



OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

"Klinisyenler için Klinik Deneyimler Penceresinden Güncel Veriler"

Editör

Doç. Dr. Ayşegül EFE

Doç. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

Prof. Dr. Onur Burak DURSUN



BİDGE Yayınları

Otizm Spektrum Bozuklukları “Klinisyenler İçin Klinik
Deneyimler Penceresinden Güncel Veriler”

Editörler: Doç Dr Ayşegül EFE & Doç Dr Yusuf ÖZTÜRK & Prof
Dr Onur Burak DURSUN

ISBN: 978-625-372-344-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 14.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için
yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni
olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), etiyojisi, klinik görünümü, seyri ve müdahale opsiyonları bakımından en çok gelişim gösteren ve üzerine en çok araştırmanın yapıldığı nörogelişimsel bozukluklardan birisi olarak ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin bilgilerini sürekli güncel tutması olağan bir ihtiyaçtır. Ancak etiopatogenezi aydınlatma, alt fenotipleri tanılama, tedavide yapbozun kayıp parçalarını bulma gibi bilinmezlerle dolu bir alanda bilimin yol alma çabası sadece hastalarına faydalı olma amacındaki klinisyenlerin giderek artan sayıda bilimsel veriye maruziyeti ile sonuçlanmakta ve hem dünyada hem ülkemizde bu alanda pek çok kitap ve basılı yayına rastlanılmaktadır. Bu kitabın diğer kaynaklardan en önemli farkı otizmlı çocuklar ve ailelerine verilen hizmetleri ülkemizde planlayan ve aynı zamanda bu özel çocuklar ve ailelerine ülkemizin reel koşullarında en yoğun hizmet veren bir ekip tarafından hazırlanmış olmasıdır. Bu bağlamda sağlık sisteminin her bir durağında klinisyenlerce sunulacak hizmetlerin ve aileler tarafından takip edilecek süreçlerin kalitesini arttırmak adına; güncel bilimsel kanıtlar ışığında, klinik deneyimler penceresinden mevcut verilerin yorumlanarak multidisipliner alanda hizmet sunucu sağlık uzmanlarına faydalı, kanıta dayalı verilerden oluşan ve güncel bir özet sunulması hedeflenmiştir. Otizmle ilgilenen klinisyenler için bir hızlı başvuru kaynağı niteliği taşıyacağını ümit ettiğimiz bu kitabın otizmlı çocuklar, aileleri ve bu alanda çalışan meslektaşlarımıza katkı sağlamasını umuyoruz...

OSB'nin sağlık sunucularınca yönetimi aşamalarında benimsenen biyopsikososyal-holistik yaklaşımı ve 'Kanıt Dayalı Tıp' ilkesini gözeterek, klinik deneyimlere göre yorumlanmış kanıt değeri yüksek

güncel verileri, klinik uygulamalarda kullanılabilir ölçüde klinisyenlere aktarma amacıyla ele alınan bu kitap 16 ana başlıktan oluşmaktadır.

*Bu eserin oluşması bağlamında,
öncelikle kitabın fikrinin oluşması ve yazım sürecinde
motivasyonumuzu destekleyen Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk Hastanesi Başhekimi Doç. Dr. Ferit Kulalı'ya
teşekkür ederiz...*

*Son kalemde,
akademik ve klinik tüm hizmetlerin onlar için olduğu,
biz klinisyenleri kendileriyle beraber öğreterek büyüten
“otizmli birey ve değerli ailelerine”
gönülden saygı ve teşekkürlerimizi iletmek isteriz...*

İçindekiler

Otizm Spektrum Bozukluğuna Genel Bakış	5
Yusuf Selman ÇELİK.....	5
Otizm Spektrum Bozukluğunun Epidemiyolojisi	15
Şeyma Selcen MACİT	15
Yusuf Selman ÇELİK.....	15
Etiyoloji: Genetik Faktörler	25
Yağmur HARPUTLU YAMAK.....	25
Etiyoloji: Nörobiyolojik Faktörler	52
Ruken DEMİRKOL TUNCA	52
Etiyoloji: Çevresel Faktörler	81
Şeyma GÜRBÜZ.....	81
Otizimde Psikolojik Teoriler.....	121
Büşra Sultan AYDOS	121
Çocukluk Çağı Fenomenolojisi.....	150
Tuğba ACEHAN	150
Erişkin Otizminin Klinik Görünümü	194
Tayfun ÖZ	194
Otizm Spektrum Bozukluğunun Değerlendirilmesi.....	207
Meryem KAŞAK.....	207
Ayırıcı Tanı	252
Ecem Selin AKBAŞ ALİYEYV	252
Psikiyatrik Komorbidite.....	271
Ecem Selin AKBAŞ ALİYEYV	271
Tıbbi Komorbidite.....	309

Ecem Selin AKBAŞ ALİYEV	309
Tedavi: Eğitsel ve Davranışsal Yaklaşımlar	321
Merve CANLI	321
Tedavi: Aile Sistemine Yönelik Yaklaşımlar	366
Merve CANLI	366
Tedavi: Psikofarmakolojik Yaklaşımlar	401
Huriye Berna DEVECİOĞLU	401
Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları.....	430
Ayşegül EFE.....	430

BÖLÜM I

Otizm Spektrum Bozukluğuna Genel Bakış

Yusuf Selman ÇELİK¹

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), nörogelişimsel bozukluklar tanı kümesinde yer alan klinik bir tanı grubu olup semptomları bebeklikten itibaren gözlenmeye başlar. OSB, dil ve sosyal gelişimde yaşıtlarına göre belirgin gerilik, sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanları ile karakterizedir (APA, 2013).

Otizm Spektrum Bozukluğunun tarihsel gelişimine bakıştan önce bu bilginin bir klinisyen için neden önemli olduğunu vurgulamakta fayda vardır. Psikiyatrik sınıflandırmalar, bilimsel veriler ve gözlemlerle sürekli değişen dinamik yapılardır. Aşağıda birinci versiyonundan itibaren tanısai değişimlerine değinilecek olan Ruhsal Bozuklukların Tanısai ve İstatistiksel El Kitabının (DSM)

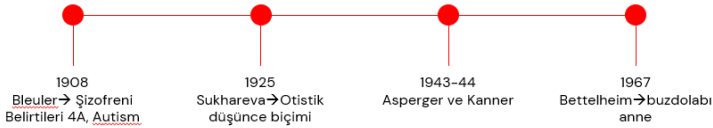
¹ Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1131-2814, yusufselmancelik@ @gmail.com

2022 yılında yapılan son düzenlemesinin bile bilimsel verilerle sınındığı, eski tanı sistemlerinin bazı açılardan daha açıklayıcı olabildiği gösterilmiştir. Tarihsel süreçlerde yapılan bazı gözlem ve tanımlamaların muhtemel fizyopatolojik kökenlerinin günümüzde biyolojik psikiyatri metodolojisinin gelişimiyle üst düzey bilimsel araştırmalara ilham kaynağı olması ve güncelliğini başka düzlemlerde koruması araştırmacılar için önemli bir başlangıç noktası teşkil edebilir.

Otizm etiolojisini ve sıklığındaki artışı anlamaya çalışırken verilmesi gereken en önemli cevaplardan birisi otizmin bir ‘modern çağ’ hastalığı olup olmadığıdır. Her ne kadar bilimsel geçerliliği tartışma konusu olsa da tarihi kayıtlarda yapılan araştırmalar otizm bulguları olan insanların yüzyıllardır var olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar hastalığın biyolojik zemini açısından değerli kaynaklar olarak görülmektedir (Roy, 1999).

Modern bilimsel literatürde ise ilk olarak 1911 yılında E. Bleuler, şizofreni hastaların kendini izole etme eğilimini ifade etmek için ‘otistik’ terimini ortaya atmıştır (Bleuler, 1911). Rus psikiyatrist Sukhareva, otistik davranışlar gözlemlenen birçok çocuğun şizofreni tanısı almadığını, aksine zamanla iyileştiğini belirtmiştir. Bazı hastaların etkileyici müzikal veya sayısal becerilere sahip olduğunu da eklemiştir (Vicedo, 2023). Şizofreni veya bilişsel gerilik tanı gruplarına uymayan bu hastaların farklı bir grupta olduğu düşünülse de 1930’ların sonuna kadar adı konmamıştır. 1938 yılında Hans Asperger, ‘Otistik Psikopati’ olarak adlandırdığı bu grubun sosyal yeteneklerinde belirgin zorluklar olmakla birlikte farklı alanlarda yeteneklerinin olduğunu belirtmiştir (Asperger, 1944). 1943 yılında Kanner, kişilerarası ilişkilerde yaşanan zorluklar, ekolali, zamir

kullanımındaki farklılıklar, tekrarlayıcı davranışlar ve aynılıkta ısrar belirtilerinin gözlemlendiği bir grup bireyi ‘infantil otizm’ terimiyle tanımlayan bir olgu serisi yayınlamıştır (Kanner, 1943). Kanner bu hasta grubunun zekasının normal olduğunu, daha ön planda afektif bir bozukluk olduğunu öne sürmüştü ve bu hipotezi sonraki dönemlerde otizmin soğuk aile ortamından (buzdolabı anneler) dolayı oluşabileceği hipotezini öne sürmüştür (van Rosmalen, van der Veer & van der Horst, 2020; Vicedo, 2021).

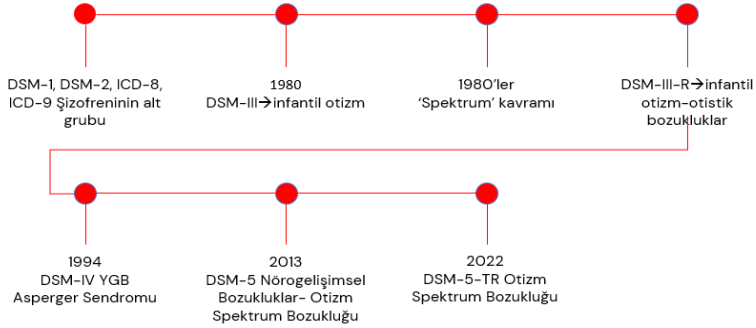


Şekil 1: Otizm Tarihçesi

Asperger ve Kanner'in yayınlarını takip eden yıllarda, birçok psikiyatrist yeni kategorinin bilimsel yararlılığını ve işlevselliğini tartışarak Kanner'in ‘infantil otizminin’ bir tür çocukluk şizofrenisi olduğunu 1970’li yıllara kadar savunmuştur. Otizm, Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları, 8. Basımında (ICD-8) şizofreninin alt gruplarından biri olarak yer almıştır. ICD-9’da bebeklik otizmi, ‘çocuklukta başlayan psikozyal’ tanı kümesi içerisinde yer almıştır.

Otizm, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının (DSM) birinci ve ikinci basımlarında şizofreninin alt grubu olarak yer almıştır. Şizofreniden farklı bir kategori olduğu kabul edilerek psikiyatri sınıflama sistemleri içinde ilk kez 1980’de Amerika Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan DSM-III’te ‘infantil otizm’ tanımı yer almıştır. DSM-III’te sosyal işlevsellikte

bozulma (2 farklı madde), dil gelişimiyle ilgili bozulma (2 farklı madde), 30 aydan önce semptomların başlaması ve pozitif psikotik semptomların olmaması ile tanımlanmıştır. DSM-III'te bebeklik ve çocukluk başlangıçlı olarak ayrı tanımlar mevcuttur. Bir dönem tanı kriterlerini karşılıyorken sonrasında karşılamayan olgulara 'rezidüel dönem alt tipi' denmiştir. 1987 yılında DSM-III-R'de 'infantil otizm' ve 'başka türlü adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluk (BTA-YGB)' ismiyle iki grup yer almıştır ve çocukluk dönemi başlangıçlı otistik bozuklukla bebeklik döneminde başlayan otistik bozukluk arasında anlamlı fark saptanmadığından çocukluk dönemi başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) tanısı kaldırılmıştır. DSM-IV'te YGB başlığı altında yer alan otistik bozukluk ile birlikte Asperger sendromu, Rett sendromu, dezintegratif bozukluk ve BTA-YGB olmak üzere 5 ayrı başlık bulunmaktadır. ICD-10'da ise DSM-IV'e yakın kriterler tanımlanmıştır (Mukaddes, 2022). DSM-5'te ise bu tanı gruplamasında büyük değişiklikler yapılmıştır. Öncelikle YGB terimi değiştirilerek otizm spektrum bozukluğu (OSB) terimi kullanılmıştır. Rett sendromu dışındaki 4 alt grup olan otistik bozukluk, Asperger sendromu, dezintegratif bozukluk ve BTA-YGB aynı çatı altında OSB olarak isimlendirilmiştir (Swedo & ark., 2012). Öncesinde farklı bozukluklar olarak tanımlanan bu bozuklukların tek çatı altında olması gerektiği belirtilmiştir. DSM'de kategorik yaklaşımla hastalığın olup olmadığının belirtilmesine odaklanmakla birlikte DSM-5 ile birlikte boyutsal bir bakış açısı da eklenerek otizmin farklı şekilleri, klinik görünümünün çok değişken olduğu vurgulanmıştır (Kraemer, 2007).



Şekil 2: Otizm Spektrum Bozukluğu Tarihçesi

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda DSM-5 tanı kriterlerinin spesifitesinin DSM-IV'e oranla daha iyi olmakla birlikte (DSM-5/DSM-IV: 0.97/0.86) daha az sensitif (DSM-5/DSM-IV: 0.81/0.95) olduğunu saptamıştır. Frazier tarafından yapılan bu çalışmada DSM-IV'e göre yapılan değerlendirmede tanı alacak olguların %12'sinin DSM-5'e dayalı değerlendirmede tanı almadığı bildirilmiştir (Frazier & ark., 2012). McPartland ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da bu veriyi destekler niteliktedir. Yelpazenin üst ucunda yer alan Asperger sendromu, BTA-YGB alt gruplarının tanılamasında DSM-5'in sensitivitesinin düşük kaldığı, mevcut tanı kriterleriyle 'yüksek fonksiyonlu' otizm hastalarının tanı almayabileceği gösterilmiştir (McPartland, Reichow & Volkmar, 2012). Asperger bozukluğunun, OSB kategorisine dâhil edilmesi kimi alan uzmanları tarafından erken verilen bir karar iken, kimilerine göre ise hatalı verilen bir karar olarak değerlendirilmektedir. Otörler, Asperger bozukluğu olan vakalarla işlevselliği çok düşük olan veya bilişsel kapasitesi düşük olan vakaların aynı spektrumda olduğunu gösteren herhangi bir araştırma

olmadığına dikkat çekmektedirler (Tsai & Ghaziuddin, 2014). Uluslararası tanı sınıflaması-11 (ICD-11) DSM-5'e çok benzerdir. ICD-11'de kazandığı nörogelişimsel özelliklerin kaybı olarak tanımlanan regresyonun olup olmadığının belirtilmesi istenmiştir (WHO,2020). Bir başka tanı sistemi olan Erken Çocukluk ve Bebeklik Dönemindeki Gelişimsel ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal Sınıflandırılmasında (DC:0-5) otizm spektrum bozukluğu ve atipik otizm spektrum bozukluğu olarak 2 ayrı gruba bölünmüştür. Atipik OSB tanılı hastalar sosyal etkilenme belirtilerini içeren A grubu semptomlarını tam karşılamamakla birlikte sosyal işlevsellikleri belirgin etkilenen hastalardır. Atipik OSB tanı kriteri olarak A grubu semptomlarından iki tanesini, DC:0-5'te DSM-5 tanı kriterlerine çok benzer olan B grubu semptomlardan bir tanesini karşılaması gerektiği belirtilmiştir (Three & ark., 2016).

Sonuç ve Öneriler

Bölümün genelinde anlatıldığı üzere, OSB zaman içinde farklı tanımlamalara ve sınıflandırmalara tâbi tutulmuş ve bu evrim süreci içinde nozolojik anlayışta önemli değişiklikler yaşanmıştır. Başlangıçta varlığı reddedilen bu durum kanıtlar toplandıkça ilk olarak 'İnfantil Otizm' olarak adlandırılmış, sonrasında DSM ve ICD gibi tanı kılavuzlarındaki revizyonlarla birlikte her bir belirti kümesi için farklı boyutlarda değerlendirmenin önerildiği geniş bir spektrumu içine alan bir bakış açısına evrilmiştir. Bu evrim, otizmi daha kapsayıcı bir perspektife taşımış ve bireylerin farklı özelliklerini daha etkili bir şekilde tanımlamaya olanak sağlamıştır. Bu süreç, otizmin anlaşılması ve desteklenmesi açısından önemli bir ilerleme olsa da sadece bulgu odaklı bir değerlendirmenin bireylerin

yaşam kayıpları ve ihtiyaçlarını tespit etmekte tek başına yeterli olmayacağı unutulmamalıdır.

DSM-5-TR Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Kriterleri (APA, 2013)

A. Sosyal iletişim ve sosyal karşılıklılıkta sürekli yetersizlik ile ilgili tüm maddelerin gözlenmesi

A.1. Sosyal-Duygusal karşılıklılık vermekte yetersizlik

A.2. Sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik

A.3. İlişkileri kurmakta, sürdürmekte ve anlamakta zorluk

B. Aşağıdakilerden maddelerden en az ikisinin gözlemlendiği, sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, kısıtlı ilgi alanları veya etkinlikler

B.1. Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma

B.2. Aynılıkta ısrar, rutine aşırı bağlı olma veya ritüelleşmiş verbal ve nonverbal davranışlar

B.3. Konu veya yoğunluk açısından normal olmayan kısıtlı, sabit ilgi alanları

B.4. Farklı duyuşsal alanlarda hipo-hipersensitivite

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde gözlenmeli.

D. Belirtiler işlevsellikte bozulmaya neden olmalıdır.

E. Belirtiler zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik ile daha iyi açıklanamamalı. Eşlik edebilir yalnız diğer alanlara göre sosyal iletişimsel gelişimin daha belirgin etkilenmesi beklenir.

NOT: DSM-4'e göre OSB, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı konan hastalara OSB tanısı konulmalıdır. Sosyal iletişimsel alanda işlevsellikte bozulma olan ancak OSB tanısı konulmayan hastalar, sosyal(pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir. Mevcut durumun şiddetini üçlü likert şekilde belirtilmesi önerilmiştir. Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediği, dil gelişiminde geriliğin olup olmadığı, başka bilinen tıbbi, genetik hastalığın eşlik edip etmediği, başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığı ve katatoninin olup olmadığının belirtilmesi gerekmektedir.

Kaynakça

Asperger, H. (1944). Die „Autistischen psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*, 117(1), 76-136.

American Psychiatry Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.

Bleuler, E. (1911). Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien (Vol. 4). Deuticke.

Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Speer, L., Embacher, R., Law, P., Constantino, J., Findling, R. L., Hardan, A. Y., & Eng, C. (2012). Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(1), 28-40.e23. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.09.021>

Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217-250.

Kraemer, H. C. (2007). DSM categories and dimensions in clinical and research contexts. *Int J Methods Psychiatr Res*, 16 Suppl 1(Suppl 1), S8-s15. <https://doi.org/10.1002/mpr.211>

McPartland, J. C., Reichow, B., & Volkmar, F. R. (2012). Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(4), 368-383. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.007>

Mukaddes, N. M. (2022). *Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip*. Simurg Art Yayınları.

Roy A. Et al. *The Psychiatry of Intellectual Disability*, Roy, M. (1999), *Autism and other developmental disorders*, 33-46, CRC Press.

Swedo, S. E., Baird, G., Cook, E. H., Jr., Happé, F. G., Harris, J. C., Kaufmann, W. E., King, B. H., Lord, C. E., Piven, J., Rogers, S. J., Spence, S. J., Wetherby, A., & Wright, H. H. (2012). Commentary from the DSM-5 Workgroup on Neurodevelopmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(4), 347-349. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.02.013>

Three, Z. t., *Zero to Three: National Center for Infants, T., & Families. (2016). DC: 0-5: Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood.* Zero to Three. <https://books.google.com.tr/books?id=eOpavgAACAAJ>

Tsai, L. Y., & Ghaziuddin, M. (2014). DSM-5 ASD moves forward into the past. *J Autism Dev Disord*, 44(2), 321-330. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1870-3>

van Rosmalen, L., van der Veer, R., & van der Horst, F. C. (2020). The nature of love: Harlow, Bowlby and Bettelheim on affectionless mothers. *Hist Psychiatry*, 31(2), 227-231. <https://doi.org/10.1177/0957154x19898997>

Vicedo, M. (2021). *Intelligent Love: The Story of Clara Park, Her Autistic Daughter, and the Myth of the Refrigerator Mother*. Beacon Press.

Vicedo, M. (2023). Autism's heterogeneity in historical perspective: from challenge to opportunity. *Front Psychol*, 14, 1188053. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1188053>

World Health Organization (WHO). (2020). *ICD-11: International Classification of Diseases 11th Revision: the Global Standard for Diagnostic Health Information*. World Health Organization.
<https://books.google.com.tr/books?id=H8WFzgEACAAJ>

BÖLÜM II

Otizm Spektrum Bozukluğunun Epidemiyolojisi

Şeyma Selcen MACİT²
Yusuf Selman ÇELİK³

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), yaşam boyu etkileri olan karmaşık bir nörogelişimsel durumdur. OSB epidemiyolojisine yönelik araştırmalar son on yılda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında otizm yaygınlığının yıllar geçtikçe belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (Center of Disease Control and Prevention, CDC), otizm prevalansını 2006 yılı için 1/110, 2012 yılı için 1/69, 2018 yılı için ise 1/44 olarak bildirmiştir (CDC,

² Ass. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara/Türkiye, Orcid: 0009-0005-7048-0358, selcen.macit@hotmail.com

³ Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1131-2814, yusufselmancelik@gmail.com

2024). Son olarak 2020 yılı için de her 36 çocuktan 1'inde otizm görüldüğünü raporlamıştır (Maenner & ark., 2023). Bu artışın nedenine yönelik araştırmalar sürmekte olup genetik, çevresel ve diğer birçok faktöre bağlı karmaşık etkileşimlerin rol aldığı öne sürülmektedir. OSB sıklığında yıllar içerisinde görülen artış Dünya'nın başka bölgelerinden elde edilen verilerle de doğrulanmıştır. Birçok çalışmada otizmin sıklığındaki artışta, tanı kriterlerindeki ve tarama araçlarındaki değişimler, artan farkındalık ve sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin artması gibi faktörlerin katkısı vurgulansa da bahsedilen etmenler bu denli büyük bir artışa açıklamaktan uzak görünmektedir. Mevcut bilimsel veriler OSB sıklığındaki artışın nedenini henüz açıklayacak düzeyde değildir. Bölüm 3'te etiyoloji konusunda detaylı bilgi verilecektir. CDC tarafından belirlenen otizm prevalansının yıllar içerisindeki değişimi Tablo 1'de sunulmuştur (CDC, 2024).

Tablo 1. Otizm Spektrum Bozukluğunun Prevalansı (CDC, 2024)

Yıl	Prevalans (%)	Kaç çocuktan biri
2000	0.67	150
2002	0.66	150
2004	0.8	125
2006	0.9	110
2008	1.13	88
2010	1.47	68
2012	1.45	69
2014	1.68	59
2016	1.85	54
2018	2.3	44
2020	2.76	36

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre OSB'nin düşük ve orta gelirli ülkelerdeki yaygınlığı net olarak bilinmemekle birlikte dünya genelinde her 100 çocuktan 1'inin otizmlili olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2023). Otizm yaygınlığının dünya genelinde karşılaştırılabilirliğinin önündeki en büyük zorluk çalışmaların çoğunun batı toplumlarında yapılmış olmasıdır. Farklı bölgelerde yapılmış olan çalışmaların da metodolojik açıdan belirgin eksiklikleri mevcut olup örneklem boyutlarının toplum genelini yansıtacak şekilde randomize edilmediği, örneklem sayısının yetersiz olduğu, tanılama için standardize yapılandırılmış görüşmelerin kullanılmadığı gözlenmiştir (Zeidan & ark., 2022). 2022 yılında yayınlanan bir meta-analizde Amerika ve Avrupa ülkelerinde Asya ülkelerine kıyasla daha yüksek bir prevalans bildirilmiştir (Salari & ark., 2022).

Otizm ile ilgili prevalans tahminleri farklı ülkelerdeki çalışmalar arasında da büyük farklılıklar göstermekte olup Çin ve İtalya'da %0.2'den az olarak bildirilirken, Güney Kore'de bu oran %2.7'ye kadar yükselmektedir. Bu farklılığın yapılan çalışmaların metodolojisi, OSB'nin çok geniş bir yelpazede semptom sergilemesi gibi birçok faktörden etkilenebileceği düşünülmektedir. Farkındalık düzeylerinin toplumdan topluma değişmesi, çocukların davranışlarını yorumlamadaki kültürel farklılıklar, kullanılan tarama araçları, tanı kriterlerindeki değişkenlikler, kültüre duyarlı tanı araçlarının eksikliği, değerlendirme yılı, örneklem ve çalışılan popülasyonlardaki farklılıklardır ülkeler arasında OSB görülme sıklığındaki farklılıklarla ilişkili olabilecek diğer faktörler arasında sayılabilir (Salari & ark., 2022).

Prevalans tahminlerinin dünya çapında karşılaştırılmasının önündeki zorluklardan dolayı ırk ve etnik köken karşılaştırması yaparken CDC'nin sürveyans çalışmasına bakılabilir. Bu sürveyans çalışmalarına göre 2016 yılına kadar, otizm tanısı alan beyaz ırktaki çocukların oranı siyah veya latin kökenli çocuklara göre daha fazla olarak saptanırken son yıllarda bu farkın azalarak ortadan kalktığı gözlendi. CDC'in yayınlanan son raporunda siyah ve latin kökenli çocukların beyaz ırktaki çocuklardan daha fazla tanı aldığı bildirildi. Bu değişim siyah ve latin ırkların sağlık servislerine ulaşımının, hastalığa dair farkındalığının ve bu gruptaki tanılama oranının artması ile açıklanmaktadır. OSB tanılı siyah ırktan çocuklarda, eşlik eden zihinsel yetersizlik grlme olasılığı beyaz ırktan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Raporda bu durum daha önce bildirildiği gibi OSB tanılı siyahi çocukların hizmetlere erişimi OSB tanılı beyaz ırktan olan çocuklardan daha azsa, birlikte ortaya çıkan zihinsel yetersizlikteki orantısızlık, zihinsel yetersizliği olmayan siyahi çocuklar arasında OSB'nin yeterince tespit edilmediğini gösterebilir şeklinde yorumlanmıştır (Maenner & ark., 2023).

CDC'nin son raporunda, literatürdeki önceki verilerin tersine OSB'nin daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip örneklemde daha sık olduğu belirtilmiştir (Maenner & ark., 2023). Zeidan ve ark. ise otizm prevalansı ile sosyoekonomik düzey arasındaki ilişkileri inceleyen çalışma sonuçlarının tutarsız olduğunu bildirmektedir (Zeidan & ark., 2022). Zihinsel yetersizlik de dâhil olmak üzere gelişimsel bozuklukların düşük sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda daha sık grlme eğiliminde olduğu göz önüne alındığında benzer etiyolojik risk faktörlerinden etkilendiği dşnlen OSB prevalansının da düşük sosyoekonomik düzeyde daha yüksek olması beklenir.

Yüksek farkındalık düzeyi ve sağlık hizmetlerine daha kolay erişim, sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda OSB tanısının daha fazla konulması ve dolayısıyla prevalansın daha yüksek belirtilmesini açıklayabilir (Bitta & ark., 2017).

Gelişmiş ülkelerde OSB için ortalama tanı yaşı 38-120 aydır (Hwang & Lee, 2024). Çocukluğun erken döneminden itibaren semptomatik olan OSB'nin 18-24 ay arasında farklı ülkelerde tarama programları mevcut olup ülkemizde de aile hekimlerinin otizm farkındalığını artırmak için il sağlık müdürlüklerinin düzenlediği hizmet içi eğitimler yapılmakta ve Sağlık Bakanlığı tarafından ulusal tarama programı yürütülmektedir. Ülkemizde OSB tanı yaşı 31.06 ay (SD:11.88 ay) olarak saptanmıştır (Doenyas & ark., 2023). Az gelişmiş ülkelerde veya sağlık sigortası olmayan ya da sağlık hizmetlerine erişimi zayıf olan nüfus gruplarında tanı yaşı çok daha geç olabilir (Hwang & Lee, 2024).

Türkiye'de otizm görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte İstanbul'da yapılan 16-36 aylık çocukların değerlendirildiği toplum temelli bir örnekleme dayalı çalışmada, OSB tanılı çocukların oranı 117'de 1 (%0.8) olarak belirtilmiştir (Oner & Munir, 2020). 2016-2019 yılları arasında ülkemizde yapılan ölçek temelli tarama programında 1.863.096 çocuk aile hekimleri tarafından değerlendirilmiş olup 55.314 çocuk riskli grupta olarak saptanmıştır. Riskli gruptaki tüm çocuklar çocuk ve ergen psikiyatri uzmanları tarafından değerlendirilmiştir. Bu çocukların 3226'sı OSB tanısı, 10.087'si diğer nörogelişimsel bozukluk tanısı almıştır (Dursun & ark., 2022). Her iki çalışma da Türkiye genelinde otizm sıklığına dair önemli

bir veri sunmaktadır. Ancak lke genelinde otizm prevalansını kesin olarak belirlemek için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Cinsiyet, OSB prevalansını etkileyen önemli bir faktördür. Birçok alışmada OSB tanısının erkeklerde kıızlara göre 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Cinsiyetler arası bu belirgin fark, intrauterin gelişim ve genetik nedenlerin yanı sıra kıızlarda semptom prezentasyonundaki farklılıklar ve buna eşlik eden meslek profesyonellerinin tanıs al önyargıları gibi pekçok faktörün katkısı ile oluşmaktadır (Lyal & ark., 2017). Genel olarak, OSB tanılı kıızlar daha az davranış sorunu gösterir ve bu durum OSB tanısı alma olasılıklarını düşürür. Ayrıca klinik gözlemlere dayalı bazı çalışmalar otizmlili kıız çocukların erkek çocuklara göre sosyal iletişimde daha iyi performans gösterdiğini ve bu durumun tanıyı maskeleyebileceğini bildirmiştir (Salari & ark., 2022). Cinsiyetler arası tanı alma oranındaki farklılık, sosyal karşılıklılık, dil gelişimi ve bilişsel gelişim alanında gerilik arttıa azalmaktadır.

Frajl X, tüberoskleroz, nörofibromatozis, Down sendromu, Angelman Sendromu, Prader Willi Sendromu ve Rett sendromu gibi bazı genetik tanılar, OSB insidansını genel nüfusa kıyasla artırmaktadır; ancak bu genetik bozukluklar, toplam OSB vakalarının oldukça küçük bir yüzdesini oluştırmaktadır (Hodges, Fealko & Soares, 2020).

1998 yılında yapılan, metodolojik açıdan ciddi problemleri olduğu, verilerin yanış beyan edildiği için yayınlanan dergiden geri çekilmek zorunda kalan ve sorumlu araştırmacısı akademiden uzaklaştırılan bir araştırma da Kızamık-Kızamıkçık-Suçiçeği aşısı sonrası otizm sıklığının arttığını belirtilmesinden sonrasında aşılarla

otizm ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda aşılar veya aşılarda kullanılan koruyucu maddeler ile artan otizm sıklığı arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların bir meta-analizinde de aşılama ile OSB geliştirme riski arasında bağlantı olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmadığını ve civa dozajı ile tiyomersal maruziyetine ayrı ayrı bakan alt grup analizlerinde de sonucun aynı olduğu bildirilmiştir (Taylor, Swerdfeger & Eslick, 2014).

Sonuç ve Öneriler

Otizmin artan prevalansı, bu nörogelişimsel bozukluğun etiyolojisinin daha iyi anlaşılması ve erken tanı ile müdahale stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Batı toplumlarındaki yoğun araştırmalara karşın bu alan, gelişmekte olan ölkelerde yeterince araştırılmamış ya da gereken ölçüde ilgi görmemiştir. Dünya genelinde standardize edilmiş benzer metodolojiyle yapılan çalışmalara ve bu çalışmalarda cinsiyet, ailenin sosyoekonomik düzeyi veya etnik köken gibi OSB prevalansını etkilediği düşünölen faktörlerin de değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Hastalığın görölme riskini artıran durumlar kitabın ilerleyen bölümlerinde daha detaylı şekilde incelenecektir.

Kaynakça

Bitta, M., Kariuki, S. M., Abubakar, A., & Newton, C. (2017). Burden of neurodevelopmental disorders in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Res*, 2, 121. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.13540.3>

CDC. (2024). *Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder*. Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network. Retrieved February 23 from <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

Doenyas, C., Ekici, B., Unay Ö, S., Gönen, İ., & Tatlı, B. (2023). Autism in Turkey: demographics, behavior problems, and accompanying medical conditions in a sample of Turkish youth with autism spectrum disorder. *Int J Dev Disabil*, 69(2), 179-189. <https://doi.org/10.1080/20473869.2021.1937001>

Dursun, O. B., Turan, B., Öğütlü, H., Binici, N. C., Örengül, A. C., Alataş, E., Özdemir, R. M., Taşlıbeyaz, E., Karaman, S., Mukaddes, N. M., & on behalf of Turkish Autism, W. (2022). A new model for recognition, referral, and follow-up of autism spectrum disorder: A nationwide program. *Autism Research*, 15(10), 1961-1970. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/aur.2813>

Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr*, 9(Suppl 1), S55-s65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>

Hwang, J. W., & Lee, J. S. (2024). Korean Clinical Guideline for Autism Spectrum Disorder-Clinical Features, Course,

Epidemiology, and Cause. *Soa Chongsonyon Chongsin Uihak*, 35(1), 8-14. <https://doi.org/10.5765/jkacap.230040>

Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M. D., Ladd-Acosta, C., Lee, B. K., Park, B. Y., Snyder, N. W., Schendel, D., Volk, H., Windham, G. C., & Newschaffer, C. (2017). The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*, 38, 81-102. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>

Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hughes, M. M., Ladd-Acosta, C. M., McArthur, D., Pas, E. T., Salinas, A., Vehorn, A., Williams, S., Esler, A., Grzybowski, A., Hall-Lande, J.,...Shaw, K. A. (2023). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*, 72(2), 1-14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>

Mukaddes, N. M. (2023). *Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip*. Simurg Art Yayınları.

