıldığında neredeyse %70’i kısıtlı düzeyde de olsa konuşma becerisi kazanır. Normal zekâsı olan grupta sosyalleşme ve arkadaş edinme hevesi olur, ancak arkadaş edinme becerileri yeterli düzeyde gelişmediğinden dışlanabilirler. Bu durum depresyon belirtilerine yol açarak intihar riski oluşturabilir. Bu dönemde tekrarlayıcı hareketler sıklıkla önemli ölçüde azalır. Ek olarak, öz bakım yetersizliği ve uygun olmayan cinsel davranışlar toplumsal uyumlarını bozabilir(133).

Klinik görünüm açısından cinsiyetler arasında bazı farklılıklar olduğu çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir. Ancak araştırma sonuçları tutarsız olma eğilimindedir(134). Kızlarda erkeklerle benzer seviyede, erkeklere göre daha kötü veya daha iyi seviyede sosyal beceriler olduğunu bildiren çalışmalar vardır(135–137). Sıklıkla bildirilmiş farklılıklardan biri tekrarlayıcı, kısıtlı davranış ve ilgi alanı belirtilerinin kızlarda daha düşük seviyede olmasıdır(137). Ayrıca, otizmlı kızların daha düşük IQ ve bilişsel becerilere sahip olduğu bildirilmiştir(134). Ancak bu sonuçların ne ölçüde kızların araştırma ve klinik uygulamalarda uzun süredir yeterince temsil edilmemeleri ve erkek-yanlı tanımlamadan kaynaklandığı belirsizliğini korumaktadır(138).

2.1.5. Ruhsal Komorbidite

Otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuk ve ergenlerin nörotipik akranlarına göre daha yüksek oranda psikiyatrik eş tanıya sahip olduğu bilinmektedir(139). Klinik

alışmalar, OSB’li çocukların %70 ila %96’sında en az bir(140), yarısında dört veya daha fazla komorbid psikiyatrik bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır(141). Bunlar arasında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB), dışa atım bozuklukları, kaygı bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk en sık eşlik eden psikiyatrik hastalıklardır(142). 10-14 yaş arası OSB ocuklarla yapılmış bir çalışmada en sık görülen eş tanılar %29,2 ile sosyal anksiyete bozukluğu, %28,2 ile DEHB, %28,1 KOKGB olmuştur(142). 4-10 yaş arası 101 çocukla yapılan başka bir çalışmada ise, yaygın kaygı bozukluğu %66,5; özgül fobi %52,7; DEHB %59,1 oranında saptanmıştır. Depresyon için en büyük riski oluşturan faktörler; yüksek bilişsel işlevsellik, defisitler konusunda öz farkındalık, introspeksiyon kapasitesi, stresli yaşam olayları, ergenlik, sosyal ilişkilerin kalitesi ve aleksitimi gösterilmiştir(143). Erkek ocukların karşı gelme bozukluğuna sahip olma olasılığı daha yüksekken, daha yüksek IQ anksiyete bozuklukları, ileri yaş ise agorafobi ile ilişkili bulunmuştur(144).

Diğer yandan, OSB ile ilişkili psikiyatrik komorbiditelerin yetişkinlikteki sonuçlarını anlamak, toplum hizmetlerini planlamak ve yaşam kalitesini optimize etmek için çok önemlidir. Uzunlamasına nüfus tabanlı bir yetişkin çalışmasında hastaların %56.6’sında bir psikiyatrik bozukluk varlığı bildirilmiştir. Anksiyete bozukluğu o anki (%39.5) ve yaşam boyu (%52.7) en yüksek yaygınlığa sahip bozukluk olarak tespit edilmiştir(145).

Eşlik eden bu psikiyatrik bozuklukların hem otizmlili ocuk hem bakım verenlerinde ciddi düzeyde klinik bozulmaya sebep olması ve ek yük oluşturması nedeniyle, doğru şekilde ve zamanında tanılanıp spesifik olarak tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır(146). Ancak, otizmde psikiyatrik komorbiditenin belirlenmesi klinisyenler için çeşitli zorluklar barındırmaktadır. OSB’li bireylerde görülen; konuşma sürecinde karşılıklılığın bozulması, duyguları tanımlamakta güçlük, zihin teorisinin bozulması ve empati yetersizliği gibi özellikler onların düşünce ve duygularını değerlendirmeyi zorlaştırır(147). Eşlik eden hastalığın klinik görünümü nörotipik akranlarına göre farklılık gösterebilir. Örneğin anksiyete; ruminasyon veya somatik şikayetlerden çok, obsesif soru sorma veya aynılıkta ısrar şeklinde ortaya çıkabilir. OSB’li bireyler, sıklıkla depresyonda görülen suçluluk duyguları veya manideki benlik saygısının artması gibi hastalığa karakteristik semptomları

göstermeyebilirler(148). Ayrıca, çekirdek özellikler ve komorbiditelerin birbiriyle örtüşen semptomları olabilir ve bu durum komorbiditenin anlaşılmasını engelleyebilir. Komorbidite, temel semptomların ve zihinsel yetersizliğin derecesi ile değişebilir. Ek olarak, çevresel faktörler ve stresörler temel semptomları olduğu kadar komorbidite fenotipini de değiştirebilir(147).

2.1.6. Tıbbi Komorbidite

Klinik pratik ve araştırmalar OSB'li bireylerin çekirdek otizm belirtilerine ek olarak, mekanizması ve yaygınlığı henüz tam olarak bilinmeyen bir dizi komorbid tıbbi durum yaşayabildiğini göstermektedir(149,150). Bunlar arasında epilepsi, metabolik hastalıklar, uyku bozuklukları gibi çok çeşitli hastalıklar bulunmaktadır. Ayrıca, otizmde görülen iletişim sorunları sebebiyle var olan tıbbi durumları tanımanın ve müdahale etmenin akranlarına göre daha zor olduğu bilinmektedir(149).

Yakın zamanlı bir kohort çalışmasında, otizmlı çocuklarda görülen tıbbi durumların prevalansı %10.7 ila 77.4 olarak bildirilmiş, çalışmada analiz edilen 14 farklı tıbbi durum arasında gastrointestinal yakınmalar ikinci sırada yer almıştır(151). 144 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede ise, otizmlı çocuklarda görülen gastrointestinal yakınmaların kabızlık, ishal, karın ağrısı, reflü, şişkinlik, gıda alerjisi gibi geniş bir yelpazede olduğu ve bunlar arasında en sık kabızlık (%22.2) ve ishalin (%13.0) rapor edildiği görülmektedir(152). Ancak otizmlı çocuklarda görülen gastrointestinal yakınmaların nörotipik akranlarına göre daha sık oluşuna dair neden/ler henüz açıklığa kavuşmamıştır. Olası ilişkilerden biri olarak, otonom sinir sistemindeki disfonksiyon gösterilmiştir(5,153).

2.1.7. Prognoz ve Tedavi

Otizm spektrum bozukluğunda prognozu inceleyen çalışmaların bir sistematik derlemesi yetişkinlikte bildirilen sonuçların oldukça değişken olduğunu ortaya koymuştur. Bazı çalışmalar sosyal işlevsellik, bilişsel ve dil becerilerinin görece sabit kaldığını bildirirken, bazı çalışmalar da bu alanlarda zamanla kötüleşme bildirmiştir. Çoğu çalışmada adaptif becerilerin gelişme eğilimi gösterdiği ve davranışsal semptomların şiddetinin iyileştiği rapor edilmiştir. Çocukluk IQ'su ve erken gelişen dil yeteneği daha sonraki tablonun en güçlü öngörücüleri olarak saptanmıştır(154). Ayrıca bazı çalışmalar, bir grup hastada yoğun eğitim programları ile otizm tanısının

tamamen kaybolduğunu ancak bu hasta grubunun da takiplerinde DEHB gibi başka psikiyatrik bozuklukların geliştiğini bildirmiştir(155–157).

Otizmli bireylerin semptomlarını hafifletmede veya becerilerini geliştirmede etkili olabilecek çok çeşitli müdahaleler üzerinde durulsa da, kanıtlanmış faydalar yalnızca uygulamalı davranış analizi (ABA) ve bazı psikofarmakolojik ajanlarla gözlemlenmiştir(158).

ABA; öğrenme ve edimsel koşullanma teorilerine dayanan bir tedavi yöntemidir. Müdahalenin kilit bileşeni olan tekrar ederek öğrenme ve olumlu pekiştirme (sözlü ödül, çıkartmalar, yenilebilir ödüller) ile birlikte spesifik müdahale hedeflerini kapsar. Erken ve yoğun ABA müdahalesiyle otizm tanılı çocukların önemli bir kısmında kayda değer gelişmeler olduğu ortaya konmuştur(159).

Farmakolojik açıdan risperidon ve aripiprazol olmak üzere iki atipik antipsikotik otizmli çocukların semptomatik tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. Risperidon, 5 yaş üstü OSB'li çocuklarda sinirlilik, kasıtlı kendine zarar verme ve saldırgan davranışların semptomatik tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Aripiprazolün de stereotipi, sinirlilik ve hiperaktivitede azalma sağladığı gösterilmiş, 6 yaş üstü otizmli çocuklarda kullanımı onaylanmıştır(158). OSB’de görülen sosyal alandaki yetersizliğe yönelik henüz tedavi kılavuzlarında yer alan farmakolojik bir ajan bulunmamaktadır. Ancak deneysel olarak, oksitosinin otizmli bireylerin sosyal becerileri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu bölüm, 2.2.2.2.1. başlığı altında detaylandırılmıştır.

ABA ve risperidon, aripiprazol dışında; olası faydaları gösterilen ancak daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulan biyolojik ve biyolojik olmayan tedavi çeşitleri bulunmaktadır. Biyolojik olmayan yöntemlere Denver ve Erken Başlangıç Denver Modeli (Early Start Denver Model; ESDM), Gelişimsel Bireysel Farklılıklar (Developmental Individual Difference; DIR), İlişki Geliştirme Müdahalesi (Relationship Developmental Intervention; RDI) şeklinde bazı gelişimsel modeller örnek gösterilebilir. Olası yararları bildirilmiş biyolojik ajanlar arasında ise stimulanlar, alfa adrenerjikler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri bulunmaktadır(158).

Diğer yandan birçok araştırmacı tarafından üzerinde çalışılan ancak yararı henüz gösterilememiş yöntemler arasında duyu bütünleme, ata binme, müzik gibi biyolojik olmayan ve şelasyon, hiperbarik oksijen, glutensiz diyet, vitamin, omega, probiyotik gibi biyolojik tedaviler yer almaktadır(158).

2.2. Otonom Sinir Sistemi

Vejetatif veya istemsiz sinir sistemi olarak da bilinen otonom sinir sistemi, daha geleneksel olarak sempatik, parasempatik ve enterik sinir sistemi bölümlerine ayrılır. OSS; kalp kası, düz kas ve çeşitli endokrin ve ekzokrin bezleri inerve ederek vücuttaki çoğu doku ve organ sisteminin aktivitesini etkiler. Otonom sinir sistemi tarafından sağlanan kan basıncı, vücut ısısı, sindirim, enflamasyon gibi birçok fizyolojik yanıt vücut homeostazını korumak için kritik öneme sahiptir(160,161).

Periferik OSS'nin çeşitli fonksiyonları, nöronal devreleri ön beyinden beyin sapına kadar uzanan merkezi OSS tarafından entegre edilir ve düzenlenir. OSS; kardiyovasküler, solunum veya gastrointestinal sistemleri içeren periferik fizyolojik işlevlerinin yanında aynı zamanda; bilişsel, emosyonel ve davranışsal cevaplarla da ilişkili olup prefrontal korteks, amigdala, limbik sistem ve hipotalamus gibi daha yüksek beyin sistemlerine vagus aracılığı ile karmaşık bir şekilde bağlıdır(161,162). Çok sayıda çalışma, otonom sinir sisteminin periferik ya da santral yapılarına ait hasarların bozuk dikkat ve emosyonel regülasyon, uygunsuz sosyal davranış dahil olmak üzere çeşitli işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu belirtmiştir(163,164).

OSS disregülasyonunun çocukluk çağı nöropsikiyatrik bozukluklarının gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir(161,162). Son dönem kanıtlar, otizm spektrum bozukluğundaki çeşitli semptomların, OSS düzenlenmesinde rol oynayan yapı ve ağlardaki yaygın atipikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir(165).

Enterik sinir sistemi (ENS) ise, OSS'nin en büyük bileşeni olup merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak gastrointestinal işlevin düzenlenmesini sağlayan intrinsik mikro-devrelerle donatılmıştır(166). ENS ve merkezi sinir sistemi etkileşim halindedir ve beyin-bağırsak arasındaki bu çift yönlü iletişim “beyin-bağırsak aksı” (brain-gut axis) olarak adlandırılmaktadır. Beyin-bağırsak aksının ardındaki mekanizmalar hâlâ tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte, bu aksta iletişimin özellikle vagal nöronal yolak, çeşitli nöropeptitler, bakteriyel metabolitler ve immünolojik yolaklar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir(167,168). Nörofizyolojik olarak, vagus hem

periferik hem merkezi yapıları içeren çeşitli geri bildirim sistemlerine entegre edildiği için, vagustaki bir düzensizlik bağırsak gibi çeşitli visseral organlarda kendini gösterebilir. Güncel araştırmalar, OSB’de gastrointestinal semptomların yaygınlığının bu akstaki yollarla ilişkili olabileceğini göstermektedir(4).

Burada, otonom sinir sistemi ve bir bileşeni olan enterik sinir sisteminin; kendini düzenleyebilme becerileri, affektivite, sosyallik gibi psişik davranışlar ve kardiyak, gastrointestinal sistem gibi fizyolojik mekanizmalar üzerindeki etkileri *Polivagal ve Nörovisseral Entegrasyon Teorileri* ile aktarılmaya çalışılacaktır.

2.2.1. Otonom Sinir Sisteminin İşleyişi ile İlişkili Teoriler

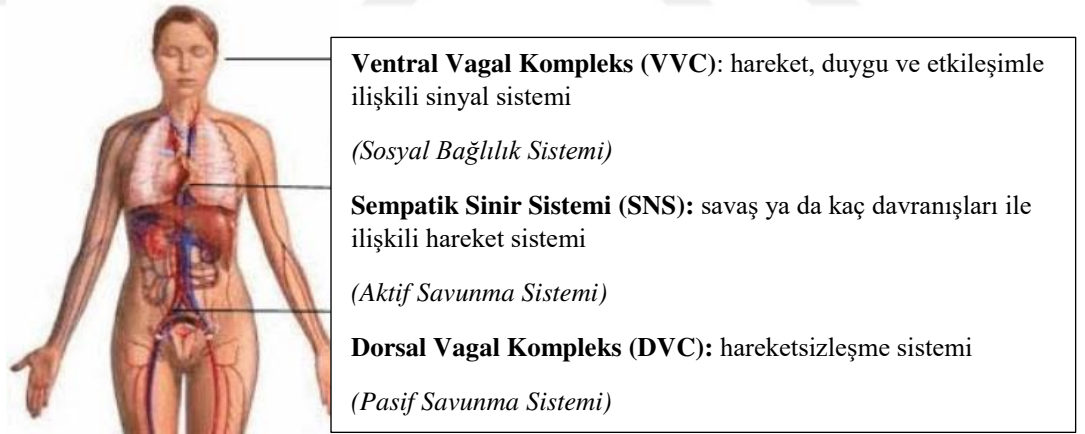
2.2.1.1. Polivagal Teori

Darwin “The Expression of the Emotions in Man and Animals” (İnsan ve Hayvanlarda Duyguların İfadesi) (1872) isimli eserindeki “kalp, bağırsaklar ve beyin, ‘pnömogastrik sinir’ aracılığıyla son derece yakın iletişim halindedir, insanlarda ve hayvanlarda duyguların ifadesi ve yönetimini sağlayan önemli bir sinirdir.” ifadesiyle vagusun organizma için önemini vurgulamıştır(169). Stephen Porges ise, Darwin’in gözlemlerine bir asırlık bilimsel keşifleri ekleyerek, 1994 yılında, polivagal teoriyi bilim dünyasına tanıtmıştır. Polivagal teori Dr. Porges tarafından öne sürülene kadar, otonom sinir sisteminin, belirli hedef organların aktivitesini arttırarak veya azaltarak işlevsel olarak yarışan sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki ikili antagonizma ile düzenlendiği düşünülmekteydi. Polivagal teori ise, stresle ilişkili fizyolojik durumları iyileştiren düzenleyici sistem olan sosyal miyelinli vagusa vurgu yaparak önceki modeli büyük ölçüde genişletmiş böylelikle; otonom sinir sistemi evrimsel gelişimini, güvenlik/tehlike ve sosyal ilişkiler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır(4,170,171).

Vagus sadece periferden geçen bir kraniyal sinir değil, visseral durum ve affekt düzenlenmesinde rol oynayan beyin yapılarının bir parçası olarak özel motor ve duyuşal sinyaller taşıyan çift yönlü bir kanaldır. Polivagal teori, vagusun ön ve arka olmak üzere iki dalı arasındaki nörofizyolojik ve fonksiyonel farklılığı vurgulayarak bu dalların farklı adaptif davranış stratejileriyle ilişkisinden bahsetmektedir(4).

Polivagal teoriye göre otonom sinir sistemi, filogenetik olarak sıralanmış üç temel fizyolojik durumu düzenlemektedir: *sosyal bağlılık, savaş ya da kaç*

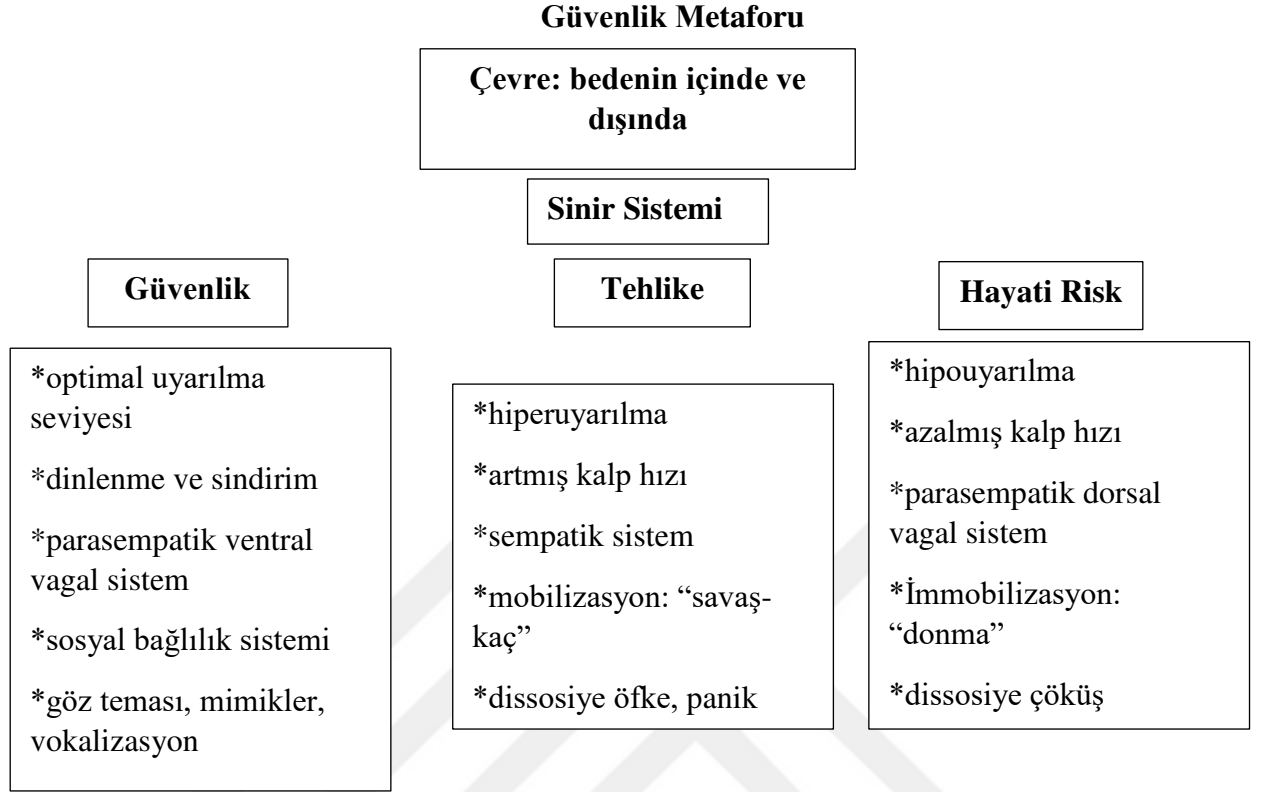
(mobilizasyon), donma ya da çöküş (immobilizasyon). Organizmanın çevresiyle ilişkili güvenlik/tehlike düzeyi değerlendirmesi, herhangi bir bağlamda bu üç fizyolojik durumdan hangisinin faaliyete geçirileceğini belirlemektedir. Filogenetik olarak en ilkel bileşen immobilizasyon sistemidir. Bu sistem dorsal motor çekirdekten köken alan miyelinize olmayan, "vejetatif" vagusla ilişkili olup (dorsal vagal kompleks, DVC) tehlike anında kalbin yavaşlaması, solunumun yüzeyelleşmesine neden olarak enerji harcamasını kısıtlar. Mobilizasyon yani sempatik sinir sistemi (SNS) ise, tehlike anında savaş ya da kaç yanıtıyla aktif savunmayı sağlar. Filogenetik olarak en son gelişen, nukleus ambiguustan köken alan miyelinli vagus (ventral vagal kompleks, VVC) göz teması, yüz ifadesi, vokalizasyon ile ilişkili kasları kontrol ederek sosyal bağlılık sisteminde (social engagement system) görev alır. Kendini düzenleyebilme becerisi, affektif ve sosyal davranışlarla ilişkilendirilen VVC, kalp üzerindeki sempatik baskınlığı azaltır, daha derin nefes almayı sağlar. Böylece sosyal ortamlarda sakin, rahatlamış ve keyifli hissetmeyi sağlayarak sosyal uyumu artırır. Bu çerçevede, kişinin duygusal ifade çeşitliliği, iletişiminin niteliği, bedensel ve davranışsal durumunu düzenleme becerilerinin sınırlarını otonom sinir sisteminin evrimi ve işleyişi belirler(4) (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Stephen Porges'in Polivagal Teorisi (1994)

(<https://attachmentdisorderhealing.com/porgespolyvagal/>'den uyarlanmıştır.)

Porges'in Otonom Sinir Sistemi



Şekil 2. Stephen Porges'in Otonom Sinir Sistemi (2006)

(<https://attachmentdisorderhealing.com/porges-polyvagal3/> den alınarak uyarlanmıştır.)

2.2.1.1.1. Polivagal Teori ve Otizm Spektrum Bozukluğu ile İlişkisi

Otizmli bireylerin davranışlarına ve fizyolojik tepkilerine ilişkin gözlemler, sosyal etkileşim sistemini düzenleyen sinir devresini etkinleştirmekte ciddi zorluklar yaşadıklarını göstermektedir. Polivagal teori, otizmle ilişkili çeşitli sosyal, duygusal ve iletişim sorunlarının oluşumuna dair makul bir açıklama sunmaktadır. Otizm, bireyi direk sosyal temastan uzaklaştıran mobilizasyon (sempatik sistem) ve immobilizasyon (dorsal vagal sistem) adaptif otonom durumlarıyla ilişkili görünmektedir. Sosyal etkileşim sistemindeki problemler yüz ve kafa kaslarının sınırlı kullanımı ve disproporzi ortaya çıkarak bu bireylerde sosyal uyumu bozuyor olabilir.

Ek olarak otizm, vagal yollar tarafından düzenlenen bağırsak gibi hedef organların işlevsiz düzenlenmesi ile ilişkilidir. İnsan sindirim sistemi afferent, efferent ve ara nöron kompleksi olmak üzere zengin bir inervasyona sahiptir. Bu nöronların çoğu, gastrointestinal fonksiyonları düzenleyen yukarıda sözü geçen enterik sinir

sistemine aittir. Beyin ile bağırsak arasındaki nöronal bağlantı, vagal afferent ile dorsal vagal kompleks ve sempatik sinir sistemi efferent yollarından oluşmaktadır. Normal koşullar altında, temel sindirim işlevleri intrinsik enterik süreçlere göre belirlenirken iç ve dış tehdit koşulları altında, diğer metabolik ihtiyaçlar için SNS ve DVC yolları gastrointestinal sistemi inhibe eder. Dorsal motor kompleks stimülasyonunun neden olduğu gastrointestinal fonksiyon değişiklikleri ile beraber kalp ve solunum hızı da yavaşlar. Diğer yandan VVC; bağırsakları doğrudan inerve etmese de efferent yolk çekirdeklerinin uyarılması (nucleus ambiguus), DVC'yi içeren subdiyafragmatik vagal yollar aracılığı geri bildirim sayesinde sindirim sistemini inhibe eder. Bu, otonom parametrelerle VVC işlevinin izlenmesinin, gastrointestinal durumla ilişkili modülasyonuna dolaylı bir pencere sağlayabileceğini göstermektedir(172).

2.2.1.2. Nörovisseral Entegrasyon Modeli

Nörovisseral entegrasyon (NVI) modeli periferik fizyoloji, bilişsel performans ve emosyonel/fiziksel sağlık arasında gözlemlenen ilişkileri açıklamak üzere Thayer ve Lane tarafından 2000 yılında ortaya atılmıştır(173,174). Modele göre otonom sinir sistemi, affektif regülasyon, hedefe yönelik davranışlar, adaptasyon ve kendini düzenleyebilme becerileri; ön beyin, orta beyin ve arka beyin yapılarından oluşan merkezi bir otonom ağ (central autonomic network, CAN) tarafından kontrol edilmektedir. Bu ağ, farklı koşullara göre değişen duygusal, fizyolojik ve davranışsal yanıtları vagal aracılığı kardiyak fonksiyonla ilişkili, pozitif ve negatif geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla düzenlemektedir. Merkezi otonomik ağ; prefrontal korteks, singulat korteks, insula, amigdala, hipotalamus, periakvaduktal gri madde, nukleus traktus solitarius, nukleus ambiguus, dorsal vagal motor nukleus, kaudal ve rostral ventrolateral medullayı içermektedir. Prefrontal, singulat ve insula korteksleri, amigdala ile çift yönlü etkileşim halinde birbirine bağlı olup amigdala, prefrontal vagal yollarla tonik inhibitör kontrol altındadır. Ayrıca amigdala ile kalp atış hızını modüle eden sempatik ve parasempatik efferent nöronları arasındaki ek inhibitör yollar bulunmaktadır.

Merkezi otonomik ağın işlevselliği, kalp hızı değişkenliği parametreleri ile periferik olarak değerlendirilebilmektedir. Nörovisseral entegrasyon modeli, bir kalp hızı değişkenliği göstergesi olan solunumsal sinüs aritmisi (RSA) yüksekliğinin, bağlamsal olarak uygun inhibisyonun ve devamında artan davranış esnekliğinin,

duygusal düzenlemenin ve dikkat kontrolünün bir işareti olduğunu göstermektedir. RSA düşüşünün bir stresöre karşı adaptif bir reaksiyon olduğu ve bu nedenle biyo-davranışsal esneklik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(175). Özetle, prefrontal korteksin subkortikal yapılar üzerinde inhibitör bir etki yaratmasına izin veren karşılıklı olarak birbirine bağlı bu sinir yapıları sayesinde organizma çevreden gelen taleplere cevap verebilmekte ve davranışlarını etkili bir şekilde düzenleyebilmektedir(163). Bu ağdaki amigdala, insula, anterior singulat ve orbitofrontal korteks gibi bazı bölgeler, OSB'de rol oynadığı düşünülen adaptasyon, affektif regülasyon ve sosyal işlemeyle ilişkili nöronal devrelerle örtüşmektedir(176).

2.2.2. Otonomik Fonksiyonun Değerlendirilmesi ve Otizm Şiddeti ve Semptomatolojisi ile İlişkisi

2.2.2.1. Elektrofizyolojik Değerlendirme: Kalp Hızı Değişkenliği

Kalbin normal sinüs ritminin kararlı durum (steady-state) koşullarında dahi, uzun yıllarca inanıldığı gibi monoton bir düzenlilikten ziyade dalgalanmalar gösterdiği artık bilinmektedir. Kalp atım hızındaki bu dalgalanmalar, bir dizi farklı fizyolojik sistem arasındaki karmaşık, doğrusal olmayan etkileşimlerden kaynaklanır(8).

Kalp hızı değişkenliği (KHD) kavramı, ardışık kalp atım intervalleri (R-R interval) arasındaki salınımı ifade eder. Çevresel ve psişik zorluklara uyum sağlamamıza yardımcı olmak için farklı zaman ölçeklerinde çalışan, birbirine bağlı düzenleyici sistemlerin bir özelliğidir(177). Nörokardiyak fonksiyon ölçütü olarak değerlendirilir, kalp-beyin etkileşimleri ve otonomik sinir sistemi dinamiklerini yansıtır(8).

Optimal KHD; organizmanın kendini düzenleyebilme, adaptasyon ve rezilyans kapasitesini gösterirken, KHD'deki aşırı veya çok düşük düzeydeki değişiklik fizyolojik mekanizmanın uygun işlemediğini ortaya koyar(8). Literatür incelendiğinde KHD'deki düşüklüğün diyabet, miyokardiyal enfarktüs, metabolik sendrom, astım gibi organik(178–181) ve anksiyete, depresyon gibi çeşitli ruhsal hastalıklarla ilişkilendirildiği görülmektedir(182).

KHD parametrelerinin adlandırılması, analitik yöntemleri ve tanımlarının standardizasyonu Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Kalp Pili ve Elektrofizyoloji Derneği üyelerinden oluşan bir uluslararası çalışma kolu (Task Force, 1996) tarafından gerçekleştirilmiştir(8). Kalp atım hızındaki değişiklikler birçok farklı yöntemle değerlendirilebilmektedir. Bunlar arasında en sık kullanılanlar frekans ve zaman bağımlı lineer yöntemlerdir. Her iki yöntemde de, ilk önce her ardışık normal QRS kompleksi arasındaki zaman aralıkları belirlenir ve sinüs nodu depolarizasyonları tarafından oluşturulmayan tüm anormal atımlar kayıttan çıkarılır(8). Kalp hızı değişkenliği ölçümleri, ultra-kısa (< 5 dk), kısa (~ 5 dk) veya 24 saatlik ölçümler halinde olabilmektedir. Kayıt kolaylıkları nedeniyle, bu alanda yayınlanmış çalışmalarda en sık olarak kısa dönem KHD verilerinin kullanıldığı görülmektedir(177).

A. Frekans Bağımlı Yöntemler

KHD'yi farklı frekans aralıklarında ritimlerine ayırmak için PSD (Spektral Güç Yoğunluğu) analizi kullanılmaktadır. PSD analizi, gücün (belirli bir ritmin varyansı ve genliği) frekansın bir fonksiyonu olarak (belirli bir ritmin zaman periyodu) nasıl dağılım gösterdiğine dair bilgi sağlamaktadır. Spektral analizin zaman bağımlı yöntemlere göre temel avantajı, KHD dalga formunda bulunan spesifik ritimler hakkında hem frekans hem de genlik bilgilerini sağlaması ve KHD kaydındaki herhangi bir periyotta çeşitli salınımları ölçmek için bir araç olmasıdır(8). Task Force (1996) raporuna göre kalp ritim salınımları *HF* (*High Frequency*-Yüksek Frekans), *LF* (*Low Frequency*-Düşük Frekans), *VLF* (*Very Low Frequency*-Çok Düşük Frekans) ve *ULF* (*Ultra Low Frequency*-Ultra Düşük Frekans) olmak üzere dört temel frekans bandına ayrılmaktadır(7).