Oner, O., & Munir, K. M. (2020). Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised (MCHAT-R/F) in an Urban Metropolitan Sample of Young Children in Turkey. *J Autism Dev Disord*, 50(9), 3312-3319. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04160-4>

Salari, N., Rasoulpoor, S., Rasoulpoor, S., Shohaimi, S., Jafarpour, S., Abdoli, N., Khaledi-Paveh, B., & Mohammadi, M. (2022). The global prevalence of autism spectrum disorder: a

comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*, 48(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>

Taylor, L. E., Swerdfeger, A. L., & Eslick, G. D. (2014). Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*, 32(29), 3623-3629. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.085>

WHO. (2023). *Autism*. Retrieved February 23 from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAoeGuBhCBARIsAGfKY7z3tXx7xcIVvtoMTJzPDf_J_uNXAbxhK3fgWbdn6JQj0Rr_ubFMy48aAs5UEALw_wcB

Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*, 15(5), 778-790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>

BÖLÜM III

Etiyoloji: Genetik Faktörler

Yağmur HARPUTLU YAMAK⁴

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); klinik özellikler, hastalığın seyri ve etiyolojik faktörler açısından heterojenite gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. Çoklu genler ve çevresel risk faktörlerinin birlikte rol oynadığı bir hastalık olan OSB'nin etiyopatogenezi hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda OSB patogenezinde yaklaşık 1000 genin rol oynadığı bildirilmiştir (Genovese & Butler, 2023). Ancak OSB'nin genetik mimarisinin tek nükleotid polimorfizmlerinden büyük kromozomal anomalilere, nadir mutasyonlardan yaygın polimorfizmlere, kalıtsal olanlardan *de novo* varyantlara kadar geniş boyutta olması ve kategoriler arasında geçişlerin silik olması nedeni ile

⁴ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği, Orcid: 0000-0003-39829679, yagmurharputlu@gmail.com

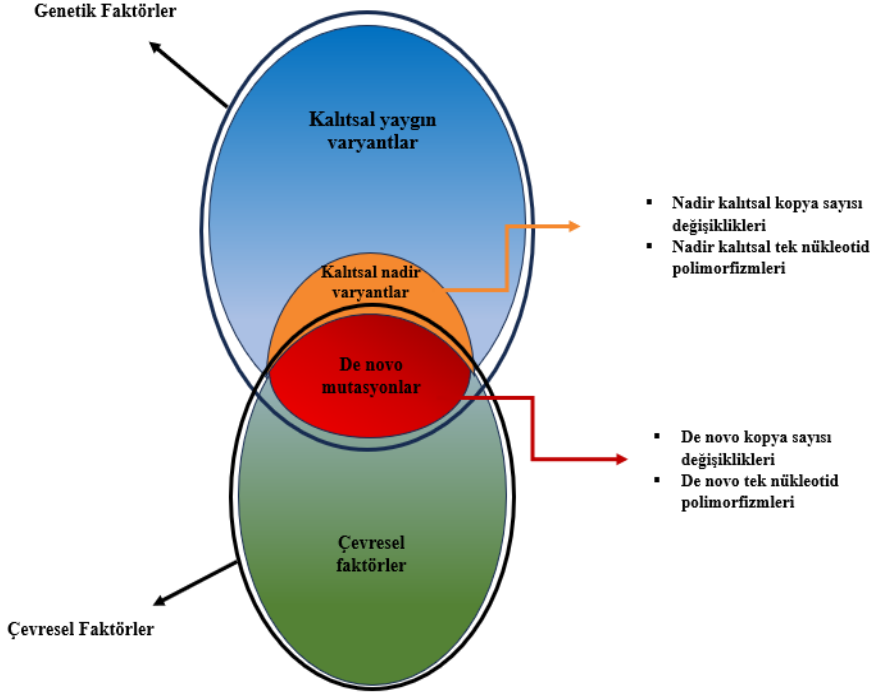
sınıflandırma ve değerlendirme zorlaşmaktadır (Kereszturi, 2023). Son yıllarda genetik faktörlerin rolüne yönelik araştırmalar hız kazanmıştır ve bu durum; etiyolojiye yönelik değerlendirme ve bireysel müdahale planlarının oluşturulmasının yanı sıra ailelere genetik risk faktörleri hakkında danışmanlık hizmeti sunulması açısından önem taşımaktadır.

İkiz ve Aile Çalışmaları

İkiz ve aile çalışmalarından elde edilen epidemiyolojik kanıtlar OSB etiyolojisinde güçlü bir genetik bileşen olduğu hipotezini desteklemektedir. Genetik etiyolojiye yönelik yapılan ikiz çalışmalarında farklı konkordans oranları dikkat çekmektedir. Yapılan ilk nesil araştırmalarda monozigotik (MZ) ikizler için konkordansın %36, dizigotik (DZ) ikizler için ise %0 olduğu bildirilmiştir (Folstein & Rutter, 1977). İlerleyen yıllarda yapılan geniş ölçekli araştırmalarda ise MZ ikizlerde konkordans oranı %77-95, DZ ikizlerde konkordans ise %31 olarak bulunmuştur (Ronald, Happé & Plomin, 2005; Rosenberg & ark., 2009; Taniai & ark., 2008). Lichtenstein ve ark. (2010) tarafından yapılan bir araştırmada, MZ ikizlerde %39 oranında, DZ ikizlerde ise %15 oranında konkordans bildirilmiş olup, MZ ikizlerdeki konkordans oranları önceki araştırmalara kıyasla daha düşük bulunmuştur (Lichtenstein & ark., 2010). 2016 yılında yayımlanan bir meta-analizde ise MZ ikizler için konkordans oranı %98, DZ ikizler için ise %53 olarak bildirilmiştir (Tick & ark., 2016). Tüm bu veriler özetlenecek olursa OSB'nin hem monozigot hem dizigot ikiz konkordansının ikiz olmayan kardeş ve toplum sıklığından çok daha yüksek olduğu; monozigot konkordansının dizigot konkordansının yaklaşık üç katı olduğu söylenebilir. Bu veri OSB'nin genetik etiyolojisi için en önemli verilerden birisidir. (Tick & ark., 2016). Bununla birlikte, OSB'nin genetik zemininin önemli ölçüde

dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve zihinsel yetersizlik gibi diğer nörogelişimsel bozukluklarla paylaşıldığı da gösterilmiştir (Lichtenstein & ark., 2010; Lundström & ark., 2011).

Aile çalışmalarında, OSB gelişme riskinin bireyin etkilenen kardeş veya ebeveynle paylaştığı genom oranı arttıkça yükseldiği gösterilmiştir (Constantino & ark., 2010; Risch & ark., 2014; Sandin & ark., 2014). OSB tanısına sahip büyük kardeşi olan bebeklerde OSB gelişme riskini belirlemek amacı ile yapılan boylamsal bir çalışmada, OSB tanılı çocukların kardeşlerinin %20'sinde OSB geliştiği ve bu oranın erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ozonoff & ark., 2011). Yapılan geniş ölçekli başka bir çalışmada ise, OSB tanılı kardeşe sahip olan çocuklarda, olmayanlara göre OSB gelişme riskinin 30,4 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Miller & ark., 2019). Bununla birlikte OSB tanılı çocukların erkek kardeşlerinin benzer tanıya sahip olma olasılığının kızlara göre üç kat daha fazla olduğu öne sürülmektedir (Ozonoff & ark., 2011). OSB tanısı alan çocukların kardeşi ve kuzeninden oluşan geniş bir örnekleme sahip toplum temelli bir çalışmada, OSB için göreceli tekrarlama riskinin kardeşlerde 8,4 kat, kuzenlerde ise 2 kat arttığı bildirilmiştir (Hansen & ark., 2019). OSB için kabul edilen tahmini kalıtsallık oranının 0,7-0,8 olduğu öne sürülmektedir (Al-Dewik & Alsharshani, 2020). Bu durum OSB etiolojisinde genetik faktörlerin önemli oranda rol oynadığını buna karşın bozukluğun her durumda ortaya çıkmadığını ve bilinmeyen çevresel faktörlerin de bozukluğun oluşması veya bozukluktan koruma anlamında epigenetik katkısının olabileceğini göstermektedir.



Şekil 1. Otizm spektrum bozukluğu etiyolojisine genel bakış

Kaynak: Huguet & ark., 2016 'dan uyarlanmıştır.

Kalıtımsal Faktörler

Kromozomal Anomaliler

OSB'li bireylerde kromozom anomalilerinin prevalansının %5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Zhao & ark., 2007). OSB tanılı bireylerde 1q24.2, 2q37.3, 3p26.2, 4q34.2, 6q24.3, 7q35, 13q13.2-q22, 15q11-q13, 15q22, 16p11.2, 17p11.2, 22q11, 2q13 ve Xp22 kromozom bölgelerinde mikrodelsyon veya duplikasyon olduğu bildirilmiştir (Miles, 2011). ABD ve Kanada'da yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmasında 1p36.22, 2p13.1, 6q27, 8q24.22, 9p21.3,

9q31.2, 12p13.31, 16p13.2 ve 18q21.1 kromozom bölgelerindeki mutasyonlar OSB ve geniş otizm fenotipi ile ilişkilendirilmiştir (Woodbury-Smith & ark., 2018).

15q11-q13 delesyonu ile ortaya çıkan Angelman sendromu (maternal kalıtım) ve Prader-Willi sendromu (paternal kalıtım) OSB tanılı bireylerde sık tanımlanan genetik anormallikler arasındadır (Moss & Howlin, 2009). Bununla birlikte Down sendromu (Trizomi 21), Williams sendromu (7q11.2 delesyonu), Velokardiyofasiyal sendrom (22q11 delesyonu) ve Phelan-McDermid sendromu (22q13 delesyonu) OSB ile ilişkilendirilmiş kromozomal anomalilerdendir (Genovese & Butler, 2023). Cinsiyet kromozomlarındaki anormalliklerin OSB'ye duyarlılığı önemli ölçüde artırdığı öne sürülmektedir (van Rijn, 2019). OSB tanısının XXX trizomide %15, XYY trizomisinde ise %30 oranında primer tanıya eşlik ettiği bildirilmiştir (Cordeiro & ark., 2012; Ross & ark., 2012; Van Rijn & ark., 2014).

Tek gen mutasyonları

Literatürde yaklaşık 100 Mendeliyen hastalık OSB ile ilişkilendirilmiştir (Betancur, 2011). Bu hastalıklardan Frajil X sendromu, Xq27-3'te lokalize olan FMR1 genindeki CGG trinükleotid tekrarlarının fazlalığından kaynaklanmaktadır ve OSB, %21-50 oranında sendroma eşlik etmektedir (Dykens, Hodapp, & Finucane, 2000). Rett sendromu (RS); nöronal plastisitede önemli rol oynayan MECP2 gen mutasyonundan kaynaklanan, X'e bağlı geçiş gösteren, nörodejeneratif bir bozukluktur. Rett sendromunda OSB oranlarına ilişkin tahminler %25-40 arasında değişmektedir (Moss & Howlin, 2009). Bununla birlikte MECP2 mutasyonu saptanmayan %3-5 oranında RS tanılı hastada, atipik formlarla ilişkilendirilmiş CDKL5 ve

FOXG1 genlerinde mutasyon saptanmıştır (Ariani & ark.,2008; Weaving & ark., 2004). CDKL5 geni genellikle Xp22'de bulunur ve her iki cinsiyette gelişimsel gecikme ve epileptik nöbetler ile ilişkilendirilmiştir. 14q12 kromozomunda yer alan FOXG1 genindeki mutasyonlar ise mikrosefali, kısıtlı sosyal ilişki, basmakalıp hareketler, diskinezi ve şiddetli erken başlangıçlı epilepsi gibi klinik belirtilere neden olmaktadır (Operto & ark., 2019).

Tek gen hastalıkları arasında yer alan bazı nörokutanöz hastalıklarda OSB riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Tüberosklerozis, protein translasyonunda rol oynayan 9q34 kromozomunda yer alan TSC1 ve 16p13 kromozomunda bulunan TSC2 genlerindeki mutasyondan kaynaklanan nörokutanöz bir hastalıktır ve OSB tanısı kliniğe sıklıkla eşlik etmektedir (Moss & Howlin, 2009). Nörokutanöz hastalık grubunda yer alan, NF-1 geninde mutasyon ile ortaya çıkan ve otozomal dominant geçiş gösteren Nörofibromatozis Tip 1'in OSB ile birlikteliğinin ise %21-40 oranında olduğu tahmin edilmektedir (Garg & ark., 2015).

Smith-Magenis sendromu (SMS), 17p11.2 kromozomu üzerinde bulunan retinoik asit ile indüklenen 1 (RAI1) geninin mutasyonundan kaynaklanan nörodavranışsal bir bozukluktur. Sosyal iletişimsel zorluklar ve tekrarlayıcı davranışlar gibi otizm belirtileri SMS'de klinik tabloya eşlik edebilir (Shayota & Elsea, 2019). CHARGE sendromu ise protein sentezinde rol oynayan CHD7 geninde mutasyonlar sonucu meydana gelir ve OSB'nin tanıya eşlik etme oranı %15-50 arasındadır (Moss & Howlin, 2009). Cornelia de Lange sendromu (CdLS), kohezin kompleksinin komponentini kodlayan NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8 ve ANKRD1

genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve farklı fenotipleri olan kalıtsal bir sendromdur. CdLS tanılı hastaların kliniğine OSB tanısı sıklıkla eşlik etmekte olup OSB belirtileri, fiziksel fenotipik özelliklerin daha şiddetli olduğu kişiler arasında daha belirgindir (Cochran & ark., 2015).

Kalıtsal veya konjenital metabolik hastalıklar (*inborn errors of metabolism, IEM*); enzim aktivitelerinde bozuklukları içeren geniş bir genetik hastalık sınıfını oluşturur ve genellikle enzimleri kodlayan tek genlerin mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. OSB'nin, aminoasit metabolizma ve transport defektlerinden fenilketonüri (fenilalanin hidroksilaz gen mutasyonu), homosistinüri (CBS gen mutasyonu), dallı zincirli α - ketoasit dehidrogenaz kinaz eksikliği (BCKDK gen mutasyonu), üre siklus defektleri ve Hartnup hastalığı (SLC6A19 gen mutasyonu); kolesterol biyosentez defektlerinden Smith-Lemli-Opitz sendromu (DHCR7 gen mutasyonu); mitokondriyal bozukluklardan mitokondriyal ensefalomiyopati ve MELAS sendromu; organik asidüriler; pürin metabolizma bozukluklarından Lesch-Nyhan sendromu (HPRT1 gen mutasyonu) gibi çeşitli kalıtsal metabolik hastalıklarla birliktelik gösterdiği ve bu hastalıkların çoğunda OSB dışında diğer nöropsikiyatrik bozuklukların da tanıya eşlik ettiği gösterilmiştir (Van West & ark., 2017; Žigman, Petković Ramadža, & Šimić, 2021). Kalıtsal metabolik hastalıklarda müdahale ve tedavi olanaklarının bulunabilmesi nedeni ile özellikle sendromik OSB tanılı hastalara tanısal yaklaşımda bu hastalıkların dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (Márquez-Caraveo & ark., 2021).

Otizm ile ilişkili davranış profili genetik sendromlar arasında oldukça heterojendir ve ancak sıklıkla sendromik olmayan otizmden

ayırt edilebilir. OSB belirtilerinin yanı sıra sendroma özgü belirtilere yönelik değerlendirme yapılması tanı sürecinde önemli rol oynamaktadır. Tablo 1’ de OSB ile ilişkili genetik sendromların fenotipik profili ile ilgili bilgiler özetlenmiştir (Jenner & ark., 2023).

Tablo 1. OSB ile İlişkili Genetik Sendromlarda Fenotipik Özellikler

	Genetik etioloji	Zihinsel yetersizlik (ZY) derecesi	Geniş davranışsal fenotip	Otizm ile ilgili özellikler
Frajl X Sendromu	FMR1 (Xq27.3) gen mutasyonu	Erkek cinsiyette orta-ağır düzeyde, kız cinsiyette daha hafif düzeyde ZY görülür	Sosyal iletişimden kaçınma DEHB ve sosyal anksiyete bozukluğu Yaygın duyuusal hassasiyet	Göz temasında kısıtlılık, tekrarlayıcı konuşma ve basmakalıp davranışlar
Tübero sklerozis	TSC1 ve TSC2 gen mutasyonu	Normal zekadan ağır düzey ZY’e kadar değişkenlik gösterir	Epileptik nöbet (%80) Saldırganlık, duygudurum değişiklikleri Anksiyete, depresyon ve DEHB komorbiditesi	Bebeklik döneminde sosyal iletişimde zayıflık tekrarlayıcı davranışlardan daha belirgin
Down Sendromu	Trizomi 21	Hafiften ağır düzeye değişkenlik gösterir	Sosyal işlevsellikte güçlükler Dil üretimi ve sözel kısa süreli hafızayla ilgili zorluklar Jestler ve beden dilinin güçlü kullanımı Dürtüsellik ve karşı gelme davranışları	Sosyal iletişim başlatmada zorluklar Dil- konuşma geriliği Davranışsal sorunlar
Angelman Sendromu	UBE3A (15q11-q13) geninin maternal kopyasının kaybı	Ağır- derin ZY Delesyonun büyüklüğü ZY şiddeti ile ilişkilidir	Sözel olmayan iletişimin güçlü kullanımı Yetişkinlerin ilgisine yanıt olarak yüksek düzeyde gülümseme ve gülme	Etkileşimden keyif alma ve paylaşma Artmış göz teması, gülümseme ve jestler

			Ayrılık anksiyetesi, insanların saçını çekme ve kapma gibi saldırgan davranışlara yol açabilir Duyusal işleme farklılıkları, hiperaktivite, dikkatsizlik ve uyku ile ilişkili zorluklar, epileptik nöbetler eşlik edebilir	Sosyal motivasyonda yaşa bağlı düşüş
Prader Willi Sendromu	15q11-q13 kromozomundaki paternal genlerin kaybı	Hafif-orta ZY	Hiperfaji Şiddetli öfke patlamaları Biriktiricilik, tekrarlayıcı sorgulama, aynılıkta ısrarcılık, deri yolma Psikiyatrik durumlarla sıklıkla birlikte görülür	Sosyal ilişki başlatma ve sürdürmede zorluk Göz teması ve duygusal ifadelerin azlığı Aynılık konusunda ısrar, kısıtlı ilgi alanları, tekrarlayıcı sorgulama ve takıntılar
Cornelia De Lange Sendromu	NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8 ve ANKRD11 genlerinde mutasyon	ZY şiddeti çok değişken ancak genellikle orta düzey ZY	Seçici konuşmazlık, utangaçlık, sosyal kaygı ve sosyal kaçınma Sosyal kaygı, çökkün duygudurum, dürtüsellik ve aynılık konusunda ısrar yaşla birlikte artar Sağlık sorunları (örn. gastroözofageal reflü) belirgin ve kendine zarar verme ve çökkün duygudurum ile ilişkilidir	Sosyal kaygı ve belirsizliğe tahammülsüzlük İçe kapanma, kendine zarar verme ve çökkün duygudurumda yaşla birlikte artış

Williams sendromu	7q11.23 kromozomunda mikrodeselezyon	Sınır mental kapasite ile orta düzey ZY arasında değışkenlik gösterir	Sosyal katılım için yüksek motivasyon, aşırı arkadaş canlısı ve sevecen görünme İfade edici dilde göreceli güçlü yönler Görsel-uzamsal işleme güçlükleri ve işitsel aşırı duyarlılık Obsesyon ve anksiyete eşlik eder	Aşırı girişkenlik ve sosyal incilebilirlikte artış İşitsel aşırı duyarlılık Tekrarlayan davranışlar Belirsizliğe tahammülsüzlük Anksiyete düzeyinde yaşla birlikte artış
Smith Magenis Sendromu	RAI1 (17. kromozom) gen mutasyonu	Sıklıkla orta düzey ZY	Melatonin sentezinde bozulma nedeniyle uyku sorunları karakteristik Kendine zarar verme, saldırgan davranışlar ve dürtüsellik; kendine sarılma, tekrarlayan sayfa çevirme ve dış gıcırdatma gibi kalıplaşmış davranışlar	Güçlü sosyal motivasyon ancak daha fazla olumsuz sonuçlar Davranışsal ve duygusal zorluklar yaşla birlikte azalır Tersine cinsiyet farklılığı (kız>erkek)

Kaynak: Jenner & ark., 2023'ten alıntılanmıştır.

Kopya Sayısı Değişiklikleri ve Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Son yıllarda DNA dizileme teknolojilerindeki ilerlemelerin yanı sıra geniş hasta gruplarının toplanması ve yaygın veri paylaşımı, OSB'de rol oynayan gen ve genom bölgelerinin tanımlanabilmesine olanak sağlamıştır (Geschwind, 2015). OSB' de sık görülen genetik varyasyonlar kopya sayısı değişiklikleri ve tek nükleotid polimorfizmleridir ve genel popülasyondaki sıklığına göre yaygın ve nadir olarak sınıflandırılmaktadırlar (Woodbury-Smith & ark., 2018).

Yaygın varyantların OSB'ye katkısı genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) kullanılarak değerlendirilmiştir ve

OSB etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir (Gaugler & ark., 2014; Klei & ark., 2012). 5p14.1 kromozomunda bulunan kadherin kodlayan CDH9 ve CDH10 genleri ile 20p12.1 kromozomunda bulunan ADP sentezinde rol oynayan MACROD2 genindeki varyantlar OSB etiyolojisinde önem taşıyan 2 lokus olarak tanımlanmıştır (Anney & ark., 2010; Wang & ark., 2009).

Ekzom dizileme çalışmaları, nadir kalıtsal mutasyonları tanımlayarak OSB riski açısından değerlendirilmelerini sağlamıştır (Krumm & ark., 2015; Lim & ark., 2013). Nöroligin ailesinde yer alan NLGN3 ve NLGN4 genlerindeki X'e bağlı mutasyonlar, birden fazla OSB tanılı bireye sahip ailelerde, özellikle erkek çocuklarda, OSB ve zihinsel yetersizlik ile ilişkilendirilmiştir (Jamain & ark., 2003). OSB etiyolojisinde potansiyel rol oynayan diğer nadir kalıtsal varyasyonlar arasında iskelet proteinleri ailesinde yer alan SHANK1, SHANK2, SHANK3 ve nöreksin ailesinde yer alan NRXN1 ve NRXN3 genleri tanımlanmıştır (Berkel & ark., 2012; H.-G. Kim & ark., 2008; Moessner & ark., 2007; Sato & ark., 2012; Vaags & ark., 2012).

De Novo Mutasyonlar

OSB'nin etiyolojisinde yer alan kalıtsal olmayan genetik bileşen olarak tanımlanan *de novo* mutasyonlar/varyasyonlar, embriyonik dönemdeki germ hücreler veya gelişmekte olan bireyin erken somatik hücrelerinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Chen & ark., 2015). Son yıllarda genetik teknolojideki ilerlemelerle *de novo* kopya sayısı değişiklikleri ve tek nükleotid polimorfizmlerinin tespitine yönelik araştırmalar ivme kazanmıştır. Etkilenen tek bir çocuğu ve genellikle bir veya daha fazla etkilenmemiş kardeşi olan OSB ailelerinden oluşan Simons Simpleks

Koleksiyonu gibi büyük gruplarla yapılan çalışmalar, hastalıkla ilişkili *de novo* mutasyonların nöronal haberleşme, sinaptik fonksiyon ve kromatin yeniden yapılanması gibi belirli hücresel işlevlerde rol oynayan genleri etkilediğini göstermiştir (Pinto & ark., 2014; Sanders & ark., 2015). Tablo-2’de OSB etiyolojisinde rol oynayan bazı genlere ait biyolojik yolaklar özetlenmiştir (Chen & ark., 2015; Huguet, Benabou, & Bourgeron, 2016).

Yapılan araştırmalarda, *de novo* kopya sayısı değişikliklerinin OSB tanılı hastalarda kontrollere göre 2-7 kat daha fazla olduğu ve 1’den fazla *de novo* kopya sayısı değişikliği taşıyan hastaların daha şiddetli fenotipe sahip olduğu bildirilmiştir (Chen & ark., 2015; Itsara & ark., 2010; Pinto & ark., 2014; Pinto & ark., 2010; Sebat & ark., 2007). *De novo* büyük kromozomal anomaliler ve kopya sayısı değişikliklerinin OSB gelişme riskini %5-10 oranında artırdığı ne srlmştr (Pinto & ark., 2014; Pinto & ark., 2010; Vorstman & ark., 2006). 7q11.23, 15q11.2–13.3 ve 16p11.2 kromozomal bölgelerindeki mutasyonlar OSB ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Ballif & ark., 2007; Sanders & ark., 2011; Szafranski & ark., 2010; Weiss & ark., 2008). Bununla birlikte NRXN1, 22q11.2 ve SHANK3 genlerindeki delesyonlar da kalıtsal olabilen ancak çoğunlukla *de novo* meydana gelen OSB risk genleri arasında tanımlanmaktadır (Levy & ark., 2011; Pinto & ark., 2014).

Ekzom dizileme alışmaları, OSB’de rol oynayan çok sayıda *de novo* tek nükleotid polimorfizmi tanımlamış olup bunların genellikle paternal kökenli olduğu ve baba yaşının artışıyla *de novo* mutasyon sıklığının arttığı bildirilmiştir (Kong & ark., 2012). Ayrıca; preterm dönemde bazı kimyasal maddelere (rn. dioksin, organofosfat), ağır

metallere (örn. alüminyum, kadmiyum) ve hava kirliliğine maruziyet; gebelik sırasında ilaç (örn. parasetamol, talidomid, SSRI) ve madde (örn. kokain, kannabis, opioid) kullanımı, annede obezite ve diyabet varlığı; gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki vitamin düzeylerindeki anormallikler (örn. folik asit ve vitamin D düzeyinde düşüklük) gibi çevresel faktörlerin embriyonal dönemde *de novo* mutasyonlara neden olarak OSB gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (Pugsley & ark., 2022). NRXN1, SHANK2, SHANK3, NLGN3, DYRK1A, POGZ, CHD8, GRIN2B, KATNAL2 ve PTEN mutasyonları OSB ile ilişkilendirilen *de novo* tek nükleotid polimorfizmleri arasında yer almaktadır (Michaelson & ark., 2012; Sanders & ark., 2015). Güncel bir gözden geçirmede ise hücre adezyonunda rol oynayan CNTNAP2 geninin rs2710102 ve rs7794745 polimorfizmleri, folat metabolizmasında rol oynayan MTHFR'nin C677T polimorfizmi ve vitamin D sentezi ile ilişkili VDR'nin rs731236 polimorfizmi OSB gelişimi açısından risk oluşturan tek nükleotid polimorfizmleri olarak tanımlanmıştır (Qiu & ark., 2022).

Serotonerjik sistemdeki anormal nörotransmisyonun OSB etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (Azmitia, 2007). Serotonin taşıyıcı proteinini kodlayan SLC6A4 geni ve serotonin yıkımında rol oynayan MAO-A geni gibi serotonin sistemini etkileyen genetik varyantlar, insanlarda OSB ile geçici olarak ilişkilendirilmiştir (Cohen & ark., 2003; S. Kim & ark., 2002). Bu genlerde mutasyona sahip farelerde yapılan deneylerde; anormal serotonin nörotransmisyonu, korpus kallozum kalınlığında azalma ve dendritik karmaşıklık gibi nöroanatomik anormalliklerin olduğu ve serotoninin sosyal davranışsal sorunların yanı sıra beyin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Bortolato & ark., 2013; Lira & ark., 2003; Veenstra-VanderWeele &

ark., 2012). Bununla birlikte sosyal davranışları düzenleyici rol oynayan nöropeptidlerden oksitosin ve arginin vazopressin reseptörleri veya salgılanmasında rol oynayan enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonların OSB etiolojisinde rol oynadığına dair zayıf düzeyde kanıtlar bulunmaktadır (Lerer & ark., 2008; Munesue & ark., 2010; Wassink & ark., 2004).

Tablo 2. OSB Etiyolojisinde Rol Oynayan Bazı Genlere Ait Biyolojik Yolaklar

Nöronal gelişim ve sinaptik sinyal yolakları	- Nöreksinler; <i>NRXN1, NRXN3</i> - Nöroliginler; <i>NLGN3, NLGN4</i> - Postsinaptik iskelet proteinleri; <i>SHANK1, SHANK2, SHANK3</i> - Hücre adezyon molekülü sentezi; <i>CNTNAP2</i> - Mikrotübül sentezi; <i>KATNAL2</i> - Glutamaterjik reseptör sentezi; <i>GRIN2B</i>
mTor yolağı	- PTEN - TSC1 TSC2 - CDKL5
Protein sentezi	- FMR1 - MECP2 - CHD8
Protein yıkımı	- UBE3A
Nörotransmitter yolakları	- Serotonin; <i>SLC6A4, MAO-A</i> - Oksitosin; <i>OXT, CD38</i> - Arjinin vazopressin; <i>AVPR1A</i>

Kaynak: Chen & ark., 2015 ve Huguet & ark., 2016 'dan yararlanılarak tablolaştırılmıştır.

Sonuç ve Öneriler

Özetle, OSB etiolojisinde genetik faktörlerin belirgin bir rol oynadığı ve gen-çevre etkileşimlerinin OSB'nin karmaşık etiopatogenetik yapısını şekillendirdiği bilinmektedir. OSB sıklığının giderek artması, OSB ile ilişkili *de novo* mutasyon oranlarında artış ve tahmini kalıtım derecelerinde azalma ile birlikte çevresel ve epigenetik faktörlere yönelik araştırmalar son yıllarda ivme kazanmıştır. OSB'nin fenotipik çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda tanısal süreçlerde

genetik ve çevresel faktörlerin aydınlatılmasına yönelik değerlendirmelerin önem taşıdığı düşünülmektedir.

Genetik teknolojideki gelişmeler, OSB ile ilişkili genetik faktörlerin giderek daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Özellikle genetik sendromik hastalıklara sahip OSB tanılı hastalarda sendroma özgü belirtilerin tanımlanması ve spesifik müdahale yöntemlerinin belirlenebilmesi açısından genetik etiyolojiye yönelik incelemeler önem taşımaktadır. Bu bağlamda genetik konsültasyon ve genetik danışmanlık hizmetlerinin önemi de giderek artmaktadır. Genetik konsültasyon ve danışmanlık hizmetlerinin genişletilmesi, OSB ile ilişkili potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi ve ailelerin genetik bilgilere dayalı kararlar alma süreçlerinde daha fazla desteklenmesinde önemli rol oynar. Son olarak, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmak için etiyopatogeneze yönelik araştırmalarla birlikte müdahale yöntemleri konusunda da daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır ve multidisipliner yaklaşımlar OSB'nin daha iyi anlaşılması ve yönetilmesi yolunda kritik öneme sahiptir.

Kaynakça

Al-Dewik, N., & Alsharshani, M. (2020). New horizons for molecular genetics diagnostic and research in autism spectrum disorder. *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*, 43-81.

Anney, R., Klei, L., Pinto, D., Regan, R., Conroy, J., Magalhaes, T. R., . . . Pagnamenta, A. T. (2010). A genome-wide scan for common alleles affecting risk for autism. *Human molecular genetics*, 19(20), 4072-4082.

Ariani, F., Hayek, G., Rondinella, D., Artuso, R., Mencarelli, M. A., Spanhol-Rosseto, A., . . . Ricciardi, S. (2008). FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 83(1), 89-93.

Azmitia, E. C. (2007). Serotonin and brain: evolution, neuroplasticity, and homeostasis. *International review of neurobiology*, 77, 31-56.

Ballif, B. C., Hornor, S. A., Jenkins, E., Madan-Khetarpal, S., Surti, U., Jackson, K. E., . . . Conway, R. L. (2007). Discovery of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16p11. 2-p12. 2. *Nature genetics*, 39(9), 1071-1073.

Berkel, S., Tang, W., Trevino, M., Vogt, M., Obenhaus, H. A., Gass, P., . . . Rappold, G. A. (2012). Inherited and de novo SHANK2 variants associated with autism spectrum disorder impair neuronal morphogenesis and physiology. *Human molecular genetics*, 21(2), 344-357.

Betancur, C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain research*, 1380, 42-77.

Bortolato, M., Godar, S. C., Alzghoul, L., Zhang, J., Darling, R. D., Simpson, K. L., . . . Lin, R. C. (2013). Monoamine oxidase A and A/B knockout mice display autistic-like features. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(4), 869-888.

Chen, J. A., Peñagarikano, O., Belgard, T. G., Swarup, V., & Geschwind, D. H. (2015). The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10, 111-144.

Cochran, L., Moss, J., Nelson, L., & Oliver, C. (2015). Contrasting age related changes in autism spectrum disorder phenomenology in Cornelia de Lange, fragile X, and Cri du Chat syndromes: results from a 2.5 year follow-up. Paper presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.

Cohen, I., Liu, X., Schutz, C., White, B., Jenkins, E., Brown, W., & Holden, J. (2003). Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism. *Clinical genetics*, 64(3), 190-197.

Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P. (2010). Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1349-1356.

Cordeiro, L., Tartaglia, N., Roeltgen, D., & Ross, J. (2012). Social deficits in male children and adolescents with sex chromosome

aneuploidy: a comparison of XXY, XYY, and XXYY syndromes. *Research in developmental disabilities*, 33(4), 1254-1263.

Dykens, E. M., Hodapp, R. M., & Finucane, B. M. (2000). *Genetics and mental retardation syndromes: A new look at behavior and interventions*: Paul H Brookes Publishing.

Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Genetic influences and infantile autism. *Nature*, 265(5596), 726-728.

Garg, S., Plasschaert, E., Descheemaeker, M.-J., Huson, S., Borghgraef, M., Vogels, A., . . . Green, J. (2015). Autism spectrum disorder profile in neurofibromatosis type I. *Journal of autism and developmental disorders*, 45, 1649-1657.

Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., . . . Reichert, J. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature genetics*, 46(8), 881-885.

Genovese, A., & Butler, M. G. (2023). The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes*, 14(3), 677.

Geschwind, D. H. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1109-1120.

Hansen, S. N., Schendel, D. E., Francis, R. W., Windham, G. C., Bresnahan, M., Levine, S. Z., . . . Bai, D. (2019). Recurrence risk of autism in siblings and cousins: A multinational, population-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(9), 866-875.

Huguet, G., Benabou, M., & Bourgeron, T. (2016). The genetics of autism spectrum disorders. *A time for metabolism and hormones*, 101-129.

Itsara, A., Wu, H., Smith, J. D., Nickerson, D. A., Romieu, I., London, S. J., & Eichler, E. E. (2010). De novo rates and selection of large copy number variation. *Genome research*, 20(11), 1469-1481.

Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., . . . Gillberg, C. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature genetics*, 34(1), 27-29.

Jenner, L., Richards, C., Howard, R., & Moss, J. (2023). Heterogeneity of autism characteristics in genetic syndromes: Key considerations for assessment and support. *Current developmental disorders reports*, 1-15.

Kereszturi, É. (2023). Diversity and Classification of Genetic Variations in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16768.

Kim, H.-G., Kishikawa, S., Higgins, A. W., Seong, I.-S., Donovan, D. J., Shen, Y., . . . Kutsche, K. (2008). Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 82(1), 199-207.

Kim, S., Cox, N., Courchesne, R., Lord, C., Corsello, C., Akshoomoff, N., . . . Cook Jr, E. (2002). Transmission disequilibrium mapping at the serotonin transporter gene (SLC6A4) region in autistic disorder. *Molecular psychiatry*, 7(3), 278-288.

Klei, L., Sanders, S. J., Murtha, M. T., Hus, V., Lowe, J. K., Willsey, A. J., . . . Geschwind, D. (2012). Common genetic variants, acting additively, are a major source of risk for autism. *Molecular autism*, 3, 1-13.

Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., . . . Jonasdottir, A. (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412), 471-475.

Krumm, N., Turner, T. N., Baker, C., Vives, L., Mohajeri, K., Witherspoon, K., . . . He, Z.-X. (2015). Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nature genetics*, 47(6), 582-588.

Lerer, E., Levi, S., Salomon, S., Darvasi, A., Yirmiya, N., & Ebstein, R. (2008). Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Molecular psychiatry*, 13(10), 980-988.

Levy, D., Ronemus, M., Yamrom, B., Lee, Y.-h., Leotta, A., Kendall, J., . . . Ye, K. (2011). Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*, 70(5), 886-897.

Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., & Anckarsäter, H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1357-1363.

Lim, E. T., Raychaudhuri, S., Sanders, S. J., Stevens, C., Sabo, A., MacArthur, D. G., . . . Fromer, M. (2013). Rare complete knockouts

in humans: population distribution and significant role in autism spectrum disorders. *Neuron*, 77(2), 235-242.

Lira, A., Zhou, M., Castanon, N., Ansorge, M. S., Gordon, J. A., Francis, J. H., . . . Arango, V. (2003). Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice. *Biological psychiatry*, 54(10), 960-971.

Lundström, S., Chang, Z., Kerekes, N., Gumpert, C. H., Råstam, M., Gillberg, C. a., . . . Anckarsäter, H. (2011). Autistic-like traits and their association with mental health problems in two nationwide twin cohorts of children and adults. *Psychological medicine*, 41(11), 2423-2433.

Márquez-Caraveo, M. E., Ibarra-González, I., Rodríguez-Valentín, R., Ramírez-García, M. Á., Pérez-Barrón, V., Lazcano-Ponce, E., & Vela-Amieva, M. (2021). Brief report: delayed diagnosis of treatable inborn errors of metabolism in children with autism and other neurodevelopmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 51, 2124-2131.

Michaelson, J. J., Shi, Y., Gujral, M., Zheng, H., Malhotra, D., Jin, X., . . . Bhandari, A. (2012). Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation. *Cell*, 151(7), 1431-1442.

Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genetics in Medicine*, 13(4), 278-294.

Miller, M., Musser, E. D., Young, G. S., Olson, B., Steiner, R. D., & Nigg, J. T. (2019). Sibling recurrence risk and cross-aggregation

of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *JAMA pediatrics*, 173(2), 147-152.

Moessner, R., Marshall, C. R., Sutcliffe, J. S., Skaug, J., Pinto, D., Vincent, J., . . . Szatmari, P. (2007). Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 81(6), 1289-1297.

Moss, J., & Howlin, P. (2009). Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53(10), 852-873.

Munesue, T., Yokoyama, S., Nakamura, K., Anitha, A., Yamada, K., Hayashi, K., . . . Koizumi, K. (2010). Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neuroscience research*, 67(2), 181-191.

Operto, F. F., Mazza, R., Pastorino, G. M. G., Verrotti, A., & Coppola, G. (2019). Epilepsy and genetic in Rett syndrome: A review. *Brain and Behavior*, 9(5), e01250.

Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., . . . Dobkins, K. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 128(3), e488-e495.

Pinto, D., Delaby, E., Merico, D., Barbosa, M., Merikangas, A., Klei, L., . . . Wang, Z. (2014). Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *The American Journal of Human Genetics*, 94(5), 677-694.

Pinto, D., Pagnamenta, A. T., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., . . . Abrahams, B. S. (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, 466(7304), 368-372.

Pugsley, K., Scherer, S. W., Bellgrove, M. A., & Hawi, Z. (2022). Environmental exposures associated with elevated risk for autism spectrum disorder may augment the burden of deleterious de novo mutations among probands. *Molecular psychiatry*, 27(1), 710-730.

Qiu, S., Qiu, Y., Li, Y., & Cong, X. (2022). Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Translational Psychiatry*, 12(1), 249.

Risch, N., Hoffmann, T. J., Anderson, M., Croen, L. A., Grether, J. K., & Windham, G. C. (2014). Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environmental contributions. *American Journal of Psychiatry*, 171(11), 1206-1213.

Ronald, A., Happé, F., & Plomin, R. (2005). The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Developmental science*, 8(5), 444-458.

Rosenberg, R. E., Law, J. K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W. E., & Law, P. A. (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 163(10), 907-914.

Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., . . . Tartaglia, N. (2012). Behavioral and social

phenotypes in boys with 47, XYY syndrome or 47, XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 129(4), 769-778.

Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., . . . Thomson, S. A. (2011). Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11. 23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 70(5), 863-885.

Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., Ercan-Sencicek, A. G., Samocha, K. E., Cicek, A. E., . . . Dong, S. (2015). Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*, 87(6), 1215-1233.

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *Jama*, 311(17), 1770-1777.

Sato, D., Lionel, A. C., Leblond, C. S., Prasad, A., Pinto, D., Walker, S., . . . Hamdan, F. F. (2012). SHANK1 deletions in males with autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 90(5), 879-887.

Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., . . . Kendall, J. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316(5823), 445-449.

Shayota, B. J., & Elsea, S. H. (2019). Behavior and sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome. *Current opinion in psychiatry*, 32(2), 73.

Szafranski, P., Schaaf, C. P., Person, R. E., Gibson, I. B., Xia, Z., Mahadevan, S., . . . Potocki, L. (2010). Structures and molecular

mechanisms for common 15q13. 3 microduplications involving CHRNA7: benign or pathological? *Human mutation*, 31(7), 840-850.

Taniai, H., Nishiyama, T., Miyachi, T., Imaeda, M., & Sumi, S. (2008). Genetic influences on the broad spectrum of autism: Study of proband-ascertained twins. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147(6), 844-849.

Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585-595.

Vaags, A. K., Lionel, A. C., Sato, D., Goodenberger, M., Stein, Q. P., Curran, S., . . . Senman, L. (2012). Rare deletions at the neurexin 3 locus in autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 133-141.

van Rijn, S. (2019). A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47, XXY, 47, XXX, 47, XYY). *Current opinion in psychiatry*, 32(2), 79.

Van Rijn, S., Stockmann, L., Borghgraef, M., Bruining, H., van Ravenswaaij-Arts, C., Govaerts, L., . . . Swaab, H. (2014). The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome (Klinefelter syndrome and Trisomy X): a comparison with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 44, 310-320.

Van West, D., Glazemakers, I., Eyskens, F., & Simons, A. (2017). Can psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism?

Veenstra-VanderWeele, J., Muller, C. L., Iwamoto, H., Sauer, J. E., Owens, W. A., Shah, C. R., . . . Thompson, B. J. (2012). Autism gene variant causes hyperserotonemia, serotonin receptor hypersensitivity, social impairment and repetitive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(14), 5469-5474.

Vorstman, J., Staal, W., Van Daalen, E., Van Engeland, H., Hochstenbach, P., & Franke, L. (2006). Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular psychiatry*, 11(1), 18-28.

Wang, K., Zhang, H., Ma, D., Bucan, M., Glessner, J. T., Abrahams, B. S., . . . Sleiman, P. M. (2009). Common genetic variants on 5p14. 1 associate with autism spectrum disorders. *Nature*, 459(7246), 528-533.

Wassink, T., Piven, J., Vieland, V., Pietila, J., Goedken, R., Folstein, S., & Sheffield, V. (2004). Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene. *Molecular psychiatry*, 9(10), 968-972.

Weaving, L. S., Christodoulou, J., Williamson, S. L., Friend, K. L., McKenzie, O. L., Archer, H., . . . Tam, P. P. (2004). Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *The American Journal of Human Genetics*, 75(6), 1079-1093.

Weiss, L. A., Shen, Y., Korn, J. M., Arking, D. E., Miller, D. T., Fossdal, R., . . . Green, T. (2008). Association between microdeletion and microduplication at 16p11. 2 and autism. *New England Journal of Medicine*, 358(7), 667-675.

Woodbury-Smith, M., Paterson, A. D., O'Connor, I., Zarrei, M., Yuen, R. K., Howe, J. L., . . . Piven, J. (2018). A genome-wide linkage study of autism spectrum disorder and the broad autism phenotype in extended pedigrees. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 10(1), 1-9.

Zhao, X., Leotta, A., Kustanovich, V., Lajonchere, C., Geschwind, D. H., Law, K., . . . Sebat, J. (2007). A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(31), 12831-12836.

Žigman, T., Petković Ramadža, D., & Šimić, G. (2021). Inborn errors of metabolism associated with autism spectrum disorders: approaches to intervention. *Frontiers in neuroscience*, 15, 673600.

BÖLÜM IV

Etiyoloji: Nörobiyolojik Faktörler

Ruken DEMİRKOL TUNCA⁵

Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) kesin nedeni bilinmeyen, etiyolojisinde birçok faktörün araştırıldığı bir nörogelişimsel bozukluktur (Bölte & ark., 2019). Özellikle son yıllarda artan kanıtlarla birlikte nörobiyolojik faktörlerin, etiyolojik araştırmaların önemli bir bölümünü oluşturduğunu görmekteyiz.

Nöroanatomik mekanizmalar

Çeşitli nörobiyolojik araştırmalar, OSB tanılı olguların beyinlerinde gelişim sürecinde, tipik gelişen akranları ile karşılaştırıldığında makroskopik ve mikroskopik düzeyde farklılıklar olduğunu göstermiştir (DiCicco-Bloom & ark., 2006).

⁵ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9195-1893, dr.ruken.demirkol@gmail.com

Baş çevresi ölçümleri, postmortem ve yapısal MRI çalışmaları, OSB tanılı çocukların postnatal dönemde tipik gelişim gösteren akranlarıyla benzer beyin hacmine sahip olduğunu, ancak yaşamın ilk birkaç yılında, yani OSB belirtilerinin ortaya çıkmaya başladığı dönemde, beyin hacimlerinde hızlı bir artış yaşandığını göstermektedir. (Courchesne & ark., 2003; Hazlett & ark., 2005). Frontal, parietal ve temporal loblarda genişleme olduğu rapor edilmiş, en yüksek ve tutarlı artış ise frontal lobda bildirilmiştir (Amaral & ark., 2008). Araştırmalar, erken çocukluk döneminde görülen beyin hacmi artışının daha sonraki yıllarda durduğunu ve ergenlik ile yetişkinlik döneminde beyin hacimlerinin tipik gelişim gösteren akranlarla benzerlik gösterdiğini bildirmektedir (Gładysz & ark., 2018). Cinsiyetler birbirleriyle karşılaştırıldığında, hacim artışı saptanan beyin bölgelerindeki hacim artışının özellikle kız çocuklarında belirgin olduğu saptanmış; bu bulgu, OSB'nin kız çocuklarında daha yaygın belirtilerle kendisini göstermesi ve belirtilerin şiddetli seyri ile ilişkilendirilmiştir (Schumann & ark., 2010).

Makroanatomik araştırmalar, en fazla anomali bildirilen bölgelerin amigdala (sosyal davranış ve duygularla bağlantılı), frontal korteks (dikkat, davranış kontrolü ve yürütücü işlevlerle ilişkili) ve serebellum (serebellar kortikal alanlar dil, hareket ve sosyal süreçlerle bağlantılı) olduğunu ortaya koymaktadır (Motavalli-Mukaddes N, 2018).

Mikroanatomik değişiklikleri araştıran çalışmaların ise özellikle serebellar purkinje hücrelerinde ve yüz algılama-işleme fonksiyonu ile ilişkili olan fusiform hücrelerde azalma bildirdiği görülmektedir (Fatemi & ark., 2002; Whitney & ark., 2009). Bununla

birlikte araştırmalar, nöronal hücre göçü defisitlerine işaret eden subkortikal, periventriküler, hipokampal ve serebellar alanlarda heterotopi bildirmektedir (Pan & ark., 2019).

Çokça araştırılmış olmasıyla birlikte OSB tanılı kişilerde tutarlı ve özgül nöropatolojik bulgulara rastlanmaması araştırmacıları, patofizyolojide yapısal bir problemten ziyade fonksiyonel bir süreç olabileceğİ düşünmesine yöneltmiştir (Schumann & ark., 2011). Fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmalarıyla OSB tanılı çocukların, ‘sosyal beyin’ olarak adlandırılan prefrontal korteks, posterior superior temporal sulkus, amigdala ve fusiform giruslarında tipik gelişen akranları ile karşılaştırıldığında hipoaktivasyon saptanmıştır (Dichter, 2012). Ayrıca, bilişsel işlevler, otobiyografik bellek, duygu işleme ve zihin teorisi gibi alanlarda sıkça incelenen ‘dinlenim durumu ağı’ (default mode network, DMN) aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (Yerys & ark., 2015). Yine fMRI çalışmalarında, OSB’deki sosyal-duygusal sorunların altında yattığı düşünülen potansiyel bir ‘ayna nöron sistemi’ işlev bozukluğu olduğu saptanmıştır (Giacomo & Laila, 2004). Ayna nöron sistemi ‘parietofrontal ayna ağı’ olarak da isimlendirilir; süperior temporal sulkus, inferior frontal girus, inferior parietal korteks ve inferior precentral girusu kapsar. İnförior frontal girusun özellikle pars opercularis bölgesi, limbik sistemle birlikte çalışarak başkalarının niyetlerini tahmin etme, duygu ve davranışlarını gözlemleyip anlamlandırma ve diğerlerini taklit etme süreçlerinde işlev görür (Giacomo & Laila, 2004). Bu bölgenin OSB tanılı olgularda başkasının duygusunu gözlemleme/anlama ve taklit etme sırasında aktivasyonun tipik gelişen akranlarına kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir (Minshew & Williams, 2007).

Nörofizyolojik mekanizmalar

OSB’de nöral iletimin hızında yavaşlama olduğunu bildiren araştırmalar mevcut olsa da, bu konuda net ve tutarlı sonuçlara ulaşılamadığı görülmektedir. (Jeste & Nelson, 2009). Farklı nörofizyolojik araştırmalarda, olguların %6-74’ünde (ortalama %40) EEG anormallikleri saptanmış ve %4-42’sinde (ortalama %30) epileptik nöbetlerin eşlik ettiği bildirilmiştir (El Achkar & Spence, 2015). Vakaların %32.1’inde görülen, yaşamın 15-30. ayları arasında daha önce edinilmiş becerilerin kaybıyla ortaya çıkan ve ‘regresyon’ olarak adlandırılan durumun epileptik aktiviteye bağlı olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (Barger & ark., 2013; Rogers, 2004; Yasuhara, 2010).

Nöroinflamatuvar mekanizmalar

OSB’nin değişmiş immün yanıtlarla ilişkisi büyük ilgi uyandıran güncel bir konudur (Prata & ark, 2017). Sinir sistemi ve immün sistem birbiriyle ilişkili ve etkileşim halinde çalışan sistemlerdir (Bilbo & Schwarz, 2012). İmmün sistemin dengeli şekilde çalışması beynin hem gelişimi hem de normal işlevleri için önemlidir (Yirmiya & Goshen, 2011).

Nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminde (SSS) enfeksiyonu kontrol altına almak, patojenleri, hücrel atıkları ve yanlış katlanmış proteinleri temizlemek amacıyla oluşan, nöral dokunun karmaşık ve doğuştan gelen bir bağışıklık yanıtıdır (Mottahedin & ark., 2017). Bu süreç sinaptik homeostasiyi sürdürmeyi ve SSS dokusunu onarmayı amaçlar (Mottahedin & ark., 2017). Tüm bu fonksiyonlarıyla nöroinflamasyon esas olarak yararlı ve koruyucudur; ancak uzun süreli veya aşırı olduğunda çeşitli nörodejeneratif ve psikiyatrik

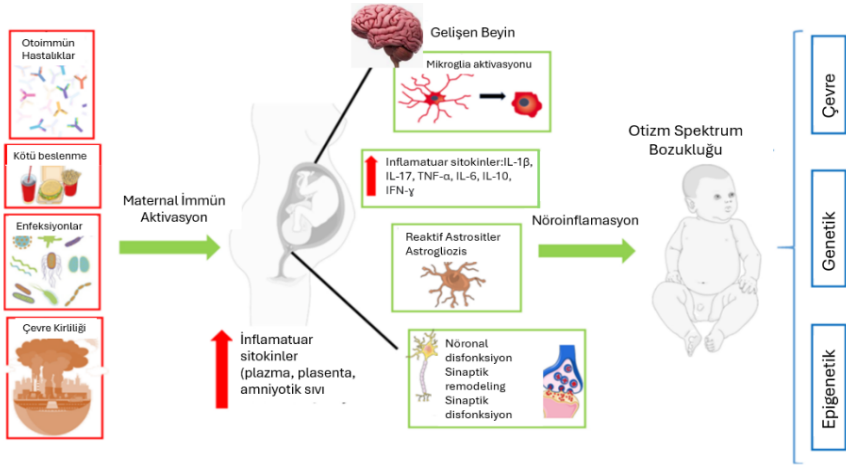
bozukluklarla kendini gösteren patojenik bir rol oynar (Grotemeyer & ark., 2022; Heppner & ark., 2015; Pape & ark., 2019). OSB, şizofreni, duygudurum bozuklukları gibi birçok psikiyatrik bozukluk periferik ve/veya merkezi inflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilmiştir (G. A. Dunn & ark., 2020; Zhang & ark., 2023).

Nöroinflamasyon, çeşitli glial hücre gruplarının, özellikle de astrositler ve mikrogliaların aracılık ettiği, beyin veya omurilik içinde iyi organize edilmiş bir inflamatuvar yanıttır (DiSabato & ark., 2016). İnflamatuvar araçlar yani; sitokinler, kemokinler, reaktif oksijen türleri ve ikincil haberciler esas olarak mikrogliya, astrositler ve periferik kökenli bağışıklık hücreleri tarafından üretilir (DiSabato & ark., 2016). Astrositler ve mikroglialar, SSS’de bir sürveyans sistemi oluşturarak uyum içerisinde hareket ederek, fizyolojik koşullar altında homeostazı bozmadan patojenlere karşı inflamatuvar süreçlerin etkinliğini sağlarlar. Astrositler, SSS’de sayıca en çok bulunan glial hücrelerdir ve nöronal fonksiyonun desteklenmesinde, çeşitli maddelerin kan-beyin bariyerinden taşınmasında, enerji depolamasında, nörotransmisyonun düzenlenmesinde ve beyin bağışıklık düzenlenmesinde temel rollere sahiptir. Ayrıca metabolik değişikliklere yanıt olarak beyin homeostasisini koruyabilir (Meldolesi, 2020). Mikroglialar, SSS içinde bağışıklık ve inflamatuvar yanıtın oluşturulmasında rol oynayan başlıca oyuncular ve bu nedenle nöroinflamasyon tartışmasında en çok çalışılan hücre tipidir. Yaralanma veya inflamatuvar sinyallere yanıt olarak mikroglialar, morfoloji, hareketlilik ve ayrıca gen ekspresyonunda değişikliklere uğrar (Geoffrey A Dunn & ark., 2020). Beyin gelişimi sırasında sinaptik budama, nöronal fagositoz ve ağ bağlantılarının iyileştirilmesi gibi kritik süreçlerde görev alırken; yetişkinlerde nörotropik faktörlerin sağlanmasının yanı sıra nöronal

çevredeki mikro ortamın sürveyansı, ölü hücrelerin veya aktif olmayan sinapsların fagositozu yoluyla beyin homeostazisinin korunması gibi önemli görevleri yerine getirirler (Nimmerjahn & ark., 2005; Trang & ark., 2011). Hem mikroglia hem de astrositler, beyin değişikliklerine hızlı bir şekilde uyum sağlamak için morfolojilerini değiştirir ve çeşitli sitokinler salgırlar (Eroglu & Barres, 2010). Salgılanan sitokinler, eksitator ve inhibitör nöronlar üzerindeki dendritik dikenlerin uzunluğunu, konumunu ve organizasyonunu ayrıca nöronların etrafındaki glial hücre fonksiyonlarını etkileyebilir.

Yukarıda bahsedilen nöroinflamatuvar süreçlerdeki patolojik değişimlerin OSB'nin davranışsal ve bilişsel semptomlarına neden olacak nörogelişimsel süreçleri başlatabileceği düşünülmektedir (Rodriguez & Kern, 2011). Özellikle son yıllarda bu hipotez, prelinik ve klinik çalışmalarla yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Estes ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; hayvanlarda inflamasyonun tetiklenmesinin otizm benzeri davranışlarla sonuçlandığını raporlamışlardır (Estes & McAllister, 2016). Maternal İmmün Aktivasyon (MİA) fare ve sıçan modellerinde, perinatal dönemde viral ya da bakteriyel enfeksiyona maruz kalmanın OSB ile nöroinflamasyon arasındaki ilişkiyi hem davranış deneylerinde hem de hücresel düzeyde defalarca ortaya koyduğu gösterilmiştir (Bergdolt & Dunaevsky, 2019). 2021 yılında yapılan bir meta-analiz, OSB tanısı alan bireylerin kanlarında MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktör), eotaxin-1, MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1), IL-8, IL-2, TNF- α , IL-17, IL-4, IL-6, IL-1 β , IL-7 ve IL-12p70 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuş ve bu sonuçların, OSB ile anormal inflamatuvar yanıt arasındaki bağlantıyı güçlendirdiği belirtilmiştir (Zhao & ark., 2021).

Şekil 1: İnsanda Maternal İmmün Aktivasyon, Nöroinflamasyon muhtemel süreci



Kaynak: Toscano & ark., 2021

Nöromediyatörlerle ilişkili mekanizmalar

OSB etiyopatofizyolojisinde çeşitli nöromediyatörlerin rolü araştırılmıştır.

Serotonin

Serotoninin (5-HT) embriyonik dönemde; hücre bölünmesi, farklılaşması, hücre göçü, miyelinizasyon, sinaptogenez ve dendritik budanma gibi nöron gelişiminin kritik süreçlerini düzenleyen bir büyüme faktörü olarak etki ettiği gösterilmiştir (Brummelte & ark., 2017). Serotonin, farklı işlevsel aktiviteler ve uzamsal dağılımlarla karakterize edilen reseptörlere sahiptir. Belirli 5-HT reseptör alt tipleri, nöral gelişim sürecinde kritik görevler üstlenir. Örneğin, 5HT1A reseptörlerinin etkinleştirilmesi, hipokampustaki dendritlerin uzunluğunu ve dendritik dikenlerin sayısını azaltır (Sikich & ark., 1990). Bu etki, OSB'de hipokampal nöronlarda gözlemlenen dendritik

değişikliklerle bağlantılıdır (Bauman & Kemper, 1985; Bauman & Kemper, 2005; Raymond & ark., 1995).

Serotonin beyin gelişiminde olduğu gibi, emosyonların ve davranışların düzenlenme sürecinde ayrıca stres cevabında merkezi bir role sahiptir. Bu nedenle yaşamın erken dönemlerindeki 5-HT sinyal farklılıklarının, hayat boyunca davranış mental sağlık üzerinde kritik etkileri olduğu kabul edilmektedir (Brummelte & ark., 2017). OSB tanılı bireylerle yapılan, beyinlerinde serotonin üretiminin azaldığını gösteren pozitron emisyon tomografi (PET) araştırmaları mevcuttur (Cetin & ark., 2015; van Engeland & Buitelaar, 2008).

Glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA)

OSB tanısına eşlik eden artmış epilepsi oranları araştırmacıları eksitator/inhibitör nörotransmisyon sistemlerini araştırmaya yöneltmiş; SSS'nin başlıca inhibitör nörotransmitteri gama-aminobütirik asit (GABA) ve başlıca eksitator nörotransmitteri glutamatın OSB belirtileri ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (Coghlan & ark., 2012; Rubenstein & Merzenich, 2003; Yizhar & ark., 2011).

Yetişkin beyinde gama aminobütirik asit (GABA) inhibitör bir nörotransmitter olarak görev yaparken, perinatal dönemde hedeflenen hücreleri depolarize eden ve kalsiyum akışını tetikleyen eksitator bir nörotransmitter olarak görev yapar. Bu dönemde GABA aracılı kalsiyum sinyali, hücre çoğalması, farklılaşması, sinaps olgunlaşması ve hücre ölümünü içeren bir dizi önemli gelişimsel süreci düzenler (Owens & Kriegstein, 2002). Sinapslardaki eksitator/inhibitör dengeyi düzenleyen hücresel ve moleküler mekanizmalar henüz tam manasıyla aydınlatılamamış olmasına rağmen, gözden geçirilen çalışmaların sonuçları bu sistemin nöral ağların oluşumunda anahtar bir rol

oynadığını ve bu dengenin bozulmasının OSB dâhil olmak üzere çeşitli nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde önemli olduğuna işaret etmektedir (Pizzarelli & Cherubini, 2011).

OSB patofizyolojisinde kortikal ve subkortikal alanlardaki glutamat ve GABA seviyelerindeki değişimin rolünü araştırmayı amaçlayan Translasyonel Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi (1H-MRS) kullanılarak ölçümlerin yapıldığı bir çalışmada, OSB tanılı yetişkinlerin ölçümleri sağlıklı kontrollerin ölçümleriyle karşılaştırılmıştır. Aynı çalışmada genetik ve çevresel etiyolojilere göre altı farklı gruba ayrılmış fare OSB modelleri oluşturularak elde edilen ölçüm sonuçları da klinik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada, OSB tanılı insanların striatumunda glutamat konsantrasyonunun azaldığı ve bunun, sosyal semptomların şiddeti ile korele olduğu gösterilirken, GABA seviyeleri hem insan hem farelerde benzer bulunmuştur. Striatal glutamat seviyelerindeki düşüşün, prenatal dönemde valproata maruz kalan ve Nlgn3 mutasyonlarına sahip farelerde gözlemlendiği saptanmıştır. Çalışma, kortikostriatal devredeki glutamat/GABA anormalliklerinin neuroigin-neurexin sinyal kompleksindeki değişikliklerle bağlantılı olarak, OSB'de kilit patolojik mekanizmalardan olabileceği belirtilerek raporlanmıştır (Horder & ark., 2018).

Kolinerjik sistem

Asetilkolin (Ach), muskarinik ve nikotinik olarak adlandırılan, farklı işlevlere sahip iki temel reseptör türüne sahiptir (Freund, 2003). Ach seviyeleri çocukluk döneminde aşamalı bir artış gösterir, yaşamın ilk on yılının sonunda en yüksek düzeye ulaşır ve ardından sabit bir seviyede kalır. (Diebler & ark., 1979; Herlenius & Lagercrantz, 2004).

OSB tanılı yetişkinlerde yapılan postmortem çalışma sonuçları, Ach nörotransmisyonunda farklılıklar olduğunu düşündürmektedir (Betha & Sikich, 2007). Araştırmalar, kortekste asetilkolinin her iki reseptör tipine bağlanma oranının azaldığını; muskarinik M1 reseptörlerinde yaklaşık %30, nikotinik (nAch) reseptörlerinde ise yaklaşık %70 oranında daha düşük bağlanma gerçekleştiğini ortaya koymuştur (Perry & ark., 2001). Yapılmış daha ileri araştırmalar ise, OSB'de nAch reseptörünün $\alpha 4$ alt birimine ait mRNA ve protein ekspresyonunun azaldığı rapor edilmiştir (Lee & ark., 2002; Martin-Ruiz & ark., 2004).

Norepinefrin

OSB'ye anksiyete bozukluklarının sık eşlik etmesi ve bireylerde görülen hiperarousal semptomlar, araştırmacıları OSB'nin patofizyolojisinde noradrenerjik sistemin rolünü incelemeye yöneltmiştir. Patolojinin kesin nedeni tam olarak anlaşılmamış olsa da, çalışmalar OSB tanılı bireylerde sempatik ve parasempatik dengeyle ilgili sorunlara işaret etmektedir (Beversdorf, 2020).

Dopamin

Literatürde, OSB'de mezokortikolimbik devredeki dopaminerjik işlev bozukluğunun sosyal alanda eksikliklere, nigrostriatal devredeki dopaminerjik işlev bozukluğunun ise stereotipik ve tekrarlayan davranışlara neden olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, OSB'nin patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin rolüne dair henüz net ve tutarlı bulgular elde edilememiştir (Pavál, 2017).

Endojen Opioidler

OSB etiyopatofizyolojisinde araştırılmış bir diğer nöromediyatör de endojen opioidlerdir. Opioid sistem ile ilgili anormallikler OSB tanılı hastalarda yapılmış çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle kendine zarar verici davranışları olan ağrı duyarlılığı düşük OSB tanılı çocukların plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) ölçümlerinde beta endorfin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmış; opioid antagonisti olan naltrekson kullanımı sonrası kendine zarar verici davranışlarının azaldığı, dikkat düzenleme ile ilgili sorunlarının düzeldiği raporlanmıştır (Gillberg, 1995; McDougale & ark., 2005).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)

Nörotrofik faktörler, sinaptik sentez de dâhil olmak üzere nöronal olgunlaşmanın temel düzenleyicileridir. Bunlardan Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF), gelişen beyinde dopaminerjik nöronların hayatta kalması ve farklılaşmasında görev aldığı, sinaptik bağlantıların oluşumunda ve esnekliğinde önemli rol oynadığı ve aynı zamanda serotonerjik nöronlar için trofik etkisi olduğu bilinmektedir (Anderson, 2002; Binder & Scharfman, 2004; Galuske & ark., 1999).

Bu fonksiyonlara ek olarak BDNF, GABAerjik internöron nörit büyümesini destekler, GABA'nın sentez ve salınımını uyarır (Collazo & ark., 1992; Marty & ark., 1996; Matsumoto & ark., 2006; Nawa & ark., 1994). Ayrıca sinaptik inhibisyonun gücünü de düzenler (Rutherford & ark., 1997; Rutherford & ark., 1998). BDNF salınımı, sinaptik aktivite ile artar. Doğru sinaptik aktivite, sinaptik işlevleri daha da güçlendiren BDNF salınımını artırır. Bu süreç, birbirini destekleyen bir pozitif geri bildirim mekanizması olarak çalışır ve kortikal nöronların

olgunlaşmasını teşvik eder (Castren & ark., 1992; Isackson & ark., 1991; Patterson & ark., 1992). Aşırı BDNF salınımı ise, kortikal kritik evrelerin erken kapanmasına dolayısıyla; beynin ilgili deneyimlere yanıt olarak sinaptik süreçleri iyileştirme yeteneğini sınırlayan, olumsuz anlamda erken nöronal olgunlaşmaya yol açar (Hanover & ark., 1999; Huang & ark., 1999). Bu tür bir erken olgunlaşma sürecinin, kişinin uyarınları tanıma yeteneğini sınırlamasını bekleriz (Bethea & Sikich, 2007).

BDNF'nin OSB patofizyolojisindeki rolünü inceleyen bir çalışmada, OSB tanılı bireyler, ek olarak nörolojik hastalığı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırılmış ve bu gruplar, tipik gelişen akranlarıyla birlikte serum BDNF seviyeleri açısından karşılaştırılmıştır. Nörolojik hastalığı bulunan OSB tanılı bireylerin serum BDNF düzeylerinin, hem nörolojik hastalığı olmayan OSB grubuna hem de tipik gelişim gösteren gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Connolly & ark., 2006; Miyazaki & ark., 2004; Nelson & ark., 2001).

Akranlarına kıyasla gelişim gecikmesi olan karşılaştırma gruplarında benzer artışlar bulmuş ve ayrıca Nelson ek olarak diğer nörotrofik faktörlerin (vazoaktif bağırsak peptit ve nörotrofin 4/5) seviyelerinde de artışlar olduğunu göstermiştir (Miyazaki & ark., 2004; Nelson & ark., 2001).

Nöroendokrin Mekanizmalar

Nörotransmitterlerin yanı sıra nöropeptitler, hormonlar ve hormon benzeri maddeler gelişmekte olan beyinde amigdala, hipokampus ve sosyal gelişimin farklı yönlerinde rol aldığı bilinen

beyin yapılarını hedefleyerek farklı bilişsel ve sosyal davranışların kazanılmasını kolaylaştırmaktadırlar (De Luca, 2020).

Kortizol

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı (HPA) klasik endokrin stres sistemidir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) hipofiz bezinden salgılanır ve adrenal bezlerden kortizol sentezini ve salınımını indükleyerek hem davranışsal hem de hormonal/metabolik stres yanıtlarını aktive eder (De Luca, 2020).

Kortizol temel olarak karaciğerden glikoz salınımını uyararak normal kan şekeri seviyelerinin korunmasına katkıda bulunur, vücutta yağ birikimini artırır, enfeksiyon durumunda immün sistemin aktivasyonunu düzenler ve stresli koşullara uyumu kolaylaştırır. Kortizol salınımının sirkadiyen ritmi vardır ve kan dolaşımında en yüksek zirvesi sabahın erken saatlerinde olur (De Luca, 2020).

Yakın zamanda yapılan, yaşları 3 ile 10 arasında olan 20 OSB ve 28 tipik gelişen çocuğun tükürük ve kan kortizol seviyelerinin dinlenim halinde, yeni bir ortama girildiğinde ve kan alımı stresine yanıtının karşılaştırıldığı bir çalışmada başlangıç kortizol seviyelerinin iki grupta benzer olduğu stresle birlikte OSB tanılı çocuklarının kortizol seviyelerinin daha yüksek düzeylere çıktığı ve başlangıç seviyesine dönmesinin daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları OSB tanılı çocuklarda strese ve yeni uyaranlara karşı HPA aksında artmış reaktivite varlığını önermektedir (Spratt & ark., 2012).

Melatonin

Epifiz bezi, beynin arka orta hattında, üçüncü ventrikülün yakınında bulunan bir endokrin bezdir. Sirkadiyen ve mevsimsel ritimleri düzenleyen ve uykuyu tetikleyen melatonini salgılar.

Melatonin salınımı ışıkla engellenir ve karanlıkla indüklenir (De Luca, 2020).

OSB tanılı çocukların yaklaşık %44-83'ünde uzamış uyku latansı, uykunun sık bölünmesi ve genel olarak uyku kalitesinde azalma gibi uyku bozuklukları saptanmaktadır. Uyku sorunları OSB semptomlarını kötüleştirebilmekte ve problemli davranışların artışıyla sonuçlanabilmektedir. Bununla birlikte OSB gelişimindeki ilk olaylardan birinin melatonin eksikliği nedeniyle uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması olabileceğini ileri süren hipotezler de vardır (Johnson & Malow, 2008).

Bir çalışmada, OSB tanılı çocukların %65'inin melatonin düzeylerinin tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bulunmuş; bu durum, asetilserotonin O-metiltransferaz (ASMT) olarak bilinen melatonin sentez yolundaki son basamağı kontrol eden enzimin eksikliğine atfedilmiştir (Limoges & ark., 2005). ASMT genindeki polimorfizm, melatonin düzeylerinin normal konsantrasyonun yaklaşık %50'si kadar düşük olmasına neden olur (Melke & ark., 2008). İtalya, Birleşik Krallık ve Finlandiya'da OSB tanılı 400 olgu üzerinde yapılan bir araştırmada, ASMT geninde çeşitli mutasyonlar gösterilmiştir (Jonsson & ark., 2010).

Oksitosin

Oksitosin hipotalamusta sentezlenen bir hormondur. Beyinde bir nörotransmitter olarak görev yapar ve aynı zamanda arka hipofiz bezinden periferik dokulara ulaşmak üzere kan dolaşımına salınır (De Luca, 2020).

Oksitosin doğumda, emzirmede, sosyal davranışların düzenlenmesinde ve bağlanma sürecinde rol oynar. Ayrıca oksitosin,

sosyal strese tepki olarak kortizol salınımını ve kaygıyı azaltır (De Luca, 2020).

Çalışmalar, çocuk yetiştirme yurtlarında kalan çocukların idrar oksitosin düzeylerinin azaldığını göstermektedir (Fries & ark., 2005). Yine çocukluk döneminde kötü muameleye maruz kalan yetişkin kadınların BOS oksitosin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Heim & ark., 2009). Bu işlevleri nedeniyle pek çok araştırmacı, OSB gibi sosyal işlevselliği etkileyen nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde oksitosinin olası rolünü araştırmıştır (De Luca, 2020).

OSB tanılı 101 olguyu içeren 7 randomize kontrollü çalışmanın gözden geçirilmesinde, intranazal oksitosin uygulamasının duygu tanıma ve göz teması ölçümlerinde potansiyel olarak umut verici bulgular ürettiği gösterilmiştir. Tekrarlayan davranışlar üzerindeki etkileri, akut uygulamadan sonra olumlu bulunmakla birlikte 6 haftalık tedaviden sonra anlamlı olmadığı görülmüştür (Prete & ark., 2014). 2021 yılında yayınlanan OSB tanılı çocuk ve ergenleri kapsayan güncel bir araştırmada ise, 24 haftalık günlük intranazal oksitosin uygulamasının, plaseboyla karşılaştırıldığında, sosyal etkileşimi veya OSB ilişkili diğer sosyal işlev ölçümlerini iyileştiremediği gösterilmiştir (Sikich & ark., 2021).

Sonuç ve Öneriler

OSB, karmaşık bir nörobiyolojik etiyolojiye sahiptir ve bir dizi genetik ve çevresel faktörün etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Özellikle gelişen teknoloji ve artan imkanlarla son yıllarda yoğunlaşan nörobiyolojik çalışmalar, otizmin altında yatan biyolojik mekanizmaları anlama yoluna önemli bir ışık tutmaktadır. Beyin görüntüleme teknikleri ve nörofizyolojik araştırmalar, OSB tanılı

bireylerin gelişim sürecinde çeşitli beyin yapılarında, işlevlerinde ve bağlantılarında farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, sosyal etkileşim, dil gelişimi ve duyuşal işlemeye ilişkin beyin bölgelerindeki aktivasyon farklılıkları son dönemde sıklıkla incelenmektedir. Elde edilen pek çok bulguya rağmen henüz patofizyolojiyi açıklayan temel bir mekanizma gösterilememiştir; ancak bu nörobiyolojik bulgular, otizmin karmaşık etiyoijisini anlamak için önemli ipuçları sağlaması ve biyolojik belirteçler, etkili tedavi ve müdahale stratejileri geliştirmeye olanak tanınması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca bu bulgular, erken tanı ve erken müdahale programlarının geliştirilmesi için önemli ipuçları sağlayabilir, böylece OSB tanılı bireylerin yaşam kalitesi artırılabilir. Patofizyolojinin derinlemesine anlaşılması, bozukluğun kökenine inerek etkili önleyici stratejilerin tasarlanmasına olanak sağlayabilir. Sonuç olarak, nörobiyolojik çalışmalar, OSB'nin etiyoijisi ve nörobiyolojik temelleri hakkında derinlemesine anlayış sağlamak için kritik bir role sahiptir.

Kaynakça

Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in neurosciences*, 31(3), 137-145.

Anderson, G. M. (2002). Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(12), 1513-1516.