HF bandı (0.15-0.40 Hz); parasempatik-vagal aktiviteyi yansıtır. Solunum döngüsü ile ilgili kalp hızı varyasyonlarına karşılık geldiğinden sıklıkla solunum bandı olarak da adlandırılır. Bu varyasyonlar solunumsal sinus aritmisi (respiratory sinus arrhythmia, RSA) olarak bilinir. HF bandı geleneksel olarak en az 1 dakikalık sürelerde kaydedilir. Yetişkinlerden daha hızlı nefes alan bebekler ve çocuklar için frekans aralığı 0.24-1.04 Hz'e ayarlanabilir. HF gücü; zaman bağımlı parametrelerden

pNN50 ve RMSSD ile yüksek korelasyon göstermektedir. Stres altında olan veya kaygı belirtileri yaşayan kişilerde azalmış HF gücü bildirilmiştir(177).

LF bandı (0.04–0.15 Hz); tipik olarak en az iki dakikalık periyotlarda ölçülür. LF gücü parasempatik sinir sistemi (PNS), sempatik sinir sistemi ve baroreseptörler aracılığıyla BP regülasyonu tarafından üretilebilir(177). Esas olarak sempatik aktiviteyi gösterir(183).

VLF (0.0033–0.04 Hz); en az beş dakikalık bir kayıt süresi gerektirir. Zaman bağımlı parametrelerden SDNNI ile güçlü korelasyon gösterir. Bu bant içindeki aktiviteden sorumlu fizyolojik mekanizmalarla ilgili belirsizlik vardır(177). Kanıtlar, kalbin intrinsik olarak VLF ritmini oluşturduğunu, stres tepkilerinin genliğini ve frekansını modüle ettiğini göstermektedir(8).

ULF (≤ 0.003 Hz); en az 24 saatlik bir kayıt süresi gerektirir ve zaman bağımlı parametrelerden SDANNI ile yüksek korelasyon gösterir. PNS ve SNS'nin bu banda katkısı tartışmalıdır(177).

LF/HF oranı; LF gücünün SNS tarafından üretilirken, HF gücünün PNS tarafından üretilmesi varsayımına dayanarak SNS ve PNS aktivitesi arasındaki oranı (sempato-vagal denge) tahmin etmektedir. Bu varsayım göre, düşük bir LF/HF oranı parasempatik baskınlığı yansıtırken; yüksek bir LF/HF oranı savaş ya da kaç davranışları veya parasempatik geri çekilme ile ortaya çıkan sempatik baskınlığı göstermektedir(177).

B. Zaman Bağımlı Yöntemler

Zaman bağımlı yöntemlerle bir dakika ile 24 saat arasında değişebilen kayıt periyotları sırasında KHD ölçülebilir. Zaman bağımlı yöntemlerle, herhangi bir zamandaki kalp hızı veya ardışık kompleksler arasındaki intervaller belirlenir(177). Birçok farklı parametre olmakla birlikte çalışmalarda en sık *SDNN* (*Standard Deviation of NN Intervals*-NN İntervallerinin Standart Deviasyonu), *RMSSD* (*Root Mean Square of the Successive Differences*-Ardışık NN İntervallerindeki Farklılığın Karekökü) ve *pNN50* (*Percentage of Adjacent NN Intervals that are greater than 50 ms*-50 ms'den Uzun Ardışık NN İntervalleri Arasındaki Farkların Yüzdesi) kullanılmaktadır(8).

SDNN; normal sinüs atımları arasındaki intervallerin (Normal to Normal) standart deviasyonunu ifade eder. SDNN'ye hem PNS hem SNS katkıda bulunur; ayrıca ULF, VLF ve LF bandıyla oldukça koreledir(177). SDNN, kayıt dönemindeki değişkenlikten sorumlu tüm döngüsel bileşenleri yansıtır. Kayıt süresi kısaldıkça, SDNN daha kısa döngü uzunluklarını ölçer. Bu nedenle pratikte, farklı sürelerdeki kayıtlardan elde edilen SDNN ölçümlerini birbiriyle karşılaştırmanın uygun olmadığı belirtilmektedir(7).

RMSSD; ardışık NN aralıklarının ortalama kare farklarının karekökünü ifade eder. KHD'ye yansıyan vagal aracılı değişiklikleri tahmin etmek için kullanılan birincil zaman alanı ölçüsüdür. HF gücü ile ilişkili iken, solunum hızının bu indeks üzerindeki etkisi belirsizdir(8).

pNN50; birbirinden 50 ms'den fazla farklılık gösteren ardışık NN intervallerinin yüzdesidir. En az iki dakikalık dilimlerde ölçülür. PNS aktivitesini yansıtır. RMSSD ve HF gücü ile ilişkilidir(177). RMSSD yöntemi, daha iyi istatistiksel özelliklere sahip olduğu için pNN50'ye tercih edilir(7).

Çalışmalarda sempatik veya parasempatik indeksler spesifik olarak belirtilmeden KHD terimi tek başına kullanılıyorsa, “KHD düşüklüğü” zayıf parasempatik modülasyonu ifade etmektedir.

2.2.2.1.1. Otizm Spektrum Bozukluğunda Kalp Hızı Değişkenliği

OSB'de bazal ve reaktif kalp hızı değişkenliğine ilişkin çalışmaların sonuçları çelişki göstermekle birlikte, daha sıklıkla, otizmlili bireylerin sağlıklı kontrollere göre parasempatik indeksler için düşük KHD değerleri, sempatik indeksler için yüksek KHD değerleri sergilediği bildirilmiştir. OSB'de düşük KHD değerleri daha düşük sosyal işlevsellik, daha fazla kısıtlı-tekrarlayıcı davranış, anksiyete gibi içselleştirme sorunları, yüksek KHD ise daha yüksek dil becerisi, emosyon tanıyabilme ve IQ ile ilişkili bulunmuştur.

Ortalama yaşı 10 olan erkek çocuklarla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında OSB'li çocukların; parasempatik işlevselliği gösteren, solunumla ilişkili yüksek frekanslı kalp hızı değişkenliği (HF) olarak tanımlanan bazal RSA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu çalışmada düşük bazal RSA

değerleri, hem sosyal işlevsellikteki yetersizlik hem de sosyal işlevsellikten bağımsız olarak, emosyonel işlev sorunlarından içselleştirme semptomları ile ilişkili bulunmuştur(184). Otizmlili ve sağlıklı çocuklarda tonik (dinlenim) ve fazik (reaktivite ve geri dönme) KHD'yi karşılaştıran güncel bir araştırmaya göre, otizmlili çocuklar tipik gelişen çocuklara kıyasla düşük dinlenim KHD sergilemiş ancak fazik KHD her iki grup arasında benzer bulunmuştur(185). 8-11 yaş arası erkek çocuklarla yapılan başka bir çalışmada; otizmlili çocuklar yeni sosyal partnerle etkileşim sırasında sağlıklı çocuklar gibi otonomik değişiklik örüntüleri sergilerken, tanıdık bir partnerle olan etkileşim sırasında daha düşük RSA reaktivitesi göstermişlerdir(186). 18-36 aylık çocuklarla yapılan bir başka çalışmada ise, otizmlili çocukların sağlıklı kontrollere göre bazal dönemde yüksek LF değerlerine sahip olduğu, ortak dikkat görevi sırasında kontrol grubunda LF değerleri artış gösterirken otizmlili grupta azalma gösterdiği bildirilmiştir(187). Tanıdık ve yabancı kişilerin hikâye okuduğu videoların seyrettirildiği yüksek fonksiyonlu 8-12 yaş aralığındaki çocuklarda, otizm grubunda yabancı kişiyle karşılaşıldığında bazal RSA değerleri düşüş gösterirken kontrol grubunda sabit kaldığı saptanmıştır(188). Nötral ve altı temel emosyonu (öfke, tiksinti, korku, mutluluk, üzüntü, şaşkınlık) içeren yüzlerin yavaşça geçiş gösterdiği videoyu seyreden otizmlili çocuklarda, yüksek RSA emosyonları daha hızlı tanıma ile ilişkili bulunmuştur(189).

Otonomik işlevselliği uzunlamasına değerlendiren bir takip çalışmasında, 1 ila 72 ay arasındaki bebeklerin sekiz ayrı zamanda RSA değerleri ölçülmüş; tüm bebeklerin RSA değeri zamanla artarken, otizmlili grupta kontrol grubuna göre daha yavaş artış olduğu görülmüştür. RSA'daki bu yavaş artış en çok 18 aydan sonra, yani davranışsal semptomların iyice öne çıktığı dönemde belirgin hale gelmiştir(190).

Otonomik sinir sistemi fonksiyonunu hem fizyolojik hem biyokimyasal açıdan değerlendiren yakın tarihli bir vaka kontrol çalışmasında, otizmlili grupta parasempatik sinir sistemi aktivitesini yansıtan bazal HF değeri düşük saptanırken; sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıtan bazal LF ve LF/HF oranı yüksek bulunmuştur. Ayrıca otizmlili grupta artmış sempatik aktiviteyi yansıtan vanil mandelik asit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(3).

Otizmde görülen anormal duyuşal özelliklerin otonomik sinir sistemi ile ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada, yüksek kısa duyuşal SSP (short sensory profile) görşel/işitsel duyarlılık skoru düşük bazal HF değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç, günlük yaşamda daha şiddetli görşel/işitsel hiperreaktiviteye sahip OSB'li çocukların vagus sinir aktivitesinin daha düşük olduğunu göstermiş; bu çocukların kendi kendini düzenleyebilme becerilerinin yetersiz olabileceğini, günlük yaşamda öngörölemeyen ve kaçınılmaz görşel/işitsel uyarılara karşı davranışsal tepkileri düzenlemekte güçlük çekebileceğini ortaya koymuştur(191).

Bugüne kadar kalp hızı değışkenliğı parametrelerinin otizmde görülen sosyal yetersizliklerle ilişkisi sıkça tartışılmışken; kalp hızı değışkenliğinin kısıtlı, tekrarlayıcı ilgi alanları ve davranışlar alt kümesi ile ilişkisini ele alan çalışma sayısı azdır(175). Bu bağlamda, yakın zamanda 5-10 yaş arası çocuklarla yapılan bir çalışma ile düşük bazal RSA değerinin daha yüksek kısıtlı, tekrarlayıcı davranış şiddetini yordadığı rapor edilmiştir(175). Benzer şekilde 86 tane, 3-12 yaş arası otizimli çocuğı dahil eden yeni yayımlanmış bir çalışmada, RMSSD değeri kısıtlayıcı-tekarlayıcı davranış skorları ile negatif yönlü ilişki göstermiştir(192).

Guy ve arkadaşları tarafından okul çağı çocuklarıyla yapılan bir çalışmada, otizimli çocuklarda görülen düşük RSA değerleri artmış anksiyete belirtileri ve düşük sosyalizasyon becerileri ile ilişkili bulunmuştur(193). İngiltere'de anaokulu öğrencileri ile yapılan bir çalışmada, yaş ve sözel olmayan beceriler kontrol edildikten sonra, yüksek KHD, otizimli çocuklarda daha iyi ifade edici ve alıcı dil ile ilişkilendirilmiştir(194). Okul çağı çocuklarıyla yürütölen bir başka çalışmada ise, sohbet sırasında azalan vagal tonun (RSA) OSB'de pragmatik dil bozukluğunu yordadığı bildirilmiştir(195). 6-21 yaş arası çocuk ve ergenleri dahil eden bir çalışmada da, OSB grubu içinde, daha yüksek bazal RSA değerleri ile daha yüksek IQ arasında pozitif bir ilişki eğilimi saptanmıştır(196).

OSB'li çocuklarda dorsolateral prefrontal kortekse 12 seanslık tekrarlayan transkraniyal manyetik stimölasyon uygulamasının otonom aktivite üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma, uygulama sonrası KHD ölçömlerinde anlamlı artış rapor etmiştir. Ayrıca otonomik değışkenlerle korele olarak sinirlilik, hiperaktivite, stereotipi ve kompulsiyon gibi davranışların azaldığı bildirilmiştir(197). Ek olarak, vagal sinir

stimülasyonunun (VNS) otizm ve epilepsisi birlikte bulunan vakalarda sözlü iletişime, duyguduruma, belleğe ve okul başarısına olumlu etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(198).

2.2.2.2. Biyokimyasal Değerlendirme: Oksitosin ve Kolesistokinin

Son dönemde, fizyolojik ve mental işleyişler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında nöropeptit hormonlar ilgi odağı haline gelmiştir(199). Bu peptitlerin; birçoğu otizmle ilgili sosyal, duygusal ve bilişsel defisitlerle ilişkili farklı beyin bölgelerinde ve kalp, bağırsak gibi periferel organlarda bulunduğu ortaya konmuştur. Bunların otonomik sinir sisteminin bir bileşeni olup otonomik etkilerinin olduğu bilinmektedir(200). Klinik çalışmalar da, bu peptitler ile OSB patogenezi arasındaki olası korelasyonu göstermektedir(201).

Aşağıda, bu nöropeptitlerden oksitosinin ve kolesistokininin otizmle ilişkili nöromodülatör rolleri; otizm patogenezi ve sosyal, bilişsel ve tekrarlayıcı davranışlar üzerindeki potansiyel etkilerini gösteren araştırmalardan bahsedilecektir.

2.2.2.2.1. Oksitosin ve Otizmle İlişkisi

Oksitosin, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde sentezlenip beynin diğer bölgelerine direk olarak projekte olan veya nörohipofiz magnoselüler hücrelerden kana salınan peptit yapıda bir hormon ve nörotransmitterdir(202,203). OXT ve reseptörleri ayrıca, merkezi sinir sisteminde limbik yapılar, miyelinli vagus, kalp, enterik sinir sistemi gibi otonom merkezlerde yaygın olarak bulunmaktadır(79,204). Son dönemde, OXT sisteminin otonomik sinir sistemi regülasyonu üzerindeki rolüne ilişkin ilgi artmıştır. Çalışmalar OXT'nin, hem fiziksel hem duygusal stresörlere karşı tamponlama kapasitesine sahip, muhtemelen parasempatik yanıtları arttırarak ve/veya sempatoadrenal yanıtları azaltarak adaptif endokrin ve otonom reaksiyonları koordine eden endojen sistemin bir bileşeni ve düzenleyicisi olduğunu göstermektedir(205). Oksitosinin hem hayvan hem insan çalışmalarıyla sinaptik plastisiteyi değiştirdiği, duygusal ve sosyal “benliğin” şekillendirilmesinde rolü olan göz teması, sosyal tanıma, bağlanma, yakınlık kurma ve ebeveynlik gibi sosyal davranışlarla ilişkili olup pozitif sosyal etkileşimi kolaylaştırdığı ortaya konmuştur(9,11,66,205).

Literatür incelendiğinde, oksitosin ve kalp, kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkinin sağlıklı bireyler ve farklı hastalık gruplarında incelendiği görülmektedir. Endojen OXT seviyelerinin hem kalp hızını ve kan basıncını azaltma gibi otonomik (vagal) hem de sosyal kognisyon üzerine etkileri eksojen OXT uygulamalarında da görülmüştür. İn hale edilen oksitosinin ardından santral seviyelerinin arttığı hatta plazma düzeyleri ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir(206). Kemp ve arkadaşlarının sağlıklı erkek bireylerle yürüttüğü randomize, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, intranazal OXT uygulamasının dinlenme halindeki KHD'yi (HF) arttırdığı bildirilmiştir(207). Diğer yandan, psikoz için yüksek riskli erkekler ve sağlıklı kontrollerle yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada; uygulanan tek doz akut intranazal OXT tedavisi sonrasında sadece yüksek riskli grupta KHD (HF) değerlerinin plaseboya göre artış gösterdiği saptanmıştır(208). Sözü geçen bu prososyal ve otonomik etkileri nedeniyle oksitosinin OSB patogenezindeki olası yeri son dönemde merak konusu haline gelmiştir. Literatür incelendiğinde oksitosin reseptör mutasyonları, periferik konsantrasyonları ve farmakolojik oksitosin uygulamalarına dair çalışmaların olduğu görülmektedir.

2.2.2.2.1.1. Oksitosin ve Sosyal Davranışlar

OXT, OXTR (oksitosin reseptörü) veya oksitosin sisteminin düzenleyicilerini kodlayan genlerde null (yokluk) mutasyonları taşıyan, genetiği değiştirilmiş farelerle birçok araştırma yapılmıştır(209). Bu alanda yapılan araştırmalar, otizm fare modellerinde anormal beyin OXT sisteminin varlığından bahsetmiştir. İlk olarak Ferguson ve arkadaşları, OXT-baskılanmış (Oxt^{-/-}) yetişkin erkek farelerde sosyal tanıma belleğinde bozulma gözlemiş, farelerin intraserebroventriküler alanına OXT verilmesiyle sosyal hafıza kaybının tersine döndüğünü bildirmişlerdir(210). Çok fonksiyonlu bir molekül olan ve OXT salgılanmasında rol oynadığı bilinen CD38'i (211) kodlayan genin baskılandığı (CD38^{-/-}) farelerde de bozulmuş annelik davranışı ve bozulmuş sosyal bellek varlığından söz edilmiştir(212). Sala ve arkadaşlarının çalışmasında ise baskılanmış OXTR genine (Oxtr^{-/-}) sahip yetişkin erkek farelerde sosyal davranışta otizm benzeri yetersizlikler, artmış saldırganlık, azalmış kognitif esneklik bildirilmiştir(213). İlginç şekilde, heterozigot OXTR genine (Oxtr^{+/-}) sahip farelerin de bazı sosyal davranış problemleri sergilediği ve bu farelere OXTR agonisti verildiğinde problemlerin ortadan kalktığı rapor edilmiştir(214). Maged1-baskılanmış

(mage ailesi D1) yetişkin erkek farelerde OXT nöron sayıları ve hipotalamusta OXT üretiminin azaldığı, sosyal etkileşimin bozulduğu ve farelerin azalmış cinsel davranış sergilediği gözlenmiştir. Bu farelere akut subkütanöz OXT uygulandıktan sonra sosyal defisitlerin ortadan kalktığı bildirilmiştir(215). Cntnap2 (kontaklin ilişkili protein benzeri 2) geni çıkarılan farelerin (Cntnap2^{-/-}) OXT ekspresyonunda ve beyin OXT seviyelerinde azalma olup otizm benzeri davranışlar sergilediği ortaya konmuştur(216). Ayrıca, tek bir intraperitoneal veya intranazal OXT uygulaması ile Cntnap2^{-/-} fareler tarafından sergilenen sosyal davranıştaki eksikliklerin geçici olarak azaldığı bildirilmiştir. Bütün bu bulgular, farelerde oksitosin sistemindeki bozulmanın, sosyal hafıza eksikliğinin ötesine uzanan bir dizi OSB benzeri semptom ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(209). İnsan genom çalışmalarında ise OXTR geni ile ilişkili iki tek nükleotit polimorfizmi (rs53576 ve rs225429) ve OSB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(66). Ayrıca OSB ailelerinde OXTR geninde delesyon tanımlanmıştır(217).

Plazma OXT seviyelerinin beynin sosyal bilişsel işleme merkezlerindeki aktivite ile güçlü ve pozitif yönlü ilişkilerinin olduğu ayrı çalışmalarla gösterilmiştir(218,219). Otizmde OXT plazma seviyelerine ilişkin çalışmaların sonuçları çoğunlukla, bu grupta oksitosinin nörotipik çocuklara göre düşük konstrasyonlarda olduğunu göstermiştir. İlk olarak 1998 yılında Modahl ve meslektaşları, prepubertal dönemdeki erkek otizmlilerde OXT'nin gün ortası plazma seviyelerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış; hasta grubunda OXT seviyeleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır(10). 2005 yılında daha geniş bir örneklemle 3.5 -14 yaş arası çocuklarla yapılan bir başka çalışmada otizmlilerde OXT plazma seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(220). Diğer yandan, otizmlilerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek OXT seviyelerini veya sağlıklı kontrollerle arasında farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Jacobson ve ekibinin (2014) sadece erkek çocukları analizlere dahil ettiği çalışmada vaka gruplarında kontrollere göre daha yüksek bazal oksitosin seviyeleri bildirilmişken(221); yüksek fonksiyonlu 8-18 yaş arası otizmlilerde çocuklarla yapılan bir başka çalışmada vaka ve kontrol grupları arasında farklılık görülmemiştir(222). Öte yandan, Zhang ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayımlanan bir araştırmada, otizmlilerde çocukların plazma OXT seviyeleri arttıkça otizm derecelendirme ölçeğindeki

sözel iletişim alt puanlarının azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir(11). Erkek otizmlı çocuklarla yapılan bir başka çalışmada, OXT seviyeleri otizm derecelendirme ve sosyal cevaplılık toplam puanlarına göre ağır vakalarda hafif-orta vakalara göre düşük saptanmıştır(223).

Yetişkinlerle yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada 6 haftalık günde iki kez 24 IU intranazal OXT uygulaması neticesinde, otizmlı bireylerin sosyal tanıma becerilerinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir(224). Gerçek zamanlı sosyal etkileşim içeren bir çalışmada katılımcılara intranazal OXT verilmesi hem kontrol hem otizmlı grupta seçici olarak göze bakışı arttırdığı bildirilmiştir(225). 12-19 yaş arasındaki otizmlı erkek ergenlere akut (tek doz) intranazal OXT uygulaması neticesinde; hastaların gözlerden akıl okuma testinde duygu tanıma performansında iyileşme gözlenmiştir(226). Diğer yandan bu sonuçların aksine, 7-16 yaş arasındaki otizmlı erkek çocuklarla yapılan bir çalışmada 4 gün süreyle intranazal OXT uygulamasının sosyal etkileşim becerileri açısından plasebo ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır(227). Otizmde oksitosinin etkinliği ile ilgili çalışmaların sonuçları arasındaki çelişkilere metodolojik ve kişisel biyolojik farklılıkların yol açmış olabileceği bildirilmiştir(228).

2.2.2.2.1.2. Oksitosin ve Tekrarlayıcı Davranışlar

Son dönem çalışmalar, sosyal davranışlar dışında otizmde görülen tekrarlayıcı davranışların da oksitosin gibi in vivo fizyolojik göstergelerle ilişkili olabileceğini dile getirmiştir. Ancak bu konudaki araştırma sayısı yetersiz ve elde edilen sonuçlar çelişkilidir(9). Yetişkin OSB'lilerle yapılan randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, sentetik oksitosin (pitosin) infüzyonu uygulanan hastalarda tekrarlayıcı davranışlarda plasebo uygulananlara göre anlamlı bir düşüş saptanmıştır(229). Çocuklarla yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, OSB'li çocuklarda oksitosin anlamlı düzeyde düşük saptanmış; oksitosin düzeyi kompulsif davranışlar, aynılık davranışları, sınırlı davranışlar alt ölçek puanları ile negatif yönlü ilişki göstermiştir(9).

2.2.2.2.1.3. Oksitosin ve GIS İlişkisi

Oksitosinin beyin-bağırsak aksıyla yakından ilişkili olduğu; gastrointestinal motilite, inflamasyon, makromoleküler geçirgenlik ve mukozal onarımı düzenlediği düşünülmektedir(230,231). İnsanlarda, gastrointestinal sistem boyunca miyenterik ve submuköz ganglionlar ve sinir liflerinin oksitosin ve aynı zamanda enterik nöronlarla enterositlerin oksitosin reseptörü eksprese ettiği gösterilmiştir(231,232). Kolonik motor aktiviteyi stimüle ettiği ve kronik konstipasyonu olan kadınlarda nazal oksitosin uygulamasının gaita çıkış sıklığını arttırdığı bildirilmiştir(233). Oksitosinin plazma seviyelerinin dispepsisi, tekrarlayıcı karın ağrıları ve irritabl bağırsak sendromu olan hastalarda azaldığı bulunmuştur(234,235). Literatür incelendiğinde otizmde bu alana ilişkin çalışma sayısının oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. OSB’de gastrointestinal disfonksiyonla bağlantılı genetik biyobelirteçleri tanımlamaya çalışan güncel bir çalışmada, OXTR genindeki polimorfizm otizm GIS semptomatolojisi ile ilişkili bulunmuştur(236). Otizm hayvan çalışmaları ile probiyotikler tarafından endojen OXT sinyalinin indüklendiğini ve OXT’e bağlı davranışsal iyileşmelerin olduğu gösterilmiştir(237).

2.2.2.2.2. Kolesistokinin ve Otizmle İlişkisi

Kolesistokinin; ince bağırsağın enteroendokrin hücreleri, enterik sinir sisteminin çeşitli nöronları ve santral sinir sisteminin korteks, hippokampus, amigdala, nukleus akkumbens, striatum ve substantia nigra gibi kortikal ve limbik yapılarında üretilerek hormon veya nörotransmitter olarak işlev görmektedir(199,238). Bir beyin-bağırsak peptidi olarak CCK’nin iştah, gıda alımı ve doyumluğa aracılık eden çeşitli endojen ve eksojen etkilerine ek olarak anksiyete, nozisepsyon, kalp hızı dahil çok çeşitli fizyolojik ve psikik süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir(238–240). Abdominal vagal afferentler üzerindeki CCK reseptörlerinin aktivasyonu, intestinal motilite ve sekretuar süreçleri sağlayarak gastroprotektif özellik gösterirken; beyinde CCK, özellikle aşırı fiziksel veya psikolojik stresörle oluşan akut kardiyovasküler ve davranışsal yanıtlara aracılık eden amigdalar, hipotalamik ve orta beyin yollarındaki aktiviteyi kolaylaştırmaktadır(238). CCK sisteminin kısa süreli aktivasyonu organizma için faydalı görünürken, bu sistemin kronik uyarılmasının ciddi otonomik

aktivasyonla karakterize patofizyolojik durumların gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür(238).

Kolesistokininin, CCK1 (CCK-A) ve CCK2 (CCK-B) olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. CCK2 mide ve vagus sinirinde bulunmasına ve beyindeki CCK1 reseptör dağılımının düşünülen daha geniş olmasına rağmen, önceki adlandırmaları birincil lokalizasyonlarına, beslenme için “A” (alimentary) ve beyin için “B”ye (brain) karşılık gelir(241).

CCK'nin otonomik etkileri araştırılmaya devam etmektedir. CCK'nin kardiyovasküler etkileri sempatoeksitatuvar özellik gösterirken, bağırsakta nitrik oksit salınımını modüle ederek vasküler tonu azalttığı bildirilmiştir. Yakın zamana kadar CCK peptitlerinin kan beyin bariyerini geçmediği düşünüldüğü için, CCK'nin sistemik uygulaması sonrası oluşan otonomik kardiyovasküler etkilerin sadece periferel CCK reseptörleri ile ilişkisi olduğu zannediliyordu. Ancak artık, sistemik enjekte edilen CCK'nin de kardiyovasküler sistem üzerinde santral aracılı etkilerinin olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır(238).

CCK'nin sosyal davranışlardaki potansiyel nörolojik mekanizmalarını araştırmak üzere birtakım çalışmalar yapılmıştır(201). Abramov ve meslektaşları, CCK2 reseptör geninin hedeflenmiş mutasyonunun dişi farelerdeki sosyal izolasyonla indüklenen davranışsal etkileri antagonize ettiğini bildirmişlerdir. Buna bağlı olarak, CCK2 reseptörlerinin, dişi farelerde sosyal izolasyonun ortaya çıkardığı davranışsal tablonun gelişiminde önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır(242). CCK-GABA nöronlarının aktivasyonunun, toplam sosyallığı değiştirmeden farelerde sosyal tanıma belleğini geliştirdiği gösterilmiştir(243). Becker ve arkadaşlarının çalışmasında tekrar eden sosyal yenilgi ile indüklenmiş depresyon benzeri belirti ve davranışsal değişiklikler gözlenen sıçanlarda artmış kortikal kolesistokininerjik nörotransmisyon varlığından söz edilmiştir(244). Sütten kesildikten sonra 30 gün boyunca sosyal temastan yoksun bırakılan sıçanların bazolateral amigdala, hippokampus, korteks, dorsal rafe çekirdeği, genikulat çekirdek, ventral tegmental beyin bölgelerinde CCK mRNA ifadesinin arttığı bildirilmiştir(245). Ayrıca kolesistokininin amigdala gibi limbik alanlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunuşu, CCK'nin anksiyete nörobiyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmüştür(246). Nitekim; CCK enjekte

edilen farelerde uyarılma ve korku yanıtının artması, sosyal etkileşim gibi anksiyete testleri sırasında farelere CCK reseptör antagonistleri verildiğinde anksiyolitik etkiler görülmesi bu görüşü desteklemiştir(241).

OSB'deki CCK seviyelerine ilişkin veriler ise oldukça sınırlıdır. Kanda mononükleer hücrelerdeki CCK seviyelerini inceleyen bir çalışma, otizm grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bildirmemiştir(247). Asperger sendromlu bir vakada CCK geninde 3p22.1p21.31 mikrolelesyonu bildirilmiştir(248).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi

Bu araştırma tek merkezli, kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini otizm spektrum bozukluğuna sahip bireyler, örneklemi ise Eylül 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ardışık olarak başvuruda bulunan, DSM-5 tanı kriterlerine göre otizm spektrum bozukluğu tanısı konmuş, vaka grubu için dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 3-8 yaş arası 29 çocuk oluşturmaktadır.

Çalışmamızın kontrol grubu ise Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları veya Genel Pediatri polikliniğine başvuran, gönüllü katılım talebi olan ve kontrol grubu için belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 31 sağlıklı çocuktan oluşmuştur.

Araştırma öncesinde minimum örneklem büyüklüğünün hesaplanması için güç analizi yapılmıştır. İki bağımsız grup arasında oksitosin ölçümleri bakımından farklılığın araştırıldığı vaka-kontrol çalışmamıza kaynak oluşturan araştırmaya göre, %95 güven aralığı, %80 güç ve 0.05 yanılma düzeyinde minimum 21 OSB tanılı, 21 sağlıklı çocuktan oluşacak toplam 42 kişilik örneklem büyüklüğünün gerekli olduğu bulunmuştur(249).

Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya çocuğunu dahil etmeyi kabul eden ebeveynlerden sözlü ve yazılı onam alınmıştır (**Ek-1**).