Barger, B. D., Campbell, J. M., & McDonough, J. D. (2013). Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *Journal of autism and developmental disorders*, 43, 817-828.

Bauman, M., & Kemper, T. L. (1985). Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35(6), 866-866.

Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International journal of developmental neuroscience*, 23(2-3), 183-187.

Bergdolt, L., & Dunaevsky, A. (2019). Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Progress in neurobiology*, 175, 1-19.

Bethea, T. C., & Sikich, L. (2007). Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment. *Biological psychiatry*, 61(4), 521-537.

Beversdorf, D. Q. (2020). The role of the noradrenergic system in autism spectrum disorders, implications for treatment. *Seminars in pediatric neurology*,

Bilbo, S. D., & Schwarz, J. M. (2012). The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*, 33(3), 267-286.

Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 22(3), 123.

Bölte, S., Girdler, S., & Marschik, P. B. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76, 1275-1297.

Brummelte, S., Mc Glanaghy, E., Bonnin, A., & Oberlander, T. (2017). Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, 342, 212-231.

Castren, E., Zafra, F., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1992). Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(20), 9444-9448.

Cetin, F. H., Tunca, H., Güney, E., & Iseri, E. (2015). Neurotransmitter systems in autism spectrum disorder. *Autism Spectrum Disorder—Recent Advances*, 15-30.

Coghlan, S., Horder, J., Inkster, B., Mendez, M. A., Murphy, D. G., & Nutt, D. J. (2012). GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2044-2055.

Collazo, D., Takahashi, H., & McKay, R. D. (1992). Cellular targets and trophic functions of neurotrophin-3 in the developing rat hippocampus. *Neuron*, 9(4), 643-656.

Connolly, A. M., Chez, M., Streif, E. M., Keeling, R. M., Golumbek, P. T., Kwon, J. M., Riviello, J. J., Robinson, R. G., Neuman, R. J., & Deuel, R. M. K. (2006). Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. *Biological psychiatry*, 59(4), 354-363.

Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *Jama*, 290(3), 337-344.

De Luca, F. (2020). Endocrinological abnormalities in autism. *Seminars in pediatric neurology*,

Dichter, G. S. (2012). Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 14(3), 319-351. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/gdichter>

DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S. R., Schmitz, C., Schultz, R. T., Crawley, J., & Young, L. J. (2006). The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *Journal of Neuroscience*, 26(26), 6897-6906.

Diebler, M., Farkas-Bargeton, E., & Wehrle, R. (1979). Developmental changes of enzymes associated with energy metabolism and the synthesis of some neurotransmitters in discrete areas of human neocortex. *Journal of Neurochemistry*, 32(2), 429-435.

DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139, 136-153.

Dunn, G. A., Loftis, J. M., & Sullivan, E. L. (2020). Neuroinflammation in psychiatric disorders: An introductory primer. *Pharmacol Biochem Behav*, 196, 172981. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172981>

Dunn, G. A., Loftis, J. M., & Sullivan, E. L. (2020). Neuroinflammation in psychiatric disorders: An introductory primer. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 196, 172981.

El Achkar, C. M., & Spence, S. J. (2015). Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 47, 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.022>

Eroglu, C., & Barres, B. A. (2010). Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature*, 468(7321), 223-231.

Estes, M. L., & McAllister, A. K. (2016). Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*, 353(6301), 772-777.

Fatemi, S. H., Halt, A. R., Realmuto, G., Earle, J., Kist, D. A., Thuras, P., & Merz, A. (2002). Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cellular and molecular neurobiology*, 22(2), 171-175.

Freund, T. F. (2003). Interneuron diversity series: rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends in neurosciences*, 26(9), 489-495.

Fries, A. B. W., Ziegler, T. E., Kurian, J. R., Jacoris, S., & Pollak, S. D. (2005). Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(47), 17237-17240.

Galuske, R. A., Kim, D.-S., & Singer, W. (1999). The role of neurotrophins in developmental cortical plasticity. *Restorative neurology and neuroscience*, 15(2-3), 115-124.

Giacomo, R., & Laila, C. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 169-192.

Gillberg, C. (1995). Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 37(3), 239-245.

Gładysz, D., Krzywdzińska, A., & Hozyasz, K. K. (2018). Immune abnormalities in autism spectrum disorder—could they hold promise for causative treatment? *Molecular neurobiology*, 55(8), 6387-6435.

Grotemeyer, A., McFleder, R. L., Wu, J., Wischhusen, J., & Ip, C. W. (2022). Neuroinflammation in Parkinson's disease—putative pathomechanisms and targets for disease-modification. *Frontiers in Immunology*, 13, 878771.

Hanover, J. L., Huang, Z. J., Tonegawa, S., & Stryker, M. P. (1999). Rapid Communications (<http://www.jneurosci.org>) -Brain-Derived Neurotrophic Factor Overexpression Induces Precocious

Critical Period in Mouse Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 19(22), RC40.

Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., Gilmore, J., & Piven, J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Archives of general psychiatry*, 62(12), 1366-1376.

Heim, C., Young, L. J., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2009). Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Molecular psychiatry*, 14(10), 954-958.

Heppner, F. L., Ransohoff, R. M., & Becher, B. (2015). Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature reviews neuroscience*, 16(6), 358-372.

Herlenius, E., & Lagercrantz, H. (2004). Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental neurology*, 190, 8-21.

Horder, J., Petrinovic, M. M., Mendez, M. A., Bruns, A., Takumi, T., Spooren, W., Barker, G. J., Künnecke, B., & Murphy, D. G. (2018). Glutamate and GABA in autism spectrum disorder—a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Translational Psychiatry*, 8(1), 1-11.

Huang, Z. J., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti, V., Morales, B., Bear, M. F., Maffei, L., & Tonegawa, S. (1999). BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, 98(6), 739-755.

Isackson, P. J., Huntsman, M. M., Murray, K. D., & Gall, C. M. (1991). BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from NGF. *Neuron*, 6(6), 937-948.

Jeste, S. S., & Nelson, C. A. (2009). Event related potentials in the understanding of autism spectrum disorders: an analytical review. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(3), 495-510.

Johnson, K. P., & Malow, B. A. (2008). Sleep in children with autism spectrum disorders. *Current treatment options in neurology*, 10(5), 350-359.

Jonsson, L., Ljunggren, E., Bremer, A., Pedersen, C., Landén, M., Thuresson, K., Giacobini, M., & Melke, J. (2010). Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC medical genomics*, 3(1), 1-7.

Lee, M., Martin-Ruiz, C., Graham, A., Court, J., Jaros, E., Perry, R., Iversen, P., Bauman, M., & Perry, E. (2002). Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*, 125(7), 1483-1495.

Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., & Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*, 128(5), 1049-1061.

Martin-Ruiz, C., Lee, M., Perry, R., Baumann, M., Court, J., & Perry, E. (2004). Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism. *Molecular Brain Research*, 123(1-2), 81-90.

Marty, S., Carroll, P., Cellerino, A., Castren, E., Staiger, V., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1996). Brain-derived neurotrophic

factor promotes the differentiation of various hippocampal nonpyramidal neurons, including Cajal-Retzius cells, in organotypic slice cultures. *Journal of Neuroscience*, 16(2), 675-687.

Matsumoto, T., Numakawa, T., Yokomaku, D., Adachi, N., Yamagishi, S., Numakawa, Y., Kunugi, H., & Taguchi, T. (2006). Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 31(1), 70-84.

McDougle, C. J., Erickson, C. A., Stigler, K. A., & Posey, D. J. (2005). Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 9.

Meldolesi, J. (2020). Astrocytes: news about brain health and diseases. *Biomedicine*, 8(10), 394.

Melke, J., Goubran Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., Rastam, M., Ståhlberg, O., Gillberg, I. C., & Delorme, R. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, 13(1), 90-98.

Minschew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*, 64(7), 945-950.

Miyazaki, K., Narita, N., Sakuta, R., Miyahara, T., Naruse, H., Okado, N., & Narita, M. (2004). Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain and Development*, 26(5), 292-295.

Motavalli-Mukaddes N, E. E. S. (2018). *Nörogelişimsel Bozukluklar*.

Mottahedin, A., Ardalan, M., Chumak, T., Riebe, I., Ek, J., & Mallard, C. (2017). Effect of neuroinflammation on synaptic organization and function in the developing brain: implications for neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 190.

Nawa, H., Pelleymounter, M. A., & Carnahan, J. (1994). Intraventricular administration of BDNF increases neuropeptide expression in newborn rat brain. *Journal of Neuroscience*, 14(6), 3751-3765.

Nelson, K. B., Grether, J. K., Croen, L. A., Dambrosia, J. M., Dickens, B. F., Jelliffe, L. L., Hansen, R. L., & Phillips, T. M. (2001). Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Annals of neurology*, 49(5), 597-606.

Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., & Helmchen, F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, 308(5726), 1314-1318.

Owens, D. F., & Kriegstein, A. R. (2002). Is there more to GABA than synaptic inhibition? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(9), 715-727.

Pan, Y.-H., Wu, N., & Yuan, X.-B. (2019). Toward a better understanding of neuronal migration deficits in autism spectrum disorders. *Frontiers in cell and developmental biology*, 205.

Pape, K., Tamouza, R., Leboyer, M., & Zipp, F. (2019). Immunoneuropsychiatry—novel perspectives on brain disorders. *Nature Reviews Neurology*, 15(6), 317-328.

Patterson, S. L., Grover, L. M., Schwartzkroin, P. A., & Bothwell, M. (1992). Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*, 9(6), 1081-1088.

Pavěl, D. (2017). A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. *Developmental neuroscience*, 39(5), 355-360.

Perry, E. K., Lee, M. L., Martin-Ruiz, C. M., Court, J. A., Volsen, S. G., Merrit, J., Folly, E., Iversen, P. E., Bauman, M. L., & Perry, R. H. (2001). Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *American journal of psychiatry*, 158(7), 1058-1066.

Pizzarelli, R., & Cherubini, E. (2011). Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders. *Neural Plast*, 2011, 297153. <https://doi.org/10.1155/2011/297153>

Prata, J., Santos, S. G., Almeida, M. I., Coelho, R., & Barbosa, M. A. (2017). Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers-pre-clinical and clinical investigations. *Journal of neuroinflammation*, 14(1), 1-33. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0938-y>

Preti, A., Melis, M., Siddi, S., Vellante, M., Doneddu, G., & Fadda, R. (2014). Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(2), 54-68.

Raymond, G. V., Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (1995). Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta neuropathologica*, 91(1), 117-119.

Rodriguez, J. I., & Kern, J. K. (2011). Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron glia biology*, 7(2-4), 205-213.

Rogers, S. J. (2004). Developmental regression in autism spectrum disorders. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(2), 139-143.

Rubenstein, J., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2(5), 255-267.

Rutherford, L. C., DeWan, A., Lauer, H. M., & Turrigiano, G. G. (1997). Brain-derived neurotrophic factor mediates the activity-dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. *Journal of Neuroscience*, 17(12), 4527-4535.

Rutherford, L. C., Nelson, S. B., & Turrigiano, G. G. (1998). BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron*, 21(3), 521-530.

Schumann, C., Noctor, S., & Amaral, D. (2011). Neuropathology of autism spectrum disorders: postmortem studies. *Autism spectrum disorders*, 539-565.

Schumann, C. M., Bloss, C. S., Barnes, C. C., Wideman, G. M., Carper, R. A., Akshoomoff, N., Pierce, K., Hagler, D., Schork, N., & Lord, C. (2010). Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *Journal of Neuroscience*, 30(12), 4419-4427.

Sikich, L., Hickok, J. M., & Todd, R. D. (1990). 5-HT1A receptors control neurite branching during development. *Developmental Brain Research*, 56(2), 269-274.

Sikich, L., Kolevzon, A., King, B. H., McDougale, C. J., Sanders, K. B., Kim, S.-J., Spanos, M., Chandrasekhar, T., Trelles, M. P., & Rockhill, C. M. (2021). Intranasal oxytocin in children and adolescents with autism spectrum disorder. *New England Journal of Medicine*, 385(16), 1462-1473.

Spratt, E. G., Nicholas, J. S., Brady, K. T., Carpenter, L. A., Hatcher, C. R., Meekins, K. A., Furlanetto, R. W., & Charles, J. M. (2012). Enhanced cortisol response to stress in children in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 42, 75-81.

Toscano, C. V., Barros, L., Lima, A. B., Nunes, T., Carvalho, H. M., & Gaspar, J. M. (2021). Neuroinflammation in autism spectrum disorders: Exercise as a “pharmacological” tool. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 129, 63-74.

Trang, T., Beggs, S., & Salter, M. W. (2011). Brain-derived neurotrophic factor from microglia: a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron glia biology*, 7(1), 99-108.

van Engeland, H., & Buitelaar, J. K. (2008). Autism spectrum disorders in Rutter's Child and Adolescent Psychiatry (eds. Rutter M vd), 5th ed. Blackwell Publishing. In.

Whitney, E. R., Kemper, T. L., Rosene, D. L., Bauman, M. L., & Blatt, G. J. (2009). Density of cerebellar basket and stellate cells in autism: evidence for a late developmental loss of Purkinje cells. *Journal of neuroscience research*, 87(10), 2245-2254.

Yasuhara, A. (2010). Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain and Development*, 32(10), 791-798.

Yerys, B. E., Gordon, E. M., Abrams, D. N., Satterthwaite, T. D., Weinblatt, R., Jankowski, K. F., Strang, J., Kenworthy, L., Gaillard, W. D., & Vaidya, C. J. (2015). Default mode network segregation and social deficits in autism spectrum disorder: Evidence from non-medicated children. *NeuroImage: Clinical*, 9, 223-232.

Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity*, 25(2), 181-213.

Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T. J., O'shea, D. J., Sohal, V. S., Goshen, I., Finkelstein, J., & Paz, J. T. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477(7363), 171-178.

Zhang, Y., Wang, J., Ye, Y., Zou, Y., Chen, W., Wang, Z., & Zou, Z. (2023). Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110740.

Zhao, H., Zhang, H., Liu, S., Luo, W., Jiang, Y., & Gao, J. (2021). Association of peripheral blood levels of cytokines with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 12, 1006.

BÖLÜM V

Etiyoloji: Çevresel Faktörler

Şeyma GÜRBÜZ⁶

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), genetik faktörler ve çevre etkileşimlerinden kaynaklanan ve erken beyin gelişim döneminde ortaya çıkan, nörogelişimsel bozukluklardandır (Angrand & ark., 2022). Genetik faktörlerin oynadığı önemli rol, ikiz çalışmalarında gözlemlenen ve %64-91 arasında olduğu tahmin edilen yüksek kalıtım derecesi ile iyi bir şekilde belgelenmiştir. Bununla birlikte, nedensel ilişki kurulan genetik varyantlar OSB vakalarının yalnızca %10-20'sini açıklamaktadır ve OSB tanılı bireylerin büyük çoğunluğunda hastalığın nedenini ilişkilendirebileceğimiz patofizyolojik mekanizmalar bilinmemektedir (Stocco & ark., 2023). Günümüzde yaygın kabul

⁶ Uzman Doktor, Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1949-3859, seymaerengm@gmail.com

gören bilimsel görüşe göre OSB belirtilerinin çoğunlukla, tek nükleotid polimorfizmleri gibi düşük riskli varyantlar ve olumsuz çevresel koşullara maruziyetin etkileşimi ile meydana geldiği düşünülmektedir (Cheroni & ark., 2020). Genetik ve epigenetik etmenler OSB'yi karakterize eden büyük fenotipik çeşitliliğe katkıda bulunmaktadırlar. OSB etiyojisinde gen-çevre etkileşimlerinin rolünü destekleyen unsurlar arasında; OSB'nin artan insidansı, çevresel kirlenmelere ve ilaçlara maruziyetteki artış, azalan kalıtılabilirlik tahminleri, direkt nedensel genetik ilişki kurulan vakaların oranının azlığı, erken dönem çevresel maruziyetlerle birlikte OSB gelişimini gösteren kanıtlar, yine maruziyet ilişkili epigenetik ve sinyal transdüksiyon değişikliklerine ilişkin kanıtlar, OSB'nin davranışsal ve nöroanatomik özelliklerinin yüksek fenotipik çeşitlilik göstermesi bulunmaktadır (Persico & Merelli, 2015).

OSB'nin patofizyolojisi günümüzde tamamen aydınlatılamamıştır ancak artmakta olan verilere göre hayatın erken dönemindeki birçok olay ile OSB başlangıcı arasında ilişki bulunmaktadır (Björklund & ark., 2020). Buna paralel olarak çok sayıda çalışma, prenatal ve neonatal dönemde çeşitli çevresel faktörlere maruz kalmanın OSB riskindeki artışa önemli derecede katkı sağladığını göstermektedir (Stoccoro & ark., 2023). Çevresel faktörler, bozukluğa katkıda bulunduğu düşünülen ve genetik olmayan, toksik, enfeksiyöz veya immünolojik etkenler olarak tanımlanmaktadır (Goines & Ashwood, 2013). Nörogelişimsel hastalıklarda etken kadar çevresel faktörlere maruziyet zamanı da oldukça önemlidir ve gelişmekte olan beyin 'kritik dönemler' sırasında, çevresel faktörlerin etkilerine karşı hassastır (Landrigan,

2010). Kritik dönemler, çevresel faktörlere maruziyet ve epigenetik mekanizmalar yoluyla nöronal proliferasyon, göç, farklılaşma, olgunlaşma, sinaptogenez ve aktiviteye bağlı sinaptik yeniden şekillenmenin kalıcı olarak düzenlenebileceği zaman aralıklarıdır (Stamou & ark., 2013). 2019 yılında yayınlanan bir gözden geçirmede, çevresel faktörler arasında annede ileri yaş, kronik hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon varlığı ve gebelik öncesi veya sırasında aşırı kilo alımının olduğunu bildirilmiştir (Kim & ark., 2019). Bununla birlikte bazı çevresel faktörlerin sınırlı sayıda hastada, hastalığın 'birincil nedeni' olarak kabul edilebilecek kadar önemli ölçüde OSB gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Kanıt düzeyi yüksek bu ajanlar arasında valproik asit, misoprostol ve talidomid gibi teratojenik ilaçların yanı sıra doğum öncesi geçirilen kızamıkçık ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları yer almaktadır (Persico & Merelli, 2015). Kanıt düzeyi yüksek çevresel faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. OSB'de Kanıt Düzeyi Yüksek Çevresel Faktörler

Etken	Zaman Aralığı	Mekanizma
Valproik Asit	FS: 18-30.gün	Değişmiş gen ekspresyonu DNA hipometilasyonu Oksidatif stres Folik asit antimetabolizması
Talidomid	FS: 20-30.gün	Değişmiş gen ekspresyonu ROS aracılı DNA hasarı Anjiogenez inhibisyonu
Misoprostol	FS: 18-42.gün	Değişmiş gen ekspresyonu Anjiogenez inhibisyonu
Rubella	FS: 56.güne kadar	Nörogelişime direkt viral hasar Maternal ve fetal bağışıklık cevabı
CMV	Gebelik dönemi boyunca	Nörogelişime direkt viral hasar Maternal ve fetal bağışıklık cevabı

Kaynak: Persico & Merelli, 2015

(FS: Fertilizasyon sonrası embriyonik gün).

200'den fazla kimyasalın yetişkin beyni üzerinde nörotoksik etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır ve hala giderek artan sayıda potansiyel teratojen tanımlanmaktadır. Daha önce de bahsedildiği üzere santral sinir sistemi oluşumundaki kritik dönemlerde uzun süreli ve/veya yoğun maruziyet, nörogelişimi olumsuz etkilemektedir. Yapılan bazı çalışmalar, gebelik dönemi boyunca maruz kalınan hava kirliliği, organofosfatlar, halojenli aromatik hidrokarbonlar ve ağır metaller dâhil olmak üzere çeşitli ajanların otizm riskiyle olası ilişkilerini desteklemektedir ve bu ajanlar Tablo 2'de özetlenmiştir (Persico & Merelli, 2015).

Tablo 2. OSB'de Rol Oynadığı Varsayılan Çevresel Faktörler

Etken	Zaman Aralığı	Mekanizma
Hava Kirliliği	Gebelik dönemi boyunca ve erken postnatal dönem	MSS oksidatif stres MSS ve sistemik immün sistem aktivasyonu Serebral vasküler hasar Nöronal hücre ölümü Değişmiş gen ekspresyonu Değişmiş DNA metilasyonu
Organofosfatlar (İnsektisit ve Pestisit)	Gebelik dönemi boyunca	MSS ve sistemik enflamasyon Nöroglial proliferasyonun ve farklılaşmanın okson bozulması Reelin ekspresyonunda ve enzimatik aktivitesinde azalma Azalmış BDNF ekspresyonu Hücre içi Ca ²⁺ sinyali ile etkileşim GABAerjik nörotransmisyonun bozulması
Halojenlenmiş aromatik hidrokarbonlar (PCB ve PBDE)	Gebelik dönemi boyunca	Endokrin bozulması Oksidatif stres Hücre içi Ca ²⁺ sinyali ile etkileşim Azalmış gen transkripsiyonu yoluyla değiştirilmiş DNA metilasyonu Bağışıklık sistemi aktivasyonu
Ağır Metaller	Gebelik dönemi boyunca	Nörotoksite Bağışıklık sistemi aktivasyonu/otoimmünite Değişmiş gen transkripsiyonu
Antidepresanlar	Gebelik dönemi boyunca ve postnatal dönem	Oksidatif stres GSH tükenmesi Hücre içi Ca ²⁺ sinyali ile etkileşim Bağışıklık sistemi aktivasyonu/otoimmünite

Kaynak: Persico & Merelli, 2015

(FS: Fertilizasyon sonrası embriyonik gün, PCB: poliklorlu bifeniller, PCBE: polibromlu difenil eterler, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, GABA: gamma-amino bütirik asit, ROS: reaktif oksijen türleri, GSH: Glutasyon)

Psikososyal Faktörler

Bireyin yaşadığı olumsuz yaşam olayları nedeniyle ortaya çıkan stresi yansıtan psikososyal sıkıntı nörogelişimsel koşullarla ilişkilendirilmiştir. 2023 yılında Kanina ve arkadaşları tarafından yapılan ve genetik etmenler ve ebeveynle paylaşılan çevresel faktörler gibi karıştırıcı faktörlerin göz önünde bulundurulduğu 1.877.901 katılımcılı kohorttan elde edilen veriler, yaşamın ilk yılında aile içinde kümülatif psikososyal sıkıntıya maruz kalmanın (ebeveyn kaybı, ebeveynlerin boşanması, mali zorluklar, ebeveynlerde düşük eğitim seviyesi, ebeveynlerde psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı, ebeveynlerin şiddet içeren suçlardan hüküm giymesi, geniş aile) çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve otizm görülme riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Kanina & ark., 2023). Seebeck ve arkadaşlarının çok merkezli, büyük ölçekli prospektif doğum kohortu olarak yürüttüğü bir başka çalışmada ise gebelik sırasında yaşanan psikososyal zorlukların, özellikle de yüksek stres düzeyleri, mali zorluklar, depresyon ve psikiyatrik hastalık tanısı almanın 3 yaşındaki çocuklarda OSB riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Seebeck & ark., 2023). Bununla birlikte, ileri anne ve baba yaşı da OSB etiyopatogeneze çalışmalarına sıklıkla konu olmuştur ve 2016 yılında yapılan meta-analizde ileri anne yaşı ile otizm riskinde %41 artış, ileri baba yaşı ile %55 artış, anne ve baba yaşının 10 yıl artması ile ise sırasıyla %18 ve %21 oranında OSB risk artışı olduğu belirtilmiştir (Wu & ark., 2017).

Epigenetik etkenlere yönelik güncel veriler

Epigenetik, DNA dizilimini değiştirmeden DNA'nın modifikasyonunu ve genetik düzenlemenin değiştirilmesini tanımlar

ve çevresel faktörlerin genomik düzenleme üzerindeki etkilerine aracılık etmede çok önemli bir faktördür. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA aktivitesini içeren epigenetik mekanizmalar, nükleotid dizisini değiştirmeden genin işlevini değiştirebilirler (Gibney & Nolan, 2010). Epigenetik mekanizmaların, özellikle de DNA metilasyonunun, OSB patogenezinde rol oynadığına dair birçok kanıt bulunmaktadır (Yasuda & ark., 2023). OSB için tanımlanan risk genlerinden bazıları (örn. MECP2) kromatin düzenlemesinde rol oynarlar ve epigenetik mekanizmanın bir parçasıdır (Chin & Goh, 2019). İdiyopatik OSB vakalarında, sıklıkla postmortem beyin dokusu (örn. temporal korteks, serebellum, dorsolateral prefrontal korteks), plasenta ve periferik kanı içeren farklı dokularda değişmiş DNA metilasyonu tespit edilmiştir (Ladd-Acosta & ark., 2014; LaSalle, 2023). Bununla birlikte, postmortem beyin doku örneklerine erişim kısıtlıdır ve yaşlı hastalardan elde edilmektedir. Ancak tükürük ve periferik kan gibi daha kolay erişilebilir dokulardaki metilasyon seviyelerinin hastanın merkezi sinir sistemindeki moleküler değişiklikleri temsil edebileceği bildirilmiştir (Stocco & ark., 2023).

Biyolojik kalıtım temel olarak genomun bir nesilden diğerine aktarılmasıyla gerçekleşse de ek ‘epigenetik’ bilgiler de gelecek nesillere aktarılabilir. Mevcut çevresel koşullar hakkındaki bilgilerin gelecek nesillere aktarımı germ hücrelerindeki epigenetik değişiklikler ile mümkündür ve epigenetik mekanizmaların, ebeveynlerden gelen özelliklerin nesilden nesile aktarılacak şekilde işlediği düşünülmektedir. Özellikle güçlü kanıtlara sahip, epigenetik değişikliklere yol açabilen prenatal risk faktörleri arasında ileri

ebeveyn yaşı, annenin uyuşturucu kullanımı ve gestasyonel diyabet yer almaktadır. Ayrıca epigenetik değişiklikler bağışıklık sistemini de etkileyebilirler ve buna paralel olarak gebelik sırasındaki maternal immün aktivasyon ile artmış OSB riski arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (Yasuda & ark., 2023). Yapılan bazı araştırmalarda büyükannelerin gebelik sırasında çevresel risk faktörlerine maruziyetlerinin de çocukları ve 3.derece kuşaklarının nörogelişimsel bozukluğa sahip olma riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu risk artışı için en sık suçlanan olası mekanizma ise çevresel etkenlerin neden olduğu kalıtsal ‘germ-line’ modifikasyonlardır (Xiao & ark. 2023).

OSB tanılı çocukların periferik doku DNA’larındaki metilasyon seviyelerinin; klinik değerlendirme ve takipler sırasında biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Potansiyel olarak OR2L13, BCL2, ZNF57 ve SDHAP3 gibi bazı genlerin yanı sıra global DNA metilasyon seviyelerinin OSB tanılmasında periferik biyobelirteçler olabileceği belirtilmiştir ve belirli genlerin metilasyonunun, bozukluğun fenotipik özellikleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Örneğin, RELN ve ESR2 genleri hastalık şiddetiyle, NGF geni zeka geriliğiyle ve ST8SIA2 ve TGFB1 genleri davranışsal fenotiplerle ilişkilendirilmiştir (Stoccoro & ark., 2023).

Aşılar ve ağır metallere yönelik güncel veriler

Aşılar ve OSB ilişkisi konusunda bugüne kadar yapılmış en değerli çalışmanın sonuçlarını paylaştıktan sonra bu tartışmanın zeminini hazırlayan verilere değinilmesinin uygun olduğunu düşündük. Taylor ve arkadaşlarının tartışmaları önemli ölçüde sonlandıran çalışmasında, 1.256.407 çocuğu içeren beş kohort ve 9.920 çocuğu içeren beş vaka-kontrol araştırmasının dâhil edildiği

meta analizinde aşılana bireylerde OSB riskinin daha yüksek olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. OSB ile kabakulak, kızamık ve kızamıkçık (MMR) aşısı arasındaki ilişkiye dair toplumda daha fazla endişe bulunduğundan, yazarlar MMR aşısı ve OSB ile ilgili üç çalışmanın ayrı bir meta-analizini yapmış ve beklenenin aksine MMR aşılamasını takiben OSB riskinde anlamlı olmayan bir azalma bulmuşlardır (Taylor & ark., 2014). Yani güncel veriler mevcut aşı takviminde kullanılan aşılar ve eser miktar ağır metal içerikleri ile OSB arasında bir ilişkiyi desteklememektedir. 1998 yılında bir İngiliz akademisyen, MMR aşısı ile otizm arasında bir bağlantı olduğunu öne süren bir makale yayımladı. 12 çocuk üzerinde yapılan bu çalışma, spekülative sonuçlar içeriyordu. Daha sonra bu araştırmanın çıkar çatışmaları barındırdığı ve vakaların yanlış tanılandığı ortaya çıktı. Bu durum, toplumda aşı konusunda endişelere neden oldu ve aşı karşıtı hareketleri güçlendirdi. Günümüzde ise MMR aşısının güvenli olduğu, pek çok bilimsel çalışma ile kanıtlanmıştır (Omer, 2020). Nörotoksik ağır metallerle maruz kalma, OSB oluşumunda ve ilerlemesinde en çok araştırılan alanlardan birisidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili veriler elde edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalardaki temel sorunlar kullanılan zayıf metodolojiler, kısıtlı örneklem sayısı, kontrollü çalışmaların azlığı, nöral gelişimi etkileyebilecek erken çocukluk ve intrauterin dönemde yapılan çalışmaların azlığı olarak sıralanabilir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar gebelik döneminde ağır metallerle maruz kalmanın, kimyasal olarak kontamine olmuş gıdaların tüketiminin, benzin istasyonlarının yakınında ikamet etmenin ve alüminyumdan (Al) yapılmış kapların kullanımının OSB oluşumu ile ilişkili olduğunu iddia etmektedir (Mohamed & ark.,

2015). Benzer şekilde hava kirleticileri ve ağır metalleri (arsenik, Pb ve Hg) boşaltan endüstriyel tesislerin yakınında yaşayan kentsel popülasyonların daha yüksek OSB insidansına sahip olduğu da bildirilmiştir (Dickerson & ark., 2015). Japonya’da 1967 OSB tanılı çocuğun saç numunelerinin incelendiği çalışmada, hastaların % 17,2’sinde alüminyum, % 8,5’inde kadmiyum, % 4,8’inde kurşun ve % 2,8’inde de cıva ve arsenik ile yüksek toksik yüklenme olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada saç numunelerinde çinko, magnezyum ve kalsiyum eksikliği ve diğer temel metallerde %2,0 veya daha az eksiklik tespit edilmiştir (Yasuda & ark., 2013). OSB’li çocuklarda görülebilen bu yüksek ağır metal düzeyleri ile otizm semptomları şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (Adams & ark., 2011b). Toksik maddelere maruz kalmanın sitotoksik madde oluşumuna, immünolojik reaksiyona, nöronal inflamasyona ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olduğu ve ardından OSB tanılı çocukların beyin gelişiminde geri dönüşü olmayan hasara neden oluyor olabileceği öne sürülmüştür (Kaur & ark., 2021). 2023 yılında yapılan ve 53 çalışmanın dâhil edildiği meta-analizde OSB grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek Cd, Pb, arsenik ve Hg kan ve saç konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Tüm bunların yanında OSB tanılı hastalar ile nörotipik gelişen çocuklar arasında ağır metallerle maruz kalmanın ciddiyetinde önemli bir fark görülmediğini saptayan çok sayıda çalışmada bulunmaktadır (Abdullah & ark. 2012; Adams & ark. 2007; Fido & Al-Saad 2005; De Palma & ark. 2012; Yau & ark. 2014). Anlaşıldığı üzere ağır metallerle maruz kalma ile OSB oluşumu arasındaki ilişki tartışmalıdır (Ding & ark., 2023). Gebelik döneminde ağır metal

maruziyeti ile OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Boylamsal kohort çalışmalarında, gebelerin idrar örneklerinde ağır metal analizleri yapılmış ve bu annelerin çocukları 3 yaşına geldiklerinde DSM-5 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Bu meta-analizlerde, annedeki kadmiyum maruziyetinin çocuklarda atipik nörogelişim risk artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Dou & ark., 2023).

Her ne kadar bazı postmortem beyin analiz çalışmalarında OSB tanılı hastaların beyin dokusunda yüksek seviyelerde Al tespit edilmiş olması etiyolojinin aydınlatılması açısından ufuk açıcı olacağı düşünülse de bu verilerin genelde daha ileri yaş hastaların dokularından elde edildiği; OSB patolojisinin yaşamın erken dönemlerinde, genellikle de intrauterin dönemde başladığı (Mold & ark., 2018; Ben-Ari, 2015) ve kritik dönemlerin hastalık etiyopatogenezinde önemli olduğu göz önüne alınırsa bebeklik ve gebelik dönemindeki çalışmaların sonuçlarının önemli olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Bebeklerdeki Al kaynakları arasında formül sütler, intravenöz beslenme solüsyonları ve muhtemelen Al içeren aşı adjuvanları bulunmaktadır. Kritik dönemlerde enjekte edilen bu Al içeren aşılar, OSB için risk oluşturan çevresel faktörler arasında özel ilgi görmüş ve birçok bilimsel araştırmayı tetiklemiştir (Angrand & ark., 2022). Bununla birlikte, Al içeren adjuvanlar ile OSB arasında açık bir ilişki saptanmamıştır (Landrigan, 2010), çünkü Al adjuvanları minimal yan etkilerle bağlantılıdır (Petrovsky, 2015) ve yaşamın ilk yılında diyet ve aşı yoluyla alüminyuma maruz kalmanın minimum toksik risk seviyelerini aşmadığı bildirilmiştir (Mitkus & ark., 2011). Ayrıca, Karwowski ve arkadaşları tarafından 9-13 aylık 85 sağlıklı bebekten oluşan bir grupta yapılan çalışmada,

kan ve saçtaki Al ile bağışıklama geçmişi arasında bir bağlantı bulunamamıştır (Karwowski & ark., 2018). Sonuç olarak OSB etiyojisinde ağır metallerin rolü halen bir araştırma konusudur, mevcut bilimsel verilere göre ağır metal analizlerinin OSB’de tanisal değeri bulunmamaktır ve tedavide hastalara ek bir metabolik hastalık yoksa önerilmemektedir. Bu veriler özellikle halk sağlığı ve çevre araştırmaları açısından ise çok değerlidir ve yeni verilerle desteklenmesi gerekmektedir (Kaur & ark., 2021).

Oksidatif stres ilişkili mekanizmalara yönelik güncel veriler

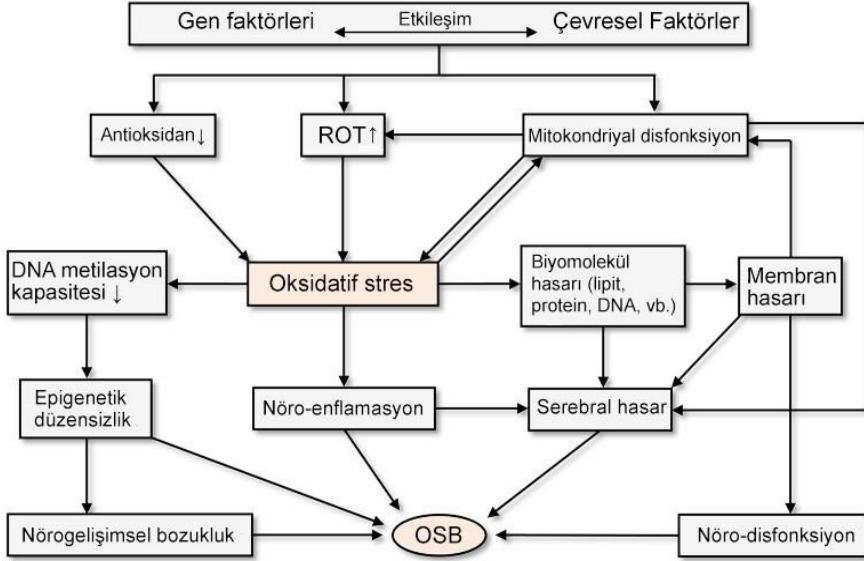
Oksidatif stresin OSB başta olmak üzere bazı nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü destekleyen kanıtlar artmaktadır. Oksidatif stres, pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir ve reaktif oksijen türevleri (ROS) veya reaktif nitrojen türleriyle (RNS) sitotoksisiteye neden olabilir (Björklund & ark., 2020). Oksidatif strese verilen yanıt nöroenflamasyonun kilit taşıdır, öyle ki bu stresin OSB'nin önde gelen nedenlerinden biri olabileceği iddia edilmektedir (McDougle & Carlezon, 2013). Aynı zamanda OSB tanılı çocukların, oksidatif stres için koruyucu olduğu bilinen glutatyon redoks yolunda azalmış plazma ve hücrese glutatyon seviyeleri ile azalmış glutatyon rezerv kapasitesi gösterdiği bildirilmiş olup OSB tanılı çocuklarda indirgenmiş glutatyonda (GSH) azalma, oksitlenmiş glutatyon disülfürde (GSSG) artış ve glutatyon redoks oranında (GSH/GSSG) azalma bildirilmiştir (Rose & ark., 2017; Rose, Melnyk, Trusty, & ark., 2012). Bununla birlikte bazı çalışmalarda OSB tanılı çocuklarda antioksidan serum proteinleri olan transferrin ve seruloplazmin seviyeleri azaldığı rapor edilmiştir. (Chauhan & ark., 2004). Seruloplazmin, demir ve bakır gibi metal

iyonları tarafından katalize edilen membran lipidlerinin peroksidasyonunu engeller. Transferrin ise serbest demir iyonu konsantrasyonunu azaltarak bir antioksidan görevi görür ve seruloplazmin ve transferrin seviyelerindeki anormallikler OSB tanılı hastalarda anormal demir ve bakır metabolizmasına yol açabilir (Chauhan & Chauhan, 2006).

Birçok çalışma redoks dengesizliği ve oksidatif stresin OSB patofizyolojisinin bir bileşeni olduğunu öne sürmüştür (Yui & ark., 2016). OSB tanılı bireylerde görülen oksidatif stres ile çevresel maruziyetler, özellikle de cıva gibi ağır metaller, arasında bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur (Björklund & ark., 2020). OSB tanılı çocuklarda oksidatif stres artışı, mitokondri işlev bozukluğu, azalmış antioksidan enzim aktivitesi, artmış lipid peroksidasyonu ve ileri glikasyon ürünlerinin periferik kanda birikimi gibi belirteçler ile gösterilmiştir (Usui & ark., 2023). Oksidatif stres artışının temelde mitokondriyal elektron transport zincirindeki anormalliklerden kaynakladığı çok sayıda çalışma tarafından sıklıkla bildirilmiştir (Frustaci & ark., 2012; Frye & ark., 2021). OSB tanılı çocuklarda sitratın izositrate dönüşümünü katalize eden, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü enzimi olan mitokondriyal akonitazın inaktivasyonu bildirilmiştir (Rose, Melnyk, Pavliv, & ark., 2012). Postmortem beyin dokuları üzerinde yapılan çalışmalarda da serebellum, Broadman 22 numaralı alan ve temporal kortekste otizmlili hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek seviyelerde oksidatif stres biyobelirteçleri saptanmıştır (Chauhan & ark., 2011; Melnyk & ark., 2012; Rose, Melnyk, Pavliv, & ark., 2012). Ancak çok değerli veriler veren postmortem çalışmalar

tahmin edilebileceği gibi kan biyobelirteç çalışmalarına göre oldukça az sayıdadır.

Şekil 1. OSB hastalarının beyinlerindeki potansiyel oksidatif stres mekanizmaları



Kaynak: Liu ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanmıştır (Liu & ark., 2022).

Vitamin ve mineral eksikliklerine yönelik güncel veriler

Son dönemde yapılan geniş çaplı çalışmalar, çevresel faktörlerin OSB gelişiminde daha büyük bir rol oynayabileceğini ve bu etkinin bozukluğun gelişimine %40-50 oranında katkı sağlayabileceğini öne sürmektedir. Beslenme alışkanlıkları ve coğrafi bölgelere göre ışığa maruz kalma farklılıkları, çevresel etmenler arasında önemli unsurlar olarak kabul edilmektedir (Modabbernia & ark., 2017). Erken gelişim dönemlerindeki vitamin alımlarının hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli bir rol oynayabileceği bilindiğinden epidemiyolojik çalışmalar, beslenme

ile ilişki birçok etkenle OSB riski arasındaki olası ilişkiyi araştırmıştır (Ribeiro & ark., 2021)(Calder & ark., 2022).

Bir çalışmada, gebelik döneminde vitamin kullanımının otizm riskini azaltabileceği gösterilmiştir (Schmidt & ark., 2011). Ancak, OSB tanısı alan çocuklarda multivitamin kullanımının bozukluğun temel belirtilerine etkisi kanıtlanmamıştır. Vitamin takviyeleri her zaman besin eksikliklerini gidermeyebilir, çünkü birçok OSB'li çocukta ya vitamin eksikliği bulunmaz ya da yalnızca bir veya iki vitaminde eksiklik tespit edilir, bu da bozuklukla doğrudan ilişkili olmayabilir. Ayrıca, yüksek dozda vitamin kullanımı vücuda zarar verebilir (Stewart & ark., 2015). Çoğu vitamin ve mineral takviyesine ilişkin mevcut kanıtlar, OSB için etkili bir tedavi yöntemi olarak bu takviyelerin kullanımını desteklemek için yetersizdir (Önal & ark., 2023). Gebelik döneminde annenin vitamin kullanımı ile doğacak çocuğun OSB gelişim riskini azaltmaya yönelik veriler tartışmalıdır. Ancak, mevcut bulgular bu alandaki rutin uygulamaları değiştirecek nitelikte değildir (Gogou & Kolios 2020).

Vitaminler:

Retinol (A vitamini)

A vitamini oksitosin ve GABA üzerine potansiyel etkileri nedeniyle OSB etiyolojisi ile ilişkisi en muhtemel vitaminlerden birisi olarak görülmüş ve son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar artmıştır. Örneğin 1040 çocukla yapılan kohort çalışmasında, OSB tanılı çocuklarda %7.92–38.43 oranında A vitamini eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (Zhu & ark., 2020). OSB tanılı çocukların semptomlarında kanda retinol konsantrasyonları artışı ile beraber

düzelme olduğu gösterilmiş ancak A vitamini nörotoksisitesi açısından dikkatli olunması gerektiği ifade edilmiştir (Guo & ark., 2018). Mevcut veriler henüz yeterli kanıt düzeyine ulaşmasa da A vitamininin, OSB ile ilişkisi ve konusunda umut verici çalışmalar artmaktadır.

Tiamin (B1 vitamini)

Bir çalışmada OSB tanılı çocukların plazma ve dışkı Tiamin Pirofosfat (TPP, B1 vitamininden türeyen koenzim) konsantrasyonları tipik gelişen çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Anwar & ark., 2016; Zhu & ark., 2022). Mevcut araştırmalar, OSB'li çocukların genellikle daha düşük tiamin seviyelerine sahip olduğunu ve beslenme alımının iyileştirilmesinden fayda sağlayabileceğini göstermektedir (Eow, Gan, & Awang 2021). Ancak, tiamin takviyesini OSB için standart bir tedavi olarak önermek için şu anda yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Piridoksin (B6 vitamini)

Güncel bir çalışmada, OSB tanılı çocuklarda serum B6 seviyesi tipik gelişen çocuklara serum B6 seviyesinin, tipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu yüksekliğin %77 oranında Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS) skorlarıyla ters ilişki gösterdiği rapor edilmiştir (Adams & ark., 2006). Ancak, başka bir çalışmada OSB tanısı konmuş çocuklarda serum B6 seviyesinin, tipik gelişen çocuklara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Altun & ark., 2018). OSB'li çocukların diyetlerinde tükettikleri B vitamini miktarlarıyla ilgili de çelişkili sonuçlar mevcuttur (Herndon & ark., 2009). B6 vitamininin önerilen potansiyel terapötik etkisine rağmen, idamesi sonrası

yapılan çalışmalarda sosyal ullklerde ya da hiperaktivitede herhangi bir iyileşme gösterilmemiştir (Nye & Brice, 2005). Güncel yayınlarda OSB olan çocuklar için B6/magnezyum (Mg) takviyesi önerilmemektedir. OSB tedavisine yönelik B6/Mg takviyesine dair yapılan randomize kontrollü çalışmaların tamamı yirmi yıl önce yayınlanmış olup, bu yayınların yüksek yanlılık riski taşıdığı belirlenmiştir. Ayrıca, yüksek dozda B6/Mg takviyesi nöropati ve ishal riskini artırabilir (Li & Xiang, 2018).

Folik Asit (B9 vitamini)

Gebelik dönemindeki folik asit (FA) eksikliğinin merkezi sinir sistemi bozuklukları ile ilişkisi artık çok iyi bilinmektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık rgt gebeliğin ilk üç ayında nöral tüp defektlerini önlemek için 400 g/gün folik asit kullanımı önermektedir. Ancak bazı gebelerin, gebelik dönemi boyunca takviye almaları ya da önerilen dozun 10 katına kadar yüksek dozlarda folik asit kullanmaları tam tersi bir duruma aşırı maruziyete yol açabilmektedir. Bu durumun fetal gelişim üzerine etkisi belirsizdir ve potansiyel riskler oluşturabilir (Silveira & ark., 2022). Folik asit yüksekliğinde homosisteinin metiyonine dönüşümü daha verimli hale gelir ve bu da kandaki homosistein seviyelerinin düşmesine neden olur. Bununla birlikte, özellikle homosistein metabolizmasını etkileyen genetik varyantlara sahip bireylerde yüksek doz FA, homosistein seviyelerini düşürmede etkili olmayabilir. Bu durumlarda, FA fazlalığı vücutta birikime yol açabilir ve bu da uzun vadeli istenmeyen etkilere neden olabilir (Gusso & ark., 2023).

Folik asit kullanan gebelerin bebeklerinde OSB gelişme riskinin %40'lara kadar azaldığı bildirilmiştir (Surn & ark., 2013).

Boston izlem kohortunda, prenatal dönemde folik asidin haftada 3-5 kere kullanımı makul olarak bulunurken, düşük (haftada 2 kez) ya da yüksek (haftada 5 kez) FA kullanımının artmış OSB riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Raghavan & ark., 2018). Ancak 2022 yılında yapılan çalışmada gebelikte FA kullanımı ile OSB riski arasında (3 yaş döneminde) anlamlı ilişki gösterilmemiştir (Nishigori & ark., 2022). Mevcut veriler, önerilen dozlarda FA alımının OSB'nin önlenmesi için etkili olabileceğini belirtmektedir.

Metil-kobalamin (B12 vitamini)

OSB tanılı çocukların kan B12 düzeylerinde düşüklükler güncel ve büyük ölçekli çalışmalarda belirtilmiştir (Chen & ark., 2021). B12, folik asit rejenerasyonunda önemlidir ve onu aktif formuna dönüştürür; B12 eksikliğinde tetrahidrofolat folik aside çevrilemez. Aynı zamanda B6, B12 ve folik asit homosistein metabolizmasında yer aldığından B12 eksikliğinde homosistein seviyeleri artar. Homosistein ise metiyonin metabolizmasında ara metabolittir ve metiyonin rezervi için önemlidir, metiyonin de nükleotit sentezi ve metilasyon reaksiyonlarında önemlidir (Li & ark., 2022). DNA metilasyonu erken beyin gelişim döneminde önemli bir epigenetik düzenleme sistemidir ve yapılan son çalışmalara göre OSB tanılı çocuklardaki düşük serum B12 seviyeleri artmış oksidatif stresle ve zayıf DNA metilasyonu ile ilişkili bulunmuştur (Usui & ark., 2023). OSB tanılı çocuklardaki homosistein seviyesi ile ilgili yapılan 1641 çalışmanın meta-analizi, OSB tanılı çocuklarda homosistein seviyelerinin anlamlı derece yüksek olduğunu bildirmiştir (Guo & ark., 2020). Yüksek serum homosistein seviyelerinin doğrudan nörotoksositeye neden olduğu ve OSB patogeneğinde yer alan oksidatif stres ve mitokondriyal

disfonksiyonu indüklediği gösterilmiştir (Li & ark., 2022). Gebelikle ilgili toplum temelli yapılan çalışmalarda, gebelikte çok düşük ya da çok yüksek B12 seviyeleri çocuklarda artmış OSB riski ile ilişkili bulunmuştur (Raghavan & ark., 2018). OSB'li çocuklarda B12 takviyesi üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmaların laboratuvar testleri ve örneklem büyüklükleri yetersiz bulunmakla beraber sonuçlar da tutarsızdır. Özetle, mevcut literatür, OSB'li çocuklarda rutin olarak B12 vitamini kullanımını önerebilecek yeterli veriye sahip değildir. Bununla birlikte, B12 takviyeleri, çocukta tespit edilen B12 eksikliğini giderebildiği durumlarda kabul edilebilir (Li & ark. 2018).

Askorbik asit (C vitamini)

C vitamini, bir redoks katalizörü, güçlü bir antioksidan ve anti-inflamatuar ajan olarak etkili bir serbest radikal temizleyicidir. Nörotransmisyonu ve metabolik reaksiyonları desteklerken, oksidatif stresi de azaltır (Nogueira-de-Almeida & ark., 2023). OSB tanılı bireylerde görülen besin alımındaki seçicilik nedeniyle, C vitamini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan skorbüt vakaları bu hastalarda sıkça bildirilmiştir (Ma & ark., 2016). Ancak, 2011 yılında yapılan bir çalışmada, son iki ay içinde herhangi bir mineral veya vitamin takviyesi almayan OSB tanılı çocukların C vitamini seviyelerinin, nörotipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Adams & ark., 2011b). OSB'li çocuklarda tedavi amaçlı C vitamini takviyesine yönelik yapılan çalışmalar güncel değildir ve elde edilen sonuçlar da net değildir (Önal & ark. 2023).

Kolekalsiferol (D3 vitamini)

D vitamini, öncelikle kalsiyum dengesinden sorumlu olup, kalsiyum ile ilişkili sinyal yollarında değişikliklere neden olabilir. Otizmle ilişkili genler de dâhil olmak üzere birçok gen, D vitaminine duyarlıdır. Ayrıca, D vitamini, NRF2 gibi antioksidan enzimlerin sentezinde görev alan transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu düzenler (Gusso & ark., 2023). 2020 yılında yapılan bir meta-analiz, OSB tanılı çocuklarda D vitamini seviyelerinin, nörotipik gelişen çocuklara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (Wang & ark., 2020). D3 vitamini seviyelerindeki bu farklılıklar, güneş ışığına maruziyet, beslenme yoluyla alınan miktar veya D vitamini metabolizmasını etkileyen faktörlerdeki değişikliklerden kaynaklanabilir (Adams & ark. 2011). D3 vitamini, D vitamini eksikliği olan OSB'li çocuklar için önerilebilir (Li & ark. 2018). Ancak literatürde tutarlı veriler olmaması nedeniyle (Kittana & ark. 2022) D3 eksikliği olmayan OSB'li çocuklarda rutin kullanımı önerilmemektedir.

Alfa-Tokoferol (E vitamini)

E vitamini, güçlü bir antioksidan olup, C vitamini ve glutatyon gibi diğer antioksidanlarla birlikte nöroproteksiyon sağlamak için etkili bir ağ oluşturur (Pangrazzi & ark., 2020). Daha önce de belirtildiği gibi, OSB tanılı çocuklarda düşük metilasyon oranları ve artan reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerine dair kanıtlar artmaktadır. OSB'li çocuklardaki E vitamini seviyelerine ilişkin yapılan çalışmalar tutarsız sonuçlar göstermiştir (Adams & ark., 2011b).

Filokinon ve Menakinon (K1 ve K2 vitaminleri)

K vitamininin pıhtılaşma yollarındaki bilinen rolünün yanı sıra, beyin hücre zarında bolca bulunan sfingolipid sentezi, sinaptogenez ve hücre farklılaşmasındaki görevleri nedeniyle merkezi sinir sistemi (MSS) için de büyük öneme sahiptir. OSB tanılı çocuklarda anormal K vitamini seviyeleri tespit edilmiştir ve bu durumun, tipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla OSB tanılı çocuklarda daha yaygın olan antibiyotik kullanımından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Adams & ark., 2011b). Ayrıca, bazı ciddi OSB vakalarında K vitamini epoksit redüktaz kompleksi (VKORC) polimorfizmlerinin artan oksidatif stresle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (DeSoto, 2016). OSB tanılı çocuklarda K vitamini takviyesinin etkileri henüz kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir.

Mineraller:

Çinko (Zn) ve Bakırın (Cu) Rolü

Bakır ve çinko, merkezi sinir sistemi gelişiminde kritik bir role sahip olup, bu sistemin sağlıklı işleyişini destekleyen karmaşık mekanizmaların önemli birer parçasıdır. Bakır, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında yer alan enzimlerin çalışması için gerekli bir kofaktördür. Bu sayede enerji üretimi, demir metabolizması, nörotransmisyon ve hormon düzenlemesi gibi yaşamsal süreçlerde rol oynar. Hem bakır eksikliği hem de fazlalığı, sağlığı olumsuz etkileyebilir. Çinko ise bağışıklık sistemi fonksiyonları, protein ve DNA sentezi, hücre bölünmesi gibi süreçlerde önemli işlevler üstlenir (Baj & ark., 2021; Indika & ark., 2023).

Son yıllarda yapılan meta-analizlere göre, otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocukların bakır seviyelerinin, nörotipik gelişen çocuklara göre önemli ölçüde yüksek olduğu belirlenmiştir (Zhang & ark., 2021). Bakır düzeylerindeki değişimler genellikle çinko/bakır oranı açısından incelenir ve düşük çinko seviyeleri, bakır toksisitesine ve metal metabolizmasının bozulmasına işaret edebilir (Sayehmiri & ark., 2015). Yapılan bir araştırma, OSB tanısı alan bireylerin %10'undan fazlasında bakır seviyelerinin normal referans aralığının üzerinde olduğunu göstermiştir (Adams & ark., 2011b). Çinko eksikliği ise, çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda OSB ile ilişkili bulunmuştur (Yasuda & ark., 2011). Ancak, OSB'li çocuklardaki çinko seviyeleri üzerine yapılan çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir (Adams & ark., 2011b).

Demir Eksikliği

Demir, birçok hayati fizyolojik süreç için önemli bir element olup, beyin fonksiyonlarını da doğrudan etkilemektedir. Özellikle erken nörogelişimsel süreçlerde demir, sağlıklı beyin gelişimi için gereklidir. Demir eksikliği, OSB olan çocuklarda bilişsel gelişim ve işlevsellik üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. OSB tanılı çocuklardaki demir düzeyleri üzerine yapılan birçok araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, OSB'li çocukların %1 ila %15'inde anemi tespit edilmiştir, ancak bu bulgular demir eksikliği tanısını kesinleştirmek için her zaman yeterli olmamıştır. Çoğu otizm çalışmasında demir durumunu değerlendirmek için en sık kullanılan belirteç serum ferritin düzeyidir. Düşük ferritin seviyeleri, demir eksikliğinin erken bir göstergesi olarak kabul edilir ve OSB'li çocuklarda sıkça rastlanır. Bu durum, dopamin sistemini etkileyebilir ve OSB'nin patofizyolojisine katkıda bulunabilir.

Ayrıca, demir takviyesi ile serum ferritin seviyeleri genellikle normal aralıklara dönebilmektedir (Baj & ark., 2021). OSB'li çocuklardaki demir eksikliğinin, beslenme alışkanlıklarının yanı sıra, plazmada yüksek seviyelerde bulunan oksalatın, transferrin adı verilen demir taşıyıcı proteine bağlanarak hücrelere demir ulaşımını engellemesinden kaynaklanabileceği de öne sürülmüştür (Luck & ark., 2013). Bununla birlikte, OSB ile demir eksikliği arasında bir ilişki bulunmadığını iddia eden meta-analiz çalışmaları da mevcuttur (Tseng & ark., 2018).

Magnezyum ve Kalsiyum Eksikliği

Yaklaşık 3.000 otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanılı çocuğun saçlarında yapılan 26 elementin ölçümü sonucunda, çocukların %17,6'sında magnezyum eksikliği, %5,8'inde ise kalsiyum eksikliği tespit edilmiştir. Diğer temel metallerin eksiklik oranları ise %2 veya daha düşük seviyelerde bulunmuştur (Yasuda & Tsutsui, 2013). Bununla birlikte, OSB tanılı çocuklarla yapılan başka bir çalışmada, tam kan örnekleri incelenmiş ve magnezyum seviyeleri açısından tipik gelişen çocuklarla OSB tanılı çocuklar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ortaya konmuştur. Ayrıca, bu çocuklarda yaş ile kan magnezyum seviyeleri arasında herhangi bir bağlantı tespit edilmemiştir (Wu & ark., 2019).

Bu minerallerin yanı sıra, OSB ile ilgili diğer çalışmalarda manganez, selenyum, krom ve kobalt seviyelerindeki düzensizlikler de araştırılmıştır.

Sonuç ve Öneriler

OSB tanılı çocuklarda çevresel faktörler, genetik yatkınlıkla etkileşim halinde bozukluğun ortaya çıkışında önemli bir rol

oynayabilir. Gebelik döneminde annenin maruz kaldığı toksik maddeler (örn. hava kirliliği, pestisitler, ağır metaller gibi), prenatal beslenme yetersizlikleri ve enfeksiyonlar OSB riskini artıran çevresel faktörler arasında sayılmaktadır. Ayrıca, düşük doğum ağırlığı ve ileri anne-baba yaşı gibi faktörler de OSB riskini etkileyebilir. Çevresel maruziyetler, erken nörogelişim döneminde beyin gelişimini etkileyerek epigenetik mekanizmalar yoluyla gen ifadesini değiştirebilir. Bu faktörlerin OSB'nin patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmekte, ancak bu süreçlerin tam olarak nasıl işlediği halen araştırılmaktadır.

OSB tanılı çocuklarda vitamin ve mineral düzeylerinde değişiklikler sıkça görülmektedir. Bu besin maddelerinin nörogelişim ve bilişsel işlevler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle OSB'de beslenmenin rolü araştırılmaya devam etmektedir. Ancak mevcut literatüre göre, rutin olarak belirli bir diyet veya vitamin-mineral takviyesi önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bunun yerine, bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımı ön plana çıkmakta; her çocuğun ihtiyaçlarına göre yapılan değerlendirmeler sonucunda spesifik eksiklikler tespit edildiğinde, uzman gözetiminde uygun müdahaleler önerilmektedir.

Kaynakça

Abdullah, Maryam M., Agnes R. Ly, Wendy A. Goldberg, K. Alison Clarke-Stewart, John V. Dudgeon, Christopher G. Mull, Tony J. Chan, Erin E. Kent, Andrew Z. Mason, and Jonathon E. Ericson. 2012. "Heavy Metal in Children's Tooth Enamel: Related to Autism and Disruptive Behaviors?" *Journal of Autism and Developmental Disorders* 42(6). doi: 10.1007/s10803-011-1318-6.

Adams, James B., Jane Romdalvik, V. M. Sadagopa Ramanujam, and Marvin S. Legator. 2007. "Mercury, Lead, and Zinc in Baby Teeth of Children with Autism versus Controls." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 70(12). doi: 10.1080/15287390601172080.

Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., Gehn, E., Loresto, M., Mitchell, J., Atwood, S., Barnhouse, S., & Lee, W. (2011b). Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)*, 8(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-34>

Adams, James B., Tapan Audhya, Sharon McDonough-Means, Robert A. Rubin, David Quig, Elizabeth Geis, Eva Gehn, Melissa Loresto, Jessica Mitchell, Sharon Atwood, Suzanne Barnhouse, and Wondra Lee. 2011. "Nutritional and Metabolic Status of Children with Autism vs. Neurotypical Children, and the Association with Autism Severity." *Nutrition and Metabolism* 8. doi: 10.1186/1743-7075-8-34.

Adams, J. B., George, F., & Audhya, T. (2006). Abnormally high plasma levels of vitamin B6 in children with autism not taking

supplements compared to controls not taking supplements. *J Altern Complement Med*, 12(1), 59-63. <https://doi.org/10.1089/acm.2006.12.59>

Altun, H., Kurutaş, E. B., Şahin, N., Güngör, O., & Fındıklı, E. (2018). The Levels of Vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and Complex B Vitamin in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 16(4), 383-390. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.4.383>

Angrand, L., Masson, J. D., Rubio-Casillas, A., Nosten-Bertrand, M., & Crépeaux, G. (2022). Inflammation and Autophagy: A Convergent Point between Autism Spectrum Disorder (ASD)-Related Genetic and Environmental Factors: Focus on Aluminum Adjuvants. *Toxics*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/toxics10090518>

Anwar, A., Marini, M., Abruzzo, P. M., Bolotta, A., Ghezzi, A., Visconti, P., Thornalley, P. J., & Rabbani, N. (2016). Quantitation of plasma thiamine, related metabolites and plasma protein oxidative damage markers in children with autism spectrum disorder and healthy controls. *Free Radic Res*, 50(sup1), S85-S90. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1239821>

Baj, J., Flieger, W., Flieger, M., Forma, A., Sitarz, E., Skórzyńska-Dziduszko, K., Grochowski, C., Maciejewski, R., & Karakuła-Juchnowicz, H. (2021). Autism spectrum disorder: Trace elements imbalances and the pathogenesis and severity of autistic symptoms. *Neurosci Biobehav Rev*, 129, 117-132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.029>

Ben-Ari, Y. (2015). Is birth a critical period in the pathogenesis of autism spectrum disorders? *Nat Rev Neurosci*, 16(8), 498-505. <https://doi.org/10.1038/nrn3956>

Bjørklund, G., Meguid, N. A., El-Bana, M. A., Tinkov, A. A., Saad, K., Dadar, M., Hemimi, M., Skalny, A. V., Hosnedlová, B., Kizek, R., Osredkar, J., Urbina, M. A., Fabjan, T., El-Houfey, A. A., Kałużna-Czaplińska, J., Gałtarek, P., & Chirumbolo, S. (2020). Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. *Mol Neurobiol*, 57(5), 2314-2332. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01742-2>

Calder, P. C., Ortega, E. F., Meydani, S. N., Adkins, Y., Stephensen, C. B., Thompson, B., & Zwickey, H. (2022). Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr*, 13(5), S1-S26. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac052>

Chauhan, A., & Chauhan, V. (2006). Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 13(3), 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2006.05.007>

Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W. T., & Cohen, I. (2004). Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sci*, 75(21), 2539-2549. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.04.038>

Chauhan, A., Gu, F., Essa, M. M., Wegiel, J., Kaur, K., Brown, W. T., & Chauhan, V. (2011). Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with

autism. *J Neurochem*, 117(2), 209-220.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07189.x>

Chen, L., Shi, X. J., Liu, H., Mao, X., Gui, L. N., Wang, H., & Cheng, Y. (2021). Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N=9109). *Transl Psychiatry*, 11(1), 15.
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01135-3>

Cheroni, C., Caporale, N., & Testa, G. (2020). Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol Autism*, 11(1), 69.
<https://doi.org/10.1186/s13229-020-00370-1>

Chin, E. W. M., & Goh, E. L. K. (2019). MeCP2 Dysfunction in Rett Syndrome and Neuropsychiatric Disorders. *Methods Mol Biol*, 2011, 573-591. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9554-7_33

De Palma, Giuseppe, Simona Catalani, Anna Franco, Maurizio Brighenti, and Pietro Apostoli. 2012. "Lack of Correlation between Metallic Elements Analyzed in Hair by ICP-MS and Autism." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 42(3). doi: 10.1007/s10803-011-1245-6.

DeSoto, M. C. (2016). Speculations on vitamin K, VKORC1 genotype and autism. *Med Hypotheses*, 96, 30-33.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.09.013>

Ding, M., Shi, S., Qie, S., Li, J., & Xi, X. (2023). Association between heavy metals exposure (cadmium, lead, arsenic, mercury) and child autistic disorder: a systematic review and meta-analysis.

Dou, J. F., Schmidt, R. J., Volk, H. E., Nitta, M. M., Feinberg, J. I., Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Hertz-Picciotto, I., Fallin, M. D., & Bakulski, K. M. (2023). Exposure to heavy metals. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.11.21.23298827>

Eow, Shiang Yen, Wan Ying Gan, and Hamidin Awang. 2021. "Body Weight Status and Dietary Intake of Malaysian Children with Autism Spectrum Disorder." *Research in Autism Spectrum Disorders* 84. doi: 10.1016/j.rasd.2021.101768.

Fido, Abdullahi, and Samira Al-Saad. 2005. "Toxic Trace Elements in the Hair of Children with Autism." *Autism* 9(3). doi: 10.1177/1362361305053255.

Frustaci, A., Neri, M., Cesario, A., Adams, J. B., Domenici, E., Dalla Bernardina, B., & Bonassi, S. (2012). Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med*, 52(10), 2128-2141. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.011>

Frye, R. E., Lionnard, L., Singh, I., Karim, M. A., Chajra, H., Frechet, M., Kissa, K., Racine, V., Ammanamanchi, A., McCarty, P. J., Delhey, L., Tippet, M., Rose, S., & Aouacheria, A. (2021). Mitochondrial morphology is associated with respiratory chain uncoupling in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*, 11(1), 527. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01647-6>

Gibney, E. R., & Nolan, C. M. (2010). Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb)*, 105(1), 4-13. <https://doi.org/10.1038/hdy.2010.54>

Gogou, Maria, and George Kolios. 2020. "Nutritional Supplements During Gestation and Autism Spectrum Disorder: What Do We Really Know and How Far Have We Gone?" *Journal of the American College of Nutrition* 39(3).

Goines, P. E., & Ashwood, P. (2013). Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*, 36, 67-81. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.006>

Guo, B. Q., Li, H. B., & Ding, S. B. (2020). Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 291, 113283. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113283>

Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Liu, X., Liu, J., Chen, J., & Li, T. (2018). Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study. *Brain Res Bull*, 137, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.11.001>

Gusso, D., Prauchner, G. R. K., Rieder, A. S., & Wyse, A. T. S. (2023). Biological Pathways Associated with Vitamins in Autism Spectrum Disorder. *Neurotox Res*, 41(6), 730-740. <https://doi.org/10.1007/s12640-023-00674-z>

Herndon, A. C., DiGuseppi, C., Johnson, S. L., Leiferman, J., & Reynolds, A. (2009). Does nutritional intake differ between

children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autism Dev Disord*, 39(2), 212-222. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0606-2>

Indika, N. R., Senarathne, U. D., Malvaso, A., Darshana, D., Owens, S. C., Mansouri, B., Semenova, Y., & Bjørklund, G. (2023). Abnormal Porphyrin Metabolism in Autism Spectrum Disorder and Therapeutic Implications. *Mol Neurobiol*. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03722-z>

Kanina, A., Larsson, H., Sjölander, A., Butwicka, A., Taylor, M. J., Martini, M. I., Lichtenstein, P., Lundberg, F. E., Onofrio, B. M., & Rosenqvist, M. A. (2023). Association between cumulative psychosocial adversity in the family and ADHD and autism: a family-based cohort study. *Transl Psychiatry*, 13(1), 282. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02571-7>

Karwowski, M. P., Stamoulis, C., Wenren, L. M., Faboyede, G. M., Quinn, N., Gura, K. M., Bellinger, D. C., & Woolf, A. D. (2018). Blood and Hair Aluminum Levels, Vaccine History, and Early Infant Development: A Cross-Sectional Study. *Acad Pediatr*, 18(2), 161-165. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.09.003>

Kaur, I., Behl, T., Aleya, L., Rahman, M. H., Kumar, A., Arora, S., & Akter, R. (2021). Role of metallic pollutants in neurodegeneration: effects of aluminum, lead, mercury, and arsenic in mediating brain impairment events and autism spectrum disorder. *Environ Sci Pollut Res Int*, 28(8), 8989-9001. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12255-0>

Kittana, Monia, Asma Ahmadani, Lily Stojanovska, and Amita Attlee. 2022. “The Role of Vitamin d Supplementation in

Children with Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review.” *Nutrients* 14(1).

Ladd-Acosta, C., Hansen, K. D., Briem, E., Fallin, M. D., Kaufmann, W. E., & Feinberg, A. P. (2014). Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol Psychiatry*, 19(8), 862-871. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.114>

Landrigan, P. J. (2010). What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr*, 22(2), 219-225. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328336eb9a>

LaSalle, J. M. (2023). Epigenomic signatures reveal mechanistic clues and predictive markers for autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 28(5), 1890-1901. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01917-9>

Li, Yong Jiang, Ya Min Li, and Da Xiong Xiang. 2018. “Supplement Intervention Associated with Nutritional Deficiencies in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review.” *European Journal of Nutrition* 57(7). doi: 10.1007/s00394-017-1528-6.

Li, B., Xu, Y., Pang, D., Zhao, Q., Zhang, L., Li, M., Li, W., Duan, G., & Zhu, C. (2022). Interrelation between homocysteine metabolism and the development of autism spectrum disorder in children. *Front Mol Neurosci*, 15, 947513. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.947513>

Liu, X., Lin, J., Zhang, H., Khan, N. U., Zhang, J., Tang, X., Cao, X., & Shen, L. (2022). Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder-Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. *Front Psychiatry*, 13, 813304. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.813304>

Luck, A. N., Bobst, C. E., Kaltashov, I. A., & Mason, A. B. (2013). Human serum transferrin: is there a link among autism, high oxalate levels, and iron deficiency anemia? *Biochemistry*, 52(46), 8333-8341. <https://doi.org/10.1021/bi401190m>

Ma, N. S., Thompson, C., & Weston, S. (2016). Brief Report: Scurvy as a Manifestation of Food Selectivity in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*, 46(4), 1464-1470. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2660-x>

McDougle, C. J., & Carlezon, W. A. (2013). Neuroinflammation and autism: toward mechanisms and treatments. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 241-242. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.174>

Melnyk, S., Fuchs, G. J., Schulz, E., Lopez, M., Kahler, S. G., Fussell, J. J., Bellando, J., Pavliv, O., Rose, S., Seidel, L., Gaylor, D. W., & James, S. J. (2012). Metabolic imbalance associated with methylation dysregulation and oxidative damage in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 42(3), 367-377. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1260-7>

Mitkus, R. J., King, D. B., Hess, M. A., Forshee, R. A., & Walderhaug, M. O. (2011). Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine*, 29(51), 9538-9543. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.124>

Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*, 8, 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>

Mohamed, F. I. B., Zaky, E. A., El-Sayed, A. B., Elhossieny, R. M., Zahra, S. S., Salah Eldin, W., Youssef, W. Y., Khaled, R. A., & Youssef, A. M. (2015). Assessment of Hair Aluminum, Lead, and Mercury in a Sample of Autistic Egyptian Children: Environmental Risk Factors of Heavy Metals in Autism. *Behav Neurol*, 2015, 545674. <https://doi.org/10.1155/2015/545674>

Mold, M., Umar, D., King, A., & Exley, C. (2018). Aluminium in brain tissue in autism. *J Trace Elem Med Biol*, 46, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.11.012>

Nishigori, H., Obara, T., Nishigori, T., Ishikuro, M., Tatsuta, N., Sakurai, K., Saito, M., Sugawara, J., Arima, T., Nakai, K., Mano, N., Metoki, H., Kuriyama, S., Yaegashi, N., & Group, J. E. a. C. s. S. (2022). Prenatal folic acid supplementation and autism spectrum disorder in 3-year-old offspring: the Japan environment and children's study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 35(25), 8919-8928. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.2007238>

Nogueira-de-Almeida, C. A., Zotarelli-Filho, I. J., Nogueirade-Almeida, M. E., Souza, C. G., Kemp, V. L., & Ramos, W. S. (2023). Neuronutrients and Central Nervous System: A Systematic Review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 23(1), 1-12. <https://doi.org/10.2174/1871524923666221121123937>

Omer, Saad B. 2020. "The Discredited Doctor Hailed by the Anti-Vaccine Movement." *Nature* 586(7831). doi: 10.1038/d41586-020-02989-9.

Önal, Seda, Monika Sachadyn-Król, and Małgorzata Kostecka. 2023. "A Review of the Nutritional Approach and the Role of Dietary Components in Children with Autism Spectrum

Disorders in Light of the Latest Scientific Research.” *Nutrients* 15(23).