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Vaka grubu için dahil edilme kriterleri:

- DSM-5 ölçütlerine göre klinik ve yapılandırılmış görüşmelerle otizm spektrum bozukluğu tanısı almış olması
- 3-8 yaşları arasında olması
- Çocukların anne/babalarının çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Vaka grubu için dışlanma kriterleri:

- Kardiyak hastalığının olması (kalpte ritim ve yapısal sorunlar)
- Solunumsal hastalığının olması (astım vb.)
- Nörolojik hastalığının olması (epilepsi, serebral palsi vb.)
- Gastrointestinal sisteme ait (enflamatuvar bağırsak hastalıkları vb.) rahatsızlıklarının olması
- Kronik tıbbi hastalığının olması (metabolik, hematolojik, onkolojik hastalık vb.)
- Çalışmaya dahil edildiği sırada herhangi bir enfeksiyon tablosunun olması (katılımcılardaki olası enfeksiyon tablosu klinik olarak örneğin; ateş, ishal, son bir haftadır antibiyotik kullanımı vb. sorgulanmıştır.)
- Çalışmaya dahil edildiği sırada psikotrop dışında herhangi kardiyak ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarını etkileyen bir ilaç kullanıyor olması

Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri:

- 3-8 yaşları arasında olması
- Çocukların anne/babalarının çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Kontrol grubu için dışlanma kriterleri:

- Kardiyak hastalığının olması (kalpte ritim ve yapısal sorunlar)
- Solunumsal hastalığının olması (astım vb.)
- Nörolojik hastalığının olması (epilepsi, serebral palsi vb.)
- Gastrointestinal sisteme ait (enflamatuvar bağırsak hastalıkları vb.) rahatsızlıklarının olması
- Kronik tıbbi hastalığının olması (metabolik, hematolojik, onkolojik hastalık vb.)
- Çalışmaya dahil edildiği sırada herhangi bir enfeksiyon tablosunun olması (katılımcılardaki olası enfeksiyon tablosu klinik olarak örneğin; ateş, ishal, son bir haftadır antibiyotik kullanımı vb. sorgulanmıştır.)
- Klinik olarak herhangi bir nörogelişimsel bozukluğun olması

- DSM-5'e göre uygulanan kalp hızı değişkenliği ölçümlerini etkileyebilecek anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar ve post travmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı
- Çalışmaya dahil edildiği sırada herhangi bir psikotrop veya kardiyak ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarını etkileyen bir ilaç kullanıyor olması

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (Ek-2)

Bu form, çalışma için araştırmacı tarafından ebeveynlerden bilgi alınarak doldurulmuştur. Formda, ebeveyne ve varsa kardeşlere ait yaş, eğitim düzeyi, meslek, aile yapısı, aylık gelir, boşanma gibi sosyodemografik veriler, ebeveyne ve kardeşlere ait tıbbi ve psikiyatrik öyküsü, annenin gebelik ve doğum öyküsü (gebelikte tıbbi veya psikiyatrik hastalık öyküsü, doğum şekli, doğum sırasında komplikasyon vb.), çocuğun pre- peri- ve postnatal öyküsü (intrauterin gelişim, doğum tartısı ve zamanı, kuvöz bakımı, anne sütü alma süresi vb.) çocuğun gelişim basamakları (anlamalı tek kelime söyleme, cümle kurma, yürüme, tuvalet eğitimi), çocuğun eğitimi (kreş, anaokulu, özel eğitim vb.), çocuğun fiziksel ve psikiyatrik tıbbi öyküsü (geçmiş tanılar, vaka grubu için otizm tanısı alma yaşı, ilaç veya tamamlayıcı tedavi kullanımı) ve son olarak psikiyatrik muayene bulgularının değerlendirildiği klinik verileri içermektedir.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) [Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version-Turkish Adaptation; K-SADS-PL-T] (Ek-3)

Kaufman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında, DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde geçmişteki ve şimdiki psikopatolojiyi taramak amacıyla geliştirilen ve yine Kaufman ve arkadaşlarının 2016 yılında DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncelledikleri yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur(250,251). Görüşme çizelgesinin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme ile çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği ile ilgili bilgiler

sorgulanır. İkinci bölümde hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200'den fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır. Üçüncü bölüm DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile taranabilen birincil tanılar; major depresif bozukluk, süregen depresif bozukluk, mani, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, şizoaffektif bozukluklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, basit fobi, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, karşıt olma/karşı gelme bozukluğu, enürezis, enkoprezis, anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, tıknırcasına yeme bozukluğu, geçici tik bozuklukları, Tourette bozukluğu, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve otizm spektrumu bozukluklarıdır. DSM-5 değişiklikleriyle beraber ÇDŞG-ŞY-DSM-5 ile taranabilen tanılar arasına yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, tıknırcasına yeme bozukluğu ve otizm spektrumu bozuklukları da eklenmiştir(252). Formun DSM-III ve DSM-IV ölçütlerini içeren versiyonun Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirliği Gökler ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmış(253), DSM-5 Türkçe uyarlamasının geçerlik güvenilirliği ise Ünal ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır(252). Formun okul öncesi yaş grubunun psikopatoloji taramasında kullanılabileceğini, güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(254,255).

3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) [Childhood Autism Rating Scale; CARS] (Ek-4)

Schopler ve arkadaşları tarafından 1971 yılında geliştirilen bu ölçek ile otizmin klinik düzeydeki şiddetinin belirlenmesi amaçlanmıştır(256). ÇODÖ; 'insanlarla ilişki', 'taklit', 'duygusal tepkiler', 'vücudun kullanımı', 'nesne kullanımı', 'değişikliklere uyum sağlama', 'görsel tepkiler', 'dinlenme tepkileri', 'tat, koku ve dokunma tepkileri ve kullanımı', 'korku/ürkeklik', 'sözel iletişim', 'sözel olmayan iletişim', 'etkinlik düzeyi', 'entelektüel yanıtın düzeyi ve uygunluğu' ve en son davranışları otizm tanısı açısından genel olarak değerlendiren 'genel izlenimler'

şeklinde 15 alt başlıktan oluşmaktadır. Klinisyen tarafından doldurulan bu ölçekte her madde 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 ve 4 şeklinde derecelendirilip toplam puan en az 15, en fazla 60 olabilmektedir. Ölçekten 30-36,5 puan alan çocuklar klinik olarak hafif-orta, 37-60 puan alanlar ağır otizmlili olarak değerlendirilmektedir. ÇODÖ'nün otizmlili ve otizmi olmayan zihinsel yetersizliği olan bireyler arasında otistik belirtileri iyi derecede ayırt ettiği gösterilmiştir(257). İlk defa 1996 yılında Sucuoğlu ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır(258). 2016 yılında Gassaloğlu ve ark. tarafından geçerlilik ve güvenirlik analizi yapılmış ve kesim puanı 29,5 olarak belirlenmiştir(259).

3.3.4. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) [Aberrant Behaviour Checklist; ABC] (Ek-5)

1985 yılında Aman ve arkadaşları tarafından otizm ve zihinsel engelli bireylerde problem davranışları ve uygulanan çeşitli tedavilerin etkinliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçme aracıdır(260). Ebeveyn, öğretmen ve/veya klinisyen tarafından doldurulan bu ölçekte beş faktör altında toplanan 58 madde bulunmaktadır. Birinci faktör iritabilite, ajitasyon ve ağlama (15 madde); ikinci faktör letarji ve sosyal içe çekilme (16 madde); üçüncü faktör tekrarlayıcı davranışlar (7 madde); dördüncü faktör hiperaktivite ve itaatsizlik (16 madde); beşinci faktör ise uygunsuz konuşma (4 madde) olarak adlandırılmıştır. Her bir madde '0: böyle bir sorun yok', '1: var, ama rahatsız edici düzeyde değil', '2: rahatsız edici', '3: çok rahatsız edici' olmak üzere dördümlü derecelendirmeyi içermektedir. Toplam ve alt ölçeklerden alınan yüksek puan sorun davranışın şiddetinin yüksek olduğunu gösterir(257). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2009'da Karabekiroğlu ve arkadaşları tarafından 1-4 yaş arası çocuklarda(261), Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından ise 10-25 yaş arası bireylerde yapılmış olup(262), ilkokul çağı çocuklarında kullanımını gösteren çalışmalar da vardır(263–265).

3.3.5. 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği (6-GŞÖ) [6-Item Gastrointestinal Severity Index; 6-GSI] (Ek-6)

Schneider ve arkadaşları tarafından 2006 yılında geliştirilen 9 maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği'nin kısaltılmış halidir(266). Bu ölçeğin ilk 6 maddesini içermekte olup kabızlık, diyare, dışkı kıvamı, dışkı kokusu, şişkinlik ve karın ağrısı

yakınmalarını değerlendirmektedir. Klinisyen veya ebeveyn tarafından doldurulan ölçekte her madde 0-2 puan arasında derecelendirilmektedir. Kabızlık için; haftada 5 ve üzeri sayıda dışkılama “0 puan”, haftada 3-4 dışkılama “1 puan”, haftada 0-2 dışkılama “2 puan” olarak tanımlanmıştır. İshal için; günde 0-1 yumuşak dışkılama “0 puan”, günde 2-3 yumuşak dışkılama “1 puan”, günde 4 ve üzeri yumuşak dışkılama “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Ortalama dışkı yoğunluğu için; normal kıvam “0 puan”, gevşek ve biçimsiz “1 puan”, sulu “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Dışkı kokusu için; normal “0 puan”, anormal “1 puan”, aşırı kötü koku “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Şişkinlik için; normal “0 puan”, sık “1 puan”, her gün ise “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Karın ağrısı için; yok “0 puan”, hafif rahatsızlık “1 puan”, orta-şiddetli rahatsızlık ise “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmayıp çalışma için tarafımızca çevrilmiştir. Ancak ölçek ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da Türkçe’ye çevrilerek kullanılmıştır(267,268). Çalışmamızda ise Cronbach Alfa güvenirlik katsayısı 0.73 olarak belirlendi.

3.4. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü

Kalp hızı değişkenliği ölçümü için bütün çocuklar uygun sıcaklık (22-25 °C) ve nemdeki sessiz değerlendirme odasına alınmıştır. Ölçüm sırasında çocuklara bir ebeveyni ve çalışmayı yürüten hekim eşlik etmiştir. Ölçüme başlamadan önce yaklaşık 10-15 dakika arasında çevreye alışma süresi tanınmıştır. Sirkadiyen ritmin kalp hızı değişkenliği üzerindeki etkisini en aza indirmek için ölçümler 08.00-11.00 arasında yapılmıştır. Ölçüm için bir non-invazif kalp hızı monitörü olan Actiheart Software Versiyon 4.0.103 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK) kullanılmıştır. Actiheart kalp hızı monitörünün çocuk ve erişkinlerde kalp hızı değişkenliği ölçümlerinde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir(269). Katılımcının derisi ılık su ile temizlendikten sonra V1 ve V5 pozisyonunda iki Ag/AgCl EKG elektrotu (3M Red Dot 2560) yerleştirilmiş, toplam 10 dakikalık oturur pozisyonda dinlenim hali ölçümü yapılmış, ölçümün son beş dakikası analizlere alınmıştır. Dinlenim halindeki ölçüm için çocukların sıkılmalarını ve yerlerinden kalkmalarını önlemek amacıyla çocukların önüne oyuncaklar koyulmuştur. Buna rağmen yerinde durmakta güçlük çeken çocuklara benzer çalışmalarda uygulandığı üzere doğa-hayvan videoları seyrettirilmiştir(194,270).

Kaydedilen veriler analiz edilmek üzere Kubios HRV Standard Versiyon 3.4.1 programına (2016-2020 Kubios Oy, Finland) aktarılmıştır. Her kayıttan frekans ve zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden HF, LF, VLF, LF/HF, RMSSD, SDNN ve pNN50 değerleri hesaplanmıştır. LF ve HF bandı sınırları, çocuklarda ve bebeklerde KHD'nin bildirilmesine yönelik tavsiyelere göre seçilmiştir(271). HF bandının (solunum bandı) frekans aralığı yetişkinlerden daha hızlı nefes alan bebekler ve çocuklar için 0.24-1.04 Hz'e, LF bandı içinse 0.04-0.24 Hz şeklinde ayarlanmıştır. Ölçüm sırasında meydana gelen artefaktlar Kubios otomatik düzeltme programı (*medium*, düzeltme düzeyi) ile temizlenmiştir. Kalp hızı değişkenliğinin frekans bandının analizi fast fourier dönüşümü (FFT) ile elde edilen güç dağılımı üzerinden gerçekleştirilmiştir. Ölçüm cihazı, kalp hızı değişkenliği parametreleri yanında aynı zamanda kişilerin o sıradaki fiziksel aktivite düzeylerini de kaydedebilmektedir.

3.5. Oksitosin ve Kolesistokinin Ölçümü

Oksitosin ve kolesistokinin düzeylerini incelemek için hastaların bir gecelik açlıklarını takiben sabah 08.00-11.00 arasında ön kollarından 5 mL serum separatörlü jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri en geç 20 dakika içinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi. Laboratuvarda tüpteki kanın pıhtılaşması gözlemlendikten sonra örnekler 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve tüpün üst kısmından serum örnekleri elde edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere ayrıldı ve -80°C örnekler çalışılncaya kadar saklandı. Ayrılan serum örneklerinden oksitosin ve kolesistokinin düzeyleri tıbbi biyokimya araştırma laboratuvarında ELİSA kitleri ile ölçüldü.

Kan Örneklerinin Eldesi

Hasta ve kontrol grubundan seperatör jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında tüpler 1800×g'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice 1.5 mL'lik kapaklı tüplere aktarıldı ve çalışılncaya kadar -80°C'de saklandı.

Human Oksitosin Düzeylerinin Belirlenmesi

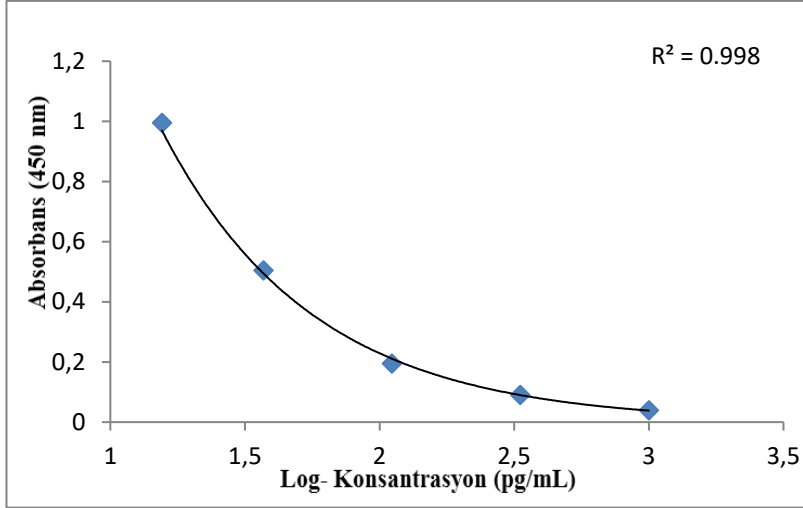
İnsan serumlarında Oksitosin (OXT) seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Wuhan USCN Business Co., Ltd. Cat No: CEB052Ge, Lot:L210323373, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80°C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- Oksitosin standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 50 µL numune ilave edildi.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL Detection Reagent A çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Yıkama işlemi sonrasında her bir kuyucuğa 100 µL Detection Reagent B çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 90 µL Substrat çözeltisi eklendi. 37°C'de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorpsanları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.
- Bu çalışmanın %CV değeri 8.67 bulundu.



Grafik 1. Oksitosin Standart Grafiği

Human Kolesistokinin Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında Kolesistokinin (CCK) seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Wuhan USCN Business Co., Ltd. Cat No: CEA802Hu, Lot:L210311672, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

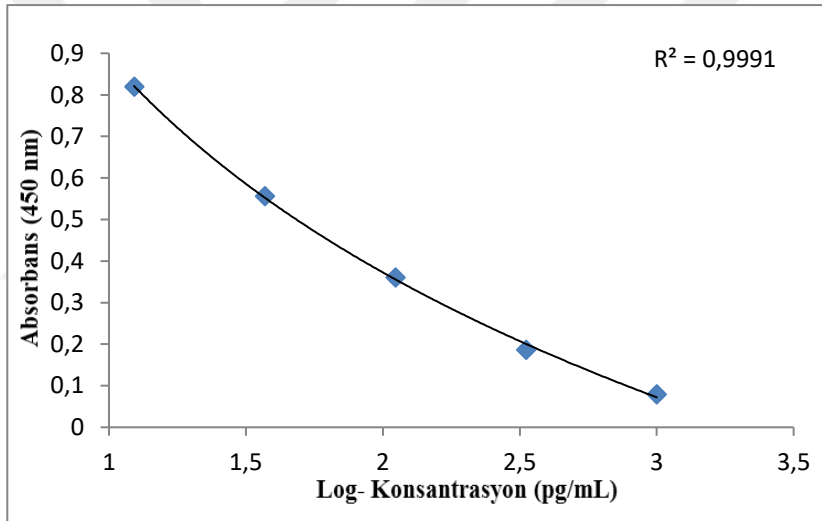
Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- Kolesistokinin standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 50 µL numune ilave edildi.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL Detection Reagent A çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Yıkama işlemi sonrasında her bir kuyucuğa 100 µL Detection Reagent B çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 90 µL Substrat çözeltisi eklendi. 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.
- Bu çalışmanın %CV değeri 7.16 bulundu.



Grafik 2. Kolesistokinin Standart Grafiği

3.6. Uygulama

İlk olarak ebeveynler araştırmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirilmiş ve kendilerinden çocuğunu çalışmaya dahil etmeye gönüllü olduğuna dair yazılı onamı alınmıştır. Daha sonra ebeveynden bilgi alınarak ve klinik gözlem ile gerekli değerlendirme araçları (Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, ÇDŞG-ŞY-T, ÇODÖ, SDKL, 6-GŞÖ) doldurulmuştur. Hastanın boy, kilo, tansiyon ve ateş ölçümleri yapılarak kaydedilmiştir. Ardından 10 dakikalık kalp hızı değişkenliği ölçümü yapılmıştır. Ölçüm sonrasında oksitosin ve kolesistokinin düzeyleri için hastadan

biyokimya tüpüne 5 cc kan alınmış, çalışılana kadar -80°C’de saklanmak üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’na transferi sağlanmıştır.

3.7. Veri Analizi

Veriler, IBM SPSS 22 (International Business Machines-Sosyal Bilimler için İstatiksel Paket) kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde, ortalama ve standart sapma ve minimum-maksimum değerler ile sunulmuştur. Veri dağılımlarının normalliği, Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar için Pearson Ki-Kare testi, Fisher’in Kesin testi ve Fisher Freeman Halton testi uygulanmıştır. İki bağımsız grup arasındaki sürekli ya da sıralı değişkenlerin karşılaştırmalarında normal dağılım sağlandığı durumda Bağımsız Örneklerde t testi, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin ilişki analizlerinde normal dağılıma uyan verilerde Pearson, uymayan verilerde Spearman’s korelasyon analizleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler *korelasyon katsayısı (r)* ile açıklanmıştır. Karıştırmalı değişkenler için kısmi korelasyon analizleri kullanılmıştır. Alt gruplar ve kontrol grubu arasındaki niceliksel değerler Kruskal Wallis Analizi ile incelendi. Post hoc analizlerde Bonferroni düzeltmeli Dunn testi kullanıldı. Tip 1 hata düzeyi 0.05 ve altında ($p \leq ,05$) olduğunda istatistiksel anlamlılığın var olduğu kabul edilmiştir.

3.8. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Onayı

Araştırma için 28.09.2020 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonundan 2020/274 protokol numarasıyla etik onay alınmıştır. Ayrıca araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince desteklenmiş olup proje kodu TTU-2020-9196’dır.

4. BULGULAR

4.1. Vaka ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet ve Yaşa göre Dağılıma ilişkin Veriler

Belirtilen zaman aralığında çalışmamıza 29'u OSB (%3.4 kız), 31'i kontrol (%6.5 kız) olmak üzere toplam 60 çocuk dahil edilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin yaş ortanca ve min-max değerleri 70 (36-99) ay iken, kontrol grubundaki 66 (37-99) ay olup cinsiyet ve yaş açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$; $p=.947$) (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Cinsiyete göre Dağılım

	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	28 (96.6)	29 (93.5)	$p=1.000$
Kız	1 (3.4)	2 (6.5)	
Toplam	29 (100)	31 (100)	

Fisher'in Kesin Testi

Tablo 3. Yaşa göre Dağılım

	Vaka ortc. (min-max)	Kontrol ortc. (min-max)	
Yaş (ay)	70 (36-99)	66 (37-99)	$Z=-.067$ $p=.947$

Mann-Whitney U Testi

4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarında Fizyolojik Özelliklere ilişkin Veriler

Vaka grubunda vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, ancak istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=.081$). Vaka grubunda aşırı kilolu/obez olma oranı %37.9 ($n=11$) iken, kontrol grubunda bu oran %25.8 ($n=8$)'dir ($p=.313$). Ortalama kalp hızı, sistolik, diyastolik kan basıncı ve ölçüm sırasındaki fiziksel aktivite açısından da gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=.690$; $p=.636$; $p=.457$; $p=.819$) (Tablo 4).

Tablo 4. Fizyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Vaka ort ± ss / n (%) / ortc. (min-max)	Kontrol ort ± ss / n (%) / ortc. (min-max)	
VKİ (kg/m²)	16 (14-30)	16 (13-21)	^a Z= -1.745 p= .081
Persentil			
Normal (<85 per)	18 (62.1)	23 (74.2)	^b χ ² = 1.018
Aşırı kilolu/obez	11 (37.9)	8 (25.8)	p= .313
(>85 per)			
Kalp Hızı (atım/dk)	106.47 ± 13.87	105.13 ± 11.96	^c t= -.401 p= .690
SKB (mmHg)	110 (69-124)	110 (90-132)	^a Z= -.474 p= .636
DKB (mmHg)	70.55 ± 11.23	72.52 ± 9.03	^c t= .749 p= .457
Fiziksel Aktivite	66 (0-1822)	53 (4-744)	^a Z= -.229 p= .819

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, per: persentil

^aMann-Whitney U Testi

^bPearson Ki-Kare Testi

^cBağımsız Örneklemelerde t Testi

4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında Doğumsal ve Gelişimsel Özelliklere ilişkin Veriler

Gebelik döneminde annelerin herhangi bir tıbbi veya ruhsal problem yaşama oranının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır ($p= .144$). Katılımcıların doğum tartısı açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p= .824$). Her iki grupta da sezaryen ile doğum oranlarının normal vajinal yolla doğuma göre yüksek olduğu görülmüş, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p= .307$). Vaka grubundaki 2'şer vakanın preterm ve postterm (%13.8) olduğu, kalan çocukların zamanında doğduğu ve doğum zamanı açısından kontrol grubuyla arasında istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır ($p= .417$). Postnatal özellikler incelendiğinde; asfiksi öyküsü, kuvöz bakımı ve fototerapi ihtiyacı yönünden gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla $p= 1.000$; $p= .500$; $p= .702$). Anne sütü alma süreleri açısından kıyaslandığında; vaka grubunun ortancası 12 (0-42) ay, kontrol grubunun 19 (3-30) ay olup gruplar arasında istatistiksel fark olduğu belirlenmiştir ($p= .004$).

Tek kelimeyi söyleme yaşı vaka grubunda 12 (8-60) ay, kontrol grubunda 12 (9-24) ay; desteksiz yürüme yaşı ise vaka grubunda 12 (9-24) ay, kontrol grubunda 12 (10-18) ay olarak saptanmıştır. Tek kelime söyleme açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilirken ($p = .003$); desteksiz yürüme yaşı yönünden anlamlı fark görülmemiştir ($p = .509$). Ayrıca vaka grubunun %44.8'inin tuvalet eğitimi becerisini kazanamadığı, kontrol grubundaki tüm katılımcıların ise tuvalet eğitimi tamamladığı görülmüştür ($p = .000$).

Alerjik reaksiyonlar ve febril konvülsiyon hadiselerinin vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görüldüğü ancak iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p = .653$; $p = .229$) (Tablo 5).

Tablo 5. Doğumsal ve Gelişimsel Özelliklerin Karşılaştırılması

	Vaka n (%) / ortc. (min-max)	Kontrol n (%) / ortc. (min-max)	
Gebelik Döneminde Tıbbi/Ruhsal Problem			
Var	7 (24.1)	13 (41.9)	$\chi^2=2.136$
Yok	22 (75.9)	18 (58.1)	$p = .144$
Doğum Tartısı	3.52 (0.70-4.80)	3.43 (2.25-4.20)	$Z = -.222$ $p = .824$
Doğum Şekli			
NVY	10 (34.5)	7 (22.6)	$\chi^2= 1.045$
C/S	19 (65.5)	24 (77.4)	$p = .307$
Doğum Zamanı			
Term	25 (86.2)	28 (90.3)	
Preterm	2 (6.9)	3 (9.7)	$\chi^2= 1.998$
Postterm	2 (6.9)	0 (0.0)	$p = .417$
Asfiksi Öyküsü			
Var	1 (3.4)	1 (3.2)	$p = 1.000$
Yok	28 (96.6)	30 (96.8)	
Kuvöz Öyküsü			
Var	6 (20.7)	4 (12.9)	$p = .500$
Yok	23 (79.3)	27 (87.1)	
Fototerapi Öyküsü			
Var	4 (13.8)	3 (9.7)	$p = .702$
Yok	25 (86.2)	28 (90.3)	
Anne Sütü Alma (ay)	12 (0-42)	19 (3-30)	$Z = -2.875$ $p = .004$
Tek Kelimelik Konuşma (ay)	12 (8-60)	12 (9-24)	$Z = -3.000$ $p = .003$
Yürüme (ay)	12 (9-24)	12 (10-18)	$Z = -.660$ $p = .509$

Tuvalet Eğitimi			
Var	16 (55.2)	31 (100.0)	^d <i>p</i> = .000
Yok	13 (44.8)	0 (0.0)	
Alerji Öyküsü			
Var	7 (24.1)	6 (19.4)	^a χ^2 = .202 <i>p</i> = .653
Yok	22 (75.9)	25 (80.6)	
FK Öyküsü			
Var	2 (6.9)	0 (0.0)	^d <i>p</i> = .229
Yok	27 (93.1)	31 (100.0)	

NVY: Normal Vajinal Yol, C/S: Sezaryen, FK: Febril Konvulsiyon
^aPearson Ki-Kare Testi
^bMann-Whitney U Testi
^cFisher Freeman Halton Testi
^dFisher'in Kesin Testi

4.4. Vaka ve Kontrol Gruplarında Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri ve Aileye ait Tanımlayıcı Veriler

Vaka grubundaki çocukların annelerinin güncel yaş ortalaması 32.59 ± 4.56 yıl, babalarının ortancası 35 (31-53) yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin güncel yaş ortalamaları ise 36.42 ± 4.67 yıl, babalarının ortancası 40 (30-57) yıl olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda hem anne hem baba yaşı vaka grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla *p*= .002; *p*= .010). Ebeveynlerin doğumdaki yaş ortalamaları da vaka grubunda anlamlı olarak düşük çıkmıştır (anne için *p*= .002; baba için *p*= .008) (Tablo 6).

Tablo 6. Ebeveynlerin Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Vaka ort ± ss / ortc. (min-max)	Kontrol ort ± ss / ortc. (min-max)	
Güncel Ebeveyn Yaşı			
Anne	32.59 ± 4.56	36.42 ± 4.67	^a <i>t</i> = 3.216 <i>p</i> = .002
Baba	35 (31-53)	40 (30-57)	^b <i>Z</i> = -2.588 <i>p</i> = .010
Doğumdaki Ebeveyn Yaşı			
Anne	27.21 ± 4.64	31.02 ± 4.57	^a <i>t</i> = 3.203 <i>p</i> = .002
Baba	30.67 (23.67-44.75)	34.25 (26.50-51.75)	^b <i>Z</i> = -2.634 <i>p</i> = .008

^aBağımsız Örneklerde *t* Testi

^bMann-Whitney U testi

Gruplar ebeveynlerinin eğitim düzeyi ve mesleki durumları açısından karşılaştırıldığında; vaka grubundaki çocukların annelerinin eğitim seviyesinin en sık

ortaokul düzeyinde (%34.5) olduğu, kontrol grubundaki annelerin ise en sık lise düzeyinde (%35.5) olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubundaki babaların eğitim seviyesinin en sık lise (%31.0), kontrol grubundaki babaların ise en sık lisans düzeyinde (%54.8) olduğu belirlenmiştir. Eğitim seviyesi açısından kontrol grubunda vaka grubuna göre hem anne hem babaların eğitim seviyesinin vaka grubundaki ebeveynlere göre yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p = .034$; $p = .010$). Vaka ve kontrol grupları ebeveynlerin çalışma durumları yönünden karşılaştırıldığında; vaka grubundaki annelerin bir işte çalışmama oranlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı tespit edilmiştir ($p = .128$). Babaların bir işte çalışma durumu açısından da gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p = .113$) (Tablo 7).

Tablo 7. Ebeveynlerin Eğitim Düzeyleri ve Mesleki Durumlarının Karşılaştırılması

		Vaka n (%)	Kontrol n (%)	
Anne Eğitim	İlkokul	6 (20.7)	4 (12.9)	$\chi^2 = 10.145$ $p = .034$
	Ortaokul	10 (34.5)	2 (6.5)	
	Lise	7 (24.1)	11 (35.5)	
	Ön lisans	1 (3.4)	5 (16.1)	
	Lisans	5 (17.2)	9 (29.0)	
Baba Eğitim	İlkokul	7 (24.1)	2 (6.5)	$\chi^2 = 12.120$ $p = .010$
	Ortaokul	7 (24.1)	2 (6.5)	
	Lise	9 (31.0)	9 (29.0)	
	Ön lisans	1 (3.4)	1 (3.2)	
	Lisans	5 (17.2)	17 (54.8)	
Anne İş	Çalışıyor	6 (20.7)	12 (38.7)	$\chi^2 = 2.317$ $p = .128$
	Çalışmıyor	23 (79.3)	19 (61.3)	
Baba İş	Çalışıyor	29 (100.0)	27 (87.1)	$p = .113$
	Çalışmıyor	0 (0.0)	4 (12.9)	

^aFisher Freeman Halton Testi

^bPearson Ki-Kare Testi

^cFisher'in Kesin Testi

Ebeveynlerin birliktelik durumları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 1.000$). Ebeveynler arasında akrabalık görülme sıklığının vaka grubunda %17.2, kontrol grubunda %6.5 oranında olduğu saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p = .247$). Vaka

grubunun %37.9’unda aylık toplam gelirin asgari ücret ve altında olduğu, aylık toplam gelirin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p= .006$). Vaka grubunda geniş aile tipinin görülme sıklığının (%17.2) kontrol grubuna (%3.2) göre daha fazla olduğu görülmüş, ancak anlamlı fark görülmemiştir ($p= .098$). Aile içinde sigara veya alkol kullanım alışkanlığının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir ($p= .611$) (Tablo 8).

Tablo 8. Aileye ait Özelliklerin Karşılaştırılması

		Vaka n (%)	Kontrol n (%)	
Ayrılık	Var	0 (0.0)	1 (3.2)	$^a p= 1.000$
	Yok	29 (100.0)	30 (96.8)	
Akrabalık	Var	5 (17.2)	2 (6.5)	$^a p= .247$
	Yok	24 (82.8)	29 (93.5)	
Aylık Toplam Gelir	3000 ve altı	11 (37.9)	2 (6.5)	$^b \chi^2= 11.999 p= .006$
	3000-5000	11 (37.9)	11 (35.5)	
	5000-10.000	4 (13.8)	14 (45.2)	
	10.000 ve üstü	3 (10.3)	4 (12.9)	
Aile Tipi	Çekirdek	24 (82.8)	30 (96.8)	$^a p= .098$
	Geniş	5 (17.2)	1 (3.2)	
Sigara-Alkol Kullanımı	Var	14 (48.3)	17 (54.8)	$^c \chi^2= .258 p= .611$
	Yok	15 (51.7)	14 (45.2)	

^aFisher’in Kesin Testi

^bFisher Freeman Halton Testi

^cPearson Ki-Kare Testi

Vaka grubunda kardeş sayısı ortanca ve min-max değerleri 1 (0-5) iken, kontrol grubunda 1 (0-3) tespit edilmiştir. Vaka grubundaki çocukların %38.7’sinin ailelerinin ilk çocuğu olduğu görülmüştür. Kardeş sayısı ve doğum sırası açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p= .741$; $p= .422$) (Tablo 9).

Tablo 9. Kardeş Sayısı ve Doğum Sırasının Karşılaştırılması

	Vaka ortc. (min-max)	Kontrol ortc. (min-max)	
Kardeş Sayısı	1 (0-5)	1 (0-3)	$Z= -.331 p= .741$
Doğum Sırası	2 (1-6)	2 (1-4)	$Z= -.802 p= .422$

Mann-Whitney U Testi

4.5. Vaka ve Kontrol Gruplarında Ailedeki Ruhsal ve Tıbbi Hastalık Varlığına ilişkin Veriler

Gruplar ebeveyn ve kardeşlerinde psikiyatrik ve tıbbi hastalık bulunma durumlarına göre karşılaştırıldıklarında, vaka grubundaki çocukların annelerinin %37.9’unda, babalarının %17.2’sinde, kardeşlerinin %11.5’inde; kontrol grubu çocukların ise annelerinin %38.7’sinde, babalarının %22.6’sında, kardeşlerinin %19.2’sinde psikiyatrik hastalık tanısı bulunup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (anne için $p = .951$; baba için $p = .605$; kardeş için $p = .703$). Fiziksel hastalık açısından da gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (anne için $p = .951$; baba için $p = 1.000$; kardeş için $p = 1.000$) (Tablo 10).

Tablo 10. Ruhsal ve Tıbbi Hastalık Oranlarının Karşılaştırılması

			Vaka n (%)	Kontrol n (%)	
Ruhsal	Anne	Var	11 (37.9)	12 (38.7)	$\chi^2 = .004$ $p = .951$
		Yok	18 (62.1)	19 (61.3)	
	Baba	Var	5 (17.2)	7 (22.6)	$\chi^2 = .267$ $p = .605$
		Yok	24 (82.8)	24 (77.4)	
	Kardeş	Var	3 (11.5)	5 (19.2)	$p = .703$
		Yok	23 (88.5)	21 (80.8)	
Tıbbi	Anne	Var	11 (37.9)	12 (38.7)	$\chi^2 = .004$ $p = .951$
		Yok	18 (62.1)	19 (61.3)	
	Baba	Var	5 (17.2)	5 (16.1)	$p = 1.000$
		Yok	24 (82.8)	26 (83.9)	
	Kardeş	Var	1 (3.8)	2 (7.7)	$p = 1.000$
		Yok	25 (96.2)	24 (92.3)	

^aPearson Ki-Kare Testi

^bFisher’in Kesin Testi

4.6. Vaka ve Kontrol Grubuna ait Tanımlayıcı Bilgilere ilişkin Veriler

Vaka grubunda çocukların otizm tanı alma yaş ortalaması 41.10 ± 14.09 ay olarak tespit edilmiştir. Hastalık şiddeti Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirildiğinde toplam puan ortalaması 39.07 ± 6.99 olup, %44.8’inin hafif-orta, %55.2’sinin ise ağır düzeyde otizme sahip vakalar olduğu görülmüştür.

Vakalardan 5 tanesinin (%17.2) henüz özel eğitime başlamadığı, %72.4'ünün şimdi veya geçmişte kreşe gittiği, kontrol grubunda ise %64.5'ünün kreş öyküsü olduğu saptanmıştır.

Yarı yapılandırılmış ÇDŞG-ŞY-T görüşmesi ve DSM-5 kriterlerine göre yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde vaka grubunun %79.3'ünde ek bir psikiyatrik tanının olduğu; eş tanısı olanların %73,9'unda DEHB, %39.1'inde bir dışa atım bozukluğu, %30.4'ünde bir anksiyete bozukluğu, %8.7'sinde ise KOKGB'nin olduğu tespit edilmiştir. Hali hazırda herhangi bir psikotrop kullanım oranı %37.9 olarak belirlenmiş, bunlar arasında ilk sırada antipsikotikler (%45.5) ikinci sırada stimülan ajanlar (%36.4) yer almıştır. Çoklu ilaç kullanımı sadece bir vakada görülmüştür. Ayrıca, vaka grubundaki çocukların tamamlayıcı tedavi yöntemini kullanım oranının %20.7 olduğu, tamamlayıcı tedavi türleri arasında en çok vitamin-mineral, balık yağı ve pre-probiyotik tercih edildiği, bunun yanında korteksin iğne, ozon tedavisi, şelatör tedavi, müzik ve diyet uygulamalarının olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise iki kişide enürezis nokturna ve bir kişide tamamlayıcı tedavi kullanımının olduğu saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Vaka ve Kontrol Grubuna ait Tanımlayıcı Bilgilerin Karşılaştırılması

		Vaka ort ± ss / n (%)	Kontrol ort ± ss / n (%)
Otizm Tanı Yaşı (ay)		41.10 ± 14.09	-
ÇODÖ Toplam Puan		39.07 ± 6.99 [29.50-58.00]	15.5 ± 0.98 [15.00-18.00]
Otizm Şiddeti	Yok	-	31 (100.0)
	Hafif/Orta	13 (44.8)	-
	Ağır	16 (55.2)	-
Özel Eğitim	Var	24 (82.8)	-
	Yok	5 (17.2)	31 (100.0)
Kreş Öyküsü	Var	21 (72.4)	20 (64.5)
	Yok	8 (27.6)	11 (35.5)
Eş Tanı	Var	23 (79.3)	2 (6.5)
	Yok	6 (20.7)	29 (93.5)
Eş Tanı Tipi			
DEHB		17 (73.9)	-
KOKGB		2 (8.7)	-
Anksiyete Boz.		7 (30.4)	-
Dışa Atım Boz.		9 (39.1)	2 (100.0)

Psikotrop Kull.	Var	11 (37.9)	-
	Yok	18 (62.1)	31 (100.0)
Psikotrop Türü			
A. antipsikotik		5 (45.5)	-
Stimülan		4 (36.4)	-
Non-Stimülan		2 (18.2)	-
Anksiyolitik		1 (9.1)	-
Tamamlayıcı Tx.	Var	6 (20.7)	1 (3.2)
	Yok	23 (79.3)	30 (96.8)
Tamamlayıcı Tx. Türü			
Vit.-min.		3 (50.0)	-
Balık yağı		3 (50.0)	1 (100.0)
Pre-probiyotik		3 (50.0)	-
Korteksin		2 (33.3)	-
Ozon		1 (16.6)	-
Şelatör		1 (16.6)	-
Müzik		1 (16.6)	-
Diyet		1 (16.6)	-

4.7. Vaka ve Kontrol Gruplarında Hastalık ve Davranış Şiddeti Belirleyici Ölçek Puanlarına ilişkin Veriler

Gruplar otizm ve sorun davranış şiddet puanları açısından değerlendirildiğinde; ÇODÖ toplam puanı, SDKL toplam ve tüm alt ölçek puanları, vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (ÇODÖ toplam ve SDKL (toplam, irritabilite, sosyal içe çekilme, tekrarlayıcı davranışlar, hiperaktivite) için $p < .001$; SDKL uygunsuz konuşma için $p = .003$) (Tablo 12). Her iki ölçek arasındaki ilişki incelendiğinde; ÇODÖ ve SDKL toplam ölçek puanları istatistiksel olarak yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon göstermiştir ($r = .812$ $p < .001$) (Tablo 13).

Tablo 12. Gruplar Arasında ÇODÖ ve SDKL Puanlarının Karşılaştırılması

	Vaka ortc. (min- max)	Kontrol ortc. (min- max)	
ÇODÖ Toplam	39 (29.50-58)	15.5 (15-18)	Z= -6.683 p< .001
SDKL Toplam	51 (7-130)	9 (0-30)	Z= -6.187 p< .001
SDKL İrritabilite	9 (0-39)	3 (0-12)	Z= -3.868 p< .001
SDKL Sosyal İçe Çekilme	14 (2-34)	0 (0-9)	Z= -6.451 p< .001
SDKL Tekrarlayıcı Davranışlar	5 (0-21)	0 (0-3)	Z= -6.106 p< .001
SDKL Hiperaktivite	17 (1-43)	3 (0-15)	Z= -5.077 p< .001
SDKL Uygunsuz Konuşma	1 (0-11)	0 (0-3)	Z= -2.943 p= .003

*Mann-Whitney U Testi***Tablo 13. ÇODÖ ve SDKL Toplam Puanları Arasındaki İlişki**

	SDKL Toplam
ÇODÖ Toplam	r= .812 p< .001

Spearman's Korelasyon Testi

4.8. Vaka ve Kontrol Gruplarında 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği Puanlarına ilişkin Veriler

Vaka ve kontrol grupları 6-maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçek puanları açısından karşılaştırıldığında; kabızlık, dışkı kokusu, şişkinlik ve GŞÖ toplam puanları vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark göstermiş olup vaka grubunda yüksektir (sırasıyla $p= .042$; $p= .016$; $p= .004$; $p= .001$). İshal, ortalama dışkı yoğunluğu, karın ağrısı puanlamaları vaka grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla $p= .140$; $p= .962$; $p= .108$) (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplar Arasında 6-GŞÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Vaka ortc. (min-max)	Kontrol ortc. (min-max)	
Kabızlık	0 (0-2)	0 (0-2)	Z= -2.038 p= .042
İshal	0 (0-1)	0 (0-0)	Z= -1.475 p= .140
Dışkı Yoğunluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	Z= -.048 p= .962
Dışkı Kokusu	0 (0-2)	0 (0-1)	Z= -2.418 p= .016
Şişkinlik	0 (0-1)	0 (0-0)	Z= -2.886 p= .004
Karın Ağrısı	0 (0-1)	0 (0-1)	Z= -1.608 p= .108
Toplam	1 (0-5)	0 (0-3)	Z= -3.286 p= .001

Mann-Whitney U testi

Vaka grubunda otizm derecelendirme toplam puanı ile 6-GŞÖ toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; anlamlı bir sonuca rastlanmamıştır (Tablo 15). Farklı şiddetteki OSB tanılı çocuklar 6-GŞÖ toplam ve alt ölçek puanları açısından karşılaştırıldığında da; toplam ve alt ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 16).

Tablo 15. Vaka Grubunda ÇODÖ Toplam Puanı ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki

GŞÖ Puan	ÇODÖ Toplam
Kabızlık	r= .097 p= .615
İshal	r= .114 p= .555
Dışkı Yoğunluğu	r= .136 p= .482
Dışkı Kokusu	r= .306 p= .106
Şişkinlik	r= -.019 p= .921
Karın Ağrısı	r= .209 p= .276
Toplam	r= .334 p= .077

Spearman's Korelasyon Testi

Tablo 16. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre 6-GŞÖ Puanlarının Karşılaştırılması

GŞÖ Puan	Hafif-Orta ortc. (min-max)	Ağır ortc. (min-max)	
Kabızlık	0 (0-2)	0 (0-2)	Z= -.108 p= .914
İshal	0 (0-0)	0 (0-1)	Z= -1.298 p= .194
Dışkı Yoğunluğu	0 (0-0)	0 (0-1)	Z= -.901 p= .367
Dışkı Kokusu	0 (0-1)	0 (0-2)	Z= -1.261 p= .207
Şişkinlik	0 (0-1)	0 (0-1)	Z= -.118 p= .906
Karın Ağrısı	0 (0-1)	0 (0-1)	Z= -.625 p=.532
Toplam	0 (0-5)	1 (0-4)	Z= -1.533 p=.125

Mann-Whitney U testi

Vaka grubunda SDKL ve GŞÖ ölçeklerinin toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; GŞÖ toplam ve dışkı kokusu alt ölçek puanları ile SDKL sosyal içe çekilme puanları arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r = .414$ $p = .026$; $r = .373$ $p = .046$) (Tablo 17).

Tablo 17. Vaka Grubunda SDKL Puanları ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki

GŞÖ Puan	SDKL Toplam		SDKL İritabilite		SDKL Sosyal İçe Çekilme		SDKL Tekrarlayıcı Hareket		SDKL Hiperaktivite		SDKL Uygunsuz konuşma	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Kabızlık	.185	.338	.168	.384	.260	.173	.135	.487	.065	.736	.081	.676
İshal	.016	.933	-.041	.834	-.187	.330	.253	.185	.057	.769	-.116	.548
Dışkı Yoğun.	.034	.861	.023	.907	.113	.559	-.295	.121	.158	.412	.081	.677
Dışkı Kokusu	.104	.590	.066	.734	.373	.046	.178	.356	.015	.937	.238	.215
Şişkinlik	.0001	.000	-.005	.980	.164	.395	-.024	.901	-.048	.804	.094	.629
Karın Ağrısı	.142	.461	.061	.758	.240	.211	.041	.833	-.005	.979	-.109	.573
Toplam	.264	.167	.189	.325	.414	.026	.148	.444	.159	.411	.076	.694

Spearman's Korelasyon Testi

4.9. Hipotez Testlerine ilişkin Veriler

4.9.1. Vaka ve Kontrol Gruplarında Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümlerine ilişkin Veriler

KHD verileri vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında; sempatik sistem baskınlığını yansıtan LF/HF oranları vaka grubunda yüksek bulunmuş, ancak kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p = .610$). Parasempatik sistemi yansıtan HF, RMSSD ve pNN50 değerleri ise kontrol grubunda vaka grubuna göre yüksek saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = .589$; $p = .579$; $p = .482$). Ayrıca; LF, VLF bantları ve SDNN değerleri de her iki grup arasında anlamlı fark sergilememiştir (sırasıyla $p = .842$; $p = .830$; $p = .641$) (Tablo 18). Bu durum, kız cinsiyet ve eş tanı varlığı tek tek dışlandığında da değişiklik göstermemiştir.

Tablo 18. Gruplar Arasında KHD Değerlerinin Karşılaştırılması

	Vaka ortc. (min-max)	Kontrol ortc. (min-max)	
HF (ms ²)	236.13 (23.96-1928.30)	329.31 (36.29-1756.30)	Z= -.540 p= .589
LF (ms ²)	707.95 (124.68-2268.90)	604.72 (220.63-2997.50)	Z= -.200 p= .842
VLF (ms ²)	57.02 (9.11-430.47)	63.32 (9.82-403.93)	Z= -.214 p= .830
LF/HF	3.42 (0.55-9.01)	2.36 (0.64-10.70)	Z= -.510 p= .610
RMSSD (ms)	24.94 (8.04-77.70)	28.25 (11.23-70.74)	Z= -.555 p= .579
SDNN (ms)	30.42 (14.13-61.84)	28.88 (17.62-68.47)	Z= -.466 p= .641
pNN50 (%)	5.39 (0.00-49.09)	5.98 (0.00-45.16)	Z= -.703 p= .482

HF: High Frequency, LF: Low Frequency, VLF: Very Low Frequency, RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences, SDNN: Standard Deviation of NN intervals, pNN50: Percentage of adjacent NN intervals
Mann-Whitney U testi

4.9.2. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasında İlişkiye dair Veriler

Vaka grubunda KHD parametrelerinin ÇODÖ toplam puanlarıyla ilişkisi incelendiğinde; parasempatik baskınlığı yansıtan HF bandı değerinin ÇODÖ toplam puanıyla sınırda anlamlı zayıf düzeyde negatif korelasyon gösterdiği ($r = -.379$ $p =$

.043); sempatik baskınlığı yansıtan LF/HF oranının ise ÇODÖ toplam puanlarıyla orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon sergilediği tespit edilmiştir ($r = .502$ $p = .006$). LF, VLF, RMSSD, SDNN, pNN50 değerleri ile ÇODÖ toplam puanları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p = .946$; $p = .685$; $p = .099$; $p = .794$; $p = .059$) (Tablo 19). LF/HF ile olan bu ilişki eş tanı varlığı kontrol edildiğinde de devam etmiştir ($r = .460$ $p = .014$).

Tablo 19. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile ÇODÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki

KHD	ÇODÖ Toplam
HF (ms ²)	^a $r = -.379$ $p = .043$
LF (ms ²)	^a $r = -.013$ $p = .946$
VLF (ms)	^a $r = .079$ $p = .685$
LF/HF	^a $r = .502$ $p = .006$
RMSSD (ms)	^a $r = -.312$ $p = .099$
SDNN (ms)	^b $r = -.051$ $p = .794$
pNN50 (%)	^a $r = -.355$ $p = .059$

HF: High Frequency, LF: Low Frequency, VLF: Very Low Frequency, RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences, SDNN: Standard Deviation of NN intervals, pNN50: Percentage of adjacent NN intervals

^aSpearman's Korelasyon Testi

^bPearson Korelasyon Testi

Vaka grubu otizm şiddeti yönünden 'hafif-orta' ve 'ağır' düzeyde olmak üzere KHD değerleri açısından kıyaslandığında ise; parasempatik baskınlığı yansıtan HF, RMSSD ve pNN50 değerleri 'hafif-orta' vakalarda 'ağır' vakalara göre anlamlı olarak yüksek saptanırken (sırasıyla $p = .018$; $p = .039$; $p = .028$); LF/HF oranı ağır şiddetteki vakalarda hafif vakalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = .014$) (Tablo 20).

Tablo 20. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre KHD Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hafif-Orta ortc. (min-max)	Ağır ortc. (min-max)	
HF (ms²)	434.17 (82.29-1928.30)	112.24 (23.96-1919.0)	Z= -2.368 p=.018
LF (ms²)	770.82 (260.15-2268.90)	562.82 (124.68-1864.80)	Z= -.921 p= .357
VLF (ms²)	35.93 (11.03-218.23)	62.54 (9.11-430.47)	Z= .000 p= 1.000
LF/HF	1.45 (0.89-6.12)	4.62 (0.55-9.01)	Z= -2.456 p= .014
RMSSD (ms)	34.24 (12.28-71.85)	17.02 (8.04-77.71)	Z= -2.061 p= .039
SDNN (ms)	38.01(17.66-61.84)	24.47 (14.13-61.20)	Z= -1.491 p= .136
pNN50 (%)	11.29 (0.38-41.59)	1.04 (0.00-49.10)	Z= -2.193 p= .028

Mann-Whitney U testi

Vaka grubunda KHD değerleri ile SDKL toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; SDKL uygunsuz konuşma alt ölçek puanları ile parasempatik baskınlığı yansıtan HF, RMSSD ve pNN50 değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptanırken (sırasıyla $r= .494$ $p= .006$; $r= .444$ $p= .016$; $r= .386$ $p= .039$); sempatik baskınlığı yansıtan LF/HF oranı ile orta düzeyde negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir ($r= -.576$ $p= .001$). LF/HF oranının SDKL sosyal içe çekilme puanları ile pozitif yönlü sınırdaki korelasyon ($r= .365$ $p= .052$); SDNN değerinin SDKL hiperaktivite alt ölçek puanı ile pozitif yönlü sınırdaki korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($r= .368$ $p= .049$) (Tablo 21). LF/HF, RMSSD ve pNN50 ile SDKL uygunsuz konuşma alt ölçek puanları arasındaki ilişki eş tanı varlığı (sırasıyla $r= -.505$ $p= .006$; $r= .389$ $p= .041$; $r= .380$ $p= .046$) kontrol edildiğinde de devam etmiştir. Ek olarak, eş tanı varlığı kontrol edildiğinde LF/HF oranı SDKL sosyal içe çekilme puanlarıyla pozitif yönlü ilişki göstermektedir ($r= .458$ $p= .014$).

Tablo 21. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile SDKL Puanları Arasındaki İlişki

KHD	SDKL Toplam		SDKL İrritabilite		SDKL Sosyal İçe Çekilme		SDKL Tekrarlayıcı Hareket		SDKL Hiperaktivite		SDKL Uygunsuz konuşma	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HF (ms²)	.141	.466	.220	.251	-.250	.192	.117	.545	.206	.283	.494	.006
LF (ms²)	.193	.315	.237	.216	-.005	.979	.007	.972	.307	.105	.156	.419
VLF (ms²)	.316	.095	.299	.115	.191	.322	.156	.419	.342	.069	.156	.420
LF/HF	-.054	.779	-.166	.391	.365	.052	-.163	.398	-.077	.691	-.576	.001
RMSSD (ms)	.136	.483	.244	.202	-.270	.157	.128	.508	.240	.211	.444	.016
SDNN (ms)	.191	.320	.260	.173	-.031	.874 ^a	.063	.747	.368	.049^a	.325	.085
pNN50 (%)	.132	.496	.206	.283	-.184	.340	.091	.640	.185	.336	.386	.039

HF: High Frequency, LF: Low Frequency, VLF: Very Low Frequency, RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences, SDNN: Standard Deviation of NN intervals, pNN50: Percentage of adjacent NN intervals

Spearman's Korelasyon Testi

^aPearson Korelasyon Testi

Vaka grubunda KHD değerleri ile GŞÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki

	GŞÖ Toplam		GŞÖ Kabızlık		GŞÖ İshal		GŞÖ Dışkı Yoğunluğu		GŞÖ Dışkı Kokusu		GŞÖ Şişkinlik		GŞÖ Karın Ağrısı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HF (ms²)	-	.398	-	.728	.049	.802	-.068	.727	-	.610	-	.248	-	.342
	.163		.067						.099		.222		.183	
LF (ms²)	.035	.856	.072	.711	-	.737	.203	.290	.059	.761	-	.116	-	.958
					.065						.299		.010	
VLF (ms²)	.261	.171	.221	.250	.016	.933	.271	.155	.134	.489	-	.584	.132	.494
											.106			
LF/HF	.232	.226	.189	.325	-	.399	.271	.155	.146	.449	.010	.960	.326	.085
					.163									
RMSSD (ms)	-	.480	-	.600	.049	.802	.045	.816	-	.796	-	.248	-	.399
	.136		.102						.050		.222		.163	
SDNN (ms)	-	.981	-	.995	.033	.867	.181	.348	.024	.903	-	.208	-	.714
	.005		.001								.241		.071	
pNN50 (%)	-	.656	-	.887	.016	.933	.045	.816	-	.769	-	.293	-	.675
	.086		.028						.057		.202		.081	

HF: High Frequency, LF: Low Frequency, VLF: Very Low Frequency, RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences, SDNN: Standard Deviation of NN intervals, pNN50: Percentage of adjacent NN intervals
Spearman's Korelasyon Testi

4.9.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında Oksitosin Ölçümüne ilişkin Veriler

Oksitosin seviyeleri, vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < .001$) (Tablo 23). Bu fark; kız vakalar dışlandığında devam etmiş ($p < .001$), eş tanımlı vakalar ($p = .125$) dışlandığında devam etmemiştir.

Tablo 23. Gruplar Arasında OXT Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Vaka ortc. (min-max)	Kontrol ortc. (min-max)	
OXT (pg/ml)	317 (129-466)	413 (291-565)	$Z = -3.928 p < .001$

Mann-Whitney U testi

4.9.4. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasında İlişkiye dair Veriler

Vaka grubunda OXT seviyeleri ile ÇODÖ toplam puanı ile zayıf düzeyde pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r = .383 p = .040$) (Tablo 24). Bu ilişki eş tanı varlığı ($r = .416 p = .028$) kontrol edildiğinde devam etmiştir. Ancak otizmlili bireyler ‘hafif-orta’ ve ‘ağır’ şiddette olmak üzere ikiye ayrıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p = .354$) (Tablo 25).

Tablo 24. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile ÇODÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki

	ÇODÖ Toplam
OXT (pg/ml)	$r = .383 p = .040$

Pearson Korelasyon Testi

Tablo 25. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre OXT Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Hafif-Orta ort ± ss	Ağır ort ± ss	
OXT (pg/ml)	300.46 ± 78.14	330.56 ± 90.89	$t = -.943 p = .354$

Bağımsız Örneklerde t Testi

Vaka grubunda OXT seviyeleri ile SDKL toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; OXT’nin SDKL sosyal içe çekilme puanları ile zayıf

düzeyde pozitif yönlü ilişkili olduğu görülmüştür ($r = .477$ $p = .009$) (Tablo 26). Bu ilişki eş tanı varlığı kontrol edildiğinde devam etmiştir ($r = .579$ $p = .001$).

Tablo 26. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile SDKL Puanları Arasındaki İlişki

	SDKL Toplam		SDKL İrritabilite		SDKL Sosyal İçe Çekilme		SDKL Tekrarlayıcı Hareket		SDKL Hiperaktivite		SDKL Uygunsuz konuşma	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
OXT (pg/ml)	.153	.427	.092	.634	.477	.009^a	.132	.493	.169	.382 ^a	-.175	.363

Spearman's Korelasyon Testi

^a*Pearson Korelasyon Testi*

Vaka grubunda OXT seviyeleri ile gastrointestinal belirtiler arasındaki ilişki incelendiğinde şişkinlik alt ölçek puanıyla zayıf düzeyde pozitif yönlü ilişki görülmüştür ($r = .438$ $p = .017$) (Tablo 27). Bu ilişki eş tanı varlığı kontrol edildikten sonra da devam etmiştir ($r = .408$ $p = .031$).

Tablo 27. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki

	GŞÖ Toplam		GŞÖ Kabızlık		GŞÖ İshal		GŞÖ Dışkı Yoğunluğu		GŞÖ Dışkı Kokusu		GŞÖ Şişkinlik		GŞÖ Karın Ağrısı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
OXT (pg/ml)	.319	.091	.245	.200	.277	.146	.000	1.000	.320	.091	.438	.017	-.005	.979

Spearman's Korelasyon Testi

4.9.5. Vaka ve Kontrol Gruplarında Kolesistokinin Ölçümüne ilişkin Veriler

Kolesistokinin seviyeleri, vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < .001$) (Tablo 28). Bu fark; kız cinsiyet ($p < .001$) dışlandığında devam ederken, eş tanı varlığı ($p = .066$) dışlandığında devam etmemiştir.

Tablo 28. Gruplar Arasında CCK Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Vaka ortc. (min-max)	Kontrol ortc. (min-max)	
CCK (pg/ml)	337 (154-587)	222 (111-325)	$Z = -4.223$ $p < .001$

Mann-Whitney U testi

4.9.6. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasında İlişkiye dair Veriler

Vaka grubunda CCK seviyeleri ile ÇODÖ toplam puanı ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p = .200$) (Tablo 29). Ayrıca otizmlili bireyler ‘hafif-orta’ ve ‘ağır’ şiddette olmak üzere ikiye ayrıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p = .582$) (Tablo 30).

Tablo 29. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile ÇODÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki

CCK (pg/ml)	ÇODÖ Toplam $r = .245$ $p = .200$
<i>Pearson Korelasyon Testi</i>	

Tablo 30. Vaka Grubunda Otizm Şiddetine göre CCK Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Hafif-Orta ort $\pm$ ss	Ağır ort $\pm$ ss	
CCK (pg/ml)	326.46 $\pm$ 101.17	352.63 $\pm$ 142.39	$t = -.557$ $p = .582$
<i>Bağımsız Örneklerde t Testi</i>			

Vaka grubunda CCK seviyeleri ile SDKL toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; SDKL sosyal içe çekilme puanları ile zayıf düzeyde pozitif yönlü ilişki olduğu görülmüştür ($r = .417$ $p = .024$) (Tablo 31). Eş tanı varlığı kontrol edildiğinde devam etmiştir ($r = .409$ $p = .031$).

Tablo 31. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile SDKL Puanları Arasındaki İlişki

	SDKL Toplam İritabilite		SDKL Sosyal İçe Çekilme		SDKL Tekrarlayıcı Hareket		SDKL Hiperaktivite		SDKL Uygunuz konuşma			
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p		
CCK (pg/ml)	.169	.382	.065	.736	.417	.024^a	.038	.847	.218	.256 ^a	.067	.730

Spearman's Korelasyon Testi

^a*Pearson Korelasyon Testi*

Vaka grubunda CCK seviyeleri ile gastrointestinal belirtiler arasındaki ilişki incelendiğinde ishal alt ölçek puanıyla zayıf düzeyde negatif yönlü ilişki görülmüştür

($r = -.390$ $p = .036$) (Tablo 32). Bu ilişki, eş tanı kontrol edildikten sonra sınırda anlamlılık göstermiştir ($r = .372$ $p = .051$).

Tablo 32. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile 6-GŞÖ Puanları Arasındaki İlişki

	GŞÖ Toplam		GŞÖ Kabızlık		GŞÖ İshal		GŞÖ Dışkı Yoğunluğu		GŞÖ Dışkı Kokusu		GŞÖ Şişkinlik		GŞÖ Karın Ağrısı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CCK (pg/ml)	.110	.569	.152	.433	.390	.036	.181	.348	.273	.153	.087	.655	.183	.342

Spearman's Korelasyon Testi

4.10. Ek Bulgular

4.10.1. Vaka Grubunda Kalp Hızı Değişkenliği, Oksitosin ve Kolesistokinin Ölçümleri Arasındaki İlişkiye dair Veriler

Vaka grubunda KHD değerleri ile OXT ve CCK seviyeleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ancak, sempatik baskınlığı yansıtan LF değeri ile CCK seviyeleri arasında eş tanı varlığı kontrol edildikten sonra pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r = .404$ $p = .033$). OXT ve CCK serum seviyeleri arasında da bir ilişkiye rastlanmamıştır.

4.10.2. Kalp Hızı Değişkenliği, Oksitosin ve Kolesistokinin Ölçümlerinin Psikotrop Kullanan OSB, Kullanmayan OSB ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

KHD verilerinde üç grup arasında fark saptanmamıştır. OXT ve CCK seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu farkın Bonferroni düzeltmeli Dunn testi kullanılarak yapılan post hoc analizler neticesinde; psikotrop kullanan OSB grubu ile kontroller arasında (OXT için $p = .003$; CCK için $p = .000$) ve psikotrop kullanmayan OSB grubu ile kontroller (OXT için $p = .005$; CCK için $p = .012$) arasında gözlemlendiği saptanmıştır (Tablo 33).

Tablo 33. Ölçümlerin Psikotrop Kullanan OSB (OSB+), Kullanmayan OSB (OSB-) ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

	Psikotrop Kullanımı			
	OSB+	OSB-	Kontrol	
	ortc. (min-max)	ortc. (min-max)	ortc. (min-max)	
OXT	306 (129-466)	340 (198-431)	413 (291-565)	$p = < .001$
CCK	371 (224-587)	285 (154-548)	222 (111-325)	$p = < .001$
HF	287.04 (60.97-722.70)	185.48(23.96-1928.30)	329.31 (36.29-1756.30)	$p = .783$
LF	707.95 (315.07-1864.80)	653.39 (124.68-2268.90)	604.72 (220.63-2997.50)	$p = .360$
VLF	112.81 (11.03-430.47)	43.70 (9.11-218.23)	63.32 (9.82-403.93)	$p = .473$
LF/HF	3.42 (0.98-8.79)	3.36 (0.55-9.01)	2.36 (0.64-10.70)	$p = .723$
RMSSD	24.94 (13.84-56.06)	25.79 (8.04-77.71)	28.25 (11.23-70.74)	$p = .788$
SDNN	30.42 (22.09-61.20)	33.59 (14.13-61.84)	28.88 (17.62-68.47)	$p = .570$
pNN50	5.39 (0.55-21.54)	4.76 (0.00-49.09)	5.98 (0.00-45.16)	$p = .713$

Kruskal-Wallis H Testi

Post Hoc analizler Dunn-Bonferroni metodu ile yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Son dönem kanıtlar, otonom sinir sisteminin periferik ve santral yapılarına ait hasarların emosyonel regülasyon, uygunsuz sosyal davranış gibi çok çeşitli işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda otizm spektrum bozukluğu semptomatolojisinin de OSS düzenlenmesinde rol oynayan yapı ve ağları da dahil eden atipikliklerle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız, otonom disregülasyonun OSB ile olası ilişkilerini incelemiştir. Çalışma neticesinde elde edilen sonuçlar, ilgili literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Pubertenin KHD değerleri üzerindeki fizyolojik etkilerini dışlamak için 3-8 yaş aralığı seçilmiştir(272). Literatür, çalışmada incelediğimiz elektrofizyolojik ölçüm olan kalp hızı değişkenliği ve biyokimyasal ölçümler olan OXT ve CCK'nin yaş ve cinsiyet değişkenlerinden etkilenebileceğini ortaya koyduğu için(272,273) vaka ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılmıştır. Çalışmamıza vaka grubunda araştırma kriterlerine göre sadece bir kız çocuk dahil edilebilmiştir. Erkek cinsiyetin kız cinsiyete oranının 28/1 olduğu ve literatürdeki 4.3 oranından oldukça farklı(2) olduğu görülmektedir. Bu durumun başlıca sebebi arasında araştırmanın dışlanma kriterlerinde epilepsi, serebral palsi gibi nörolojik ve fiziksel hastalıkların bulunması olduğu düşünülmektedir. İlgili literatür, otizmlili kız çocuklarında otizmlili erkek çocuklarına göre daha yüksek oranda epilepsi görüldüğünü ortaya koymaktadır(274). Ek olarak bazı çalışmalar; endokrin, metabolik, nütrisyonel ve immünite problemleri gibi eş tıbbi durumların da kız çocuklarında daha sık görüldüğünü bildirmektedir(275). Diğer yandan, kız çocuklarında otizmin klinik görünümü ve şiddetinin erkek çocuklara göre hem sosyal beceriler hem de tekrarlayıcı, kısıtlı davranışlar açısından daha hafif seviyede olduğunu göstermektedir(137). Diğer bir deyişle çalışmamızdaki kız cinsiyet oranının düşüklüğü; çalışma örnekleminin COVID-19 pandemisinin Türkiye genelinde aktif olduğu dönemde oluşturulmasından kaynaklanmış olabilir. Otistik özelliklere sahip yeni tanı alabilecek kız çocuğuna sahip aileler veya hali hazırda otizmlili kız çocuğuna sahip olup karantina dönemlerinde ev ortamında daha az problem yaşayan aileler çocuk psikiyatrisine başvuru yapmamış veya takipten çıkmış olabilirler.