Pangrazzi, L., Balasco, L., & Bozzi, Y. (2020). Natural Antioxidants: A Novel Therapeutic Approach to Autism Spectrum Disorders? *Antioxidants* (Basel), 9(12). <https://doi.org/10.3390/antiox9121186>

Persico, A. M., & Merelli, S. (2015). "Environmental Factors and Autism Spectrum Disorder". In P. Chaste (Ed.), *Autism Spectrum Disorders : Phenotypes, Mechanisms and Treatments* , M. Leboyer (Vol. 1). Karger AG.

Petrovsky, N. (2015). Comparative Safety of Vaccine Adjuvants: A Summary of Current Evidence and Future Needs. *Drug Saf*, 38(11), 1059-1074. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0350-4>

Raghavan, R., Riley, A. W., Volk, H., Caruso, D., Hironaka, L., Sices, L., Hong, X., Wang, G., Ji, Y., Brucato, M., Wahl, A., Stivers, T., Pearson, C., Zuckerman, B., Stuart, E. A., Landa, R., Fallin, M. D., & Wang, X. (2018). Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 32(1), 100-111. <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>

Ribeiro, R., Nicoli, J. R., Santos, G., & Lima-Santos, J. (2021). Impact of vitamin deficiency on microbiota composition and immunomodulation: relevance to autistic spectrum disorders. *Nutr Neurosci*, 24(8), 601-613. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1660485>

Rose, S., Bennuri, S. C., Wynne, R., Melnyk, S., James, S. J., & Frye, R. E. (2017). Mitochondrial and redox abnormalities in autism lymphoblastoid cells: a sibling control study. *FASEB J*, 31(3), 904-909. <https://doi.org/10.1096/fj.201601004R>

Rose, S., Melnyk, S., Pavliv, O., Bai, S., Nick, T. G., Frye, R. E., & James, S. J. (2012). Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl Psychiatry*, 2(7), e134. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.61>

Rose, S., Melnyk, S., Trusty, T. A., Pavliv, O., Seidel, L., Li, J., Nick, T., & James, S. J. (2012). Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. *Autism Res Treat*, 2012, 986519. <https://doi.org/10.1155/2012/986519>

Sayehmiri, F., Babaknejad, N., Bahrami, S., Sayehmiri, K., Darabi, M., & Rezaei-Tavirani, M. (2015). Zn/Cu Levels in the Field of Autism Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Child Neurol*, 9(4), 1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664435>

Schmidt, R. J., Hansen, R. L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L. C., Tancredi, D. J., Tassone, F., & Hertz-Picciotto, I. (2011). Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*, 22(4), 476-485. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d0e30>

Seebeck, J., Sznajder, K. K., & Kjerulff, K. H. (2023). The association between prenatal psychosocial factors and autism spectrum disorder in offspring at 3 years: a prospective cohort study.

Silveira, J. S., Ramires Júnior, O. V., Schmitz, F., Ferreira, F. S., Rodrigues, F. C., Silva, R. C., Savio, L. E. B., & Wyse, A. T. S. (2022). Folic acid supplementation during pregnancy alters behavior in male rat offspring: oxidative stress and neuroinflammatory implications. *Mol Neurobiol*, 59(4), 2150-2170. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02724-7>

Stamou, M., Streifel, K. M., Goines, P. E., & Lein, P. J. (2013). Neuronal connectivity as a convergent target of gene × environment interactions that confer risk for Autism Spectrum Disorders. *Neurotoxicol Teratol*, 36, 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.12.001>

Stewart, P. A., Hyman, S. L., Schmidt, B. L., Macklin, E. A., Reynolds, A., Johnson, C. R., James, S. J., & Manning-Courtney, P. (2015). Dietary Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorders: Common, Insufficient, and Excessive. *J Acad Nutr Diet*, 115(8), 1237-1248. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.03.026>

Stoccoro, A., Conti, E., Scaffei, E., Calderoni, S., Coppedè, F., Migliore, L., & Battini, R. (2023). DNA Methylation Biomarkers for Young Children with Idiopathic Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 24(11). <https://doi.org/10.3390/ijms24119138>

Surén, P., Roth, C., Bresnahan, M., Haugen, M., Hornig, M., Hirtz, D., Lie, K. K., Lipkin, W. I., Magnus, P., Reichborn-Kjennerud, T., Schjølberg, S., Davey Smith, G., Øyen, A. S., Susser, E., & Stoltenberg, C. (2013). Association between maternal use of

folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 309(6), 570-577.
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.155925>

Taylor, L. E., Swerdfeger, A. L., & Eslick, G. D. (2014). Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*, 32(29), 3623-3629. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.085>

Tseng, P. T., Cheng, Y. S., Chen, Y. W., Stubbs, B., Whiteley, P., Carvalho, A. F., Li, D. J., Chen, T. Y., Yang, W. C., Tang, C. H., Chu, C. S., Liang, H. Y., Wu, C. K., Yen, C. F., & Lin, P. Y. (2018). Peripheral iron levels in children with autism spectrum disorders vs controls: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res*, 50, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.11.004>

Usui, N., Kobayashi, H., & Shimada, S. (2023). Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 24(6). <https://doi.org/10.3390/ijms24065487>

Wang, Z., Ding, R., & Wang, J. (2020). The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/nu13010086>

Wu, L. L., Mao, S. S., Lin, X., Yang, R. W., & Zhu, Z. W. (2019). Evaluation of Whole Blood Trace Element Levels in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res*, 191(2), 269-275. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1615-4>

Wu, S., Wu, F., Ding, Y., Hou, J., Bi, J., & Zhang, Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 135(1), 29-41. <https://doi.org/10.1111/acps.12666>

Xiao, Jingyuan, Anushka Jain, Giselle Bellia, Kate Nyhan, and Zeyan Liew. 2023. "A Scoping Review of Multigenerational Impacts of Grandparental Exposures on Mental Health in Grandchildren." *Current Environmental Health Reports* 10(4).

Yau, Vincent M., Peter G. Green, Christopher P. Alaimo, Cathleen K. Yoshida, Marta Lutsky, Gayle C. Windham, Gerald Delorenze, Martin Kharrazi, Judith K. Grether, and Lisa A. Croen. 2014. "Prenatal and Neonatal Peripheral Blood Mercury Levels and Autism Spectrum Disorders." *Environmental Research* 133. doi: 10.1016/j.envres.2014.04.034.

Yasuda, H., & Tsutsui, T. (2013). Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Int J Environ Res Public Health*, 10(11), 6027-6043. <https://doi.org/10.3390/ijerph10116027>

Yasuda, H., Yasuda, Y., & Tsutsui, T. (2013). Estimation of autistic children by metallomics analysis. *Sci Rep*, 3, 1199. <https://doi.org/10.1038/srep01199>

Yasuda, H., Yoshida, K., Yasuda, Y., & Tsutsui, T. (2011). Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders. *Sci Rep*, 1, 129. <https://doi.org/10.1038/srep00129>

Yasuda, Y., Matsumoto, J., Miura, K., Hasegawa, N., & Hashimoto, R. (2023). Genetics of autism spectrum disorders and

future direction. *J Hum Genet*, 68(3), 193-197.
<https://doi.org/10.1038/s10038-022-01076-3>

Yui, K., Kawasaki, Y., Yamada, H., & Ogawa, S. (2016). Oxidative Stress and Nitric Oxide in Autism Spectrum Disorder and Other Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 15(5), 587-596.
<https://doi.org/10.2174/1871527315666160413121751>

Zhang, J., Li, X., Shen, L., Khan, N. U., Zhang, X., Chen, L., Zhao, H., & Luo, P. (2021). Trace elements in children with autism spectrum disorder: A meta-analysis based on case-control studies. *J Trace Elem Med Biol*, 67, 126782.
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126782>

Zhu, J., Guo, M., Yang, T., Lai, X., Tang, T., Chen, J., Li, L., & Li, T. (2020). Nutritional Status and Symptoms in Preschool Children With Autism Spectrum Disorder: A Two-Center Comparative Study in Chongqing and Hainan Province, China. *Front Pediatr*, 8, 469. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00469>

Zhu, J., Hua, X., Yang, T., Guo, M., Li, Q., Xiao, L., Li, L., Chen, J., & Li, T. (2022). Alterations in Gut Vitamin and Amino Acid Metabolism are Associated with Symptoms and Neurodevelopment in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, 52(7), 3116-3128.
<https://doi.org/10.1007/s10803-021-05066-w>

BÖLÜM VI

Otizmde Psikolojik Teoriler

Büşra Sultan AYDOS⁷

Giriş

Otizmin, 80 yıl önce Leo Kanner tarafından tanımlanıp adlandırılmasından itibaren geçen zaman içinde, bu gizemli durumun kavramsallaştırılmasında büyük gelişmeler yaşanmıştır. “Otizm nedir?” sorusunun cevabını açıklamaya çalışan devasa bir literatür bulunmaktadır ve her an yeni bilgiler eklenmektedir. Bu sorunun cevabını arayan akademik çalışmaları biyolojik, bilişsel ve davranışsal olarak üç düzeyde sınıflandırmak otizmi anlamamızı kolaylaştırabilir (Fletcher-Watson & Happé, 2019). Örneğin, otizmin nedenleri araştırmak için biyolojik özelliklerini incelemek, aile önceliklerini belirleyebilmek için ise davranışsal tanımlamaları göz önünde bulundurmak önemli olabilir. Bilişsel teoriler, biyoloji

⁷ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-4838-3843, busrasultan@gmail.com

ile davranış (beyin ile eylem arasındaki) arasındaki uçurumu, zihin hakkındaki hipotezler aracılığıyla kapatmayı amaçlamaktadır. Bu bölümde, bilişsel düzeydeki teorilerle ilgili bilgiler verilecektir. “Bilişsel” ve “psikolojik” kelimeleri bölüm boyunca birbirinin yerine kullanılmıştır; bilişsel burada duygusal bilgilerin işlenmesinin yanı sıra yürütücü işlevler, hafıza ve dil gibi öğrenme süreçleri ve becerileri de kapsamaktadır.

Bilişsel teoriler, biyolojik heterojenliği davranışsal heterojenliğe bilişsel basitlik yoluyla bağlamaya çalışan açıklayıcı modellerdir. Otizm kümesindeki hem biyolojik hem de davranışsal düzeylerdeki büyük karmaşıklık ve değişkenlik göz önüne alındığında, bilişsel düzey, otizmi anlamlı ve özlü bir şekilde özetlemek için en iyi seçenek olabilir. Örneğin, sosyal etkileşimdeki farklılıklar yaşa, zihinsel engel eşlik edip etmemesine, çevreye, kişiliğe, cinsiyete vb. bağlı olarak çok farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Yine de tüm bu değişken klinik tablo ortak bilişsel kökler yoluyla açıklamaya çalışılmaktadır.

Fletcher-Watson and Happé iyi bir otizm teorisinde göz önünde bulundurulması gereken etmenleri (Fletcher-Watson & Happé, 2019):

1. Titiz bir şekilde test edilebilecek, somutlaştırılmış varsayımlar
2. Kanıtların sadece basit bir açıklanmadan öte yorumlanması
3. Otizm kümesindeki karakteristik özellikleri ayrıntılı açıklaması
4. Nedensel bir açıklama sunabilmesi
5. Normal gelişim hakkında bildiklerimiz de olmak üzere temel bilimsel gerçeklerle uyumlu bir varsayım olması

6. Toplumun bakış açıları ve önceliklerini de göz önünde bulundurması olarak özetlemiştir.

Sağlam bir teoriyi destekleyecek kaliteli kanıtların mevcut olduğu durumlarda, bu durum hem davranışsal hem de biyolojik anlayış düzeylerini etkileyebilir ve dolayısıyla okullarda, kliniklerde ve topluluklarda en iyi uygulamaları şekillendirebilir. Psikolojik teoriler, biyolojik verilerin (nörogörüntüleme, genetik profiller) yorumlanması için destekleyici bir çerçeve sağlayabilir ve hayvan modelleriyle yapılan araştırmaların klinik pratikte ne anlama geldiğini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Güçlü bir teori, hangi davranışsal özelliklerin otizme özgü olduğunu ve tanı veya tekrarlayan ölçümler açısından önemli olduğunu işaretleyebilir.

Tarihçe

DSM III'te otizmin kavramsallaştırılmasını takiben otizme ilişkin teoriler dönemin psikolojik ve psikiyatrik gelişmelerine uygun olarak şekillenmiştir. Bu gelişmelere bakıldığında, psikanalizin alandaki kültürel hegemonyasının çöküşü, klinik karar verme sürecinde deneysel verilere artan bir vurgu ve psikiyatrik durumların doğasının anlaşılmasında odağın, bireysel vakalardan epidemiyolojik çalışmalara kayması olarak belirtilebilir (Strand, 2011).

1980'lerde bilişsel bilimin psikolojik disiplinler üzerindeki artan etkisi, otizmin bilişsel açıklamalarının, yani otizmin çeşitli belirtilerinin 'birincil bilişsel eksikliğin' ifadeleri olduğunu öne süren teorilerin yükselişinin yolunu açmıştır (Vivanti & Messinger, 2021). Otizmin çekirdek belirtilerini ve ilişkili özelliklerini açıklamak için öne sürülen bilişsel eksiklikler arasında zihin teorisindeki

bozulmalar (Baron-Cohen, 1990), “zayıf merkezi birleştirme” (Frith, 2003) ve yürütücü işlev bozuklukları (Ozonoff, Pennington & Rogers, 1991) yer almaktadır.

DSM III öncesi dönemde geliştirilen psikanalitik otizm teorilerinden farklı olarak, bu yeni teori dalgası, yanlıştırabilir hipotezler temelinde formüle edilerek birçok veri sağlayan deneysel araştırmaların yapılmasını sağlamıştır. Buna karşın, yapılan araştırmalarda hiçbir model diğerine üstün çıkacak bir sonuca ulaşamamıştır ve bu da “birincil bilişsel bozulma” açıklamalarına ilişkin artan bir hayal kırıklığının gelişmesine yol açmıştır (Happé, Ronald & Plomin, 2006). Otizmin çok sayıda farklı belirtisinin kökeni olarak merkezi bir eksiklik teorisini test eden çalışmalar, bu hipotezlerin özgüllüğünü, nedensel rolünü ve evrenselliğini sorgulamıştır. Nörobilim ve biyoloji alanında yapılan çalışmaların otizmin "tek gen" ve "fokal beyin lezyonu" nedensel modellerini dışlayan ve çok faktörlü açıklayıcı çerçeveler lehine sonuçlara ulaşması (Levy, Mandell & Schultz, 2009) ve gelişimsel araştırmalarda atipik biliş ile otizmin belirtileri arasında tek yönlü, nedensel ilişkilerden ziyade; yinelemeli ve çift yönlü ilişki olduğu öne sürülmüştür. Yaşam boyu tüm otistik özelliklerin kökeni olarak tek ve “statik” bir bilişsel tarzı öne süren açıklamalara sığdırılamayan bu kavramlar, sonraki yıllarda yeni teorik açıklamaların yolunu açmıştır (Vivanti & Messinger 2021).

Yirmi birinci yüzyıldaki otizm teorileri, otizmi, giderek spektrumun içinde parçalanabilir belirtilerin sürekliliğini içeren boyutlu bir yapı olarak kavramsallaştırmaya başlamıştır (Müller & Amaral, 2017). Odak noktası, üniter ve yekpare bir varlık olarak otizme odaklanan büyük teorilerden, belirli fenomen ve süreçlerin

incelenmesine kaymıştır. Otizmle ilişkili olguları sinir bilimi ve genetik alanlarında ortaya çıkan biyolojik süreçlerle ilişkilendirme girişimleri artmıştır. İlerleyen bölümlerde hem otizmle ilgili erken dönem teorileri ve çalışmalar hem de yeni trendlerle ilgili çalışmalardan ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Zihin Kuramı

Davranışı açıklamak için kişinin kendisine ve başkalarına bağımsız zihinsel durumlar atfetme yeteneğini ifade eden 'Zihin Kuramı' (ZK) terimi, Premack ve Woodruff (1978) tarafından şempanzelerin sosyal bilişini araştırma bağlamında ortaya atılmıştır (Premack & Woodruff 1978). İyi geliştirilmiş bir ZK, okulda, işte, arkadaşlarla ve aileyle günlük sosyal etkileşimler sırasında etkili iletişim ve empati için çok önemlidir. ZK, başkalarının jestler, yüz ifadeleri, göz teması, ses tonu ve beden dili gibi sözlü ve sözsüz davranışlarına dayalı olarak sosyal durumları ve kişilerarası etkileşimleri anlama yeteneği olan sosyal bilişin temelinde yatmaktadır (Baez & ark., 2012).

Psikolojik alanda zihinselleştirmeyi ölçmek için bir dizi görev kullanılmıştır, bunların çoğu katılımcının birisinin yanlış inancını takip etmesini gerektirir. Zihinselleştirme için bu turnusol testi olarak kabul edilir, çünkü katılımcının kendi inancı (ve gerçeklikten) farklı bir inancın atfedilmesini gerektirir (Leekam, 2016). 1985 yılında Uta Frith, Alan Leslie ve Simon Baron-Cohen otizmlilerde zihin kuramını değerlendirmek için Sally-Anne yanlış inanç testini kullanmışlardır (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985). Bu görevde araştırmacı Sally ve Anne adında iki kuklayı kullanarak bir hikaye anlatır. Sally odada yokken Anne topun yerini değiştirir. Katılımcı Sally odaya döndüğünde topu nerede arayacağını

belirlemelidir-topu bıraktığı yerde. Sally'nin topun hâlâ sepette olduğuna dair yanlış bir inancı vardır gerçi (katılımcının bildiği gibi) aslında kutunun içindedir. Bu çığır açan yazıda, otizm grubu, tipik gelişim gösteren ve öğrenme güçlüğü olan gruplara kıyasla çok yüksek oranda yanlış inanç testinde yanlış cevap vermiştir. Böylelikle çocukluk otizmindeki sosyal bozulmanın zihin teorisindeki bozuklukla ilişkili olduğu teorisi ortaya atılmıştır.

Standart yanlış inanç testleri kullanıldığında, 3 yaşındaki çocukların çok azı ZK'yı anlar, ancak 5 yaşına gelindiğinde, tipik gelişim gösteren gruplarda başarı o kadar yaygındır ki, "inancı anlama ve buna bağlı olarak zihni anlama okul öncesi yıllarda gerçek kavramsal değişim sergiler" (Wellman, Cross & Watson, 2001). Buna karşılık, yüksek işlevli otizmlili çocukların çoğu, yalnızca erken ve orta çocukluk döneminde değil, aynı zamanda ergenlik döneminde de yanlış inanç testlerinde başarısız olmaya devam etmektedir. Kapsamlı bir inceleme sonrası (Happé, 1995), OSB tanılı kişilerin çoğunluğunun yanlış inanç testinde başarılı olabilmesi için kronolojik yaşı 13 ve/veya sözel zihinsel yaşı 9 olması gerektiğini ileri sürmüştür.

Teoriyi destekleyen ilk kanıtlara rağmen, daha sonraki yıllarda, özellikle yetişkin örneklerde ve ortalamanın üzerinde zekaya sahip olanlarda elde edilen sonuçlar karışıktır (Kleinman, Marciano & Ault, 2001, Brent & ark., 2004, Spek, Scholte & Van Berckelaer-Onnes, 2010, Scheeren & ark., 2013). Sonuçların değişkenliği, otizmde ZK literatürünün oldukça heterojen olmasıyla açıklanabilir. Örneğin, paradigmlar çok değişendir, farklı özelliklere sahip örneklerde bazıları bilişsel bazıları duygusal

zihinsel durumları ölçmüştür. Bunun yanı sıra boylamsal çalışmaların sayısı oldukça azdır (Nijhof, 2023).

Otizmde zihinsel durum işlemeye ilişkin çoğu araştırmaya getirilen temel eleştiri ekolojik geçerliliğin olmayışıdır. ZK araştırması için kullanılan görevlerin çoğu, bir katılımcının bir başkasının inançları veya niyetleri gibi zihinsel durumları hakkında düşünmesi için açık bir talimat vermektedir. Aslında, günlük sosyal durumlarda çoğu birey muhtemelen bunu kendiliğinden yapmaktadır (Nijhof, 2023). Bu nedenle, araştırmacılar son zamanlarda açıkça sorulduğunda bunu yapma yeteneklerinden ziyade, otizmdeki kendiliğinden zihinselleştirme eğilimindeki potansiyel davranışsal ve sinirsel farklılıklara giderek daha fazla odaklanmaya başlamıştır. Araştırmaların sonuçları, spontan zihinselleştirmedeki bu tür farklılıkları desteklemektedir; ayrıca spontan ve açık zihinselleştirmenin büyük ölçüde örtüşen beyin bölgeleri, özellikle de temporoparietal kavşak tarafından desteklendiğini öne sürmektedir (Nijhof & ark., 2018). Başka bir eleştiri ise, ZK görevlerinin gerçek hayatın sosyal etkileşimlerini temsil etmediğine yöneliktir. Ayrıca şizofreni, beyin hasarı gibi başka durumlarda da ZK'da bozulmalar gözlenmesi bu durumun hastalığa özgü olmadığı eleştirisini getirmektedir (Fletcher-Watson & Happé, 2019).

Otizm ve zihin kuramı teorisi, ilk öne sürüldüğünden beri geçen 40 yıllık süreçte 13 binden fazla atıf almıştır ve birçok teori köklerini buradan almıştır. Ancak otizmin heterojen yapısı düşünüldüğünde tek bir temel bozukluk yerine psikolojik düzeyde birden fazla temel farklılık olduğunu önerenlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Fletcher-Watson & Happé, 2019).

Zayıf Merkezi Birleştirme Teorisi

Frith, tipik olarak gelişen çocuklar ve yetişkinlerin, gelen bilgiyi işlemlerken anlam ve gestalt (bütüncül) şekline önem verirken ayrıntılara ve yüzey yapısına dikkati göz ardı edebileceklerine dikkat çekti (Frith, 1989). Bartlett'in (1932) "anlam dürtüsü" olarak adlandırdığı bu eğilim, Frith tarafından "merkezi birleştirme" olarak adlandırılmıştır. OSB tanılı bireylerin "zayıf merkezi birleştirme" gösterdikleri hipotezi; özel ve yerel bilgilere yönelik işleme yanlılığı ve günlük yaşamda ana fikri ortaya çıkarma veya "büyük resmi görme" konusundaki göreceli başarısızlık olarak tanımlanabilir. Görsel-uzaysal görevlerin kullanıldığı ilk çalışmalarda, OSB grupları saklı figürler testinde daha üstün sonuçlar, desen çıkarmada bitişik ögelere daha fazla güvenme ve yüz işlemede daha az ters çevirme etkisi göstermiştir (Happé & Frith, 2006).

Zaman içinde, yeni deneysel çalışmalara yanıt olarak zayıf birleştirme açıklaması, Frith'in orijinal anlayışından üç önemli şekilde değiştirilmiştir. İlk olarak, bütüncül biçim ve anlamın ortaya çıkarılmasında başarısızlıkla ortaya çıkan, merkezi işlemede temel bir eksiklik olduğu yönündeki orijinal öneri, birincil bir sorundan daha ikincil bir sonuca dönüştürülerek; yerel veya ayrıntı odaklı işlemedeki olası üstünlüğe daha fazla vurgu yapılmıştır. İkincisi, çekirdek eksiklik fikri yerini, bütüncül işlemeye yönelik açık talepleri olan görevlerde üstesinden gelinebilecek işleme yanlılığı veya bilişsel stil önerisine bırakmıştır. Son olarak, zayıf birleştirmenin sosyal bilişteki eksikliklere neden olmak/açıklamak yerine OSB'deki bilişin bir yönü olabileceğinin kabul edilmesiyle açıklamanın açıklayıcı kapsamı değişmiştir (Happé & Frith, 2006).

Empati Kurma ve Sistemize Etme Teorisi

Bu teori, otizm ve Asperger sendromundaki sosyal ve iletişim zorluklarını empatideki gecikme ve eksikliklerden yola çıkarak açıklarken, güçlü alanları sistemleştirmedeki sağlam ve hatta üstün beceriye atıfta bulunarak açıklamaktadır (Baron-Cohen, 2002). Bu kuramda öncelikle empatinin zihin kuramından farklılıklarından bahsetmektedir. Empati, zihin kuramına benzer şekilde karşısındakinin zihinsel ve duygusal durumuna atıf yapmayı gerektirir, ama zihin kuramından farklı olarak tepki unsurunu da içermektedir: Başka bir kişinin düşüncelerine ve duygularına uygun duygusal tepki vermek. Zihin kuramını bilişsel empati, tepki verme kısmını ise duygusal empati olarak tanımlamaktadır. Kişilerin empati yeteneklerinin değerlendirilmesi için Empati Katsayısı (EQ) isimli bir ölçek hazırlamıştır. Yapılan çalışmalarda, otizm spektrum koşullarına sahip kişilerin bu ölçekte karşılaştırma gruplarından daha düşük puan aldığını belirtmiştir. Empati kurma-sistemleştirme (E-S) teorisine göre, otizm ve Asperger sendromu en iyi şekilde yalnızca empatiye (ortalamanın altında) atıfta bulunularak değil, aynı zamanda ortalama veya hatta ortalamanın üzerinde olan ikinci bir psikolojik faktöre (sistemleştirme) atıfta bulunularak açıklanmaktadır. Dolayısıyla, bir otizm spektrum durumu geliştirip geliştirmeyeceğinizi belirleyen, E ve S arasındaki tutarsızlık olduğunu bildirmektedir (Baron-Cohen, 2002).

Bu teoriyi anlamak için bu ikinci faktörü, sistemleştirme kavramını dikkate almamız gerekmektedir. Sistemleştirme, sistemleri analiz etme veya oluşturma dürtüsü olarak tanımlanabilir ve bunlar herhangi bir sistem olabilir. Bir sistemi tanımlayan şey kurallara uymasıdır ve sistemleştirdiğimizde sistemin nasıl

davranacağını tahmin etmek için sistemi yöneten kuralları belirlemeye çalışırız (Baron-Cohen, 2006). Düzenlilikleri (veya yapıyı) ve kuralları dikkate alarak sistemleştirme yapılmaktadır. Kurallar, p ve q'nun sistematik bir şekilde ilişkilendirilip ilişkilendirilmediğine (örneğin, p ise o zaman q) dikkat edilerek türetilme eğilimindedir. Yapılan çalışmalarda Otizm ve Asperger sendromunda sağlam ve hatta alışılmadık derecede güçlü sistemleştirmeye yönelik kanıtlar saptanmıştır (Baron-Cohen, 2009).

Otizimde, muhtemelen sistematize etme mekanizmasının (SM) yüksek seviyelere ayarlandığı hipersistemleşmenin iki temel özelliğe yol açtığı hipotez edilmektedir. Birincisi, erken dönem klinik literatürde patolojik olarak değerlendirilen, aşırı derecede tekrarlayan davranışlardır. Hipersistemleştirme teorisine göre aynı davranış, otizmlili kişinin bir kuralı doğrulamak için gözlemlerini tekrarlaması olarak görülebilir. Hangi ışıkların açılıp kapandığını doğrulamak için evdeki ışıkları tekrar tekrar açıp kapatan veya banyo musluğunu açıp kanalizasyondan çıkan su akışını gözlemlemek için dışarı koşan otizmlili bir çocuk buna örnek olabilir. Daha düşük seviyedeki bir “sterotipi”, etkileri gözlemlemek için gözlerinin yakınında parmaklarını kullanarak tekrar tekrar bir ip parçasını sallayan bir çocuk olabilir veya bir çocuğun çevresel görüşüne yakın bir arabanın tekerleklerini döndürerek dönen nesnelerin örüntüsünü incelemesi olabilir. Otizmin görülebilecek ikinci bir özelliği “takıntılı ilgi alanlarıdır”. Örneğin, dinozorlara takıntılı olan bir çocuk. Her dinozoru sınıflandırır, onların özelliklerine göre yaşar kategorize etme işlemi tamamlandığında (yani eklenecek yeni bilgi kalmadığında), çocuk yeni bir “takıntılı”

duruma geçebilir. Otizmde hipersistemleştirmenin son bir örneği olarak savant beceriler verilebilir (Baron-Cohen & Lombardo, 2017). Otizimli bazı çocuklar, etkili bir şekilde bir takvime kilitlenmişlerdir. Takvimlerde bulunan ve belirli bir kuralları belirleyerek herhangi bir zamanda hangi günün hangi tarihe denk geleceğini %100 doğrulukla analiz edebilirler. Veya diğer alanlarda IQ veya bilgi olarak geride olsalar bile matematik veya müzikte yeteneklidirler, çünkü bu alanı saplantılı bir şekilde sistemleştirmişlerdir (Baron-Cohen & Lombardo, 2017).

Otizimli bireylerde duyuşal hipersensitiviteye ilişkin literatürün, sistematize etme teorisinin nörobiyolojik temelini anlaşılmışna yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Ortalama otizimli bireyin daha güçlü sistematize edici olmasına neden olan şey, başlangıçta düşük seviyeli duyuşal girdilerin işlenmesinde artış olabilir (Robertson & Baron-Cohen, 2017). Artan duyuşal işleme, daha fazla girdi/veri veya ayrıntılara daha fazla dikkat edilmesi anlamına gelebilir; bu farklılıkların anlaşılması için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Mottron, otizmde duyuşal ve algısal işlevlere hizmet eden kortikal alanların daha gelişmiş olduğunu ve üstün algısal yeteneklerin ortaya çıktığını öne sürmektedir. Çeşitli kanıtlar, otizimli bireylerin düşük seviyeli duyu kortekslerinde çeşitli görev ve modalitelerde gelişmiş duyuşal ve algısal tepkilere sahip olduğunu göstermektedir (Mottron, Bouvet & ark., 2013, Robertson & Baron-Cohen, 2017). Baron Cohen ve Lombardo, bunların, daha iyi sistemleştirme sağlamak için duyuşal ve algısal girdinin güçlendirilmesiyle sonuçlanabileceği hipotezini öne sürmektedir (Baron-Cohen & Lombardo, 2017).

Sistematize etmenin nörobiyolojik temellerini açıklamada dikkat ve bunun birincil duyuşal kortekslerin işlevini nasıl değiştirip geliştirebileceğinin de önemli olduğu bildirilmektedir. Detaylara dikkat ve yerel işlemelede yanlılığın olduğu bilişsel stilin otizmde arttığı bildirilmektedir (Jolliffe & Baron-Cohen, 1997; Robertson & ark., 2013). Temel duyuşal ve algısal işlemeyi yöneten sinir devrelerindeki artan duyarlılığa ek olarak, ayrıntıya yönelik odaklanmayı teşvik eden ağırlıklı olarak yanlı dikkat süreçlerinin de katkısı ile, duyuşal ve algısal devrelerdeki işlemeyi daha da güçlendirebileceği düşünölmektedir (Baron-Cohen & Lombardo, 2017). Otizmde, dikkat ve sosyal olmayan dünyaya yönelimin çok erken yaşlardan itibaren yanlılık gösterdiği çalışmalarca gösterilmiştir ve bu durum sinir devrelerinin şekillendirilmesi üzerinde belirgin etkilere sahip olabileceği ifade edilmiştir (Robertson & ark., 2013). Bu nedenle uzunlamasına çalışmalar yapılarak dikkat ve düşük seviyeli duyuşal ve algısal süreçlerle ilgili sinir devrelerinin yaşam boyunca nasıl etkileşime girdiğini incelemenin önemi belirtilmiştir. Sonuç olarak otizmde artışımış sistemleştirmenin nöral karşılığını anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Aşırı Erkek Beyni Teorisi

Baron Cohen tarafından öne sürölen 'aşırı erkek beyni' teorisi, otizmin temel nedeninin aslında doğum öncesi aşırı testosteron düzeylerine maruz kalmada yattığını öne sürmektedir (Baron-Cohen, 2002) OSB'de cinsiyet farklılaşması bilinen bir bilgidir ve neonatal dönemde erkek ve kadın cinsel gelişimiyle ilişkili faktörlerin bu psikopatoloji türünde etiyolojik rol oynayabileceğini öne sürölmektedir (Baron-Cohen, 2002, Santos &

ark., 2022). Örneğin, fetal testostereona maruz kalmanın beyin üzerinde hem klinik hem de klinik dışı popülasyonlarda erkeklere özgü biliş ve davranışlara yol açabilecek organizasyonel (kalıcı) etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Doğum öncesi östrojen aktivitesine göre fetal testosteron seviyesinin varsayılan bir temsili ölçüsü olan ikinci-dördüncü basamak oranı (2D:4D), diğer popülasyonlardaki OSB ve otistik benzeri özellikler de dâhil olmak üzere çok sayıda cinsiyetle ilişkili durum ve özellik ile ilişkilendirilmiştir (Teatero & Netley, 2013).

OSB'nin aşırı erkek beyni (EMB) teorisi, bilişsel tarzlardaki cinsiyet farklılıklarına ilişkin empatik-sistemleştirici teorinin bir uzantısıdır (Baron-Cohen, 2002). Bu teoriye göre otizmlilerin beyinleri aşırı erkeksileşmiştir ve bu da sistematizasyona öncelik veren bilişsel bir stile yol açmaktadır. Öte yandan empatinin kadın beyni tarafından önceliklendirildiği iddia edilmektedir. OSB tanılı bireyler daha yüksek sistematize etme ve diğer insanların duygu ve davranışlarını tahmin etme olarak ölçüldüğünde daha düşük empati göstermiştir (Greenberg & ark., 2018). Baron-Cohen ve ark., OSB fetüslerinin yüksek düzeyde steroidojenik aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır (Baron-Cohen & ark., 2015). Başka bir çalışma, OSB tanılı bireylerde etkilenmemiş bireylerle karşılaştırıldığında testosteron metabolitlerinin arttığını ve fetal testosteron düzeyleri ile sistemleştirme ve/veya düşük empati oluşumu arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Geier & ark., 2014). Ancak bu teoriyi desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda otistik özellikleri ve amniyotik testosteron ile ilişkiyi incelerken hiçbir ilişki gösterilmemiştir (Kung & ark., 2016). EMB teorisi, yıllar içinde yalnızca bilim camiasından

değil, aynı zamanda otizm temsilcilerinden de pek çok uyumsuz sesle karşılaşmıştır. Kalıplaşmış toplumsal cinsiyet rollerine dayalı anketler ve bağımsız tekrarlanabilirlik eksikliği, EMB'yi savunmak için kullanılan yöntemlere ilişkin dile getirilen endişelerden bazılarıdır (Santos & ark., 2022).

Yürütücü İşlevlerde Bozulma Teorisi

Otizm belirtilerine ilişkin bu açıklamanın başlıca savunucuları Ozonoff, Russell ve çalışma arkadaşları olmuştur (Ozonoff, Pennington & Rogers, 1991; Russell & ark., 1991; Ozonoff, 1997). Yürütücü işlevler, OSB'deki zihin teorisi, sosyal biliş, sosyal bozulma, sınırlı ve tekrarlayan davranış kalıpları alanlarındaki bozukluklara katkıda bulunma konusundaki önerilen rolünün yanı sıra; yaşam kalitesi üzerindeki daha geniş etkileri nedeniyle uzun süredir ilgi çekmektedir (Demetriou & ark., 2018). Yürütücü işlevler, hedefe yönelik davranış, soyut muhakeme, karar verme ve sosyal düzenleme dâhil olmak üzere geniş bir yelpazedeki amaca yönelik üst düzey nöropsikolojik alanları kapsar (Leung & ark., 2016).

Otizmli çocukların planlama, zihinsel esneklik, inhibisyon gibi alanlarda zorluklarının olduğu çalışmalarca gösterilmiştir (Hill, 2004). Otizmde yürütücü işlev bozukluğu modelinin ikna edici olması için, hem gerçek dünyada görülen sosyal zorluklarda hem de zihin kuramının deneysel ölçümlerindeki zorlukları genel bir sürece başvurarak açıklaması gerektiği öne sürülmektedir (Fletcher-Watson & Happé, 2019). Bazı yazarlar, otizmli bir çocuğun yanlış inanç görevlerindeki performansının zihinselleştirmedeki bir eksikliği yansıtmadığını, daha ziyade gerçek konumdaki nesnenin algısal belirginliğinin üstesinden gelmedeki belirli bir zorluğu

yansıttığını öne sürmektedir. Tipik gelişenlerle yapılan çalışmaların bir meta-analizi, yanlış inancın anlaşılmasında yürütücü işlevlerin bir rol oynadığını, ancak zihin kuramının diğer yönlerinde bir rol oynamadığını ileri sürmektedir (Devine & Hughes, 2014). Yürütücü işlevdeki erken bireysel farklılıkların daha sonraki yanlış inanç performansını öngördüğü bulunmuştur, ancak bunun tersi geçerli değildir; bu durum, yürütücü işlevin gelişimsel önceliğine işaret edebilir (Fletcher-Watson & Happé, 2019) . Yürütücü işlev zorlukları ile gerçek dünyadaki sosyal etkileşimli davranışlar arasındaki ilişki (ZK görev performansının aksine) yeterince incelenmemiştir, ancak yürütücü işlev sorunlarının laboratuvarın ötesindeki sosyal etkileşim ve iletişim güçlükleriyle bağlantılı olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (Happé & ark., 2006).