Çalışmamızda gruplar arasında KHD değerleri üzerine etki edebileceği bilinen sistolik-diyastolik kan basıncı değerleri(177), fiziksel aktivite(272) ve obezite gibi temel fizyolojik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamakla birlikte vaka grubundaki çocuklarda vücut kitle indeksi ve persentil eğrilerine göre aşırı kilolu veya obez olma oranı kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek bulunmuş olup literatürle uyumludur. Bu durumun otizmlili çocuklarda stereotipik ve sağlıklı olmayan yeme alışkanlıklarına bağlı olabileceği belirtilmiştir(276). Türkiye’de 4-18 yaş arası çocuklarla yapılan bir çalışmada da otizmlili çocukların %58.5’inin aşırı kilolu veya obez olduğu rapor edilmiştir(277). Ancak bu çalışmada çocukların yeme davranışları hakkında detaylı bilgi edinilmemiştir.

Otizm etiyolojisinde çevresel faktörlere ilişkin çalışmaların çoğu perinatal, obstetrik özelliklere odaklanmıştır. Literatürde otizmle ilişkilendirilen antenatal ve perinatal durumlar arasında gebelikte kanama, gestasyonel diyabet, hipotiroidizm, enfeksiyon, gebelikte SSRI kullanımı, düşük doğum tartısı, sezaryen ile doğum, prematürite, hipoksi gibi fiziksel, immünolojik ve enflamatuvar faktörler bulunmaktadır(90,124–126). Çalışmamızda her iki grup arasında annenin gebelik sırasında herhangi bir tıbbi veya ruhsal sorun yaşaması, bebeğin doğum tartısı, doğum şekli ve zamanı açısından fark görülmemiştir. Erken postnatal öykü yönünden karşılaştırıldığında da gruplar arasında asfiksi, kuvöz ve fototerapi öyküleri fark göstermemiştir. Diğer yandan, otizm ve anne sütü ile ilişkili çalışmalar, anne sütü ile beslenmeye geç başlamanın, kolostrumu almamanın otizm için risk oluşturduğunu ve daha uzun devam eden anne sütü alımının otizm riskini azalttığını göstermektedir(278). Bunu destekler nitelikte çalışmamızda, otizmlili grupta anne sütü alma süresi kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Çocukluk çağı epilepsisi ile otizm arasındaki ilişki daha sık ve tutarlı rapor edilmişken, otizmle ateşli nöbetler arasındaki ilişki daha çelişkilidir. Yakın zamanda İsveç’te otizmlili çocuk ve ergenlerle yapılan bir ikiz çalışmasında epilepsi kontrol edildiğinde febril konvülsiyonlarla otizm arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir(279). Çalışmamızda; vaka grubunda iki kişide (%6.9) febril nöbet öyküsüne rastlanmış, kontrol grubunda ise böyle bir öykü bildirilmemiştir. Diğer yandan, otizm ve immunité-alerji ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların sayısı giderek artış göstermektedir. CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment)

alışmasının 2015 yılında rapor ettiği verilere göre, genel alerji prevalensi vaka ve kontrol grupları arasında fark göstermezken, gıda alerjisi otizm ile ilişkili bulunmuştur(280). Bu tez çalışmasında da vaka ve kontrol grupları arasında alerji öyküsü yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Örnekleme herhangi bir vaka gıda alerjisi bildirmemiştir.

Çocukların dil gelişimi üzerine yapılan çalışmalar otizmlı çocukların hem ekspresif hem reseptif dil becerilerinin akranlarına göre geri olduğunu ve reseptif dil becerilerindeki gecikmenin ekspresif dil becerilerindeki gecikmeye göre daha fazla olduğunu göstermiştir(281–283). Öte yandan, yapılan prospektif çalışmalarda, daha sonra otizm tanısı alan çocukların sağlıklı çocuklara göre 14 ve 24 aylıkken ince ve kaba motor geriliklerinin olduğu gösterilmiştir(284). Ayrıca özellikle öğrenme, iletişim ve duysal sorunlar nedeniyle otizm vakalarında tuvalet yapmaya ve eğitimine ilişkin problemler bildirilmiştir(285). Çalışmamızdaki ocuklar gelişimsel özellikleri açısından incelendiğinde ise; vaka grubundaki çocukların tek kelimelik konuşmaya başlama ayının kontrol grubuna göre anlamlı olarak geciktiği görülmüştür. Vaka grubunda yürümeye başlama ayının da kontrol grubuna göre geciktiği, ancak istatistiksel fark oluşmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda, vaka grubunun neredeyse yarısının (%44.8) tuvalet eğitimini tamamlayamadıkları tespit edilmiştir.

Otizm etiyolojisinde ebeveyn yaşı üzerine yapılan çalışmalar, hem ileri anne (> 40 yaşı) ve baba yaşının (> 50 yaşı) hem de genç anne yaşının (< 20 yaşı) otizm riskini arttırabileceğini göstermiştir(121). Çalışmamızda vaka grubundaki anne ve babaların doğumdaki yaşı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmasına rağmen anneler için yaşı ortalaması 27.21 ± 4.64 yıl, babalar için 31.48 ± 4.96 yıl saptanmış olup sözü edilen “ileri” ve “genç” yaşı aralığında değildirler.

Çalışmamızda hem anne ve babaların eğitim hem aylık toplam gelir düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ebeveynlerin alışma durumları yönünden anlamlı fark görülmemiştir. Güncel literatürde ise parental sosyoekonomik statü ve otizm riskine ilişkin veriler çelişkilidir. Erken epidemiyolojik çalışmalar otizmin yüksek sosyoekonomik düzeye sahip ailelerde daha fazla prezente olduğunu öne sürerken(286), son dönemde İsveç’te yapılan toplum tabanlı bir çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde düşük parental sosyoekonomik düzey artmış otizm riski

ile ilişkilendirilmiştir(287). Ayrıca, otizm ciddi düzeyde yıllık hane gelir kaybıyla ilişkili bulunmuştur(288).

Çalışmamıza katılan çocukların ebeveynlerinde sözel olarak beyan edilen şimdi veya geçmişte ruhsal ve fiziksel hastalık görülme sıklığı her iki grup arasında fark göstermemiştir. Literatürde ise, parental şizofreni spektrum bozuklukları ve affektif bozuklukların çocukta artmış otizm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(289). Aynı zamanda ebeveynlik stresinin otizmlili çocuğun davranış sorunları ile azalan ebeveynlik öz-yeterliliği arasındaki ilişkiye aracılık ettiği ve azalan öz-yeterliliğin de ebeveynlik stresi ile artmış depresyon/kaygı arasındaki ilişkiye kısmen aracılık ettiği gösterilmiştir(290). Ebeveyndeki tıbbi hastalık olarak ise, ateşli romatizma gibi özellikle otoimmünite kaynaklı bozuklukların çocukta otizm gelişme riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir(291,292). Otizm ayrıca kardeşlerde şizofreni spektrum bozuklukları, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, diğer nevrotik ve kişilik bozukluklarının görülmesiyle ilişkili bulunmuştur(293). Ancak bizim çalışmamızda bu açıdan kardeşler arasında da her iki grup arasında fark görülmemiştir. Bu bulguyu yorumlarken ruhsal ve tıbbi hastalıklara yönelik bilginin ailenin beyanına dayandığı ve klinik değerlendirmeyi içermediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Yazında otizm ile doğum sıralaması ve kardeş sayısı arasındaki ilişkiye dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Turner ve arkadaşlarının çalışması (2011) ile multipleks ailelerde V-şekilli etkilerin olduğu yani, orta sırada doğan çocukların otizm açısından daha fazla risk altında olduğu; simpleks ailelerde ise lineer etkilerin olduğu, her bir doğumla otizm riskinin arttığı gösterilmiştir(294). Bir başka çalışmada, otizmlili çocuklarda doğum sıralaması arttıkça adaptif işlevsellik ve zeka puanlarının giderek azaldığı bildirilmiştir(295). Schmidt ve arkadaşlarının Asperger sendromlu çocuklarla yaptığı bir araştırmada ise çocukların %86'sının ilk doğan çocuk olduğu rapor edilmiştir(296). Çalışmamızda doğum sıralaması ve kardeş sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Otizmin poligenik multifaktöriyel kalıtsal bir hastalık olduğu artık bilinmektedir. Dolayısıyla akraba evlilikleri, resesif bozukluğu ortaya çıkarma riskini artırarak OSB gelişimine katkıda bulunuyor olabilir(297). Literatürdeki farklı çalışmaların sonuçları da bu doğrultudadır(298,299). Mamidala ve ark. tarafından

2015 yılında yapılan 500 OSB'li çocuğun değerlendirildiği ve birinci kuzenler, ikinci kuzenler, amca-yeğenler ve her iki taraftan birinci kuzenler dahil olmak üzere dört akrabalık profilinin olduğu bir çalışmada akrabalık, OSB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, ebeveynlerin akraba olduğu durumlarda otizm riskinin %3.22 olduğunu bildirmiştir(298). Çalışmamızda da vaka grubundaki akrabalık oranı (%17.2) kontrol grubuna (%6.5) kıyasla yüksek bulunmuş ancak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında ebeveynlerin birliktelik durumları ve aile tipi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Literatüre baktığımızda, otizmlili çocuğa sahip ebeveynlerin herhangi bir maluliyeti olmayan çocukların ebeveynlerine kıyasla boşanma oranlarının daha yüksek olduğu, aynı zamanda boşanma oranının otizmlili çocuğun çocukluk, ergenlik ve erken yetişkinlik dönemi boyunca yüksek kaldığı gösterilmiştir(300).

Anne ve babaların şimdiki sigara-alkol kullanım oranları fark göstermemiştir. Ancak araştırmalar, annelerdeki sigara kullanımının (şimdiki, gebelik sırasında ve/veya çocuğun ilk yılında) otizmle ilişkili olabileceğini göstermiştir(301).

5.2. Vaka Grubunun Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Araştırmalar, daha sonra otizm tanısı alan çocuğa sahip ebeveynlerin sağlık merkezine ilk başvuruları sebebinin sıklıkla çocuklarındaki dil ve konuşma gecikmesi olduğunu göstermiştir(131,302). Daha düşük bir oranda ise motor alandaki gerilikler sebebiyle ebeveynlerin çocuklarını değerlendirilmek üzere bir uzmana götürdüğü bildirilmiştir(302). 2012-2019 yılları arasında yayımlanan çalışmaların bir derlemesi ve meta-analizi, 10 yaş ve altı çocuklarda ortalama tanı yaşının 43.18 ay (30.90-74.70 ay) olduğunu ortaya koymuştur(303). Çalışmamıza katılan OSB tanılı çocukların ortalama tanı yaşının ise 41.10 ± 14.09 ay (18-72 ay) olduğu saptanmış ve literatürle kısmen uyumlu bulunmuştur. Otizmde erken müdahalenin önemi düşünüldüğünde ortalama tanı yaşının global olarak daha aşağı çekilmesi gerektiği dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda otizm tanısı konulan 24 vakanın (%82.8) hekimi tarafından önerilen özel eğitime başladığı ve devam ettiği, 5 vakanın yeni tanı aldığı için ve/veya COVID-19 pandemisi nedeniyle karantina önlemleri gereği henüz herhangi bir özel eğitim programına dahil olmadığı tespit edilmiştir. COVID-19 pandemisi ile ilişkili

literatüre baktığımızda özel gereksinimli çocukların çoğunlukla terapi sistemlerine erişiminin azaldığı görülmektedir(304–306).

Araştırmamızda DSM-5 tanı ölçütleri ve ÇDŞG-ŞY-T görüşme çizelgesine dayalı değerlendirmeler neticesinde vaka grubunda psikiyatrik eş tanı oranı %79.3 saptanmıştır. En sık eş tanı ise %58.5 ile DEHB olup, onu %30.9 ile bir dışa atım bozukluğu takip etmiştir. Ancak çalışmamıza katılan bireylere zeka ölçümü için standart bir test uygulanmadığı için vaka grubundaki muhtemel zihinsel yetersizliklerin oranı değerlendirilememiştir. Güncel literatür, otizmlili vakalarda %70 ila %96'sında en az bir(140), yarısında dört veya daha fazla komorbid psikiyatrik bozukluk olduğunu göstermektedir(141). Bunlar arasında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, dışa atım bozuklukları, kaygı bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk en sık eşlik eden psikiyatrik hastalıklardır(142). CDC'nin son verilerine göre (2016), otizmde zihinsel yetersizlik ($IQ \leq 70$) sıklığının %33 oranında görüldüğü bildirilmiştir(2).

Çalışmamızın vaka grubunda hali hazırda herhangi bir psikotrop kullanım oranı %37.9 bulunmuştur. Bunlar arasında ilk sırada atipik antipsikotik (risperidon), ikinci sırada stimülan (kısa ve uzun etkili) ajanlar yer almıştır. Sadece bir vakada antipsikotik ve stimülan olmak üzere çoklu ilaç kullanımı tespit edilmiştir. 2013 yılında ABD'de 33.565 tane 0-20 yaş arası otizmlili çocuk ve ergeni dahil eden retrospektif bir araştırmada; 2-10 yaş arası grupta herhangi bir psikotrop kullanım sıklığının %63.5 olduğu ve %32.3'ünde psikotropik polifarmasi rapor edilmiştir(307).

Otizmde tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin (TAT) parental kullanımı %27 ila 88 arasında değişmekte ve TAT uygulamaları ülkeler arasında farklılık göstermektedir(308). Son dönemde Ürdün'de yapılan bir çalışmada; otizmlili çocuğa sahip ailelerde bir veya daha fazla TAT kullanım oranının %47 olduğu rapor edilmiştir. Tüm grupta vitamin veya balık yağı kullanımının %50.2; diyet modifikasyonu veya kısıtlamasının %11.6; hiperbarik oksijen kullanımının %0.7; şelasyon terapisinin %0.7 oranında olduğu saptanmıştır. Diğer yandan aynı çalışmada, daha yüksek ebeveyn eğitim seviyeleri ve rehabilitasyon hizmetlerine erişim, daha yüksek TAT kullanımı ile ilişkili bulunmuştur(308). Çalışmamızda da vaka grubunda dini ve büyüsel uygulamalar dahil edilmediğinde aktif TAT kullanım oranının %20.7

olduğu, bunlar arasında en çok vitamin-mineral, balık yağı ve pre-probiyotik kullanımının olduğu görülmüştür.

5.3. Hipotez Testlerine ilişkin Verilerin Değerlendirilmesi

5.3.1. Vaka ve Kontrol Grubu Arasında Bazal KHD Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda bazal kalp hızı değişkenliği verileri açısından otizmlili ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. OSB’de bazal veya reaktif kalp hızı değişkenliğine ilişkin çalışmaların sonuçları çelişki göstermekle birlikte, çoğunlukla otizmlili bireylerin sağlıklı kontrollere göre parasempatik indeksler için düşük KHD değerleri, sempatik indeksler için yüksek KHD değerleri sergilediği bildirilmiştir. 2020 yılında yayımlanan 34 çalışmayı içeren çocuk ve yetişkin otizmlilileri dahil eden bir derlemede, parasempatik indeksler için daha düşük bazal KHD’nin otizm için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği rapor edilmiştir(309). Herhangi bir otonomik disfonksiyon belirtisi/bulgusu olan (örn. kronik konstipasyon, diyare) ve olmayan otizmlili çocuklar ve sağlıklı çocuklarla yapılan bir KHD çalışmasından elde edilen veriler, otonomik disfonksiyon belirtisi/bulgusu olsun olmasın otizmlili çocukların sağlıklı çocuklara göre düşük bazal parasempatik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir(310). Diğer yandan çalışmamızla benzer sonuçlara sahip çeşitli araştırmaların da olduğu görülmektedir. Örneğin Corbett ve arkadaşlarının çalışmasında, 10-12 yaşlar arasındaki otizmlili ve sağlıklı çocukların bazal RSA değerlerinin fark göstermediği bildirilmiştir(311). Aynı şekilde 2013 yılında Sheinkopf ark. tarafından yayımlanan bir araştırmada, 2-6 yaş arası otizmlili çocukların bazal ve sosyal görev sırasındaki RSA değerlerinin nörotipik akranlarından fark göstermediği bildirilmiştir(312). 6-9 yaş arasındaki OSB’li çocuk ve nörotipik akranlarının, hem bazal hem de duyuşsal uyaran karşısındaki otonomik sinir sistemi aktivitelerinin karşılaştırıldığı başka bir araştırmada, bazal RSA değeri her iki grup arasında fark göstermemiştir. Önceki yazınla çelişen bu sonucu yazarlar kendi çalışmalarındaki “bazal şartların” farklılığı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (313).

Çalışmamızda bazal KHD değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farkın görülmeysi eş tanı varlığıyla ilişkili olabilir. Her ne kadar bu potansiyel

karıştırıcı dışlandığında da gruplar arasında anlamlı bir fark görülme de bu durum dışlamalar sonrası oluşan örneklem sayılarının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan çalışmamızda psikotrop kullanımı olan otizmlili çocuklarda ilaçların etkileri kontrol edilememiştir. Öte yandan, ilaçların bu potansiyel etkileri nedeniyle yapılan analiz sonucunda, psikotrop kullanımı olan otizmlili vakalarla olmayan vakalar arasında bazal KHD değerleri açısından fark olmadığı saptanmıştır. Literatüre baktığımızda kalp hızı değişkenliğinin otizm dışındaki diğer çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarına sahip olan çocuklarda da nörotipik gelişen akranlarından farklı özellikler sergilediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlar arasında literatürde üzerinde en çok durulan psikiyatrik bozukluğun otizmle yüksek komorbidite gösteren DEHB olduğu görülmektedir. 2012 yılında yayımlanmış bir sistematik derleme ile tedavi edilmemiş DEHB'li çocukların, hem bazal hem bir görev sonrasında, sağlıklı çocuklara göre daha düşük seviyelerde kardiyak vagal kontrol sergilediği bildirilmiştir(314). Çocuklarda görülen anksiyete bozuklukları ve otonomik regülasyon üzerine yapılan çalışmaların sonuçları karışıktır(315). Sharma ve arkadaşlarının çalışması anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin hem parasempatik hem sempatik baskınlığı yansıtan (HF, LF) ölçüm değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığını göstermiştir(316). Dışa atım bozukluklarından enürezis nokturna ile KHD ilişkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır(317,318). Türkiye'de 2000'li yılların başında yapılmış bir çalışmada; enüretik çocuklarla sağlıklı çocuklar arasında pNN50, RMSSD, SDNN parametreleri kontrol grubundaki çocuklara göre düşük saptanmış, enüretik çocuklarda sempatik hiperaktivite varlığı ortaya konmuştur(319). Son olarak, çalışmamızda OSB tanılı grupta zihinsel yetersizlik komorbiditesi dışlanmamıştır. KHD, zihinsel yetersizliği olan kişilerde nadiren araştırılmıştır(320). Yetişkinlerle yapılan güncel bir çalışmayla zihinsel yetersizliği olan erkeklerde LF, HF, LF/HF değerleri; kadınlarda HF, LF/HF değerleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır(321). Otizmlili çocuklarda psikotrop ilaçlarla otonomik parametreler arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır ve sonuçlar çelişkilidir. 5-19 yaş arası otizmlili çocuklarda otonomik belirteçlerden pupiller ışık refleksi ve kalp hızı değişkenliğini inceleyen bir çalışmada; bir veya daha fazla psikotrop kullanan (stimülan, atipik antipsikotik, SSRI, antihistaminik, antiepileptik vb.) otizmlili çocuklar (%46) ve ilaç kullanmayan otizmlili çocuklar

arasında KHD açısından anlamlı bir farkın oluşmadığı, sadece kontrol grubuna göre anlamlı farklılığın olduğu rapor edilmiştir(322). OSB ve komorbid DEHB ve sadece DEHB olan 12-24 yaş arası vakalarda bazal ve görev performansı sonrası KHD parametrelerinin incelendiği bir çalışmada; gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmazken, stimülan tedavisi alan ergenlerde (%56) artmış bazal LF/HF oranı ve bazalden göreve geçiş sırasında azalmış LF/HF adaptasyonu tespit edilmiştir(323). 2020 yılında Lory ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir makalede ise; psikotrop kullanan (stimülan, non-stimülan, anksiyolitik, antiepileptik, SSRI) otizmlili çocuklarla kullanmayan çocuklar arasında kalp hızı değişkenliği açısından anlamlı bir farkın bulunmadığı bildirilmiştir(185). Otizmlili çocuklarda kalp hızı değişkenliğinin medikasyonla ilişkisini araştıran bir başka çalışmada, HF değerinin ilaç alan (SSRI, SNRI, stimülan, antipsikotik, astım tedavisi, antibiyotik, tamamlayıcı tedavi) otizmlili grupta azaldığı (%43) ve nörotipik akranlarından anlamlı fark gösterdiği, ancak LF, RMSSD ve SDNN değerlerinin fark göstermediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada hem ilaç almayan otizmlili vakalarla nörotipik kontroller arasında hem de ilaç kullanan ve kullanmayan otizmlili vakalar arasında HF, LF, RMSSD ve SDNN açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(192). Diğer yandan birçok çalışmada vakaların ilaç kullanım süreleri ile ilgili bilgiler net değildir. Ek olarak, genellikle en az beş yılın ömrü (24-48 saat) olmak üzere, çalışmalarda farklı washout (ilaçtan arındırma) sürelerinin uygulandığı görülmektedir(324–326).

5.3.2. Vaka Grubunda KHD Değerleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasındaki İlişki

Literatür incelendiğinde, OSB’de düşük KHD değerleri (düşük parasempatik baskınlık) daha düşük sosyal işlevsellik, yüksek KHD ise daha yüksek sosyal ve dil becerisi ile ilişkili bulunmuştur(184,194,270). Çalışmamızın vaka grubu KHD değerleri ile otizm hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde de, sempatik baskınlığı gösteren parametrelerin otizm şiddeti ile pozitif yönlü, parasempatik baskınlığı gösteren parametrelerin ise negatif yönlü ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Bharath ve arkadaşlarının çalışmasında ise otizm derecelendirme ölçeği ile KHD değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yazarlar bu durumun nedenini çalışma örneklemelerindeki ağır şiddetteki otizmlili çocukların sayısının görece az olmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir(327). Diğer yandan davranış şiddeti açısından sonuçlar

değerlendirildiğinde, parasempatik baskınlık indeksleri SDKL uygunsuz konuşma skoru ile pozitif; sempatik baskınlık indeksi ise negatif ilişki göstermiştir. SDKL sosyal içe çekilme puanları ise sempatik baskınlığı yansıtan LF/HF oranı ile sınırdan anlamlı pozitif ilişki göstermiştir. SDKL uygunsuz konuşma alt ölçeğinden alınan daha yüksek puanların bozulmuş dil becerilerini yansıtmayabileceği aksine, daha iyi dil becerisine sahip çocukların SDKL uygunsuz konuşma alt ölçeğinden daha yüksek puanlar almış olabileceği düşünülmüştür. Çünkü SDKL uygunsuz konuşma alt ölçek maddeleri “çok fazla konuşur”, “tekrarlayıcı konuşmaları vardır”, “kendi kendine yüksek sesle konuşur”, “belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler” ifadelerini içermektedir. Ölçeği dolduran ebeveynlerin bu maddeleri puanlarken -konuşma becerisi çok az veya hiç olmayan çocuklara göre- daha iyi dil becerisinin göstergesi olarak yorumlamış olabilecekleri düşünülmüştür. Literatürde; anaokulu öğrencileri ile yapılan bir çalışmada, yaş ve sözel olmayan beceriler kontrol edildikten sonra, otizmlili çocuklarda daha yüksek HF değerleri daha iyi ifade edici ve alıcı dil ile ilişkilendirilmiştir(194). Benzer şekilde 4-7 yaş arası otizmlili çocuklarda alıcı dil gecikmesi ve sözlü dilin olmaması daha düşük RSA ile ilişkili bulunmuştur(270). Neuhaus ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek bazal RSA değerleri aileler tarafından bildirilen (Sosyal Beceri Geliştirme Sistemi Derecelendirme Ölçeği, Vineland-2 sosyalizasyon skoru ve Çocuk Davranış Kontrol Listesi sosyal skor ile) daha yüksek sosyal işlevsellikle ilişkili bulunmuştur(184). Literatürde düşük KHD’nin daha yüksek kısıtlı-tekrarlayıcı davranış şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmamızda herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu sonucuyla benzer şekilde Lory ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımlanmış olduğu 9-15 yaş arası otizmlili çocukların dahil edildiği bir çalışmada KHD ile kısıtlı-tekrarlayıcı davranışlar arasında bir ilişki saptanmamıştır(185).

Araştırmamızın sonuçlarına göre vaka grubunda KHD değerleri ile gastrointestinal şiddet ölçeği toplam ve alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki görülmemiştir. Bu kapsamda kalp hızı değişkenliği ve gastrointestinal semptomatoloji arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışmaya rastlanmıştır. Ferguson ve meslektaşlarının 6-18 yaş arası otizmlili çocuklarla 2017 yılında yayımladıkları öncü çalışmada, bazal parasempatik kalp hızı değişkenliği ile alt gastrointestinal yolak belirtileri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Bu

ilişkinin, özellikle komorbid anksiyete bozukluğu tanıları olan ve regresif OSB veya önceden edinilmiş becerilerde kayıp öyküsü olan katılımcılar için güçlü olduğu belirtilmiştir(5). Kalp hızı değişkenliği ve gastrointestinal sistem belirtileri arasındaki ilişkiyi farklı hastalık gruplarında inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; Türkiye’de enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarla yapılan bir çalışmada KHD parametrelerinde sağlıklı kontrollere göre düşük LF, VLF değerleri saptanmıştır(328). Diğer yandan, irritabl bağırsak sendromlu yetişkin hastalarla yürütülen bir başka çalışmada SDNN, RMSSD, pNN50 değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük; hastalık süresi ile KHD parametreleri arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır(329).

5.3.3. Vaka ve Kontrol Grubu Arasında OXT’nin Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Araştırmamızın sonuçlarına göre vaka grubunda OXT serum seviyeleri, mevcut literatürle uyumlu olarak, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. İlaç kullanımı olan otizmlı çocuklarda ilaçların olası etkileri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalar neticesinde, psikotrop kullanan OSB vakalarla kullanmayan OSB vakalar arasında OXT düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Otizmlı çocuklar, kardeşleri ve sağlıklı kontrollerin dahil olduğu bir çalışmada oksitosin seviyesi otizmlı vakalar ve kardeşlerinde kontrollere göre düşük tespit edilmiştir(330). Benzer şekilde yakın dönemde Çin’de yapılan bir araştırmada (2016), hem otizmlı çocuklar ve sağlıklı akranları hem de annelerinde plazma OXT seviyeleri incelenmiş ve otizmlı çocuklarda akranlarına göre anlamlı düşüklük tespit edilmişken, maternal plazma OXT düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir(11). Çalışmamızda eş tanı varlığı dışlandığında her iki grup arasındaki anlamlı farklılığın kaybolduğu görülse de bu durum yukarıda belirtildiği gibi örneklem yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan, OXT seviyeleri otizm dışında anksiyete ve duygudurum bozuklukları, şizofreni, DEHB, bağımlılık, yeme bozuklukları gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda da değişkenlik gösterebilmektedir(228). Sasaki ve arkadaşlarının 2015’te yayımladığı bir çalışmada, serum oksitosin düzeyi DEHB grubunda nörotipik akranlarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İlaç kullanımı olan ve olmayan DEHB vakaları karşılaştırıldığında ise, ilaç kullanan grupta oksitosin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(331). 27 tane

çocuk ve yetişkinle yürütülen bir çalışmada ise, beyin omurilik sıvısı ve plazmadaki oksitosin seviyelerinin çocuklarda anksiyete skorları ile negatif yönlü ilişkisinin olduğu gösterilmiştir(332). Şizofrenik hastalarla yapılan bir çalışmada BOS'taki oksitosin miktarının nöroleptik kullanımından etkilenmediği gösterilmiştir(333).

5.3.4. Vaka Grubunda OXT Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasındaki İlişki

Çalışmamızın sonuçlarına göre, OSB tanılı çocuklarda OXT seviyeleri ile ÇODÖ toplam ve SDKL sosyal içe çekilme skorları arasında pozitif yönlü ilişki tespit edilmiştir. Hem erken dönem çalışmalarda hem de güncel araştırmalarda çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikte sonuçlara rastlanmaktadır. Örneğin otizmlili çocuklarla yapılan ilk çalışmada (1998), daha yüksek OXT, daha düşük sosyal ve gelişimsel skorlarla ilişkili bulunmuştur(10). Ortalama yaşları dört olan otizmlili çocuklarla yapılan daha yakın dönem bir araştırmada da (2014) yüksek OXT seviyeleri ADOS (Otizm Tanı Gözlem Ölçeği) puanlarına göre daha yüksek sosyal disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur(221). Benzer şekilde, sadece erkek çocuklarla yapılan 2016 yılında yayımlanmış bir çalışmada, plazma OXT seviyeleri ile ADI (Otizm Tanı Görüşmesi) karşılıklı etkileşim ve iletişim alt ölçek skorları ile pozitif yönlü ilişki tespit edilmiştir(249). Bu çalışmanın yazarları, OXT seviyeleri ile sosyal beceriler arasındaki “paradoksal” ilişkinin, oksitosin endokrin sistemindeki çeşitli seviyelerdeki daha kapsamlı anormallikleri gösterebileceğini belirtmişlerdir. OXT geni transkripsiyonundaki sorunlar veya OXT peptit formlarındaki değişikliklerin OSB'deki düşük OXT seviyelerini açıklayabileceğini ayrıca, sosyal beceriler ve OXT seviyeleri arasındaki negatif ilişkinin OXT seviyelerindeki kompensatuvar artışla birlikte OXT reseptör anormalliklerini yansıtabileceğini belirtmişlerdir. Diğer yandan, oksitosin seviyeleri ile hastalık semptomatolojisi ve şiddeti arasında herhangi bir ilişki tespit edemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Jansen ve arkadaşları, yetişkin otizmlili vakalarda oksitosin seviyeleri ile ADI skorlarına göre sosyal etkileşim veya iletişim ve stereotipik davranışlar arasında bir ilişki tespit edememiştir. Bu çalışmada yazarlar bir ilişki tespit edilememesinin yetişkin bireylerin çocuklukta davranışları hakkında ebeveynlerle görüşülerek ADI puanlarının elde edilmesi ve şimdiki otistik belirtileri tanımlamaması olabileceğini belirtmişlerdir(334).

Çalışmamızda vaka grubunda OXT seviyeleri ile gastrointestinal şişkinlik alt puanıyla pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Literatür incelendiğinde otizmde bu alana ilişkin çalışma sayısının oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. OSB’de gastrointestinal disfonksiyonla bağlantılı genetik biyobelirteçleri tanımlamaya çalışan güncel bir çalışmada, OXTR genindeki polimorfizm otizm GIS semptomatolojisi ile ilişkili bulunmuştur(236).

Araştırmamızın sonuçlarına göre, OSB tanılı grupta bazal KHD değerleri ile serum OXT seviyeleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Literatürde OSB grubunda bu ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer yandan, oksitosin ve kalp, kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkinin hem sağlıklı bireylerde hem farklı hastalık gruplarında incelendiği görülmektedir. Bu çalışmaların daha büyük bir kısmı oksitosinin kalp hızı değişkenliği üzerinde olumlu etkisinin olduğunu bildirmiştir. Ancak Hall ve arkadaşlarının çalışmasında Frajil X sendromlu 13-28 yaş arası bireylere uygulanan intranazal oksitosinin KHD üzerinde bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir(335). Ayrıca sağlıklı yetişkin bireylerde, artmış OXTR metilasyonunun azalmış HF (azalmış parasempatik modülasyon) değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(336). Güncel bir derlemede ise, otonom kardiyak kontrolün OXT ile sosyal davranış arasındaki ilişkide moderatör olabileceği ve otonom kardiyak kontrolün bir indeksi olan kalp hızı değişkenliğinin OXT uygulamalarındaki tedavi yanıtında önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür(337).

5.3.5. Vaka ve Kontrol Grubu Arasında CCK’nin Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışma sonuçlarımıza göre hipotezimizle uyumlu olarak serum kolesistokinin düzeyi vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Psikotrop kullanan OSB tanılı çocuklarla kullanmayan OSB tanılı çocuklar arasında CCK düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

5.3.6. Vaka Grubunda CCK Seviyeleri ile Otizm Hastalık, Davranış Şiddeti ve Gastrointestinal Sistem Belirtileri Arasındaki İlişki

Vaka grubunda SDKL sosyal içe çekilme puanları ile CCK seviyeleri pozitif ilişki göstermiştir. Literatürde OSB ve CCK düzeylerine ilişkin veriler çok sınırlıdır. Erken dönemli bir çalışmada ilaç kullanımı olmayan otizmlili çocuklarda kan

mononükleer hücrelerindeki CCK düzeyleri akranlarından herhangi bir fark göstermemiştir(247). Başka bir çalışmada Asperger sendromlu hastaların CCK geninde 3p22.1p21.31 mikrolelesyonu bildirilmiştir(248). Diğer yandan, bu nöropeptit yapıdaki hormonun duygudurum, anksiyete ve yeme bozuklukları, intihar davranışı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Becker ve arkadaşlarının sıçanlarla yaptığı bir çalışmada; tekrarlanan sosyal yenilginin depresyon benzeri belirtiler oluşturduğu ve kortikal CCK salınımını tetiklediği, kronik antidepresan tedavisi ile hem depresif belirtilerin hem de kortikal CCK salınım artışının önlendiği bildirilmiştir(244). İlk kez intihar girişimi olan yetişkinlerle yapılan güncel bir çalışmada, açlık plazma CCK düzeyleri sağlıklı kontrollerden 27.67 kat yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada, intihar girişimi olan grupta daha yüksek plazma CCK seviyeleri daha yüksek HDRS (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği) gastrointestinal belirti alt puanlarıyla ilişkili bulunmuştur(199). Arey ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ventral tegmental alandaki azalmış CCK seviyeleri manik-benzeri davranışlarla ilişkili bulunmuştur(338). Sistemik CCK uygulaması sonrası anksiyete belirtilerinin arttığına ve CCK antagonistleri verildiğinde anksiyete belirtilerinin kontrol altına alındığına dair hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır(339–341). CCK'nin panik bozuklukta rolüne ilişkin 2012 yılında yayımlanmış bir derlemede, CCK'nin serotonerjik, noradrenerjik ve GABAerjik nörotransmisyonları etkileyerek panik benzeri belirtiler ortaya çıkarabileceği öne sürülmüştür(342). 19-33 yaş arasındaki anoreksiya nervozalı kadınlarla yapılan bir çalışmada açlık plazma CCK seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunurken(343), bir başka çalışmada bazal CCK düzeyleri anorektik hastalarda hem bulimik hastalara hem de kontrollere göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir(344).

Ayrıca, gastroprotektif özelliği bilinen CCK'nin serum seviyelerinin GŞÖ ishal skorları ile negatif yönlü ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, CCK'nin kardiyovasküler etkilerinin sempatoeksitatuvar özellik gösterdiği bildirilmiştir(238). Bu bulgu ile uyumlu olarak vaka grubumuzdaki CCK seviyeleri sempatik baskınlığı yansıtan LF değeri ile eş tanı varlığı kontrol edildikten sonra pozitif yönlü ilişki göstermiştir. Bu çalışma serum CCK seviyeleri ve OSB semptomatolojisi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırmadır.

5.4. Kısıtlılıklar

Çalışmamızda çeşitli açılardan kısıtlılıklar bulunmaktadır. Maddeler halinde özetlenirse;

- İlk olarak, belirlenen tarihler arasında yeterli sayıda kız hastaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle araştırmamız cinsiyet dağılımı açısından beklenen klinik örnekleme yansıtmamaktadır. Cinsiyetin sonuçlar üzerindeki etkisi hakkında veri elde edilememiştir.
- Vaka grubunda, eş tanı varlığı dışlanmamıştır. Eş tanı varlığı her ne kadar OSB için gerçek klinik örnekleme ve otizm heterojenitesini yansıtsa da aynı zamanda ölçüm değerleri için bir karıştırıcıdır. Çalışmanın örnekleme sayısı eş tanı dışlanarak analizlerin tekrarlanması için yetersizdir.
- OSB tanılı grupta psikotrop kullanımı olan çocuklarda ilaçların etkileri kontrol edilmemiştir.
- İlgili literatür bu konuda yeterli bilgiler sunmasa da mineral, ozon, şelatör, probiyotik gibi tamamlayıcı tedavilerin, hem kalp hızı değişkenliği hem de serum oksitosin ve kolesistokinin seviyeleri üzerinde etkisi olabilir. Çalışmamızda tüm örnekleme tamamlayıcı tedavi kullanım oranı %11.6 idi.
- Araştırmamızda, katılımcılara standart bir gelişim veya zeka testi uygulanmamıştır.
- Çalışma için seçilen yaş aralığı ve otizm tanısı nedeniyle dinlenme hali kalp hızı değişkenliği verilerinin sağlanması konusunda güçlük yaşanmıştır. Çocukların sessizce ve hareketsizce durabilmeleri için oyuncak, video gibi birbirinden farklı uygulamalarda bulunulmuştur. Bunun dışında, kalp hızı değişkenliği ölçümü sırasında odada çocuklar için yabancı araştırmacı hekimin de bulunması verileri etkilemiş olabilir. Bütün bu sebeplerle veriler ‘gerçek dinlenme’ hallerini yansıtmayabilir.
- Çalışmamız kesitsel özellikte olup uzunlamasına bir bilgi sunmamaktadır.
- Son olarak, çalışmamızda oksitosin ve kolesistokinin serum seviyeleri ölçülmüştür. Serumdaki bu nöropeptitlerin kaynağı hem santral hem periferik olabilir. Serum seviyelerinin hangi ölçüde merkezi ve otonom sinir sistemini yansıttığı tam olarak bilinmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son dönemde OSB ile ilgili araştırmalar; duygusal, davranışsal ve fiziksel işlevlerin düzenlenmesindeki potansiyel rolü nedeniyle otonom sinir sistemi aktivitesine odaklanmıştır. Literatür OSB'deki otonom sistemin sağlıklı çocuklardan 'farklı' işleyiş sergileyebileceğini ortaya koymuştur. Ancak bu farklılığın nedenlerine, yönüne ve otizmdeki hem psikişik hem fiziksel klinik görünümüne dair araştırma ve tartışmalar devam etmektedir. Özellikle ülkemizde bu alanda sadece bir tez çalışmasına rastlanmaktadır. Kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız, OSB ve otonomik sinir sistemi arasındaki ilişkiye dair önemli veriler sunmaktadır. Hem elektrofizyolojik hem biyokimyasal indekslerin bir arada incelenmiş olması, cinsiyet dağılımı dışında OSB klinik örneklemine yansıtması ve özellikle kolesistokininin nöropeptidine ilişkin yeni veriler sunması araştırmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirilebilir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar şu maddelerle özetlenebilir:

- OSB tanılı çocuklarla sağlıklı kontroller arasında bazal kalp hızı değişkenliği değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Diğer yandan, sempatik baskınlığı gösteren KHD değerleri ile otizm hastalık şiddeti arasında pozitif yönlü ilişki, parasempatik baskınlığı gösteren parametrelerin ise negatif yönlü ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda, sosyal disfonksiyon şiddeti ile sempatik baskınlığı gösteren LF/HF değeri arasında sınırda pozitif ilişki saptanmıştır.
- Literatürle uyumlu olarak OSB tanılı grupta kabızlık, dışkı kokusu, şişkinlik gibi gastrointestinal semptomlar daha yüksek oranda görülmüştür. Otizm hastalık şiddeti ile gastrointestinal semptomlar arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmazken, sosyal içe çekilme puanları ile gastrointestinal semptom şiddeti arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.
- OSB tanılı grupta sempatik veya parasempatik baskınlığı yansıtan KHD değerleri ile gastrointestinal semptomlar arasında bir ilişki görülmemiştir.
- OSB tanılı grupta serum OXT seviyeleri sağlıklı akranlarına göre düşük saptanmıştır. Bu grupta OXT seviyeleri “paradoksal” olarak hastalık şiddeti ve sosyal disfonksiyon ile pozitif yönlü ilişki göstermiştir. OXT seviyeleri aynı zamanda gastrointestinal şişkinlik skorları ile pozitif yönlü ilişki sergilemiştir.

- Vaka grubunda serum CCK seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Bu grupta CCK seviyeleri ile otizm hastalık şiddeti arasında bir ilişki görülmezken, sosyal disfonksiyon skorları ile pozitif yönlü ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca, CCK seviyeleri ishal skorları ile negatif yönlü ilişki göstermiştir.
- OSB tanılı grupta tekrarlayıcı davranış şiddeti ile KHD değerleri, OXT ve CCK arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.
- İlaçların etkileri dikkate alındığında, psikotrop kullanan otizmlı çocuklar ve kullanmayan otizmlı çocuklar arasında KHD, OXT ve CCK açısından fark görülmemiştir.
- Vaka grubunda KHD değerleri, OXT ve CCK seviyeleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ancak, sempatik baskınlığı yansıtan LF değeri ile CCK seviyeleri arasında eş tanı varlığı kontrol edildikten sonra pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızın korelasyonel doğası nedeniyle nedenselliğe dair bir değerlendirme yapmak mümkün değildir. OSB'li olgularda otonomik disfonksiyona yönelik yeni araştırmaların, daha geniş örneklem grupları ile cinsiyet etkisi de incelenerek yapılması gerekmektedir. Öte yandan, bu alandaki araştırmaların çoğunlukla çocuk ve yetişkinlerle yürütüldüğü ve nadiren uzunlamasına araştırmanın yapıldığı görülmüştür. Alandaki yeni araştırmaların, çocuk gelişiminde kritik bir evre olarak kabul edilen ergenlik dönemindeki olguların da dahil edilerek uzunlamasına metodoloji ile yürütülmesi otonomik sinir sisteminin gelişimsel gidişatı hakkında daha ayrıntılı bilgi sunacaktır. Otizmde eş tanı sıklığının yüksekliği düşünülürse birbirinden farklı eş tanılarının otizmdeki otonom sinir sistemi işleyişine nasıl ve ne yönde etkisinin olduğunu inceleyen daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Ayrıca gelecek araştırmalarla, disfonksiyone olan otonom sinir sistemini regüle edebilecek tedavi yöntemlerinin keşfi ve tedavi yanıtını öngörebilecek, değerlendirebilecek veya izleyebilecek belirteçlere sahip olmak, otizmde sosyal alandaki yetersizlik tablosu ve sık eşlik eden fiziksel belirtilerin hafifletilmesi açısından ilerlemeler sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington: APA; 2013.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years-Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020;69(4):1–12.
3. Bharath R, Moodithaya SS, Bhat SU, Mirajkar AM, Shetty SB. Comparison of physiological and biochemical autonomic indices in children with and without autism spectrum disorders. *Med.* 2019;55(7):346.
4. Porges SW. *The Polyvagal Theory: Neurophysiological Foundations of Emotions, Attachment, Communication, and Self-Regulation.* W. W. Norton & Company, 2011.
5. Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, Lee EB, Akers J, Sohl K, et al. Psychophysiological Associations with Gastrointestinal Symptomatology in Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2017;10(2):276–88.
6. Rui Song M, Jun Liu P, Xuejun Kong M. Autonomic Dysfunction and Autism: Subtypes and Clinical Perspectives. *North Am J Med Sci.* 2016;9(4):172–80.
7. Malik M, John Camm A, Thomas Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043–65.
8. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014;5.
9. Yang CJ, Tan HP, Yang FY, Wang HP, Liu CL, He HZ, et al. The cortisol, serotonin and oxytocin are associated with repetitive behavior in autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord.* 2015;18:12–20.

10. Modahl C, Green LA, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry*. 1998;43(4):270–7.
11. Zhang HF, Dai YC, Wu J, Jia MX, Zhang JS, Shou XJ, et al. Plasma Oxytocin and Arginine-Vasopressin Levels in Children with Autism Spectrum Disorder in China: Associations with Symptoms. *Neurosci Bull*. 2016;32(5):423–32.
12. Picardi A, Gigantesco A, Tarolla E, Stoppioni V, Cerbo R, Cremonte M, et al. Parental Burden and its Correlates in Families of Children with Autism Spectrum Disorder: A Multicentre Study with Two Comparison Groups. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal*. 2018;14(1):143–76.
13. Kuhn R, Cahn CH. Eugen Bleuler’s concepts of psychopathology. *Hist Psychiatry*. 2004;15(3):361–6.
14. Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. *History of the Human Sciences*. 2013;26(3):3–31.
15. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler’s Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A centenary appreciation and reconsideration. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;37(3):471–9.
16. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217–50.
17. Hans Asperger, “‘Autistic Psychopathy’ in Childhood,” in *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge University Press; 1991. p. 37-92.
18. Atbaşoğlu EC. Autism spectrum disorder as an initial diagnosis in adults. *Noropsikiyatri Ars*. 2020;57(1):1–2.
19. Ousley O, Cermak T. Autism Spectrum Disorder: Defining Dimensions and Subgroups. *Curr Dev Disord Reports*. 2014;1(1):20–8.
20. Kılıçaslan F, Kütük MÖ. Otizm Spektrum Bozuklukları. In: Ercan ES, Bilaç Ö, Perçinel Yazıcı İ, Kütük MO ve ark editors. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi I-II, Güncel yaklaşımlar ve Temel Kavramlar*. Ankara: Akademisyen Yayınevi;

2020. p. 259-275.

21. Buxbaum JD, Baron-Cohen S. DSM-5: The debate continues. *Mol Autism*. 2013;4(1):1.
22. Kurita H. How to deal with the transition from Pervasive Developmental Disorders in DSM-IV to Autism Spectrum Disorder in DSM-V. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(7):609–10.
23. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr*. 2020;9(S1):S55–65.
24. World Health Organisation. ICD-11 International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). 2018.
25. Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of autism spectrum disorders: A review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain Sci*. 2020;10(5):274.
26. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2006 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2009;58(10):1–20.
27. Qiu S, Lu Y, Li Y, Shi J, Cui H, Gu Y, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;284:112679.
28. Eric F. Epidemiological controversies in autism. *Swiss Arch Neurol Psychiatry Psychother*. 2020;171(1):3–5.
29. Schieve LA, Rice C, Devine O, Maenner MJ, Lee L-C, Fitzgerald R, et al. Have Secular Changes in Perinatal Risk Factors Contributed to the Recent Autism Prevalence Increase? Development and Application of a Mathematical Assessment Model. *Ann Epidemiol*. 2011;21(12):930–45.

30. Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology*. 2008;29(1):190–201.
31. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):936–43.
32. Delobel-Ayoub M, Saemundsen E, Gissler M, Ego A, Moilanen I, Ebeling H, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in 7-9-Year-Old Children in Denmark, Finland, France and Iceland: A Population-Based Registries Approach Within the ASDEU Project. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(3):949–59.
33. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(2):146–53.
34. Ozgur B, Aytac H. Outcomes of Autism Spectrum Disorder Screening and Follow-Up Program in a Sample of Turkey. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2020;30(3):1.
35. Brugha TS, Spiers N, Bankart J, Cooper SA, McManus S, Scott FJ, et al. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels. *Br J Psychiatry*. 2016;209(6):498–503.
36. Dietz PM, Rose CE, McArthur D, Maenner M. National and State Estimates of Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(12):4258–66.
37. Heflin LJ ve Alaimo DF. Students with autism spectrum disorders: Effective instructional practices, Columbus, Ohio: Pearson; 2007. p.51-2.
38. Rutter M. Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol*. 2000;28(1):3–14.
39. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018;72(4):228–44.

40. El-Fishawy P, State MW. The genetics of autism: Key issues, recent findings, and clinical implications. *Psychiatric Clinics of North America*. 2010;33(1):83–105.
41. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: A baby siblings research consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e488-95.
42. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of Genetic and Environmental Factors with Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):1035–43.
43. Colvert E, Tick B, McEwen F, Stewart C, Curran SR, Woodhouse E, et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):415–23.
44. Le Couteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Gottesman I, Robertson S, et al. A broader phenotype of autism: The clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 1996;37(7):785–801.
45. Frye RE, Vassall S, Kaur G, Lewis C, Karim M, Rossignol D, et al. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl Med*. 2019;7(23):792.
46. Alonso-Gonzalez A, Calaza M, Rodriguez-Fontenla C, Carracedo A. Novel gene-based analysis of ASD GWAS: Insight into the biological role of associated genes. *Front Genet*. 2019;10:1–11.
47. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet*. 2019;51(3):431–44.
48. Glessner JT, Connolly JJ, Hakonarson H. Genome-Wide Association Studies of Autism. *Curr Behav Neurosci Reports*. 2014;1(4):234–41.
49. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: Cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of Neurology*. 2007;64(7):945–50.

50. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12):1366–76.
51. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of Brain Overgrowth in the First Year of Life in Autism. *J Am Med Assoc*. 2003;290(3):337–44.
52. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*. 2008;31(3):137–45.
53. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 2005;58(1):1–9.
54. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 2010;30(12):4419–27.
55. Nordahl CW, Lange N, Li DD, Barnett LA, Lee A, Buonocore MH, et al. Brain enlargement is associated with regression in preschool-age boys with autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(50):20195–200.
56. Duerden EG, Mak-Fan KM, Taylor MJ, Roberts SW. Regional differences in grey and white matter in children and adults with autism spectrum disorders: An activation likelihood estimate (ALE) meta-analysis. *Autism Res*. 2012;5(1):49–66.
57. Liu J, Yao L, Zhang W, Xiao Y, Liu L, Gao X, et al. Gray matter abnormalities in pediatric autism spectrum disorder: a meta-analysis with signed differential mapping. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(8):933–45.
58. Munson J, Dawson G, Abbott R, Faja S, Webb SJ, Friedman SD, et al. Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(6):686–93.
59. Shen MD, Nordahl CW, Li DD, Lee A, Angkustsiri K, Emerson RW, et al.

Extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk and normal-risk children with autism aged 2–4 years: a case-control study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(11):895–904.

60. Shen MD, Kim SH, McKinstry RC, Gu H, Hazlett HC, Nordahl CW, et al. Increased Extra-axial Cerebrospinal Fluid in High-Risk Infants Who Later Develop Autism. *Biol Psychiatry*. 2017;82(3):186–93.
61. Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thuras P, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol*. 2002;22(2):171–5.
62. Whitney ER, Kemper TL, Rosene DL, Bauman ML, Blatt GJ. Density of cerebellar basket and stellate cells in autism: Evidence for a late developmental loss of Purkinje cells. *J Neurosci Res*. 2009;87(10):2245–54.
63. Pan YH, Wu N, Yuan XB. Toward a better understanding of neuronal migration deficits in autism spectrum disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:205.
64. Dichter GS. Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):319–51.
65. Yerys BE, Gordon EM, Abrams DN, Satterthwaite TD, Weinblatt R, Jankowski KF, et al. Default mode network segregation and social deficits in autism spectrum disorder: Evidence from non-medicated children DMN in children with ASD. *NeuroImage Clin*. 2015;9:223–32.
66. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, et al. The neurochemistry of autism. *Brain Sci*. 2020;10(3):163.
67. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, Sadek B. Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:304.
68. Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr*. 1961;58(3):315–20.

69. Anderson GM, Horne WC, Chatterjee D, Cohen DJ. The Hyperserotonemia of Autism. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;600(1):331–40.
70. Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: Role in human developmental diseases. *Brain Research Bulletin.* 2001;56(5):479–85.
71. McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA, Whitaker-Azmitia PM. Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: Social, behavioral and peptide changes. *Brain Res.* 2008;1189(1):203–14.
72. Hwang BJ, Mohamed MA, Brašić JR. Molecular imaging of autism spectrum disorder. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(6):530–54.
73. Makkonen I, Riikonen R, Kokki H, Airaksinen MM, Kuikka JT. Serotonin and dopamine transporter binding in children with autism determined by SPECT. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(8):593–7.
74. Murphy DGM, Daly E, Schmitz N, Toal F, Murphy K, Curran S, et al. Cortical serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: An in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry.* 2006;163(5):934–6.
75. Yang CJ, Tan HP, Du YJ. The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development. *Neuroscience.* 2014;267:1–10.
76. Brondino N, Fusar-Poli L, Panisi C, Damiani S, Barale F, Politi P. Pharmacological Modulation of GABA Function in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Human Studies. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(3):825–39.
77. Horder J, Petrinovic MM, Mendez MA, Bruns A, Takumi T, Spooren W, et al. Glutamate and GABA in autism spectrum disorder-a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):106.
78. Zhang L, Huang CC, Dai Y, Luo Q, Ji Y, Wang K, et al. Symptom improvement in children with autism spectrum disorder following bumetanide

administration is associated with decreased GABA/glutamate ratios. *Transl Psychiatry*. 2020;10:63.

79. Lam KSL, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature. *Res Dev Disabil*. 2006;27(3):254–89.
80. McDougle CJ, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ. Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(SUPPL. 10):9–18.
81. Pavál D. A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Developmental Neuroscience*. 2017;39(5):355–60.
82. Staal WG. Autism, DRD3 and repetitive and stereotyped behavior, an overview of the current knowledge. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(9):1421–6.
83. Tareen RS, Kamboj MK. Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(1):75–88.
84. Spratt EG, Nicholas JS, Brady KT, Carpenter LA, Hatcher CR, Meekins KA, et al. Enhanced cortisol response to stress in children in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(1):75–81.
85. Corbett BA, Mendoza S, Wegelin JA, Carmean V, Levine S. Variable cortisol circadian rhythms in children with autism and anticipatory stress. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(3):227–34.
86. Taylor JL, Corbett BA. A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49(1):207–28.
87. Corbett BA, Schupp CW, Simon D, Ryan N, Mendoza S. Elevated cortisol during play is associated with age and social engagement in children with autism. *Mol Autism*. 2010;1(1):13.
88. Yang C-J, Tan H-P, Yang F-Y, Liu C-L, Sang B, Zhu X-M, et al. The roles of cortisol and pro-inflammatory cytokines in assisting the diagnosis of autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2015;9:174-81.

89. Baron-Cohen S, Hammer J. Is autism an extreme form of the " male brain "?
Adv Infancy Res. 1997;217(11):193–217.
90. Wilson HA, Creighton C, Scharfman H, Choleris E, MacLusky NJ. Endocrine
Insights into the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorder.
Neuroscientist. 2021;27(6):650-667.
91. Ohja K, Gozal E, Fahnestock · Margaret, Cai · Lu, Cai J, Freedman JH, et al.
Neuroimmunologic and Neurotrophic Interactions in Autism Spectrum
Disorders: Relationship to Neuroinflammation. NeuroMolecular Med.
2017;20:161–73.
92. de los Robinson-Agramonte MA. Understanding on Neuroimmunology in
Autism Spectrum Disorder. Translational approaches to Autism spectrum
disorder. Springer; 2015. p.155-180.
93. Mazón-Cabrera R, Vandormael P, Somers V. Antigenic targets of patient and
maternal autoantibodies in autism spectrum disorder. Frontiers in
Immunology. 2019;10:1474.
94. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA,
Wakefield AJ. Intestinal Lymphocyte Populations in Children with Regressive
Autism: Evidence for Extensive Mucosal Immunopathology. J Clin Immunol.
2003;23(6):504–17.
95. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential
monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum
disorders. Brain Behav Immun. 2010;24(1):64–71.
96. Nadeem A, Ahmad SF, Attia SM, AL-Ayadhi LY, Bakheet SA, Al-Harbi NO.
Oxidative and inflammatory mediators are upregulated in neutrophils of
autistic children: Role of IL-17A receptor signaling. Prog Neuro-
Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2019;90:204–11.
97. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et
al. Microglial activation and increased microglial density observed in the
dorsolateral prefrontal cortex in autism. Biol Psychiatry. 2010;68(4):368–76.

98. Young AMH, Campbell E, Lynch S, Suckling J, Powis SJ. Aberrant NF-kappaB expression in autism spectrum condition: A mechanism for neuroinflammation. *Front Psychiatry*. 2011;2:27.
99. Enstrom AM, Lit L, Onore CE, Gregg JP, Hansen RL, Pessah IN, et al. Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism. *Brain Behav Immun*. 2009;23(1):124–33.
100. Ahmad SF, Nadeem A, Ansari MA, Bakheet SA, Attia SM, Zoheir KMA, et al. Imbalance between the anti- and pro-inflammatory milieu in blood leukocytes of autistic children. *Mol Immunol*. 2017;82:57–65.
101. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. Elevation of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Cerebrospinal Fluid of Autistic Children. *Pediatr Neurol*. 2007;36(6):361–5.
102. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011;25(1):40–5.
103. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Croen LA, et al. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol*. 2008;204(1–2):149–53.
104. Masi A, Breen EJ, Alvares GA, Glozier N, Hickie IB, Hunt A, et al. Cytokine levels and associations with symptom severity in male and female children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2017;8:63.
105. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, et al. Increased midgestational IFN-g, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. *Molecular Autism*. 2011;2:13.
106. Traglia M, Croen LA, Jones KL, Heuer LS, Yolken R, Kharrazi M, et al. Cross-genetic determination of maternal and neonatal immune mediators during pregnancy. 2018;10(1):67.

107. Brimberg L, Sadiq A, Gregersen PK, Diamond B. Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder. 2013;18(11):1171-7.
108. Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, Boyce R, Hansen RL, Ashwood P, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry*. 2013;3(7):e277.
109. Wang J, Barstein J, Ethridge LE, Mosconi MW, Takarae Y, Sweeney JA. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*. 2013;5(1):24.
110. Jin Y, Choi J, Lee S, Kim JW, Hong Y. Pathogenetical and Neurophysiological Features of Patients with Autism Spectrum Disorder: Phenomena and Diagnoses. *J Clin Med*. 2019;8(10):1588.
111. Boutros NN, Lajiness-O'Neill R, Zillgitt A, Richard AE, Bowyer SM. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2015;1(3):1–20.
112. Nicotera AG, Hagerman RJ, Catania MV, Buono S, Di Nuovo S, Liprino EM, et al. EEG Abnormalities as a Neurophysiological Biomarker of Severity in Autism Spectrum Disorder: A Pilot Cohort Study. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(6):2337–47.
113. Gabard-Durnam LJ, Wilkinson C, Kapur K, Tager-Flusberg H, Levin AR, Nelson CA. Longitudinal EEG power in the first postnatal year differentiates autism outcomes. 2019;10(1):4188.
114. Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(4):209–13.
115. Marí-Bauset S, Donat-Vargas C, Llópis-González A, Marí-Sanchis A, Peraíta-Costa I, Llopis-Morales J, et al. Endocrine Disruptors and Autism Spectrum Disorder in Pregnancy: A Review and Evaluation of the Quality of the

- Epidemiological Evidence. *Children*. 2018;5(12):157.
116. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene $\times$ environment interactions in autism spectrum disorders: Role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53.
 117. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*. 2017;8:13.
 118. Lasalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *Journal of Human Genetics*. 2013;58(7):396–401.
 119. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing Paternal Age and Autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1026–32.
 120. Grether JK, Anderson MC, Croen LA, Smith D, Windham GC. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1118–26.
 121. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):693–700.
 122. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Långström N, Lichtenstein P, McGrath JJ, et al. Autism risk across generations: A population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):516–21.
 123. Gao Y, Yu Y, Xiao J, Luo J, Zhang Y, Tian Y, et al. Association of Grandparental and Parental Age at Childbirth With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw open*. 2020;3(4):e202868.
 124. Le Couteur A, Szatmari P. Autism spectrum disorder. In: Rutter's Child and Adolescent Psychiatry: Sixth Edition. John Wiley and Sons Ltd; 2015;661–82.

125. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10):2558–67.
126. Jiang H yin, Xu L lian, Shao L, Xia R man, Yu Z he, Ling Z xin, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2016;58:165–72.
127. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A population-based nationwide study in Sweden. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1441–8.
128. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. 2013;309(6):570-7.
129. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. 2017;3(2):85-90.
130. Charman T, Loth E, Tillmann J, Crawley D, Wooldridge C, Goyard D, et al. The EU-AIMS Longitudinal European Autism Project (LEAP): Clinical characterisation. *Mol Autism*. 2017;8(1):1–21.
131. Mukaddes NM, Dursun OB. Otizm spektrum bozuklukları. In: Mukaddes NM, Ercan ES editors. *Nörogelişimsel bozukluklar*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. p. 259–367.
132. Karakoç Demirkaya S, Mukaddes NM. Oyun döneminde otizm spektrum bozuklukları. In: İşeri E, Güney E, Taş Torun Y, editors. *Oyun dönemi ruh sağlığı ve hastalıkları*. Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları; 2018. p. 411–25.
133. Mukaddes NM. *Bebeklikten erişkinliğe otizm aileler için kılavuz*. 2th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019. p. 45–52.
134. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex

- differences in autism spectrum disorder: Evidence from a large sample of children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(7):1304–13.
135. Carter AS, Black DO, Tewani S, Connolly CE, Kadlec MB, Tager-Flusberg H. Sex differences in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(1):86–97.
 136. Van Wijngaarden-Cremers PJM, Van Eeten E, Groen WB, Van Deurzen PA, Oosterling IJ, Van Der Gaag RJ. Gender and age differences in the core triad of impairments in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014;44(3):627–35.
 137. Young H, Oreve MJ, Speranza M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Archives de Pédiatrie*. 2018;25(6):399–403.
 138. Lai MC, Lombardo M V., Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):11–24.
 139. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: A large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(11):1361–70.
 140. Hawks ZW, Constantino JN. Neuropsychiatric “Comorbidity” as Causal Influence in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(2):229–35.
 141. Lundström S, Reichenberg A, Melke J, Råstam M, Kerekes N, Lichtenstein P, et al. Autism spectrum disorders and coexisting disorders in a nationwide Swedish twin study. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2015;56(6):702–10.
 142. Simonoff E, Sych FRCP, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas TOM, et al. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders :

Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. 2008;47(8):921–9.