OSB’de prefrontal yürütücü işlevlerle duygu ve sosyal devrelerin entegrasyonu ve koordinasyonunda zayıflık olduğu düşünülmektedir (Maximo, Cadena & Kana, 2014). OSB’de hem frontal hem de diğer kortikal beyin bölgelerinde kortikal hacim ve kalınlıkta beyin anormallikleri gözlemlenmiştir. Ayrıca farklı yürütücü işlev alt alanlarını etkileyebilecek prefrontal ve diğer kortikal ve subkortikal alanlar arasında anormal fonksiyonel ağ bağlantısı da rapor edilmiştir (Demetriou & ark., 2018).

Bir dizi meta-analiz ve inceleme yazısı dâhil olmak üzere kapsamlı araştırmalara rağmen, yürütücü işlevlerin OSB’deki rolü belirsizliğini korumaktadır (Barendse & ark., 2013; Geurts, van den Bergh & Ruzzano, 2014; Kercood & ark., 2014). Bireysel araştırma çalışmaları yürütücü işlevlerin farklı alanlarına vurgu yapmaktadır ve yürütücü işlevlerin kabul gören alt alanlarına yönelik az sayıda araştırma bulunmaktadır. Yürütücü işlev bozukluğunun bilişsel

profilinin tanımlanması, OSB'yi destekleyen sinir devrelerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir ve klinik kullanım, teşhis ve tedaviye yardımcı olabilir (Demetriou & ark., 2018).

Bu karışık bulgulara başka faktörler de katkıda bulunabilir. Çalışmalar, yürütücü işlevler ile OSB arasındaki ilişkinin potansiyel moderatörlerini ve spektrum içinde gözlenen bireyler arasındaki bilişsel becerilerin dağılımındaki değişkenliği tutarlı bir şekilde kontrol etmemektedir. Yürütücü işlev alanlarının tipik olarak gelişen beyinde ve OSB tanılı beyinlerde farklı bir gelişimsel yol izleyebileceği göz önüne alındığında, yaş ve cinsiyet gibi örnek özellikler yürütücü işlev performansına ilişkin sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Son olarak, görev özellikleri, değerlendirme türü (psikometrik testler veya deneysel görevler), sunulan uyarının özellikleri (sözlü veya görsel-uzamsal), sunum formatı (bilgisayarlı veya geleneksel) ve katılımcıdan gereken yanıt türü (sözlü veya motor tepkisi) dâhil olmak üzere bir dizi değişkene ilişkin çalışmalar arasında farklılık gösterebilir. Ancak bu potansiyel moderatörler sistematik olarak incelenmemiştir (Demetriou & ark., 2018).

Otizmin Gelişimsel Teorileri

Otizme ilişkin gelişimsel teoriler, çocuğun çevresiyle olan ilişkisindeki erken ve çok hafif farkların, onları otizmin tanısal özelliklerini oluşturan bir kalıba yol açan olağandışı bir gelişimsel yola yerleştirdiğini öne sürmektedir (Chawarska & Volkmar, 2020). Otizmin erken dönemde teşhisini araştıran biyolojik veya davranışsal belirteçler arayışı uzun zamandır devam etmesine rağmen henüz kesin bir sonuç alınamamıştır (Jones & ark., 2014,

Vivanti & Messinger, 2021). Buna rağmen, böyle bir belirtiye yönelik tahminler sunan bazı teoriler bulunmaktadır.

Bunlardan ilki, otizmin en erken belirtilerinin, dünyadaki sosyal içeriğe (tüm duyuşsal alanlarda) yönelik olması gereken dikkatin eksikliği olduğunu öne süren **sosyal yönelim hipotezidir**. Bu açıklama, yüzlere ve seslere yönelimle başlayan, sosyal içeriğe dikkati önceliklendiren temel bir mekanizmanın otizmde bozulduğunu varsaymaktadır. Çocuk sosyal içeriğe daha az katıldıkça, sosyal davranışlar hakkında bilgi edinme ve dil geliştirme fırsatlarını kaçırmaktadır. Çok geçmeden, sosyal dünyayı anlama eksikliği dikkat yönelim farklılığını güçlendirmeye başlayarak; çocukların zamanlarını ve dikkatlerini daha anlaşılır ve dolayısıyla daha eğlenceli olan sosyal olmayan etkinliklere ayırmayı seçmesine yol açtığını ve bu gelişimsel yolun, otizmin çekirdek özelliğı olan sosyal etkileşim ve iletişim farklılıklarıyla sonuçlandığını öne sürer (Fletcher-Watson & Happé, 2019).

Bu hipotez başlangıçta iki farklı veri kaynağına dayanmaktaydı. Dawson ve meslektaşları, küçük yaşlardaki otizimli çocukların, tipik ve öğrenme engeli olan çocuklara göre, isimlerinin söylenmesi ve alkışlanması gibi sosyal seslere daha düşük oranda yöneldiklerini göstermiştir (Dawson & ark., 1998). Görsel alanda Klin, otizimli yetişkinlerden oluşan küçük bir grupla göz takibini kullanarak otizmin bakış kalıplarındaki farklılıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Klin & ark., 2002). Otizimli grup, karmaşık bir uyarana karşısında (bir filminden alıntılar) spesifik olarak sosyal bölgelere (örneğin yüz, gözler) daha az fiksasyon göstermiştir.

Bebeklerin doğumdan itibaren yüzlere veya yüz benzeri uyaranlara bakmayı tercih ettikleri tartışmasıdır (Fletcher-Watson & Happé 2019). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada anne karnındaki bebeklerin annenin vücuduna yansıtılan yüze benzer ışık desenlerine yönelmeleri nedeniyle bunun doğum öncesi dönemde bile var olduğu belirtilmiştir (Reid & ark., 2017). Klin ve meslektaşları, yetişkin bulgularını yeni yürümeye başlayan çocuklarla tekrarlamıştır; tipik ve öğrenme engelli gruplarla karşılaştırıldığında yüzlere yönelik daha az dikkat yanlılığı saptamıştır (Klin, Shultz & Jones 2015).

Ancak önceki teorilere benzer şekilde burada da farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar bulunmaktadır. Otizm spektrumunda yetişkinler ve çocuklar arasında sosyal dikkatin ve yönelimin bozulmadığını öne süren ve sosyal yönelim hipotezi hakkında şüphe uyandıran bir derleme yazısı yayınlanmıştır (Guillon & ark., 2014). Diğer çalışmalar, otizmlı küçük çocukların görünüş tercihlerinin sosyal içerikten ziyade görsel-işitsel eşzamanlılık bölümleri tarafından belirlendiğini ileri sürmüştür (Klin & ark., 2009). Bu literatürün büyük bir kısmındaki sorun, uyaran karmaşıklığının iyi yakalanamaması veya kontrol edilememesidir (Fletcher-Watson & Happé 2019). Ekolojik olarak daha geçerli uyaranlar kullanıldığında en büyük grup farklılıklarının ortaya çıktığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Frazier & ark., 2017), ancak bu, farklı bakış örüntülerinin nihai nedeninin sosyal alandaki güçlülere özgü mü yoksa bilgi işleme zorluğundan mı kaynaklandığı sorusunu gündeme getirmektedir. Kamera açıları arasında kesintiler yapan video uyaranlarının kullanımı, verilerin yorumlanması söz konusu olduğunda özellikle sorunlu olabilir, çünkü okülomotor

hareketlerdeki veya bilgi işlemedeki bir gecikme, yukarıdan aşağıya dikkat tercihindeki bir farkla karıştırılabilir (Ames & Fletcher-Watson 2010). Bu şüpheli bulguları çözmeye çalışmanın bir yolu, dikkatteki farklılıkları kesitsel olarak değil, gelişimsel olarak araştırmak, belirli davranış kalıplarının ve bunların etkilerinin zaman çizelgesini haritalandırmak olabilir.

Gelişimsel açıklamaların bir diğer **sosyal motivasyon** hipotezidir. Burada otizmle sonuçlanan gelişimsel aşama açıklanırken, dikkat yanlılığına değil, ödül değerine vurgu yapılmaktadır. Teori, sosyal yönelim hipotezine çok benzer bir yapıya sahiptir. Yine, sosyal bilgiyi doğası gereği bebekler için ödüllendirici hale getiren doğuştan gelen bir mekanizma öne sürülmektedir. Bu senaryoda otizmin en erken belirtisi, sosyal bilgiyi ödüllendirici bulma eğiliminin azalması veya yokluğu olacaktır. Bu erken dönemdeki küçük değişim, zamanla sosyal dünyayla etkileşimin azalmasına neden olabilir, bu da normatif etkileşim becerilerini öğrenme fırsatlarının kaçırılmasına ve sonuçta otizmin sosyal ve iletişimsel özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Sosyal yönelimde olduğu gibi, erken dönemde yanlılık kendi kendini sürdürebilir; sosyal anlayışın azalmasıyla sonuçlanan sosyal katılım eksikliği, sosyal bilgi veya temasın zaten sınırlı olan ödül değerini baltalayabilir (Fletcher-Watson & Happé 2019).

Sosyal motivasyon hipotezinin ayaklarından biri sosyal ilişki arama ve sosyal ilişkilerden hoşlanma olarak belirtilmektedir (Chevallier & ark., 2012). OSB tanılı yetişkin nüfusun yarısı belirli bir arkadaşının olmadığını bildirmektedir (Howlin & ark., 2004). DeneySEL kanıtlar OSB'de işbirlikçi faaliyetlere yönelik tercihin azaldığını da göstermektedir. Spontane iş birliğine dayalı katılımı

değerlendirmeyi amaçlayan görevlerde (örneğin, yanlışlıkla bir nesneyi düşüren bir yetişkine yardım etmek veya bir trampolinin her iki ucunu eşzamanlı olarak hareket ettiren iki kişiyle bir topu sektirmek), OSB tanılı çocukların deneyciye kendiliğinden yardım etme olasılığının daha düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır (Liebal & ark., 2008). Daha genel olarak, OSB tanılı çocuklar işaret etmede, ilişkiyi başlatmada ve başkalarının ortak dikkat tekliflerine yanıt vermede güçlük çekmektedirler ve sözlü övgü gibi sosyal ödüllere daha az duyarlıdırlar (Mundy, Sullivan & Mastergeorge 2009).

Sosyal motivasyonun davranışsal başka bir belirteci ise sosyal ilişkiyi sürdürme stratejileridir. Tipik gelişen popülasyonlarla karşılaştırıldığında, OSB tanılı bireyler daha az sürdürme stratejisi sergilemektedir ve itibarlarını korumaya ve kendi imajlarını yönetmeye daha az önem veriyor gibi görünmektedir. Kendiliğinden selamlama ve veda jestleri yapma, duygulanımı gizlemek, belirli bir izleyici kitlesini ikna etmek için kendilerini stratejik olarak sunmak veya sosyal kahkaha sergilemek gibi sürdürme stratejilerine yeterince başvurma olasılıkları daha düşük olduğu bildirilmektedir (Chevallier & ark., 2012). İtibar yönetimini daha doğrudan test eden bir çalışmada, deneycinin varlığının OSB tanılı çocukların deneycinin çizimlerinin kalitesini değerlendirme şekli üzerinde çok az etkilediği saptanmıştır ve bu pohpohlama endeksi sosyal anhedoni düzeyleriyle olumsuz yönde ilişkili bulunmuştur (Chevallier, Molesworth & Happe 2012). Benzer şekilde, OSB tanılı yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, hayır kurumlarına yapılan bağışlar üzerinde 'seyirci etkisi' olmadığı rapor edilmiştir. Bu deneysel bulgular, OSB tanılı bireylerin izlenim yönetimi hususlarından daha az etkilendiğini uzun zamandır belirten

ebeveynlerin ve bakıcıların raporlarını yansıttığı düşünülmektedir (Chevallier & ark., 2012).

Orbitofrontal-striatum-amigdala devresinin OSB'de özellikle yüzler, sosyal kabul veya sosyal reddedilme gibi sosyal uyaranlara yanıt olarak anormal olduğu defalarca vurgulanmıştır (Scott-Van Zeeland & ark., 2010, Masten & ark., 2011). Öne çıkan bir hipotez, sosyal bozuklukların, sosyal uyaranların ödül değerini temsil etmedeki bir eksiklikten kaynaklandığıdır. Bununla birlikte, yalnızca birkaç nörogörüntüleme çalışması doğrudan sosyal ve sosyal olmayan ödülün temelini ele almıştır. Çalışma sonuçları her zaman tutarlılık göstermemektedir, bunun sebebi olarak güçlü sosyal ödül paradigmalarının eksikliği söylenebilir. Bu nedenle, OSB'deki anormal ödül işlemenin sosyal uyaranlarla mı sınırlı olduğu yoksa uyaran-ödül ilişkisindeki daha genel bir açığı mı yansıttığı belirsizliğini korumaktadır (Chevallier & ark., 2012). Sosyal motivasyon hipotezi için öne sürülen sorunlardan biri de OSB'nin oldukça değişken bir klinik tabloya sahip olmasıdır. Sosyal motivasyon açıklaması OSB'nin tüm alt tiplerine uygulanabilir mi? Özellikle, “aktif ama tuhaf” alt tipindeki bireylerin sosyal motivasyona dair hakiki işaretler gösterdiği bilinmektedir.

Kaynakça

Ames, C. and S. Fletcher-Watson (2010). "A review of methods in the study of attention in autism." Developmental review **30**(1): 52-73.

Baez, S., et al. (2012). "Integrating intention and context: assessing social cognition in adults with Asperger syndrome." Frontiers in human neuroscience **6**: 302.

Barendse, E. M., et al. (2013). "Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates." Journal of neurodevelopmental disorders **5**(1): 1-11.

Baron-Cohen, S. (1990). "Autism: A specific cognitive disorder of." International Review of Psychiatry **2**: 81-90.

Baron-Cohen, S. (2002). "The extreme male brain theory of autism." Trends in cognitive sciences **6**(6): 248-254.

Baron-Cohen, S. (2006). "The hyper-systemizing, assortative mating theory of autism." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **30**(5): 865-872.

Baron-Cohen, S., et al. (2015). "Elevated fetal steroidogenic activity in autism." Molecular psychiatry **20**(3): 369-376.

Baron-Cohen, S., et al. (1985). "Does the autistic child have a "theory of mind"?" Cognition **21**(1): 37-46.

Baron-Cohen, S. and M. V. Lombardo (2017). "Autism and talent: the cognitive and neural basis of systemizing." Dialogues in clinical neuroscience **19**(4): 345-353.

Baron-Cohen, S. (2009). "Autism: the empathizing–systemizing (E-S) theory." Annals of the New York Academy of Sciences **1156**(1): 68-80.

Brent, E., et al. (2004). "Performance of children with autism spectrum disorder on advanced theory of mind tasks." Autism **8**(3): 283-299.

Chawarska, K. and F. R. Volkmar (2020). Autism spectrum disorder in the first years of life: research, assessment, and treatment, Guilford Publications.

Chevallier, C., et al. (2012). "The social motivation theory of autism." Trends in cognitive sciences **16**(4): 231-239.

Chevallier, C., et al. (2012). "Diminished social motivation negatively impacts reputation management: Autism spectrum disorders as a case in point." PloS one **7**(1): e31107.

Dawson, G., et al. (1998). "Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli." Journal of autism and developmental disorders **28**: 479-485.

Demetriou, E. A., et al. (2018). "Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function." Molecular psychiatry **23**(5): 1198-1204.

Devine, R. T. and C. Hughes (2014). "Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: A meta-analysis." Child development **85**(5): 1777-1794.

Fletcher-Watson, S. and F. Happé (2019). Autism : a new introduction to psychological theory and current debates. London, Routledge.

Frazier, T. W., et al. (2017). "A meta-analysis of gaze differences to social and nonsocial information between individuals with and without autism." Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry **56**(7): 546-555.

Frith, U. (1989). Autism: explaining the enigma. Oxford, UK; Cambridge, MA, USA, Basil Blackwell.

Frith, U. (2003). Autism: Explaining the enigma, Blackwell publishing.

Geier, M., et al. (2014). "Treatment of Elevated Male Hormones in Autism." Comprehensive Guide to Autism. New York: Springer Reference: p1313-1331.

Geurts, H. M., et al. (2014). "Prepotent response inhibition and interference control in autism spectrum disorders: Two meta-analyses." Autism Research **7**(4): 407-420.

Greenberg, D. M., et al. (2018). "Testing the empathizing–systemizing theory of sex differences and the extreme male brain theory of autism in half a million people." Proceedings of the National Academy of Sciences **115**(48): 12152-12157.

Guillon, Q., et al. (2014). "Visual social attention in autism spectrum disorder: Insights from eye tracking studies." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **42**: 279-297.

Happé, F., et al. (2006). "Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages." Brain and cognition **61**(1): 25-39.

Happé, F. and U. Frith (2006). "The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders." Journal of autism and developmental disorders **36**(1): 5-25.

Happé, F., et al. (2006). "Time to give up on a single explanation for autism." Nature neuroscience **9**(10): 1218-1220.

Happé, F. G. (1995). "The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism." Child development **66**(3): 843-855.

Hill, E. L. (2004). "Evaluating the theory of executive dysfunction in autism." Developmental review **24**(2): 189-233.

Howlin, P., et al. (2004). "Adult outcome for children with autism." Journal of child Psychology and Psychiatry **45**(2): 212-229.

Jolliffe, T. and S. Baron-Cohen (1997). "Are people with autism and Asperger syndrome faster than normal on the Embedded Figures Test?" Journal of child Psychology and Psychiatry **38**(5): 527-534.

Jones, E. J., et al. (2014). "Developmental pathways to autism: a review of prospective studies of infants at risk." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **39**: 1-33.

Kercood, S., et al. (2014). "Working memory and autism: A review of literature." Research in autism spectrum disorders **8**(10): 1316-1332.

Kleinman, J., et al. (2001). "Advanced theory of mind in high-functioning adults with autism." Journal of autism and developmental disorders **31**: 29-36.

Klin, A., et al. (2002). "Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism." Archives of general psychiatry **59**(9): 809-816.

Klin, A., et al. (2009). "Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion." Nature **459**(7244): 257-261.

Klin, A., et al. (2015). "Social visual engagement in infants and toddlers with autism: early developmental transitions and a model of pathogenesis." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **50**: 189-203.

Kung, K. T., et al. (2016). "No relationship between prenatal androgen exposure and autistic traits: convergent evidence from studies of children with congenital adrenal hyperplasia and of amniotic testosterone concentrations in typically developing children." Journal of child Psychology and Psychiatry **57**(12): 1455-1462.

Leekam, S. (2016). "Social cognitive impairment and autism: what are we trying to explain?" Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences **371**(1686): 20150082

Leung, R. C., et al. (2016). "The role of executive functions in social impairment in Autism Spectrum Disorder." Child Neuropsychology **22**(3): 336-344.

Levy, S. E., et al. (2009). "Autism." The Lancet **374**(9701): 1627-1638.

Liebal, K., et al. (2008). "Helping and cooperation in children with autism." Journal of autism and developmental disorders **38**: 224-238.

Masten, C. L., et al. (2011). "An fMRI investigation of responses to peer rejection in adolescents with autism spectrum disorders." Developmental cognitive neuroscience **1**(3): 260-270.

Maximo, J. O., et al. (2014). "The implications of brain connectivity in the neuropsychology of autism." Neuropsychology review **24**: 16-31.

Mottron, L., et al. (2013). "Veridical mapping in the development of exceptional autistic abilities." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **37**(2): 209-228.

Mundy, P., et al. (2009). "A parallel and distributed-processing model of joint attention, social cognition and autism." Autism Research **2**(1): 2-21.

Müller, R. A. and D. G. Amaral (2017). Time to give up on Autism Spectrum Disorder?, Wiley Online Library. **10**: 10-14.

Nijhof, A. D. (2023). "Recent neural advances in studies on theory of mind and autism." Social Neuroscience **18**(4): 205-206.

Nijhof, A. D., et al. (2018). "Brain activity for spontaneous and explicit mentalizing in adults with autism spectrum disorder: An fMRI study." NeuroImage: Clinical **18**: 475-484.

Ozonoff, S. (1997). "Components of executive function in autism and other disorders."

Ozonoff, S., et al. (1991). "Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind." Journal of child Psychology and Psychiatry **32**(7): 1081-1105.

Premack, D. and G. Woodruff (1978). "Does the chimpanzee have a theory of mind?" Behavioral and brain sciences **1**(4): 515-526.

Reid, V. M., et al. (2017). "The human fetus preferentially engages with face-like visual stimuli." Current Biology **27**(12): 1825-1828. e1823.

Robertson, C. E. and S. Baron-Cohen (2017). "Sensory perception in autism." Nature Reviews Neuroscience **18**(11): 671-684.

Robertson, C. E., et al. (2013). "Tunnel vision: sharper gradient of spatial attention in autism." Journal of Neuroscience **33**(16): 6776-6781.

Russell, J., et al. (1991). "The 'windows task' as a measure of strategic deception in preschoolers and autistic subjects." British journal of developmental psychology **9**(2): 331-349.

Santos, S., et al. (2022). "Male sex bias in early and late onset neurodevelopmental disorders: Shared aspects and differences in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/hyperactivity Disorder, and Schizophrenia." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **135**: 104577.

Scheeren, A. M., et al. (2013). "Rethinking theory of mind in high-functioning autism spectrum disorder." Journal of child Psychology and Psychiatry **54**(6): 628-635.

Scott-Van Zeeland, A. A., et al. (2010). "Reward processing in autism." Autism Research **3**(2): 53-67.

Spek, A. A., et al. (2010). "Theory of mind in adults with HFA and Asperger syndrome." Journal of autism and developmental disorders **40**: 280-289.

Strand, M. (2011). "Where do classifications come from? The DSM-III, the transformation of American psychiatry, and the problem of origins in the sociology of knowledge." Theory and Society **40**: 273-313.

Teatero, M. L. and C. Netley (2013). "A critical review of the research on the extreme male brain theory and digit ratio (2D: 4D)." Journal of autism and developmental disorders **43**: 2664-2676.

Vivanti, G. and D. S. Messinger (2021). "Theories of Autism and Autism Treatment from the DSM III Through the Present and Beyond: Impact on Research and Practice." J Autism Dev Disord **51**(12): 4309-4320.

Wellman, H. M., et al. (2001). "Meta-analysis of theory-of-mind development: The truth about false belief." Child development **72**(3): 655-684.

BÖLÜM VII

Çocukluk Çağı Fenomenolojisi

Tuğba ACEHAN⁸

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde kalıcı eksiklikler ve kısıtlı, tekrarlayan davranış, ilgi ve faaliyet kalıpları ile karakterize biyolojik temelli nörogelişimsel bir bozukluktur. Geniş bir klinik belirti yelpazesine sahiptir.

Yaşamın ilk iki yılında genellikle birincil bakım verenler konuşma/ dil gecikmelerini fark ederler. Daha az sıklıkta ise göz teması kurmada yetersizlik ve sosyalleşmeye sınırlı ilgi farkedilebilir. Bir kısmı da otizm tarama testlerini geçemediklerinde farkedilirler (R. J. Landa, Gross, Stuart, & Faherty, 2013; Ozonoff et al., 2010).

⁸ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0009-0002-1824-4014, tugbaacehan@gmail.com

Tipik bir erken gelişimden sonra sosyal becerilerde gerileme olabilir. OSB olan çocukların yaklaşık dörtte biri erken dil kilometre taşlarına ulaşır ancak 15-24 ay arasında dil, iletişim ve/veya sosyal becerilerde gerileme veya plato yaşarlar (Ozonoff et al., 2011). Becerilerdeki gerileme kademeli veya ani olabilir ve önceden var olan gelişimsel gecikmeler veya atipik gelişim bağlamında ortaya çıkabilir (Richler et al., 2006).

Sosyalleşmeye ilgi eksikliği, konuşma/dil becerilerinde eksiklik veya gecikme, değişime karşı belirgin direnç ve kısıtlı ilgi alanları, daha büyük bebekler ve okul öncesi çocuklar için ortak özelliklerdir (Volkmar et al., 2014).

Daha hafif bir fenotipe sahip çocuklar anaokuluna başladığında veya daha sonra tanı alabilirler. Davranış bozuklukları (örneğin, yıkıcı davranışlar, tercih edilen ilgi alanlarına aşırı odaklanma nedeniyle talimatları takip etmede zorluk) veya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu veya anksiyete gibi eşlik eden bir durumun semptomları ile başvurabilirler. Bu çocuklarda atipik sosyal ve dil gelişimi, çocuğun genel gelişiminin daha dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesiyle anlaşılabilir (McConachie, Le Couteur, & Honey, 2005).

Kategorik Tanılama Penceresinden Otizm & Kırmızı Bayrak Belirtileri

OSB için terminoloji ve tanı kriterleri coğrafi olarak değişiklik göstermektedir. Otizm spektrum bozukluğu, ağırlıklı olarak Amerika'da Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı, Metin Revizyonu (DSM-5-TR) tarafından kullanılan bir terimdir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Hastalık

Sınıflandırması, 11. Revizyon (ICD-11) ise dünyanın diğer ülkelerinde kullanılmaktadır.

DSM-5-TR kriterlerine göre, OSB tanısı aşağıdakilerin tümünü gerektirir (Association, 2022).

- Çoklu ortamlarda aşağıdakilerle kendini gösteren sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde süregiden eksiklikler (şu anda veya geçmişte):
 - Sosyal-duygusal karşılıklılık (örneğin, ilgi alanlarının karşılıklı olarak paylaşılmaması, başkalarının düşüncelerinin veya duygularının farkında olunmaması veya anlaşılabilmesi nedeniyle karşılıklı olarak eğlenceli ve kabul edilebilir konuşmalar veya etkileşimler üretememe)
 - Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlar (örneğin, sözlü iletişimi sözel olmayan yönleriyle [göz teması, yüz ifadeleri, jestler, beden dili ve/veya prozodi/ses tonu] koordine etmede zorluk)
 - İlişkileri geliştirme, sürdürme ve anlama (örneğin, davranışları sosyal ortama uyarlamada güçlük, beklenen sosyal davranışları gösterme becerisinde eksiklik, sosyalleşmeye ilgi duymama, arkadaşlık kurmakla ilgilenme bile arkadaş edinmede güçlük)
- Kısıtlı, tekrarlayan davranış, ilgi alanı veya faaliyet kalıpları; aşağıdakilerden ≥ 2 'si ile gösterilir (şu anda veya geçmişte):
 - Stereotipik veya tekrarlayan hareketler, nesnelerin kullanımı veya konuşma (örneğin, sallanma, kanat çırpma veya dönme gibi stereotipler; ekolali [konuşmanın bölümlerini tekrarlama]; filmlerden veya önceki konuşmalardan senaryoları tekrarlama; oyuncakları sıraya dizme)

- Aynılıkta ısrar, rutinlere tereddütsüz bağlılık veya ritüelleşmiş sözlü veya sözsüz davranış kalıpları (örneğin, geçişlerde zorluk, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yemeği yeme ihtiyacı)
 - Anormal güçte veya odakta olan yüksek derecede kısıtlanmış, sabitlenmiş ilgiler (örneğin, belirli nesnelerle meşgul olma [trenler, elektrikli süpürgeler veya trenlerin veya elektrikli süpürgelerin parçaları]); perseveratif ilgiler (örneğin, dinozorlar veya doğal afetler gibi bir konuya aşırı odaklanma)
 - Duyusal girdiye verilen tepkinin artması veya azalması ya da çevrenin duyuşal yönlerine olağandışı ilgi (örneğin, belirli seslere olumsuz tepki; sıcaklığa karşı belirgin ilgisizlik; nesnelere aşırı dokunma/koklama)
- Belirtiler işlevselliği bozmalıdır (örneğin, sosyal, akademik, günlük rutinleri tamamlama).
 - Belirtiler erken gelişim döneminde mevcut olmalıdır. Ancak, sosyal talepler sınırlı kapasiteyi aştıktan sonra belirgin hale gelebilirler; daha sonraki yaşamda, semptomlar öğrenilmiş stratejilerle maskelenebilir.
 - Belirtiler zihinsel engellilik veya global gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz.

OSB tıbbi, genetik, nörogelişimsel, zihinsel veya davranışsal sorunlarla birlikte veya bunlar olmaksızın ortaya çıkabilir (örneğin, zihinsel bozukluk, dil bozukluğu, epilepsi, fetal valproat veya alkole maruz kalma). Bu sorunların varlığı veya yokluğu DSM-5-TR OSB tanısının bir parçası olarak belirtilir (örneğin, eşlik eden zihinsel bozukluğu olan OSB, eşlik eden dil bozukluğu olmayan OSB) (Association, 2022).

Sosyal İletişim ve Etkileşimde Bozulma

Sosyal iletişim, iki veya daha fazla konuşma partneri arasında başarılı bir iletişim için gereken sözlü ve sözsüz becerileri ifade eder. Dil iletişimde kritik bir öneme sahip olsa da, konuşulan kelimelere daha derin bir anlam katan sözsüz beceriler de önemlidir. Sosyal iletişim düşüncelerin, niyetlerin ve duyguların paylaşılmasını içerir. Başarılı sosyal iletişim ve etkileşim, aşağıdaki bölümlerde açıklandığı gibi, birbiriyle örtüşen beceri ve davranışları gerektirir.

Dil gelişimindeki gecikmeler ve sapmalar OSB olan çocukların bakıcılarının en yaygın şikayetlerinden biri olsa da, OSB olan çocuklar iletişim kurma ve sosyalleşme niyetinden yoksun olabilirler. Başkalarının sosyal iletişim davranışlarını kaydedemeyebilir, tanıyamayabilir ve/veya anlayamayabilirler (Volkmar et al., 2014; Zwaigenbaum & Penner, 2018).

Bozulmuş sosyal etkileşimi, genellikle OSB ile birlikte görülen bozulmuş dil becerilerinden veya genel bilişsel gecikmelerden ayırt etmek zor olabilir. Sosyal biliş ve sosyal iletişimin net bir şekilde anlaşılması, OSB ile ilgili sosyal etkileşim sorunlarının diğer gelişimsel farklılıklarla ilgili olanlardan ayırt edilmesine yardımcı olur.

Sosyal Duygusal Karşılıklılık

Sosyal dikkat: Sosyal dikkat, sosyal durumlara verilen dikkat miktarını ifade eder. Sosyalleşme ile ilgili davranışların sıklığı, süresi ve karmaşıklığı ile ölçülür. Bu davranışlar arasında başkalarını gözlemlemek ve izlemek, başkalarını taklit etmek, başkalarıyla duyguları paylaşmak (empati kurmak), başkalarıyla göz teması kurmak, sosyal ilgi göstermek için gülümsemek veya birinin

yanında durmak, bir akranı adıyla çağırmak veya başkalarından gelen sosyal tekliflere yanıt vermek yer alır (Salley & Colombo, 2016).

OSB olan çocuklarda sosyal dikkat davranışları sıklık, süre ve/veya karmaşıklık açısından sınırlıdır. Ayrıca atipik olarak da görülebilirler. Örnekleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (Lord & Bishop, 2015):

- Diğer çocuklarla (kardeşler dâhil) sosyal etkileşimde bulunmama veya sınırlı ilgi; yalnızca kişisel ihtiyaçların karşılanması için etkileşimde bulunma.
- Akranlarının oyunlarını ve yetişkinlerin mesleki eylemlerini taklit etmek gibi sosyal oyun davranışlarının eksikliği.
- Bir başkasının sosyal etkileşim teklifine uygunsuz yanıt verme (örneğin, ismiyle seslenildiğinde göz teması kurmama).
- Sosyal partnere çok yaklaşmak ve bunun sosyal partneri rahatsız ettiğini fark etmemek; sosyal olarak motive edilmiş fiziksel temas ve şefkate karşı kayıtsızlık veya isteksizlik.
- Atipik veya zayıf koordine edilmiş sosyal dikkat davranışları (sosyal motivasyona rağmen); atipik sosyal davranışlar, göz teması kurma gibi sözsüz iletişim davranışları olmadan konuşma şeklinde ortaya çıkabilir. Alternatif olarak, OSB'li bir çocuk, bir konuşma başlatmadan veya sosyalleşmek için daha uygun başka girişimlerde bulunmadan sosyal ilgi çekmek için bir akranını itebilir.

Ortak dikkat: Ortak dikkat sosyal dikkatin daha sofistike bir şeklidir çünkü başkalarının sosyal dikkatinin farkındalığını da içerir. Ortak dikkatte, iki veya daha fazla iletişim partneri bir kişiye, konuya veya faaliyete dikkat ederken, aynı anda birbirlerine (sözlü veya sözsüz olarak) dikkat odağının paylaşıldığını iletirler. Ortak dikkat, 8-10 aylık gibi erken bir dönemde ortaya çıkar ve iki sosyal partnerin bir ilgi nesnesi arasında ileri geri bakması ve aynı zamanda sosyal partnerin gözlerine bakmasıyla kendini gösterir. Bunu, ilgilenilen nesneyi veya faaliyeti işaret ederken (genellikle 14-16 aylıkken elde edilir) veya sosyal ortağa göstermek için bir nesne getirerek de yapabilirler. Son olarak, ortak dikkat, iki sosyal partner ilgilenilen bir konu veya faaliyet hakkında sohbet ederken ortaya çıkabilir. Ortak dikkatin en açık örneği, yukarıdaki davranışların üçünün de (paylaşılan göz teması, işaret etme ve konuşma) varlığında ortaya çıkar. Bu davranışlar eşzamanlı veya sıralı olarak ortaya çıkabilir.

OSB olan çocuklarda ortak dikkat genellikle gecikmiş olur veya hiç ortak dikkat göstermezler. Diğer insanlara ilgi duydukları nesneleri göstermez, getirmez veya işaret etmezler. Ortak ilgiyi ortaya çıkarmak için işaret etmezler, ancak istedikleri bir nesneyi elde etmek için işaret edebilirler. OSB olan küçük çocuklar kendi başlarına pasif bir şekilde oynamaktan memnun olabilirler; genellikle bakıcıları tarafından "iyi" bebekler ve küçük çocuklar olarak tanımlanırlar, dikkat çekmezler. Ortak ilgi alanı olan bir konuyu nasıl belirleyeceklerini veya tartışacaklarını bilebilirler veya bilmeyebilirler (Johnson, 2008).

Sözel Olmayan (Nonverbal) ve Pragmatik İletişim Davranışları

Sözel olmayan (nonverbal) iletişim: OSB olan bireyler, yüz ifadesi, tonlama, jestler, vücut duruşu ve baş ve vücut yönelimi gibi sözsüz (dil dışı) davranışları kullanma ve yorumlama becerisinde bozulmaya sahiptir (Association, 2022).

Klinisyenle etkileşim sırasında OSB olan çocuklar göz temasından kaçınabilir, çok dikkatli bakabilir veya klinisyenin gözleri dışında klinisyenin yüzünün veya vücudunun başka bölgelerine bakabilirler. Yüz ifadelerini değiştirmeyebilir veya abartılı yüz ifadeleri kullanabilirler. OSB olan çocuklar başkalarına tuhaf/garip gelen iletişime sahip olabilir veya hiç jestsel iletişime sahip olmayabilir. Duygusal ifadeden yoksun monoton bir sesle konuşabilirler.

OSB olan çocuklar ayrıca başkalarının sözel olmayan iletişim yönlerini fark edemeyebilirler. Örneğin, yüze ve özellikle sosyal partnerin bakışlarının yönüne dikkat etmeyerek, sosyal partnerin ilgisini ve/veya sosyal partnerin dikkat odağını anlamada başarısız olurlar. OSB olan birey, sosyal partnerinden gelen jestleri (örneğin, işaret etme, el sallama, baş sallama veya sallama) ve yüz ifadelerini yanlış yorumlayabilir veya anlamayabilir.