143. De-La-Iglesia M, Olivar JS. Risk Factors for Depression in Children and Adolescents with High Functioning Autism Spectrum Disorders. *Scientific World Journal*. 2015;2015:127853.
144. Salazar F, Baird G, Chandler S, Tseng E, O'sullivan T, Howlin P, et al. Co-occurring Psychiatric Disorders in Preschool and Elementary School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(8):2283–94.
145. Buck TR, Viskochil J, Farley M, Coon H, McMahon WM, Morgan J, et al. Psychiatric Comorbidity and Medication Use in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(12):3063–71.
146. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(7):849–61.
147. Belardinelli C, Raza M. Comorbid Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Autism Spectrum Disorders. *J Child Dev Disord*. 2016;02(02):1–9.
148. Ozonoff S, Goodlin-Jones BL, Solomon M. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology Evidence-Based Assessment of Autism Spectrum Disorders in Children and Adolescents Evidence-Based Assessment of Autism Spectrum Disorders in Children and Adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2005;34(3):523–40.
149. Bauman ML. Medical comorbidities in autism: Challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):320–7.
150. Isaksen J, Bryn V, Diseth TH, Heiberg A, Schjølberg S, Skjeldal OH. Children with autism spectrum disorders-The importance of medical investigations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):68–76.
151. Aldinger KA, Lane CJ, Veenstra-VanderWeele J, Levitt P. Patterns of Risk for

- Multiple Co-Occurring Medical Conditions Replicate Across Distinct Cohorts of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2015;8(6):771–81.
152. Holingue C, Newill C, Lee L, Pasricha P, Fallin MD, Disabilities D. HHS Public Access. 2019;11(1):24–36.
 153. Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, Lee EB, Mazurek MO, McLaughlin A, et al. Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *Brain Behav Immun.* 2016;58:57–62.
 154. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: A systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev.* 2014;34(1):78–86.
 155. Fein D, Barton M, Eigsti IM, Kelley E, Naigles L, Schultz RT, et al. Optimal outcome in individuals with a history of autism. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2013;54(2):195–205.
 156. Mukaddes NM, Mutluer T, Ayik B, Umut A. What happens to children who move off the autism spectrum? Clinical follow-up study. *Pediatr Int.* 2017;59(4):416–21.
 157. Mukaddes NM, Tutkunkardas MD, Sari O, Aydin A, Kozanoglu P. Characteristics of Children Who Lost the Diagnosis of Autism: A Sample from Istanbul, Turkey. *Autism Res Treat.* 2014;2014:1–10.
 158. Medavarapu S, Marella LL, Sangem A, Kairam R. Where is the Evidence? A Narrative Literature Review of the Treatment Modalities for Autism Spectrum Disorders. *Cureus.* 2019;11(1):e3901.
 159. De Filippis M, Wagner KD. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull.* 2016;46(2):18–41.
 160. Ludwig K, Ross E, Langhals N, Weber D, Lujan JL, Georgakopoulos D. The autonomic nervous system. In: *Neuroprosthetics: Theory and Practice: Second Edition.* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2017. p. 12–39.

161. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics*. 2006;118(1):309–21.
162. Mulkey SB, du Plessis AJ. Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. *Pediatric Research*. 2019;85(2):120–6.
163. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):81–8.
164. Benarroch EE. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(10):988–1001.
165. Kushki A, Brian J, Dupuis A, Anagnostou E. Functional autonomic nervous system profile in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2014;5(1):39.
166. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Publ Gr*. 2016;13(9):517-528.
167. M. E, Zabielski R. Gut Microbiome and Brain-Gut Axis in Autism — Aberrant Development of Gut-Brain Communication and Reward Circuitry. In *Recent Adv Autism Spectr Disord-Vol I*. 2013.
168. Doğan A, Yaşar S, Kayhan S, Kırmızıgöz Ş, Kaplan A. Bağırsak-Beyin Aksı The Gut-Brain Axis. *Türk Nöroşir Derg*. 2018;28(3):377–9.
169. Charles Darwin A BM, Appleton D. the Expression of the Emotions in Man and Animals With Photographic and Other Illustrations New York. D Aplet Co. 1897. p. 1–366.
170. Porges SW. Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*. 1995;32(4):301–18.
171. Van der Kolk BA. Beden kayıt tutar: Travmanın iyileşmesinde beyin, zihin ve beden (Translated by Maral NC.). Nobel Akademik Yayıncılık; 2020.
172. Kolacz J, Porges SW. Chronic diffuse pain and functional gastrointestinal

- disorders after traumatic stress: Pathophysiology through a polyvagal perspective. *Front Med*. 2018;5:145.
173. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*. 2000;61(3):201–16.
 174. Smith R, Thayer JF, Khalsa SS, Lane RD. The hierarchical basis of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;75:274–96.
 175. Condy EE, Scarpa A, Friedman BH. Respiratory Sinus Arrhythmia Predicts Restricted Repetitive Behavior Severity. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(9):2795–804.
 176. Goodman MS, Castro N, Sloan M, Sharma R, Widdowson M, Herrera E, et al. A neurovisceral approach to autism: Targeting self-regulation and core symptoms using neurofeedback and biofeedback. *NeuroRegulation*. 2018;5(1):9–29.
 177. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal*. 2017;5:258.
 178. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195166.
 179. Goldenberg I, Goldkorn R, Shlomo N, Einhorn M, Levitan J, Kuperstein R, et al. Heart Rate Variability for Risk Assessment of Myocardial Ischemia in Patients Without Known Coronary Artery Disease: The HRV-DETECT (Heart Rate Variability for the Detection of Myocardial Ischemia) Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e014540.
 180. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2116–22.
 181. Lutfi M. Autonomic modulations in patients with bronchial asthma based on

- short-term heart rate variability. *Lung India*. 2012;29(3):254–8.
182. Chen LF, Chang CC, Tzeng NS, Kuo TBJ, Kao YC, Huang SY, et al. Depression, anxiety, and heart rate variability: A case-control study in Taiwan. *J Med Sci*. 2014;34(1):9–18.
 183. Carlos L, Vanderlei M, Pastre CM, Hoshi RA, Dias De Carvalho T, Fernandes De Godoy M, et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
 184. Neuhaus E, Bernier R, Beauchaine TP. Brief report: Social skills, internalizing and externalizing symptoms, and respiratory sinus arrhythmia in autism. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(3):730–7.
 185. Lory C, Kadlaskar G, McNally Keehn R, Francis AL, Keehn B. Brief Report: Reduced Heart Rate Variability in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(11):4183–90.
 186. Neuhaus E, Bernier RA, Beauchaine TP. Children with Autism Show Altered Autonomic Adaptation to Novel and Familiar Social Partners. *Autism Res*. 2016;9(5):579–91.
 187. Billeci L, Tonacci A, Narzisi A, Manigrasso Z, Varanini M, Fulceri F, et al. Heart Rate Variability During a Joint Attention Task in Toddlers With Autism Spectrum Disorders. *Front Physiol*. 2018;9:467.
 188. Van Hecke AV, Lebow J, Bal E, Lamb D, Harden E, Kramer A, et al. Electroencephalogram and heart rate regulation to familiar and unfamiliar people in children with autism spectrum disorders. *Child Dev*. 2009;80(4):1118–33.
 189. Bal E, Harden E, Lamb D, Van Hecke AV, Denver JW, Porges SW. Emotion recognition in children with autism spectrum disorders: Relations to eye gaze and autonomic state. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(3):358–70.
 190. Sheinkopf SJ, Levine TP, McCormick CEB, Puggioni G, Conradt E, Lagasse LL, et al. Developmental trajectories of autonomic functioning in autism from birth to early childhood. *Biol Psychol*. 2019;142:13–8.

191. Matsushima K, Matsubayashi J, Toichi M, Funabiki Y, Kato T, Awaya T, et al. Unusual sensory features are related to resting-state cardiac vagus nerve activity in autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2016;25:37–46.
192. Thapa R, Pokorski I, Ambarchi Z, Thomas E, Demayo M, Boulton K, et al. Heart Rate Variability in Children With Autism Spectrum Disorder and Associations With Medication and Symptom Severity. *Autism Res*. 2021;14(1):75–85.
193. Guy L, Souders M, Bradstreet L, Delussey C, Herringto JD. Brief report: Emotion regulation and respiratory sinus arrhythmia in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10):2614–20.
194. Bazelmans T, Jones EJH, Ghods S, Corrigan S, Toth K, Charman T, et al. Heart rate mean and variability as a biomarker for phenotypic variation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2019;12(1):39–52.
195. Klusek J, Martin GE, Losh M. Physiological arousal in autism and fragile X syndrome: Group comparisons and links with pragmatic language. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2013;118(6):475–95.
196. Porges SW, Macellaio M, Stanfill SD, McCue K, Lewis GF, Harden ER, et al. Respiratory sinus arrhythmia and auditory processing in autism: Modifiable deficits of an integrated social engagement system? *Int J Psychophysiol*. 2013;88(3):261–70.
197. Wang Y, Hensley MK, Tasman A, Sears L, Casanova MF, Sokhadze EM. Heart Rate Variability and Skin Conductance During Repetitive TMS Course in Children with Autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2016;41(1):47–60.
198. Engineer CT, Hays SA, Kilgard MP. Vagus nerve stimulation as a potential adjuvant to behavioral therapy for autism and other neurodevelopmental disorders. 2017;9:20.
199. Jahangard L, Solgy R, Salehi I, Taheri SK, Holsboer-Trachsler E, Haghighi

- M, et al. Cholecystokinin (CCK) level is higher among first time suicide attempters than healthy controls, but is not associated with higher depression scores. *Psychiatry Res.* 2018;266:40–6.
200. Beaulieu P, Lambert C. Peptidic regulation of heart rate and interactions with the autonomic nervous system. *Cardiovascular Research.* 1998;37(3):578-85.
 201. Qi XR, Zhang L. The Potential Role of Gut Peptide Hormones in Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:73.
 202. Ishunina TA, Swaab DF. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus; size changes in relation to age and sex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4637–44.
 203. Fineberg SK, Ross DA. Oxytocin and the Social Brain. *Biol Psychiatry.* 2017; 81(3): e19–e21.
 204. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81(2):629–83.
 205. Grippo AJ, Trahanas DM, Zimmerman RR, Porges SW, Carter CS. Oxytocin protects against negative behavioral and autonomic consequences of long-term social isolation. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10):1542–53.
 206. Neumann ID, Maloumby R, Beiderbeck DI, Lukas M, Landgraf R. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(10):1985–93.
 207. Kemp AH, Quintana DS, Kuhnert RL, Griffiths K, Hickie IB, Guastella AJ. Oxytocin Increases Heart Rate Variability in Humans at Rest: Implications for Social Approach-Related Motivation and Capacity for Social Engagement. *PLoS One.* 2012;7(8):e44014.
 208. Martins D, Davies C, De Micheli A, Oliver D, Krawczun-Rygmaczewska A, Fusar-Poli P, et al. Intranasal oxytocin increases heart-rate variability in men at clinical high risk for psychosis: a proof-of-concept study. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):227.

209. Wagner S, Harony-Nicolas H. Oxytocin and animal models for autism spectrum disorder. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer Verlag; 2018;35:213–37.
210. Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet*. 2000;25(3):284–8.
211. Kato TA, Hayakawa K, Monji A, Kanba S. Missing and possible link between neuroendocrine factors, neuropsychiatric disorders and microglia. *Front Integr Neurosci*. 2013;7:53.
212. Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, et al. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*. 2007;446(7131):41–5.
213. Sala M, Braida D, Lentini D, Busnelli M, Bulgheroni E, Capurro V, et al. Pharmacologic rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice: A neurobehavioral model of autism. *Biol Psychiatry*. 2011;69(9):875–82.
214. Sala M, Braida D, Donzelli A, Martucci R, Busnelli M, Bulgheroni E, et al. Mice Heterozygous for the Oxytocin Receptor Gene (*Oxtr*^{+/-}) Show Impaired Social Behaviour but not Increased Aggression or Cognitive Inflexibility: Evidence of a Selective Haploinsufficiency Gene Effect. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(2):107–18.
215. Dombret C, Nguyen T, Schakman O, Michaud JL, Hardin-Pouzet H, Bertrand MJM, et al. Loss of *Maged1* results in obesity, deficits of social interactions, impaired sexual behavior and severe alteration of mature oxytocin production in the hypothalamus. *Hum Mol Genet*. 2012;21(21):4703–17.
216. Peñagarikano O, Lázaro MT, Lu XH, Gordon A, Dong H, Lam HA, et al. Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the *Cntnap2* mouse model of autism. *Sci Transl Med*. 2015;7(271):271ra8.
217. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. Genetic and Epigenetic Etiology

- Underlying Autism Spectrum Disorder. *J Clin Med*. 2020;9(4):966.
218. Lancaster K, Carter CS, Pournajafi-Nazarloo H, Karaoli T, Lillard TS, Jack A, et al. Plasma oxytocin explains individual differences in neural substrates of social perception. *Front Hum Neurosci*. 2015;9(132):132.
219. Parker KJ, Garner JP, Libove RA, Hyde SA, Hornbeak KB, Carson DS, et al. Plasma oxytocin concentrations and OXTR polymorphisms predict social impairments in children with and without autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(33):12258–63.
220. Al-Ayadhi LY. Altered oxytocin and vasopressin levels in autistic children in Central Saudi Arabia. *Neurosciences*. 2005;10(1):47–50.
221. Jacobson JD, Ellerbeck KA, Kelly KA, Fleming KK, Jamison TR, Coffey CW, et al. Evidence for alterations in stimulatory G proteins and oxytocin levels in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;40(1):159–69.
222. Miller M, Bales KL, Taylor SL, Yoon J, Hostetler CM, Carter CS, et al. Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: Sex differences and associations with symptoms. *Autism Res*. 2013;6(2):91–102.
223. Alabdali A, Al-Ayadhi L, El-Ansary A. Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders. 2014;11:4.
224. Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W, Bartz J, Halpern D, Wasserman S, et al. Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: A randomized controlled trial. *Mol Autism*. 2012;3(1):16.
225. Auyeung B, Lombardo M V., Heinrichs M, Chakrabarti B, Sule A, Deakin JB, et al. Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism. *Transl Psychiatry*. 2015;5(2):507.
226. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism

- Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(7):692–4.
227. Dadds MR, MacDonald E, Cauchi A, Williams K, Levy F, Brennan J. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: A randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(3):521–31.
 228. Say GN, Müjdecı M. Oksitosin ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Psikiyatr Guncel Yaklasimler - Curr Approaches Psychiatry*. 2016;8(2):102.
 229. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(1):193–8.
 230. Kong X-J, Liu J, Li J, Kwong K, Koh M, Sukijthamapan P, et al. The effects of probiotics and oxytocin nasal spray on neuro-social behaviors of children with Autism Spectrum Disorders (ASD): study protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. 2019;1–28.
 231. Welch MG, Margolis KG, Li Z, Gershon MD. Oxytocin regulates gastrointestinal motility, inflammation, macromolecular permeability, and mucosal maintenance in mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(8):G848–62.
 232. Ohlsson B, Truedsson M, Djerf P, Sundler F. Oxytocin is expressed throughout the human gastrointestinal tract. *Regul Pept*. 2006;135(1–2):7–11.
 233. Ohlsson B, Ringström G, Abrahamsson H, Simrén M, Björnsson ES. Oxytocin stimulates colonic motor activity in healthy women. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(2):233–40.
 234. Fasano A. Genome, Environment, Microbiome & Metabolome in Autism: an integrated multi-omic systems biology approach to identify biomarkers for personalized treatment and primary prevention of Autism Spectrum Disorders. GEMMA. 2019.
 235. Alfvén G. Plasma Oxytocin in Children with Recurrent Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(5):513–7.

236. Shindler AE, Hill-Yardin EL, Petrovski S, Bishop N, Franks AE. Towards Identifying Genetic Biomarkers for Gastrointestinal Dysfunction in Autism. *J Autism Dev Disord.* 2020;50(1):76–86.
237. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron.* 2019;101(2):246-259.e6.
238. Lovick TA. CCK as a modulator of cardiovascular function. *J Chem Neuroanat.* 2009;38(3):176–84.
239. Degen L, Matzinger D, Drewe J, Beglinger C. The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. *Peptides.* 2001;22(8):1265–9.
240. Kurosawa M, Iijima S, Funakoshi A, Kawanami T, Miyasaka K, Bucinskaite V, et al. Cholecystokinin-8 (CCK-8) has no effect on heart rate in rats lacking CCK-A receptors. *Peptides.* 2001;22(8):1279–84.
241. Bowers ME, Choi DC, Ressler KJ. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide Y. *Physiol Behav.* 2012;107(5):699–710.
242. Abramov U, Raud S, Kõks S, Innos J, Kurrikoff K, Matsui T, et al. Targeted mutation of CCK2 receptor gene antagonises behavioural changes induced by social isolation in female, but not in male mice. *Behav Brain Res.* 2004;155(1):1–11.
243. Whissell PD, Bang JY, Khan I, Xie YF, Parfitt GM, Grenon M, et al. Selective activation of cholecystokinin-expressing GABA (CCK-GABA) neurons enhances memory and cognition. *eNeuro.* 2019;6(1) ENEURO.0360-18.2019.
244. Becker C, Zeau B, Rivat C, Blugeot A, Hamon M, Benoliel JJ. Repeated social defeat-induced depression-like behavioral and biological alterations in rats: Involvement of cholecystokinin. *Mol Psychiatry.* 2008;13(12):1079–92.
245. Del Bel EA, Guimarães FS. Social isolation increases cholecystokinin mRNA in the central nervous system of rats. *Neuroreport.* 1997;8(16):3597–600.

246. Crespi F. On the Role of Cholecystokinin (CCK) in Fear and Anxiety: A Review and Research Proposal. *J Hum Psychol.* 2019;1(2):1–10.
247. Brambilla F, Guareschi-Cazzullo AG, Tacchini C, Musetti C, Panerai AE, Sacerdote P. β -Endorphin and Cholecystokinin 8 Concentrations in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Autistic Children. *Neuropsychobiology.* 1997;35(1):1–4.
248. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov YB. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet.* 2015;8(1):4–9.
249. Husarova VM, Lakatosova S, Pivovarciova A, Babinska K, Bakos J, Durdiakova J, et al. Plasma oxytocin in children with autism and its correlations with behavioral parameters in children and parents. *Psychiatry Investig.* 2016;13(2):174–83.
250. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980–8.
251. Kaufman J, Birmaher B, Axelson D, Pereplitchikova F, Brent D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children: present and lifetime version (K-SADS-PL) DSM-5 working draft. New Haven: Yale Univ Child Adolesc Res Educ. 2016;1-69.
252. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). *Türk Psikiyatr Derg.* 2019;30(1):42–50.
253. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliliği.

2004;11(3):109–16.

254. Birmaher B, Ehmann M, Axelson DA, Goldstein BI, Monk K, Kalas C, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS-PL) for the assessment of preschool children - A preliminary psychometric study. *J Psychiatr Res.* 2009;43(7):680–6.
255. Coskun M, Kaya I. Prevalence and Patterns of Psychiatric Disorders in Preschool Children Referred to an Outpatient Psychiatry Clinic / Psikiyatri Kliniğine Başvuran Okulöncesi Çocuklarda Psikiyatrik Bozuklukların Yaygınlığı ve Örüntüleri. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg.* 2016;21(1):42–47.
256. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980;10(1):91–103.
257. Hergüner, S. and B. Özbaran, Çocukluk otizmini derecelendirme ölçeği. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde ölçütler ve ölçekler: Yaygın gelişimsel bozukluklar yıkıcı davranım bozuklukları. *Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları-4.* 2010. p. 37-40.
258. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg.* 1996;4(2):116–21.
259. Gassaloğlu SI, Baykara B, Avcı S II, Dem YI. Validity and reliability analysis of turkish version of childhood autism rating scale. *Türk Psikiyatr Derg.* 2016;27(4):1–10.
260. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic.* 1985;89(5):485–91.
261. Karabekiroğlu K, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child Psychiatry Hum Dev* 2009;40:99-110.
262. Sucuoğlu B. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Türkçe Formunun Psikometrik Özelliklerinin İncelenmesi. *Türk Psikol Derg - TPD.* 2003;18(52):77–91.

263. Gunes S, Ekinçi O, Celik T. Iron deficiency parameters in autism spectrum disorder: Clinical correlates and associated factors. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1–6.
264. Norris M, Aman MG, Mazurek MO, Scherr JF, Butter EM. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist in a well-defined sample of youth with autism Spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2019;62:1–9.
265. Postorino V, Gillespie S, Lecavalier L, Smith T, Johnson C, Swiezy N, et al. Clinical Correlates of Parenting Stress in Children with Autism Spectrum Disorder and Serious Behavioral Problems. *J Child Fam Stud*. 2019;28(8):2069–77.
266. Schneider CK, Melmed RD, Barstow LE, Enriquez FJ, Ranger-Moore J, Ostrem JA. Oral human immunoglobulin for children with autism and gastrointestinal dysfunction: A prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(8):1053–64.
267. Beşer C. Otizm spektrum bozukluğu tanılı çocuklarda sosyal stresörlerin kalp hızı değişkenliğine etkisi [tez]. İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
268. Yitik G. Otizm spektrum bozukluğunun bağırsak bakteri florası (mikrobiyota) ile ilişkisinin araştırılması [tez].Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
269. Brage S, Brage N, Franks PW, Ekelund U, Wareham NJ. Reliability and validity of the combined heart rate and movement sensor actiheart. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(4):561–70.
270. Patriquin MA, Lorenzi J, Scarpa A. Relationship between respiratory sinus arrhythmia, heart period, and caregiver-reported language and cognitive delays in children with autism spectrum disorders. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2013;38(3):203–7.
271. Quintana DS, Alvares GA, Heathers J. Guidelines for Reporting Articles on

- Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry*. 2016;6:803.
272. Jarrin DC, McGrath JJ, Poirier P, Séguin L, Tremblay RE, Montplaisir JY, et al. Short-term heart rate variability in a population-based sample of 10-year-old children. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(1):41–8.
 273. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):593–601.
 274. Kassee C, Babinski S, Tint A, Lunskey Y, Brown HK, Ameis SH, et al. Physical health of autistic girls and women: a scoping review. *Mol Autism*. 2020;11(1):1–22.
 275. Cawthorpe D. Comprehensive Description of Comorbidity for Autism Spectrum Disorder in a General Population. *Perm J*. 2017;21:16–088.
 276. Curtin C, Anderson SE, Must A, Bandini L. The prevalence of obesity in children with autism: A secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children’s Health. *BMC Pediatr*. 2010;10:11.
 277. Bicer AH, Alsaffar AA. Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). *Res Dev Disabil*. 2013;34(11):3978–87.
 278. Al-Farsi YM, Al-Sharbati MM, Waly MI, Al-Farsi OA, Al-Shafae MA, Al-Khaduri MM, et al. Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: A case-control study. *Nutrition*. 2012;28(7–8):e27–32.
 279. Gillberg C, Lundström S, Fernell E, Nilsson G, Neville B. Febrile Seizures and Epilepsy: Association With Autism and Other Neurodevelopmental Disorders in the Child and Adolescent Twin Study in Sweden. *Pediatr Neurol*. 2017;74:80-86.e2.
 280. Lyall K, Van de Water J, Ashwood P, Hertz-Picciotto I. Asthma and allergies in children with autism spectrum disorders: Results from the CHARGE study.

- Autism Res. 2015;8(5):567–74.
281. Gernsbacher MA, Morson EM, Grace EJ. Language Development in Autism. *Neurobiol Lang.* 2015;879–86.
 282. Gernsbacher MA, Morson EM, Grace EJ. Language and Speech in Autism. 2016;2:413-425.
 283. Hudry K, Leadbitter K, Temple K, Slonims V, McConachie H, Aldred C, et al. Preschoolers with autism show greater impairment in receptive compared with expressive language abilities. *Int J Lang Commun Disord.* 2010;45(6):681–90.
 284. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: A prospective study. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2006;47(6):629–38.
 285. MacAlister L. Toileting problems in children with autism. *Nurs Times.* 2014;110(43):18–20.
 286. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(4):667–77.
 287. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(5):467-476.e6.
 288. Montes G, S.Halterman J. Association of childhood autism spectrum disorders and loss of family income. *Pediatrics.* 2008;121(4):e821-6.
 289. Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2013;207(3):203–11.
 290. Rezendes DL, Scarpa A. Associations between Parental Anxiety/Depression and Child Behavior Problems Related to Autism Spectrum Disorders: The Roles of Parenting Stress and Parenting Self-Efficacy. *Autism Res Treat.*

2011;2011:1–10.

291. Chen S wei, Zhong X shan, Jiang L na, Zheng X yan, Xiong Y quan, Ma S juan, et al. Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2016;296:61–9.
292. Keil A, Daniels JL, Forssen U, Hultman C, Cnattingius S, Söderberg KC, et al. Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology.* 2010;21(6):805–8.
293. Jokiranta-Olkonieni E, Cheslack-Postava K, Sucksdorff D, Suominen A, Gyllenberg D, Chudal R, et al. Risk of psychiatric and neurodevelopmental disorders among siblings of probands with autism spectrum disorders. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(6):622–9.
294. Turner T, Pihur V, Chakravarti A. Quantifying and modeling birth order effects in autism. *PLoS One.* 2011;6(10):26418.
295. Alvares GA, Licari MK, Stevenson PG, Bebbington K, Cooper MN, Glasson EJ, et al. Investigating associations between birth order and autism diagnostic phenotypes. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2021;62(8):961-970.
296. Schmidt K, Zimmerman A, Bauman M, Ferrone C, Venter J, Spybrook J, et al. Brief report: Asperger’s syndrome and sibling birth order. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(4):973–7.
297. Roy N, Ghaziuddin M, Mohiuddin S. Consanguinity and Autism. *Current Psychiatry Reports.* 2020;22(1):3.
298. Mamidala MP, Kalikiri MK, Praveen Kumar PTV, Rajesh N, Vallamkonda OR, Rajesh V. Consanguinity in India and Its association with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2015;8(2):224–8.
299. Guisso DR, Saadeh FS, Saab D, El Deek J, Chamseddine S, El Hassan HA, et al. Association of Autism with Maternal Infections, Perinatal and Other Risk Factors: A Case-Control Study. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(6):2010–21.

300. Hartley SL, Barker ET, Seltzer MM, Floyd F, Greenberg J, Orsmond G, et al. The relative risk and timing of divorce in families of children with an autism spectrum disorder. *J Fam Psychol.* 2010;24(4):449–57.
301. Larsson M, Weiss B, Janson S, Sundell J, Bornehag C-G. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *Neurotoxicology.* 2009;30(5):822-31.
302. Samadi SA. Parental Beliefs and Feelings about Autism Spectrum Disorder in Iran. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):828.
303. van 't Hof M, Tisseur C, van Berckeleer-Onnes I, van Nieuwenhuyzen A, Daniels AM, Deen M, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism.* 2021;25(4):862–73.
304. Nadler C, Godwin DL, Dempsey J, Nyp SS. Autism and Access to Care During the COVID-19 Crisis. *J Dev Behav Pediatr.* 2021;42(1):73–5.
305. Ameis SH, Lai MC, Mulsant BH, Szatmari P. Coping, fostering resilience, and driving care innovation for autistic people and their families during the COVID-19 pandemic and beyond. *Mol Autism.* 2020;11(1):1–9.
306. Pellicano E, Stears M. The hidden inequalities of COVID-19. *Autism.* 2020;24(6):1309–10.
307. Spencer D, Marshall J, Post B, Kulakodlu M, Newschaffer C, Dennen T, et al. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2013;132(5):833–40.
308. Masri AT, Khatib F, Al Qudah A, Nafi O, Almomani M, Bashtawi M, et al. Parental use of conventional and complementary therapy for autism in Jordan. *Complement Ther Med.* 2020;48:102275.
309. Cheng YC, Huang YC, Huang WL. Heart rate variability in individuals with autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118(579):463–71.

310. Ming X, Julu POO, Brimacombe M, Connor S, Daniels ML. Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. *Brain Dev.* 2005;27(7):509–16.
311. Corbett BA, Muscatello RA, Baldinger C. Comparing stress and arousal systems in response to different social contexts in children with ASD. 2019;140:119-130.
312. Sheinkopf SJ, Neal-Beevers AR, Levine TP, Miller-Loncar C, Lester B. Parasympathetic Response Profiles Related to Social Functioning in Young Children with Autistic Disorder. *Autism Res Treat.* 2013;2013:868396.
313. Schaaf RC, Benevides TW, Leiby BE, Sendecki JA. Autonomic Dysregulation During Sensory Stimulation in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(2):461-72.
314. Rash JA, Aguirre-Camacho A. Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: A systematic review. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2012;4(4):167–77.
315. Alkozei A, Creswell C, Cooper PJ, Allen JJB. Autonomic arousal in childhood anxiety disorders: Associations with state anxiety and social anxiety disorder. *J Affect Disord.* 2015;175:25–33.
316. Sharma R, Balhara YPS, Sagar R, Deepak K, Mehta M. Heart rate variability study of childhood anxiety disorders. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2(2):115–22.
317. Unalacak M, Aydin M, Ermis B, Ozeren A, Sogut A, Demirel F, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis by analysis of heart rate variability. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(1):63–9.
318. Collier E, Varon C, Van Huffel S, Bogaert G. Enuretic children have a higher variability in REM sleep when comparing their sleep parameters with nonenuretic control children using a wearable sleep tracker at home. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(1):367–75.

319. Dündaröz MR, Denli M, Uzun M, Aydın HI, Sarici SÜ, Yokuşoğlu M, et al. Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol*. 2001;32(3):393–7.
320. Meule A, Fath K, Real RG, Sütterlin S, Vögele C, Kübler A. Quality of life, emotion regulation, and heart rate variability in individuals with intellectual disabilities and concomitant impaired vision. *Psychol Well-Being Theory, Res Pract*. 2013;3(1):1.
321. Chang YW, Lin JD, Chen WL, Yen CF, Loh CH, Fang WH, et al. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2012;33(6):1701–7.
322. Daluwatte C, Miles JH, Christ SE, Beversdorf DQ, Takahashi TN, Yao G. Atypical pupillary light reflex and heart rate variability in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1910–25.
323. Bink M, Popma A, Bongers IL, van Boxtel GJM, Denissen A, van Nieuwenhuizen C. Cardiac Reactivity and Stimulant Use in Adolescents with Autism Spectrum Disorders with Comorbid ADHD Versus ADHD. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(2):481–94.
324. Musser ED, Nigg JT. Emotion Dysregulation Across Emotion Systems in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48(1):153–65.
325. Musser ED. Emotion Regulation and Heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(2):163-171.e2.
326. Griffiths KR, Quintana DS, Hermens DF, Spooner C, Tsang TW, Clarke S, et al. Sustained attention and heart rate variability in children and adolescents with ADHD. *Biol Psychol*. 2017;124:11–20.
327. Bharath R, Moodithaya SS, Kishan A, U SB. Association of Severity of Autism Spectrum Disorder with Cardiac Autonomic Indices in Children. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2020;11(6):964–70.

328. Aghdasi-Bornaun H, Kutluk G, Keskindemirci G, Öztarhan K, Dedeoğlu R, Yılmaz N, et al. Evaluation of autonomic nervous system functions in frame of heart rate variability in children with inflammatory bowel disease in remission. *Turk J Pediatr.* 2018;60(4):407–14.
329. Nayem M, Begum N, Ferdousi S. Time Domain Measures of Heart Rate Variability to Assess Autonomic Dysfunction In Irritable Bowel Syndrome. *J Bangladesh Soc Physiol.* 2013;7(2):60–5.
330. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav.* 2015;138:179–87.
331. Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Kurata T, Takahashi J, et al. Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):746–51.
332. Carson DS, Berquist SW, Trujillo TH, Garner JP, Hannah SL, Hyde SA, et al. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Mol Psychiatry.* 2015;20(9):1085–90.
333. Cochran DM, Fallon D, Hill M, Frazier JA. The role of oxytocin in psychiatric disorders: A review of biological and therapeutic research findings. *Harvard Review of Psychiatry.* 2013;21(5):219–47.
334. Jansen LMC, Gispen-De Wied CC, Wiegant VM, Westenberg HGM, Lahuis BE, Van Engeland H. Autonomic and neuroendocrine responses to a psychosocial stressor in adults with autistic spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(7):891–9.
335. Hall SS, Lightbody AA, McCarthy BE, Parker KJ, Reiss AL. Effects of intranasal oxytocin on social anxiety in males with fragile X syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(4):509–18.
336. Lancaster K, Goldbeck L, Puglia MH, Morris JP, Connelly JJ. DNA methylation of OXTR is associated with parasympathetic nervous system

- activity and amygdala morphology. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2018;13(11):1155–62.
337. Quintana DS, Kemp AH, Alvares GA, Guastella AJ, Lill Hansen A, Kok BE. A role for autonomic cardiac control in the effects of oxytocin on social behavior and psychiatric illness. 2013;7:48.
 338. Arey RN, Iii JE, Spencer SM, Falcon E, Ozburn AR, Ghose S, et al. An important role for Cholecystokinin, a CLOCK target gene, in the development and treatment of manic-like behaviors. *Mol Psychiatry*. 2014;19:342–50.
 339. Bradwejn J, Koszycki D, Cou A, Boer J Den, Westenberg H, Annable L. The Panicogenic Effects of Cholecystokinin- Tetrapeptide Are Antagonized by L-365,260, a Central Cholecystokinin Receptor Antagonist in Patients With Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:486-493.
 340. Montigny C. Cholecystokinin Tetrapeptide Induces Panic-like Attacks in Healthy Volunteers: Preliminary Findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(6):511–7.
 341. Ballaz S, Barber A, FortunÃ A, Del RõÂ J, MartõÂ n-MartõÂ nez M, GoÂ mez-Monterrey I, et al. Pharmacological evaluation of IQM-95,333, a highly selective CCK A receptor antagonist with anxiolytic-like activity in animal models. *Br J Pharmacol*. 1997;121(4):759-67.
 342. Zwanzger P, Domschke K, Bradwejn J. Neuronal network of panic disorder: The role of the neuropeptide cholecystokinin. *Depress Anxiety*. 2012;29(9):762–74.
 343. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Borowiec M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes, Obes Metab*. 2000;2(2):99–103.
 344. Philipp E, Pirke KM, Kellner MB, Krieg JC. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sci*. 1991;48(25):2443–50.

8. EKLER

Ek-1. Gönüllü Onam Formları

ÇALIŞMA GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), nedeninin henüz aydınlatılamadığı, beyin gelişimi ve merkezi sinir sistemi dışında, otonomik sistem gibi sinir sisteminin diğer bir alanını da etkilediği düşünülen çok faktörlü kompleks bir bozukluktur.

Bu çalışma ile, OSB'nin şiddeti, bazı karakteristik özellikleri ve OSB'de sık görülen gastrointestinal semptomların otonomik fonksiyon ile ilişkisini incelemek ve bu alana katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Bu doğrultuda dinlenim halindeki kalp hızı değişkenliği ve kan kolesistokininin ve oksitosin düzeyi gibi elektrofizyolojik ve biyokimyasal çevresel otonom belirteçler kullanılacaktır. Araştırmaya çalışma grubu olarak OSB tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 3-8 yaş arası 30 vakanın dahil edilmesi hedeflenmektedir.

Eğer kabul ederseniz çocuğunuzu bu araştırmaya çalışma grubu olarak dahil etmek istiyoruz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Gönüllü olarak çocuğunuzun çalışmaya katılmasını kabul ettiğinizi gösteren araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalamanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Otonomik sistem göstergeleri olarak, bütün katılımcılardan serum kolesistokininin ve oksitosin düzeyi için önkoldan 5ml kan alınacak, kalp hızı değişkenliği için katılımcının göğsüne iki EKG elektrotu yerleştirilerek toplam 10 dakikalık bir ölçüm yapılacaktır. Tüm katılımcılar için çocuk psikiyatristi uzmanı tarafından Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu, Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY), Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği (6-GŞÖ) doldurulacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak onam verme dışında sorumluluğunuz yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmaya çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunda 30'ar çocuk olmak üzere toplamda 60 çocuk katılacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması için öngörülen süre KTÜ Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde belirlenen gün ve saatlerde bir gün olup, bunun dışında belli bir katılım süresi içermemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın size ve çocuğunuza ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar ülkemiz ve dünya çapında literatüre katkı sağlayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çocuğunuza bu araştırmada Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerinde uygulanan tedaviler dışında herhangi farklı bir tedavi uygulanmayacaktır. Olası riskler poliklinik tedavileri esnasında karşılaşılabileceğiniz risklerle benzerdir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Neden göstermeksizin doktorunuz sizin izniniz olmadan çocuğunuzu çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölçeklere bağlı çocuğunuzun bir zarar görmesi beklenmemektedir. Kan alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz az bir acı duyabilir ve az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon durumu oluşabilir. Elektrokardiyografik ölçüm sırasında göğüse yerleştirilen elektrotlara bağlı takım yerinde hafif düzeyde allerjik reaksiyon geliştirilebilir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca; zorunlu olarak çocuğunuz araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığında sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 04623775386 nolu telefondan Dr. Berire ÇEKİN YILMAZ'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı KTÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi desteklemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çocuğunuzu çalışmadan çekmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, çocuğunuzla ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Çocuğunuza ve size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileri gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ve çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllü ebeveyne verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya çocuğumun katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu

araştırmaya ilişkin çocuğum için yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana ve çocuğuma sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), nedeninin henüz aydınlatılamadığı, beyin gelişimi ve merkezi sinir sistemi dışında, otonomik sistem gibi sinir sisteminin diğer bir alanını da etkilediği düşünülen çok faktörlü kompleks bir bozukluktur.

Bu çalışma ile, OSB'nin şiddeti, bazı karakteristik özellikleri ve OSB'de sık görülen gastrointestinal semptomların otonomik fonksiyon ile ilişkisini incelemek ve bu alana katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Bu doğrultuda dinlenim halindeki kalp hızı değişkenliği ve kan kolesistokininin ve oksitosin düzeyi gibi elektrofizyolojik ve biyokimyasal çevresel otonom belirteçler kullanılacaktır. Araştırmaya kontrol grubu olarak herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 3-8 yaş arası 30 çocuğun dahil edilmesi hedeflenmektedir.

Eğer kabul ederseniz çocuğunuzu bu araştırmaya sağlıklı kontrol grubu olarak dahil etmek istiyoruz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Gönüllü olarak çocuğunuzun çalışmaya katılmasını kabul ettiğinizi gösteren araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalamanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Otonomik sistem göstergeleri olarak, bütün katılımcılardan serum kolesistokininin ve oksitosin düzeyi için önkoldan 5ml kan alınacak, kalp hızı değişkenliği için katılımcının göğsüne iki EKG elektrotu yerleştirilerek toplam 10

dakikalık bir ölçüm yapılacaktır. Tüm katılımcılar için çocuk psikiyatristi uzmanı tarafından Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu, Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY), Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği (6-GŞÖ) doldurulacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak onam verme dışında sorumluluğunuz yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmaya çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunda 30'ar çocuk olmak üzere toplamda 60 çocuk katılacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması için öngörülen süre KTÜ Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde belirlenen gün ve saatlerde bir gün olup, bunun dışında belli bir katılım süresi içermemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın size ve çocuğunuza ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar ülkemiz ve dünya çapında literatüre katkı sağlayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çocuğunuza bu araştırmada Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerinde uygulanan tedaviler dışında herhangi farklı bir tedavi uygulanmayacaktır. Olası riskler poliklinik tedavileri esnasında karşılaşılabileceğiniz risklerle benzerdir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Neden göstermeksizin doktorunuz sizin izniniz olmadan çocuğunuzu çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmada kullanılan ölççekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölççeklere bağlı çocuğunuzun bir zarar görmesi beklenmemektedir. Kan alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz az bir acı duyabilir ve az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon durumu oluşabilir. Elektrokardiyografik ölçüm sırasında göğüse yerleştirilen elektrotlara bağlı takım yerinde hafif düzeyde allerjik reaksiyon geliştirilebilir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca; zorunlu olarak çocuğunuz araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığında sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 04623775386 nolu telefondan Dr. Berire ÇEKİN YILMAZ'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşu ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı KTÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi desteklemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çocuğunuzu çalışmadan çekmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, çocuğunuzla ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDIR?

Çocuğunuza ve size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileri gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ve çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllü ebeveyne verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya çocuğumun katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin çocuğum için yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana ve çocuğuma sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAşTIRMA EKİBİ DIşINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		



Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Dosya No:

Tarih:

Telefon No:

Hasta:

Ad-Soyad:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi ve Yeri:

Yaş:

Anne:

Baba:

Ad-Soyad:

Yaş:

Eğitim:

Meslek:

Tıbbi Hastalık:

Ruhsal Hastalık:

Soy Hastalığı:

Sigara/Alkol/Madde Kullanımı:

Suçluluk:

Anne-Baba Akrabalığı:

Anne-Baba Birlikteliği:

Kardeş:

Sayısı:

Sıralama:

Tıbbi Hastalık:

Ruhsal Hastalık:

Aile:

Ailede Yaşayan Kişi Sayısı:

Yerleşim Yeri:

Aylık Ortalama Gelir:

Prenatal-Natal-Postnatal ve Gelişim Öyküsü:

Gebelik Döneminde Tıbbi Hastalık:	Sarılık/Fototerapi:
Gebelik Döneminde Ruhsal Hastalık:	Enfeksiyon:
Düşük Tehdidi:	Anne Sütü Alma:
Tüp Bebek:	Oturma:
Annenin Doğum Yaşı:	Yürüme:
Gebelikte İlaç Kullanımı:	Tek Kelime:
Term/Preterm/Postterm:	Cümle:
NSVY/CS:	Tuvalet Eğitimi:
Forseps/Vakum:	Havale Öyküsü:
Doğum Kilosu/Boyu:	Alerji Öyküsü:
Doğumda Asfiksi/Siyanoz:	Operasyon Öyküsü:
Kuvöz Bakımı:	Travma Öyküsü:

Eğitim Öyküsü:

Özel Eğitim:	Süresi:
Destek Eğitim:	Süresi:
Kreş/Anaokulu Öyküsü:	Süresi:
Okuma-Yazma:	Zamanı:
Okul Başarısı:	
Akran İlişkisi:	
Okul Uyumu:	

Hastanın Ruhsal Hastalık Tanıları:

Tanı Alma Yaşı:

Aktif Psikotrop Kullanımı:

İlaç/Doz: Kullanım Süresi:

Geçmişte Psikotrop Kullanımı:

İlaç/Doz: Kullanım Süresi:

Aktif Tamamlayıcı Tedavi:

Adı: Kullanım Süresi:

Geçmişte Tamamlayıcı Tedavi:

Adı: Kullanım Süresi:

Hastada Ek Hastalık: İlaç:

İştah:

Boy/Kilo:

VKI:

Ek-3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Kısa Form Örneği (ÇDŞG-ŞY)

GDÖ					c.Karışık-BB			
1.Şimdiki					d.Hızlı döngülü			
2.Geçmiş en kötü					11.a.DSM-III-R			
3.Geçmiş en iyi					b.DSM-IV			
DEPRESYON (Ek 1)					12.Siklotimi			
1.Çökkün duygudurum					13.BB-BTA			
2.Disforik duygudurum					14.Şizoafektif-manik			
3.Değişiklik					PSİKOZ (Ek 2)			
4.a.Uykuya dalmakta güçlük					Varsanılar			
b.Blünme					1.a.Sözel olmayan			
c.Erken uyanma					1.b.Komut veren			
d.Uyku düzeni bozukluğu					1.c.Yorum yapan			
e.Dinlendirmeyen uyku					1.d.Birbiriyle konuşan			
f.Fazla uyuma					1.e.Sesli düşünce			
5.Enerji azlığı					1.f.Diğer sözel			
6.a.Düşüncede yavaşlama					2.a.Kafa içi			
b.Kararsızlık					2.b.Dışarıdan			
7.a.İştah azalması					2.c.Her ikisi			
b.Kilo kaybı					3.Görsel			
c.Artmış iştah					4.Dokunma			
d.Kilo alma					5.Koku			
8.a.Ajitasyon					6.Yanılsama			
b.Psikomotor yavaşlama					7.Kültürel kabul			
9.a.Değersizlik hissi					8.Süre			
b.Suçluluk duygusu					9.DB ile birlikte			
10.Çaresizlik, karamsarlık					10.Travma ile birlikte			
11.Reddedilme duyarlılığı					11.Madde/organik ile birlikte			
Diğer kriterler					12.Tetikleyici			
1.Tetikleyici					13.Süre>1 hafta			
2.Mens ile belirtiler					Sanrılar			
3.a.Sosyal					1.Büyüklük			
b.Aile					2.Suçluluk			
c.Okul					3.Kontrol edilme			
4.MDB					4.Bedensel			
5.a.DSM-III-R					4.a.Yalnızca duygulanım atağı			
b.DSM-IV					5.Nihilizm			
6.Mevsimsel					6.Düşünce yayınlanma			
7.Atipik depresyon					7.Düşünce sokulma			
8.Psikotik MDB					8.Düşünce çalınma			
9.Şizoafektif-Dep					9.Mesaj alma			
10.Distimi					10.Zarar görme			
11.Distimi primer					11.Düşünce okunma			
12.Distimi sekonder					12.Referans			
13.BTA-DB					13.Diğer			
14.Deprime uyum bozukluğu					14.Ailesel			
MANİ (Ek 1)					15.Birden fazla			
1.Büyüklük					16.MDB ya da mani			
2.Basıncılı konuşma					17.Madde/tıbbi hastalık			
3.Yargılama zayıflığı					18.Çökkün/ kabarmış duygulanım			
4.Dikkat dağınıklığı					19.Tetikleyici			
5.Fiziksel huzursuzluk					20.Süre>1 hafta			
6.Alkol, madde etkisi					Diğer psikotik belirtiler			
7.Süresi					1.a.Künt duygulanım			
8.İşlevsellikte bozulma					b.Uyumsuz duygulanım			
a.Sosyal					2.a.Enkoherans			
b.Ailesiyle					b.Çağırışım çözülmesi			
c.Okulda					3.Katatonik			
d.Hastanede yatma					İşlevsellik			
e.Diğer					1. okul			
9.a.DSM-III-R					2.akran			
b.DSM-IV					3.aile			
10.a.Manik-BB					4.öz bakım			
b.Depresyon-BB					1.Seyir a.Subkronik			
					b.Kronik			

- c. Akut-subkronik _____
d. Akut-kronik _____
e. Remisyon _____
2. Eşlik eden özellikler _____

1. Prognostik özellikler a. _____ b. _____ c. _____
2. Prognoz a. İyi _____ b. Orta _____
c. Kötü _____

PANİK (Ek 3)

1. Dispne _____
2. Başdönmesi _____
3. Çarpıntı _____
4. Titreme _____
5. Terleme _____
6. Boğulma hissi _____
7. Bulantı _____
8. Depersonalizasyon _____
9. Karıncalanma _____
10. Ürperme, ateş basması _____
11. Göğüs ağrısı _____
12. Ölüm korkusu _____
13. Kontrol kaybetme korkusu _____

Diğer kriterler

14. Uyarıcı _____
15. Beklenmeyen atak _____
16. En az belirti _____
17. Atak sıklığı _____
18. Atak korkusu _____
19. Başlangıç _____
20. Agorafobi _____
21. a. Sosyal _____
b. Aile _____
c. Okul _____
22. a. DSM-III-R _____
b. DSM-IV _____
23. Sınırlı belirti _____

AYRILIK KAYGISI (Ek 3)

1. Kabuslar _____
2. Fiziksel belirtiler _____
3. Ayrılık beklentisi ile sıkıntı _____
4. Ayrılıkta aşırı sıkıntı _____
5. Süre (en az 2 hafta) _____
6. Bozulma a. Sosyal _____
b. Aile _____
c. Okul _____

7. Tetikleyici _____
8. DSM-III-R _____
DSM-IV _____

FOBİ (Ek 3)

1. Fobik uyarıcı _____
a. Yükseklik _____
b. Karanlık _____
c. kan _____
d. köpek _____
e. diğer hayvanlar _____
f. böcek _____
g. evin dışında yalnız _____
h. kalabalık _____
i. açık alan _____
j. yolculuk _____
k. asansör _____
l. diğer kapalı alan _____
m. köprü _____

- n. diğer _____
2. Korkunun aşırılığı _____
3. Süre (6 ay ve üstü) _____
4. Bozulma a. Sosyal _____
b. Aile _____
c. Okul _____

5. Tetikleyici _____
6. a. DSM-III-R _____
b. DSM-IV _____
7. a. Hayvan tipi _____
b. Doğal çevre tipi _____
c. Kan _____
d. Durumsal tip _____
e. Diğer tip _____
8. Agorafobi _____
9. Agorafobili panik _____

YAYGIN ANKSİYETE (Ek 3)

1. Geçmiş davranış _____
2. Yeterlilik _____
3. Rahatlatılma _____
4. Endişeleri kontrol _____
5. a. Ağrı _____
b. Huzursuzluk _____
c. Kolay yorulma _____
d. huzursuzluk _____
e. dikkat _____
f. uyku _____
g. tedirginlik _____
6. Süre _____
7. a. Sosyal _____
b. Aile _____
c. Okul _____
8. Tetikleyici _____
9. DSM-III-R _____
10. DSM-IV _____

OKB (Ek 3)

- Kompulsyonlar
1. a. Dokunma _____
1. b. Sayma _____
1. c. Temizleme _____
1. d. Kontrol etme _____
1. e. Toplama _____
1. f. Sıralama _____
1. g. Planlama _____
1. h. Yineleme _____
1. i. Diğer _____
2. Amaç _____
3. Algılanma _____
4. Zaman harcama _____
5. a. Sosyal _____
5. b. Aile _____
5. c. Okul _____
5. d. Aşırı sıkıntı _____
Obsesyonlar
1. a. Bulaşma, somatik _____
1. b. Saldırgan düşünce _____
1. c. Hihilitik düşünce _____
1. d. Simetri _____
1. e. Anlamsız ses _____
1. f. Cinsel _____
1. g. Biriktirme _____
1. h. Dinsel _____
1. i. Diğer _____

2. Anlamsız düşünce	—	—	—
3. Baskılama	—	—	—
4. Kaynak	—	—	—
5. Zaman harcama	—	—	—
6.a. Sosyal	—	—	—
6.b. Aile	—	—	—
6.c. Okul	—	—	—
6.d. Aşırı sıkıntı	—	—	—
7. DSM-III-R	—	—	—
8. DSM-IV	—	—	—
ADHD (Ek 4)			
1. Dikkatsizlik hata	—	—	—
2. Dinlemez	—	—	—
3. Yönergeleri izleyemez	—	—	—
4. İşleri düzenleyemez	—	—	—
5. Kaçınır	—	—	—
6. Kaybeder	—	—	—
7. Unutkandır	—	—	—
8. Yerinde duramaz	—	—	—
9. Çok koşar	—	—	—
10. Motor gibidir	—	—	—
11. Sessizce oynayamaz	—	—	—
12. Söz hakkı bekleyemez	—	—	—
13. Sırasını bekleyemez	—	—	—
14. Söz keser	—	—	—
15. Etkinlik değiştirir	—	—	—
16. Fazla konuşur	—	—	—
17. Tehlikeli işlere girer	—	—	—
18. Süre	—	—	—
19. Başlangıç yaşı	—	—	—
20. a. Sosyal	—	—	—
b. Aile	—	—	—
c. Okul	—	—	—
21. (DSM-III-R)	—	—	—
22. (DSM-IV)	—	—	—
23. Dikkatsizlik	—	—	—
24. Hareketlilik	—	—	—
25. Bileşik	—	—	—
26. BTA	—	—	—
KARŞI GELME BOZUKLUĞU (Ek 4)			
1. Kolay kızar	—	—	—
2. Öfkeli	—	—	—
3. Kinci	—	—	—
4. Küfür	—	—	—
5. Bilerek kızdırır	—	—	—
6. Başkasını suçlar	—	—	—
7. Süre	—	—	—
8.a. Sosyal	—	—	—
b. Aile	—	—	—
c. Okul	—	—	—
9. Tetikleyici	—	—	—
10. a. DSM-III-R	—	—	—
b. DSM-IV	—	—	—
DAVRANIM BOZUKLUĞU (Ek 4)			
1. Vandalizm	—	—	—
2. Zorla giriş	—	—	—
3. Hırsızlık	—	—	—
4. Yangın	—	—	—
5. Gece dışarda	—	—	—
6. Evden kaçma	—	—	—
7. Silah	—	—	—
8. Eziyet	—	—	—
9. Cinsel zorlama	—	—	—

10. Hayvanlara eziyet	—	—	—
11.a. Soyal	—	—	—
b. Aile	—	—	—
c. Okul	—	—	—
12. Süre	—	—	—
13. Grup tipi	—	—	—
14. Tek başına	—	—	—
15. Ayrışmamış	—	—	—
16. Çocukluk başlangıçlı	—	—	—
17. Ergenlik başlangıçlı	—	—	—
18. DSM-III-R	—	—	—
DSM – IV	—	—	—
On yaş altı başlayan	—	—	—
On yaş üstü başlayan	—	—	—
Hafif belirtiler	—	—	—
Orta şiddette	—	—	—
Ciddi belirtiler	—	—	—
ALKOL KULLANIMI (Ek 5)			
1. Sıklık	—	—	—
2. Miktar	—	—	—
3. Çok içme	—	—	—
4. Fiziksel	—	—	—
5. Tehlikeli davranış	—	—	—
6. Psikolojik	—	—	—
7. Mesleki	—	—	—
8. Sosyal	—	—	—
9. Yasal	—	—	—
10. Sarhoş	—	—	—
11. Etkinliklerin azaltılması	—	—	—
12. Zaman harcama	—	—	—
13. Tolerans	—	—	—
14. Bırakma	—	—	—
15. Çekilme	—	—	—
16. Çekilme alkol	—	—	—
17. Süre	—	—	—
18. Kötüye kullanma	—	—	—
a. DSM-III-R	—	—	—
b. DSM-IV	—	—	—
19. Alkol bağımlılığı	—	—	—
a. DSM-III-R	—	—	—
b. DSM-IV	—	—	—
MADDE KULLANIMI (Ek 5)			
1. Sıklık (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
2. Fazla (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
3. Fiziksel (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
4. Tehlikeli (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
5. Psikolojik (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
6. Mesleki (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
7. Sosyal (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
8. Yasal (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
9. Sarhoş (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
10. Etkinlik (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
11. Zaman (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
12. Tolerans (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
13. Bırakma (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
14. Çekilme (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
15. Çekil. madde (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
16. Süre (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
18. Kötüye kullanma (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
a. DSM-III-R	—	—	—
b. DSM-IV	—	—	—
19. Madde bağımlılığı (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	—	—	—
a. DSM-III-R	—	—	—
b. DSM-IV	—	—	—

ANOREKSİYA NERVOZA (Ek 5)

- | | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|
| 1. Beden imgesi | ___ | ___ | ___ |
| 2. Amenore | ___ | ___ | ___ |
| 3. DSM-III-R ve DSM-IV | ___ | ___ | ___ |
| Kısıtlayıcı tip | ___ | ___ | ___ |
| Tikanircasına yeme tipi | ___ | ___ | ___ |

BULİMİYA

- | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|
| 1. Kontrol kaybı | ___ | ___ | ___ |
| 2. Kiloyla uğraş | ___ | ___ | ___ |
| 3. Süre | ___ | ___ | ___ |
| 4. a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |

TİK BOZUKLUĞU (Ek 5)**Basit motor**

- | | | | |
|-----------------|-----|-----|-----|
| 1. Göz kırpması | ___ | ___ | ___ |
| 2. Yüz | ___ | ___ | ___ |
| 3. Kafa | ___ | ___ | ___ |
| 4. Omuz | ___ | ___ | ___ |
| 5. Kol | ___ | ___ | ___ |
| 6. Karın | ___ | ___ | ___ |
| 7. Bacak | ___ | ___ | ___ |
| 8. Diğer | ___ | ___ | ___ |

Karmaşık motor

- | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|
| 1. Dokunma, vurma | ___ | ___ | ___ |
| 2. Zıplama, dönme | ___ | ___ | ___ |
| 3. Ekokinezi | ___ | ___ | ___ |
| 4. Kendine zarar | ___ | ___ | ___ |
| 5. Diğer | ___ | ___ | ___ |

Basit ses

- | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|
| 1. Burun, öksür, boğaz | ___ | ___ | ___ |
| 2. Horlama | ___ | ___ | ___ |
| 3. Diğer | ___ | ___ | ___ |

Karmaşık ses

- | | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|
| 1. Kendi sözcük yinleme | ___ | ___ | ___ |
| 2. Başka sözcük yinleme | ___ | ___ | ___ |
| 3. Kaprolali | ___ | ___ | ___ |
| 4. Hakaret | ___ | ___ | ___ |
| 5. Diğer | ___ | ___ | ___ |
| 6. a. Sosyal | ___ | ___ | ___ |
| b. Aile | ___ | ___ | ___ |
| c. Okul | ___ | ___ | ___ |
| 7. Tourette | ___ | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |
| 8. Kronik Tik Boz. | ___ | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |
| 9. Geçici Tik Boz. | ___ | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |

Ek-4. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Yönergeler: ölçeğin her bir maddesi ile ilişkili davranışları puanlayın.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

II. TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

III. DUYGUSAL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

IV. VÜCUT KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi 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, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VII. GÖRSEL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal görsel tepki-Çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili

olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

IX. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-Çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak 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 tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal etkinlik düzeyi-Çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uca kaymalar 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)

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 gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok-Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif otizm-Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede otizm-Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

15-29 Otizm yok

29,5-36,5 Hafif-Orta Derecede Otizm

37-60 Ağır Derecede Otizm

Ek-5. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL)

Çocuğun adı/soyadı: _____

Formun doldurulduğu tarih: ____/____/____

Formu dolduran/yakınlığı: _____

Aşağıda, çocuğunuzda gözlenebilecek çeşitli davranışlar listelenmektedir. Çocuğunuz, sözü geçen davranışı göstermiyorsa “böyle bir sorun yok (0)” seçeneğini işaretleyiniz. Okuduğunuz cümlede bahsedilen davranış çocuğunuzda gözlemlediğiniz bir davranış ise rahatsızlık derecesine göre 1-2-3 seçeneklerinden karşılık gelen kutucuğu işaretleyiniz.

Özellikle çocuğunuzun son bir ayını düşünerek yanıtlayınız, her madde üzerinde fazla zaman harcamayın-aklınıza ilk gelen genellikle doğru olanıdır!

	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
1. Evde, okulda, işte ya da başka yerlerde aşırı derecede hareketlidir.				
2. Amaçlı olarak kendine zarar verir.				
3. Halsiz, tembel, hareketsizdir.				
4. Diğer çocuklara ve büyüklere karşı saldırgandır (sözel ya da fiziksel olarak).				
5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır.				
6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır.				
7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı).				
8. Uygunsuz bir şekilde çılgık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızmızdır.				
15. Huzursuzdur, yerinde duramaz.				
16. İnsanlardan uzaktır, yalnız yapılan etkinlikleri tercih eder.				
17. Garip, tuhaf davranışları vardır.				
18. İtaatsiz, asidir; kontrol edilmesi zordur.				
19. Uygunsuz zamanlarda haykırırları /bağırmaı olur.				

	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
20. Sabit/ değişmez bir yüz ifadesi vardır, duygusal anlamlılık içermez.				
21. Başkalarını rahatsız eder.				
22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır.				
23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler				
24. İşbirliğinde bulunmaz.				
25. Keyfi bozuktur, moralsizdir.				
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı direnç gösterir.				
27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir.				
28. Komutlara dikkat etmez / komutları umursamaz.				
29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir.				
30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder.				
31. Grup etkinliklerini bozar.				
32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur.				
33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur.				
34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar.				
35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır.				
36. Keyfi/ morali çabucak değişir.				
37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez).				
38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında)				
39. Belli bir süre dahi hareketsiz kalamaz.				
40. Ona yaklaşmak, onunla ilişki kurmak ya da onu anlamak zordur.				
41. Uygunsuz bir şekilde bağırır.				
42. Yalnız kalmayı tercih eder.				
43. Kelime veya vücut hareketleriyle iletişim kurma çabası göstermez.				
44. Kolaylıkla dikkati çelinebilir.				
45. Kollarını, bacaklarını tekrar tekrar sallar veya oynatır.				
46. Belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler.				
47. Eşyalara tekme atar, vurur ya da kapıları çarpar.				
48. Sürekli olarak odanın içinde koşar veya zıplar.				
49. Vücudunu ileri-geri durmadan sallar.				
50. Bile bile kendine zarar verir/ kendini yaralar.				
51. Kendine herhangi bir şey söylenildiğinde hiç				

dikkate almaz.				
52. Kendi kendine fiziksel şiddet uygular.				
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.				
54. Aşırı derecede hareketli olmaya meyillidir.				
55. Seilmeye/ ilgilenmeye karşı ters tepkiler verir.				
56. Bile bile komutlara uymaz.				
57. İstedikleri engellendiğinde öfke patlamaları yaşar.				
58. Başkalarına kısıtlı sosyal karşılıklar verir.				



Ek-6. 6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Ölçeği (6-GŞÖ)

Kategori	Puan		
	0	1	2
Kabızlık	Haftada ≥ 5 kez dışkılama	Haftada 3-4 kez dışkılama	Haftada 0-2 kez dışkılama
İshal	Günde 0-1 kez gevşek dışkılama	Günde 2-3 kez gevşek dışkılama	Günde ≥ 4 kez gevşek dışkılama
Ortalama dışkı yoğunluğu	Biçimli	Haftada ≥ 3 gün gevşek/biçimsiz	Haftada ≥ 3 gün sulu
Dışkı kokusu	Normal	Haftada ≥ 3 gün anormal	Haftada ≥ 3 gün çok kötü kokulu
Şişkinlik	Normal	Haftada ≥ 3 gün	Her gün
Karın ağrısı	Yok	Haftada ≥ 3 kez hafif rahatsızlık	Haftada ≥ 3 kez orta-şiddetli rahatsızlık