Pragmatik dil: Pragmatik dil, dinleyici üzerinde amaçlanan etkiyi yaratmayı ve içinde bulunulan duruma göre doğru kelimeleri seçmeyi sağlayan becerileri ifade eder. Pragmatik dil becerileri, bir konuşmada sırayla konuşmak ve göz temasını sürdürmek; konuşmayı aynı konu üzerinde tutmak; dilin karmaşıklığını dinleyicinin ihtiyaçlarına göre ayarlamak (örneğin, daha genç bir dinleyici kitlesi için dili basitleştirmek; dinleyicinin aşına

olmayabileceği terimleri açıklamak) ve kelimelerin anlamını değiştirmek veya duyguları iletmek için tonlamadaki değişiklikler, yüz ifadesindeki değişiklikler veya jestler gibi sözsüz stratejileri kullanmak gibi kuralları içerir.

Bozulmuş pragmatik dil, OSB'nin karakteristik bir özelliğidir. OSB olan çocuklarda bozulmuş pragmatik dil becerileri yelpazesinin örnekleri şunlardır (Association, 2022):

- Dili iletişim için bir araç olarak kullanmama (örneğin, sadece kelimeleri tekrarlama (ekolali) veya kelimelerin veya diyalogların ezbere taklidi).
- Bir sohbeti başlatmakta veya sürdürmekte güçlük (örneğin, sıra alma eksikliği veya kişisel ilgi alanlarına aşırı odaklanma nedeniyle).
- İlgili bir yanıt üretmekte ve konuşma konusunu sürdürmekte güçlük; bu bazen ortak dikkatin olmaması ve konuşmayı başarılı bir şekilde yorumlayamama ile ilişkilidir.
- Dinleyicinin ilgi alanlarını, tercihlerini veya anlayış düzeyini dikkate almamak; dinleyicinin hakkında hiçbir şey bilmediği bir konuyu açıklamakta başarısız olmak.
- Sosyal bağlam göz önüne alındığında uygun kelimeleri veya konuları seçmekte zorlanma (örneğin, çok açık konuşmak, tanıdık ve tanıdık olmayan dinleyiciler, resmi ve gayri resmi bağlamlar arasındaki farklara saygı göstermemek).

- Söylenenlerin anlamını anlamakta güçlük çekme (örneğin, konuşma konusuyla ilgisi olmayan yanıtlar verme).
- Bağlamın veya sözsüz iletişimin kelimelerin anlamını nasıl değiştirebileceğini anlamamak; bu durum OSB olan kişilerin mecaz, mizah, iğneleme, alay, şaka veya aldatma gibi ikili veya belirsiz anlamları anlamasını zorlaştırır (tipik olarak gelişmekte olan çocuklarda altı-yedi yaşlarında kazanılan beceriler) (Emerich, Creaghead, Grether, Murray, & Grasha, 2003).

OSB olan çocuklara dilin muğlak anlamlarını ve sosyal özelliklerini fark etmeleri öğretilbilse de, genellikle tüm inceliklere hakim olamazlar ve bilgilerini gerçek zamanlı olarak uygulamakta zorluk çekerler. Sözel olmayan ve pragmatik işlevleri (örneğin, iğneleme veya mizah) fark etmeyi öğrendiklerinde, bunları uygunsuz bir şekilde kullanabilir (örneğin, kendilerinden büyük akranlarına veya yetişkinlere uygunsuz bir şekilde iğneleyici sözler söyleyerek veya uygunsuz bir şekilde şaka yapmaya çalışarak) veya bir akranlarının yorumlarını iğneleyici olmadıkları halde iğneleyici olarak yanlış yorumlayabilirler.

Arkadaşlıkların Geliştirilmesi ve Sürdürülmesi

Sosyal biliş: Sosyal biliş, belirli bir bağlamda sosyal bilgi ve dilin kaydedilmesini, hatırlanmasını, sentezlenmesini ve yorumlanmasını gerektirir. Başarılı bir şekilde sosyalleşme ve arkadaşlık kurmak için gerekli olan sosyal dikkat, sözsüz ve pragmatik dil becerilerinin kullanımını kapsar. Başarılı bir sosyal

biliş, bireyin belirli bir süre boyunca birden fazla gözlem yapmasını, gözlemlerden elde edilen bilgileri özetlemesini ve sentezlemesini ve ardından başkalarının düşüncelerini, duygularını ve niyetlerini çıkarmasını gerektirir (Beer & Ochsner, 2006).

Zihin teorisi, sosyal biliş tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir ve özellikle zihinsel durumları hayal etme veya çıkarım yapma yeteneğine atıfta bulunur. Başkalarının inançlarını, arzularını, niyetlerini ve duygularını hayal etmeyi veya bilmeyi ve başkalarının gerçekleştirmesi muhtemel eylemleri tahmin etme becerisini içerir (Striano & Reid, 2006). Zihin teorisi becerilerine sahip bir birey, kendisinin ve başkalarının zihinlerinin içeriği üzerine düşünebilir (örneğin, farklı insanların aynı şey hakkında farklı inançlara sahip olabileceğini veya farklı insanların farklı şeyleri sevebileceğini ve isteyebileceğini bilmek). Bazı yazarlar, OSB olan bazı çocuklarda sosyal olmayan zeka ve diğer bilişsel alanların korunduğu göz önüne alındığında, zihin teorisindeki eksikliklerin OSB'nin önemli bir özelliği olduğunu öne sürmektedir (Baron-Cohen, 1991).

Bozulmuş sosyal biliş örnekleri şunları içerir:

- Başkalarının duygusal tepkilerini yanlış anlamak (örneğin, birinin mutlu olduğu halde korktuğuna inanmak, birinin acı çektiğini anlamamak)
- Başka engelleri olan çocuklarda da görülebilen, başkasının sıkıntısına uygunsuz şekilde karşılık verme (örneğin gülererek)

- Bir sosyal partnerin tercih ettiği sohbet konusuyla ilgilenmediğini fark etmemek
- Tanıdıklar, arkadaşlar ve yakın ilişkiler arasındaki farkı anlayamama
- Başkalarının niyetlerini, inançlarını, tutumlarını veya olası davranışlarını anlamakta güçlük çekme

OSB olan bazı çocuklar belirli durumlarda sosyal bilgileri başarılı bir şekilde yorumlayabilseler de (örneğin, fotoğraflara bakmak, bir hikaye okumak), özellikle gerçek zamanlı olarak tüm sosyal-duygusal davranışları tanımakta veya başarılı bir şekilde yorumlamakta başarısız olabilirler (Derksen, Hunsche, Giroux, Connolly, & Bernstein, 2018).

Sosyal etkileşim ve ilişkiler: Sosyal-duygusal karşılıklılık, sözel olmayan ve pragmatik iletişim ve sosyal bilişteki bozukluklar nedeniyle, OSB olan bireyler gelişimsel olarak uygun akran ilişkileri kurmakta ve sürdürmekte başarısız olurlar.

OSB olan küçük çocuklar ilişki geliştirmeye çok az ilgi duyabilir veya hiç ilgi duymayabilirler. Tek başına oynamayı sosyal oyuna tercih edebilirler ve diğerlerini yalnızca araç veya "mekanik" yardımcıları olarak oyuna dâhil edebilirler (örneğin, göz teması kurmadan istenen bir nesneyi elde etmek için bir bakıcının elini kullanmak) (Association, 2022). Birincil bakımverene bağlanma gelişiminde gecikme gösterebilirler.

OSB olan çocukların çok azı sevdikleri aile üyeleriyle etkileşime giremeyecek kadar sosyal olarak izole olmuşlardır. Bununla birlikte, akranlarıyla sosyal etkileşimleri genellikle sıklık

ve kapsam bakımından sınırlıdır. Sınırlı sosyal etkileşim, sosyalleşmeye yönelik sınırlı bir motivasyon veya ilgiden kaynaklanabilir. Bu tür çocukların bakıcıları, onları mesafeli olmaktan ziyade bağımsız olarak tanımlayabilir ve görünürdeki kendi kendine yeterliliklerinden gurur duyabilirler. Sosyalleşme gerçekleşebilir ancak tipik akranlarda görülen beklenen neşe ve karşılıklılık görülmeyebilir (Rapin, 1997). Sınırlı sosyalleşme, sosyalleşmeye motive olan çocuklarda da ortaya çıkabilir. Sınırlı sosyal başarı, sosyalleşmeye motive olan ancak sosyal ihtiyaçlarını daha başarılı bir şekilde karşılamak için sosyal davranışlarını değiştiremeyen OSB olan çocuk veya ergen için önemli bir sıkıntı kaynağı olabilir. Tatmin edici akran ilişkileri kuramayan sosyal olarak motive olmuş çocuklar depresyon geliştirebilir veya sosyal olarak dışlanabilir veya zorbalığa maruz kalabilir.

Kısıtlı ve Tekrarlayan Davranışlar, İlgili Alanları ve Faaliyetler

OSB'nin ikinci temel belirtisi, kısıtlı ve tekrarlayan davranışlar, faaliyetler ve ilgi alanları ile duyuşal girdiye karşı aşırı veya düşük düzeyde duyarlılık olmasıdır (Association, 2022). Bu semptomlar yaşam boyunca devam edebilir ve devam etmesi durumunda özellikle okul çağında belirgindir.

Basmakalıp Davranışlar

Basmakalıp ve tekrarlayan motor davranışlar veya karmaşık tüm vücut hareketleri (örneğin, el veya parmak çırpma veya bükme, sallanma, parmak ucunda yürüme) OSB'nin temel belirtilerindendir (Ming, Brimacombe, & Wagner, 2007; Morozova, Chang, & Brown, 2017). OSB olan çocuklar, oyuncakların neyi temsil ettiğine dair belirgin bir farkındalık olmaksızın, kalıplaşmış bir ritüelde aynı

sayıda oyun eşyasını aynı şekilde sıralayabilirler (Rapin, 1997; Stone, Lemanek, Fishel, Fernandez, & Altemeier, 1990). Kalıplaşmış davranışlar arasında, video kliplerde veya televizyon programlarında ya da başka yerlerde duyulan senaryoları veya kendine özgü ifadeleri tekrarlamak gibi gecikmiş ekolali de yer alır (Association, 2022).

OSB olan bireylerin %37-95'inde motor mannerizmler bildirilmiştir (Filipek et al., 2000). Motor davranışlar genellikle okul öncesi yıllarda ortaya çıkar. Kalıplaşmış motor davranışlar kendini uyarıcı gibi görünür ve kendine zarar verici de olabilir (örneğin, kafa vurma, yüz veya vücut tokatlama, kendini ısırma veya kendini çimdikleme). Kendine zarar verme davranışları, ağır zihinsel engeli olan OSB hastalarında daha yaygındır (Bertelli, Forte, & Bianco, 2023). Kalıplaşmış motor davranışlar veya kendine zarar verme davranışları için tetikleyiciler öngörülebilir (örneğin, hayal kırıklığı, endişe, heyecan) veya görünüşte rastgele olabilir. Kendine zarar verme davranışı iletişimsel bir amaca sahip olabilir (örneğin, dikkat, kaçış, kaçınma) veya içsel olarak yönlendirilebilir. Yeni başlayan bir kendine zarar verme davranışı, altta yatan bir neden (örn. ağrı, rahatsızlık, enfeksiyon) için değerlendirme yapılmasını gerektirmelidir.

Aynılıkta Israr/Değişime Direnç

Aynılıkta ısrar (bilişsel katılık) OSB'nin bir diğer davranışsal özelliğidir. İşlevsel faaliyetleri (örneğin, yemek yeme, iletişim kurma, sosyalleşme) etkiler. Aynılık ısrar, rutinlerdeki küçük değişikliklerde sıkıntı (örn. öfke nöbetleri, anksiyete) ve geçişlerde zorluk ile kendini gösterebilir (Association, 2022).

Günlük yaşamda ortaya çıkabilecek işlevsel olmayan rutinlere veya ritüellere örnekler şunlardır:

- Her zaman belirli yiyecekleri belirli bir sırayla yemek
- Bir yerden başka bir yere giderken hep aynı rotayı takip etmek
- Sürekli aynı şeyler hakkında konuşmak veya belirli bir konu hakkında tekrarlayan sorular sormak
- "Senaryolu" oyun etkinlikleri (örneğin, televizyonda veya diğer medya türlerinde görülenleri kelimesi kelimesine taklit etmek)
- "Normal" veya "beklenen" davranış kurallarından sapmalara tolerans göstermemek

Bu davranışlardan bazıları obsesif-kompulsif bozukluğu (OKB) olan çocuklardaki davranışlara benzerdir. OSB olan çocukların aksine, OKB'li çocuklar tipik olarak normal sosyal iletişim ve etkileşim becerilerine sahiptirler (Paula-Perez, 2013).

Kısıtlı İlgil Alanları

Kısıtlı ilgi alanlarına sahip olmak OSB'nin bir başka özelliğidir (Association, 2022). Kısıtlı ilgi alanlarına örnek olarak şunlar verilebilir:

- Yoğunluk veya odaklanma açısından anormal olan ≥ 1 kalıplaşmış veya kısıtlı ilgi örüntüsü ile kapsamlı meşguliyet

Birçok küçük çocuk kısıtlı ilgi alanlarına sahip olsa da, OSB olan çocukların ilgi alanları tipik gelişim gösteren çocuklarınkinden

daha spesifik, sıra dışı ve yoğundur. Trenler ve arabalar gibi mekanik konulara veya doğa bilimlerinden konulara ilgi yaygındır. OSB olan çocuklar, dikkatlerini tercih ettikleri konudan başka bir yöne kaydırmakta belirgin zorluk yaşarlar. Bu durum, sosyal etkileşimin bozulmasına ve ev işleri, okul ödevleri veya günlük görevlerin tamamlanmasında zorluk yaşanmasına katkıda bulunur (Matson & Sturmey, 2011).

- Olağandışı nesnelerle sürekli meşguliyet (örneğin, elektrikli süpürgeler)

Daha küçük çocuklarda, meşguliyetler tuhaf duyuşsal veya algısal uyarılma üzerine odaklanabilir. Daha büyük çocukların ve bilişsel olarak daha yetenekli olanların ilgi alanları hava durumu, tarihler, programlar, telefon numaraları, plakalar veya herhangi bir sınıflandırmanın alt türlerini (örneğin, dinozorlar, köpekler, uçaklar) içerebilir (Matson & Sturmey, 2011).

Duyusal Uyarılara Atipik Tepkiler

OSB olan çocuklarda duyuşsal uyarılara atipik tepkiler yaygındır. Çevresel uyarılara (örneğin, sesler, dokunma, kokular, tatlar, görsel uyarılar) aşırı, az veya paradoksal bir tepki verebilirler (Association, 2022; Matson & Sturmey, 2011). Bu atipik tepkiler uyarılma düzeylerini artırır ve dikkatsizlik, anksiyete ve/veya öfke yönetimi ile ilgili sorunları arttırabilir.

Duyusal uyarılara verilen atipik tepkilere örnek olarak şunlar verilebilir:

- Nesnelerin göz ucuyla görsel olarak incelenmesi

- Kenarlarla, dönen nesnelerle veya parlak yüzeylerle, ışıklarla veya kokularla meşgul olma
- Belirli tat veya dokulara sahip yiyecekleri yemeyi reddetme veya yalnızca belirli tat ve dokulara sahip yiyecekleri yeme

Bu davranışlar, OSB olan çocuklarda OSB olmayanlara göre daha yaygın görünen gastrointestinal semptomlarla (örneğin, kilo anormallikleri, ishal, kabızlık) ilişkili olabilir (McElhanon, McCracken, Karpen, & Sharp, 2014).

- Yiyecek olmayan nesneleri koklama veya yalama
- Dokunulmaya karşı direnç veya belirli dokunma türlerine karşı artan hassasiyet; hafif dokunuş acı verici olarak deneyimlenebilirken, derin basınç bir sakinlik hissi sağlayabilir.
- Acıya karşı belirgin kayıtsızlık
- Belirli dokulara yönelik güçlü tercihler ve/veya ısrarlı dokunuşlar ve diğerlerine yönelik güçlü isteksizlikler.
- Belirli frekanslara veya ses türlerine karşı aşırı duyarlılık (örneğin, uzaktaki itfaiye araçları) ve yakındaki seslere veya diğer çocukları ürkütecek seslere tepki vermeme

Otizm Erken Tanı Tarama Testi (Modified Checklist for Autism in Toddlers, M-CHAT) ve Kırmızı Bayrak Belirtileri

OSB teşhisi uzun zaman alabilir çünkü bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Semptomların ilk ortaya çıktığı yaş da bireyler arasında farklılık gösterir ve semptom profillerinde yaşam boyu değişiklikler meydana gelir.

OSB'nin çok küçük çocuklarda tespit edilmesi zor olabileceğinden tanı konması genellikle gecikir. Bu durum kısmen toplumdaki çocuk doktorlarının veya birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcılarının OSB'nin daha ince belirtileri hakkında yeterince bilgi sahibi olmamasından kaynaklanıyor olabilir (Allison, Auyeung, & Baron-Cohen, 2012). Pratisyen hekimlerin %80' i otistik spektrumda olabilecek kişileri tespit etmek için rehberliğe ihtiyaç duyduklarını belirtmiştir. Pratisyen hekimler veya aile hekimleri, otistik özellikler konusunda endişeleri olan çocukların ebeveynlerinin ilk temas noktası olabilir. Bu hekimlerin, bir uzman tarafından tanı değerlendirmesi gerektirebilecek çocukları ve yetişkinleri tespit edebilmeleri ve uygun bir sevk yapmaları gerekir. Ayrıca, çocuk bakımı ile ilgili bir alanda çalışanlar (örneğin, kreş personeli) bakımları altındaki çocukları gözlemlemek için birçok fırsata sahiptir ve zamanla neyin tipik gelişim olarak sayılacağı konusunda sağlam bir bilgi geliştirirler (Allison et al., 2012). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, çocuk bakımı ile ilgili alanlarda çalışanlar için tasarlanan tarama araçlarının OSB'yi tespit etmede ebeveyn bildirimine dayalı tarama araçları kadar iyi sonuç verdiğini göstermiştir (Dereu et al., 2012).

Teşhisi kolaylaştırmak için, kısa araçlar, birinci basamakta çalışan klinisyenler, pediatri uzmanları ve çocuk bakımı ile ilgili bir

alandaki çalışanlar için, tam bir tanı değerlendirmesi için sevk yapımları konusunda onları uyaracak "kırmızı bayraklar (red flags)" olarak yararlı olacaktır (Tablo 1). Otizm taraması için geliştirilen araçlardan en önemlileri CHAT ve M-CHAT'tir. Otizm Erken Tanı Tarama Testi (M- CHAT), 18-30/36 ay çocuklarda otizm tarama aracıdır (Tablo 2). Yirmi üç maddeden oluşan M-CHAT'in orijinal formunda 6 belirti "kırmızı bayrak (red flag)" işaretidir. Kırmızı bayrak "riski yüksek" veya "tanı gücü yüksek" anlamına gelir (Robins, Fein, Barton, & Green, 2001).

Tablo 1. 9-30 Ay Arası Çocuklarda OSB İçin Kırmızı Bayrak Belirtiler

Davranış*	OSB için kırmızı bayrak
Paylaşılan olumlu duygulanım (bir kişiye bakmak ve gülümsemek)	Çocuk gülümsemeye yanıt vermez ve ebeveyn, çocuğun evde tanıdık rutinler veya bir "gıdıklama" ya da başka bir fiziksel temas dışında bunu yapmadığını bildirir.
Göz teması (doğrudan başka bir kişinin gözlerinin içine bakmak)	Çocuk, ebeveyniyle veya kendisiyle konuştuğunuzda sizinle nadiren göz teması kurar veya hiç kurmaz ve ebeveyn bu davranış biçiminin çocuğun evdeki karakteristik özelliği olduğunu onaylar.
Ortak dikkatin başlatılması (bir şey istemek için değil, paylaşmak amacıyla bir şeyi işaret etmek)	Çocuk oyuncakları işaret ederek başkalarının dikkatini oyuncaklara yöneltmeye çalışmaz ve ebeveynler çocuğun ilgisini çeken nesneleri veya olayları göstermek için işaret etmediğini (veya nadiren ettiğini) bildirir.

Sürekli etkileşim	Çocukla etkileşim kurmak zordur, rutine sadece kısa bir süre ilgi gösterir veya hiç ilgi göstermez ve ebeveynler çocuklarıyla sadece kısa süreli etkileşim kurabildiklerini bildirirler. (Erken gelişim düzeyinde bu, diğer kişiye karşı dikkati sürdürmeyi, ancak pasif bir rol üstlenmeyi içerir; daha olgun bir gelişim düzeyinde ise etkileşimde aktif bir rol üstlenmeyi içerir.)
Başkalarının eylemlerini kendiliğinden taklit etme	Çocuk ebeveynin hareketini taklit etmeye çalışmaz ve ebeveyn çocuğun evde söylenmeden (veya hiç) taklit etmediğini bildirir.
Diğerlerinin ortak dikkat tekliflerine yanıt	Çocuk, işaret ettiğiniz yöne bakmaz ve ebeveynler, çocuğun başkaları işaret ettiğinde bakmadığını, ancak çocuğun hemen önündeki bir nesneye işaret edildiğinde baktığını bildirir.
İsmine yanıt	Çocuk, onu çağırdığınızda doğrudan size bakarak ismine cevap vermez, evde adına tutarsız bir şekilde cevap verir (veya cevap vermez ve ebeveynler çocuğun ismine hiç cevap vermediğini doğrular).
İletişimsel olarak kullanılan ünsüzlerin çeşitliliği	Çocuk, beş sessiz harften daha fazlasını çıkarmaz ve ebeveynler çocuğun evde iletişim kurarken beş veya daha az sayıda sessiz harften oluşan bir repertuara sahip olduğunu bildirir (Bu kriter 12 ay ve daha büyük yaşlardaki çocuklar için uygulanır).

Atipik Davranışlar**

Elin, kolun veya ağzın duruşu	Çocuk, kolunu, elini, parmaklarını, ağzını veya başını alışılmadık bir pozisyonda tutar. Eğer vücut kısmının alışılmadık bir şekilde pozisyonlandırıldığı kaslarda gerginlik varsa, bu riski artırır. Eğer ebeveynler çocuğun evde böyle davranışlar sergilediğini bildirirse, risk daha da artar.
Oyuncaklarla tekrarlayıcı veya alışılmadık şekilde oynama	Arabanın tekerleklerine yoğun odaklanma, bebeklerin gözlerini 5 saniyeden fazla süreyle çevirme, kapağı sallamaya veya yuvarlamaya çalışma, bloklardaki harfleri görsel olarak inceleme, blokları sıralama.
Motor	Düşük kas tonusu, zayıf motor koordinasyon, motor becerilerde gecikmeler.
Alışılmadık şekilde tiz sesler çıkarma	Sıradışı, alışılmadık bir ses tonu veya cıyıklama.
Yankılama (Echoing)	Film veya televizyon programlarının bölümlerini tekrar etme, kendisine söylenenlerin bir kısmını veya tamamını tekrar etme.

*Bu davranışların yokluğu, OSB için kırmızı bayrak işaretleri olabilir;

** Bu davranışların varlığı, OSB için kırmızı bayrak işaretleridir.

Kaynak: Landa, R.J., *Developmental features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infant and toddlers.*, in *Autism spectrum disorders* G.D. David G. Amaral, Daniel H. Geschwind, Editor. 2011, Oxford University Press (Rebecca J. Landa, 2011).

Tablo 2. Otizm Erken Tanı Tarama Testi (M-CHAT)

1	Çocuğunuz sallanılmaktan, dizinizde hoplatılmaktan veya benzeri oyunlardan hoşlanır mı?	EVET	HAYIR
2	<u>Çocuğunuz diğer çocuklarla ilgilenir mi?</u>	EVET	HAYIR
3	Çocuğunuz eşyalara (örneğin koltuk, kütüphane vb.) ve benzeri şeylere tırmanmayı sever mi?	EVET	HAYIR
4	Çocuğunuz ce-e (yüzünüzü ellerinizle kapatıp açarken ce-e demek) ve saklambaç oyunlarından hoşlanır mı?	EVET	HAYIR
5	<u>Çocuğunuz hiç hayali oyun oynar mı? (örneğin, telefonu alıp karşısında biri varmış gibi konuşur mu veya oyuncak bebeğin altını temizliyormuş gibi yapar mı?)</u>	EVET	HAYIR
6	Çocuğunuz ne olduğunu merak ettiği bir şeyi (sormak amacıyla) işaret parmağı ile gösterir mi?	EVET	HAYIR
7	<u>Çocuğunuz bir şeyin ilgisini çektiğini belirtmek için işaret parmağıyla gösterir mi?</u>	EVET	HAYIR
8	Çocuğunuz küçük oyuncakları (araba, lego gibi) ağızına almadan, fırlatıp atmadan veya elinde sallamadan (amacına uygun) oynar mı?	EVET	HAYIR
9	<u>Çocuğunuz bazı şeyleri (esyalara, oyuncaklar gibi) göstermek için size getirir mi?</u>	EVET	HAYIR
10	<u>Çocuğunuzla bir iki saniyeden daha uzun süreli göz teması (gözünüzün içine bakması) kurabiliyor musunuz?</u>	EVET	HAYIR
11	Çocuğunuzun bazı seslerden aşırı derecede rahatsız olduğunu gözlediniz mi?	EVET	HAYIR
12	Çocuğunuza baktığınızda ya da güldüğünüzde o da size güler mi?	EVET	HAYIR
13	<u>Çocuğunuz sizi taklit eder mi? (örneğin siz bir yüz ifadesi takınsanız, bunu taklit eder mi?)</u>	EVET	HAYIR
14	<u>Çocuğunuzu ismiyle çağırdığınızda size yanıt verir mi? Size bakar mı?</u>	EVET	HAYIR
15	<u>Çocuğunuza aynı odada bulunan bir eşyayı (örneğin, oyuncak) işaret ettiğinizde, gösterdiğiniz eşyaya bakar mı?</u>	EVET	HAYIR

16	Çocuğunuz yürüyor mu?	EVET	HAYIR
17	<u>Çocuğunuz sizin baktığınız bir şeye bakar mı?</u>	EVET	HAYIR
18	Çocuğunuz yüzünün önünde parmaklarıyla anlaşılmaz hareketler yaparak ellerini seyrediyor mu?	EVET	HAYIR
19	<u>Çocuğunuz birşeyler yapmaya çalışırken sizin dikkatinizi çekmek için çaba gösterir mi?</u>	EVET	HAYIR
20	Hiç çocuğunuzun iyi işitmediğinden endişe duyduunuz mu?	EVET	HAYIR
21	<u>Çocuğunuz çevresindeki insanların neler söylediğini/konuştuğunu anlar mı?</u>	EVET	HAYIR
22	Çocuğunuz bazen boşluğa bakıyormuş gibi dalıp gider mi?	EVET	HAYIR
23	Çocuğunuz bilmediği bir durumla karşılaştığı zaman sizin davranışınızı anlamak amacıyla yüzünüze bakar mı?	EVET	HAYIR

Açıklama:

1) Orijinal M-CHAT'te 2,7,9,13,14,15 numaralı soruların tanı gücü yüksek bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmada orijinal çalışmadan farklı olarak 5,10,17,19 ve 21 numaralı soruların da otizm riskini belirleme açısından yüksek tanı gücü olduğu saptanmış ve orijinal çalışmadan farklı olarak 13 numaralı sorunun tanı gücü düşük bulunmuştur (Kara et al., 2014; Robins et al., 2001).

2) Koyu karakterle yazılı yanıtlar "anormal" yanittir. Tanı gücü yüksek bulunan maddeler koyu ve altı çizili olarak belirtilmiştir.

Bebeklik ve Oyun Çocuğunda Klinik Görünüm (0-3 yaş)

OSB olan çocukların ebeveynleri, çocuklarının davranışlarındaki veya gelişimlerindeki aksaklıkları genellikle OSB teşhisi konulmadan çok önce fark ederler. OSB ile ilgili yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalar, OSB tanısı konan bazı bebeklerde gelişimin yaşamın ilk yılında bozulabileceğini ve gelişimsel bozulmanın ilk belirtilerinin doğasının OSB için ilk bakışta göze çarpmayacak düzeyde hafif veya OSB'ye spesifik olmayabileceğini göstermiştir (Rebecca J. Landa, 2011). Bununla birlikte, bir yaşına gelindiğinde, OSB olan bazı çocuklarda daha

büyük çocuklarda otizmi tanımlayan sosyal ve iletişimsel özellikler gözlemlenebilir ve bu özellikler çocukları OSB olmayan gelişimsel gecikme ve tipik gelişime sahip yaşlılarından ayırır. Belirtilerin spesifik doğası ve başlangıç zamanlaması çocuktan çocuğa farklılık gösterebilir. Uzunlamasına prospektif çalışmalar, yaşamın ilk yıllarındaki gelişim yörüngesinin OSB tanısı almış çocuklar arasında farklılık gösterebileceğini göstermektedir (Rebecca J. Landa, 2011). Bu bölümde, yaşamın ilk 3 yılında OSB ile ilişkili gelişimsel özellikler, tanı ve gelişimsel yörünge hakkındaki literatür gözden geçirilirken bu konular ele alınacaktır.

OSB olan çocukların ebeveynleri genellikle ilk olarak çocuklarının gelişimsel olarak yaşlılarına göre geri olduklarını gözlemlerler. Bu endişeler erken dönemde, hatta çocuğun hayatının ilk yılında bile ortaya çıkabilir. Ebeveynler gelişimsel aksamayı 18 aylıktan önce fark ettiklerinde, otizmlı çocuğun daha şiddetli otizm semptomlarına ve daha fazla konuşma gecikmesine, daha düşük gelişimsel işlev düzeyine, daha düşük uyum becerilerine ve belirli bir nörolojik bozukluğa (örn. epilepsi, serebral palsi, menenjit) sahip olma olasılığı daha yüksektir (Baghdadli, Picot, Pascal, Pry, & Aussilloux, 2003). İki yaş civarında ise ebeveynlerin endişeleri çoğunlukla konuşma ve dil gelişimine odaklanır. Yapılan bir çalışmada ebeveyn endişelerinin daha sonra OSB tanısı alan çocuklarla gelişimsel gecikmesi olan çocukları birbirinden ayırmadığı bulunmuştur (Wetherby, Brosnan-Maddox, Peace, & Newton, 2008). Bu endişeler genellikle çocuk 18-24 aylık olduğunda bir uzmana bildirilir (Young, Brewer, & Pattison, 2003).

Yaşamın ilk yılındaki OSB hakkında çok az şey bilinmektedir. OSB tanısı alan çocuklarda yaşamın ilk bir yılında

dikkat sisteminde, duyuşsal ve motor sistemlerde, sosyal ve iletişimsel sistemlerde bozulmalar olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Literatür, 6-12 aylık bebeklerde dikkatte iki tür bozulma tanımlamaktadır: dikkatin dağılmasında zorluk ve nesnelere kıyasla yüzlere yönelik dikkatin azalması (Pierce, Conant, Hazin, Stoner, & Desmond, 2011; Zwaigenbaum et al., 2005). İnce ve kaba motor becerilerde gecikmeler, atipik hareketler (güçsüzlük ve duruş bozukluğu gibi), ekstremitelerde hipotonisite veya sertlik görülebilir. Yüz ifadelerinde azalma ve ses çıkarma ya da babıldama ile ilgili anormallikler de motor sistemdeki bozukluklarla ilişkili olabilir (Maestro et al., 2002). Sosyal ve/veya iletişim sistemlerini içeren gelişimsel bozulmanın en sık bildirilen iki yönü, yüzlere karşı azalmış dikkat (6 aylık bebeklerde) ve isme karşı azalmış tepkidir (8 aylıktan itibaren) (Baranek, 1999). OSB'li bebeklerde sosyal ve iletişim başlatma da azalmış olabilir, göz temasının anormalliğine ilişkin ise çelişkili kanıtlar vardır (Maestro et al., 2002). Yaşamın ilk yılındaki sosyal anormalliklere ilişkin bir başka kanıt da ebeveynlerin, otizmlili okul öncesi çocuklarının tipik olarak yaşamın ilk yılında ortaya çıkan, kucağa alınmayı bekleme, başkalarına yakınlık gösterme, kardeşler dışındaki çocuklara ilgi gösterme, tanıdık bir kişiye uzanma ve başkalarıyla basit etkileşim oyunları oynama gibi bazı sosyal davranışları hiç göstermediklerini bildirmeleridir (Tablo 3) (Klin, Volkmar, & Sparrow, 1992).

OSB ile ilişkili gelişimsel özellikler, kronolojik yaş arttıkça giderek daha belirgin hale gelmektedir. Birkaç ay geçmesi bile, daha önce belirsiz olan bir OSB klinik tablosunun tanınması için yeterli olabilir. 1-2 yaş aralığındaki OSB olan çocuklar ismine yönelme, başkalarına bakma sıklığı ve süresi, jest ve mimiklerin kullanımı,

başkaları tarafından tutulan nesnelere bakma, nesneleri gösterme ya da işaret etme ve tekrarlayan eylemlerin varlığı bakımından tipik gelişim gösteren çocuklardan farklıdır (Osterling, Dawson, & Munson, 2002). İletişimdeki niteliksel ve niceliksel farklılıklar, alıcı ve ifade edici dil gecikmesi ve başkalarına yönelik iletişimsel tekliflerin sıklığında azalma ile temsil edilir. İletişim, tipik gelişim gösteren ya da dil gecikmesi olan yaşıtlarına kıyasla jest kullanımını ve sessiz harflerin kullanımını etkileyen kısıtlı bir iletişim biçimi repertuarı ile karakterize edilir (R. J. Landa, Holman, & Garrett-Mayer, 2007). Bu yaş grubunda atipik duyuşal hassasiyet örüntüleri ve öz düzenleme sorunları da görülebilmektedir (Baranek, 1999; Gomez & Baird, 2005). OSB olan ve tipik gelişim gösteren çocukların oyun davranışlarında 22 aylık olana kadar sembolik öncesi oyun davranışında herhangi bir farklılık kaydedilmemiştir. Ancak bu yaşlarda tipik gelişim gösteren çocuklar nesnelerle oyun eylemlerinde daha fazla çeşitlilik ve bu eylemlerin sıklığında artış sergilemiştir (Losche, 1990). 18-24 aylık OSB olan çocukların oyun sırasında yetişkinlere daha az baktığı, nesneler ve insanlar arasında bakış kaydırma sıklığında azalma olduğu ve sıkıntısını ifade eden bir yetişkinin yüzüne daha az baktığı prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (T. Charman et al., 1997; Swettenham et al., 1998). OSB olan çocuklar, OSB olmayan gruptan daha az sıklıkla göz teması kurmaları, bakışlarını sözel olmayan iletişimsel davranışlarla (örn. jestler) koordine etmeleri, ortak dikkat başlatmaları ve isimlerine yanıt vermeleri bakımından farklılık göstermiştir. Buna ek olarak, OSB olan çocuklar alışılmadık prozodi, daha fazla tekrarlayan vücut hareketi ve tekrarlayan nesne kullanımı sergilemiştir (T. Charman et al., 1997; Swettenham et al., 1998).

*Tablo 3. 6-9 Ay Arası Bebeklerin Gelişimsel Taramasında
Dikkate Alınması Gereken Gelişimsel Özellikler*

Gelişimsel Alan	Gözlemlenecek veya Ebeveyn'den Sorgulanacak Özellikler	OSB için Olası Risk Göstergeleri
İletişim	- Babıldama (sıklık, ses çeşitliliği) - Bebeğin kendisiyle konuşan kişinin yüzünü izlemesi - Ebeveyn ile etkileşim sırasında sesli katılım - Ses tonunun kalitesi	- Babıldamanın olmaması veya nadir görülmesi - Babıldamada ses çeşitliliğinin az olması - Konuşmacının yüzüne bakılmaması - Bakım verenin sesine sesli yanıtın olmaması - Olağandışı tiz sesler çıkarma
Sosyal Karşılıklı Etkileşim Süresi ve Etkileşim Sırasında Aktif Katılım	- Göz teması - Karşılıklı gülümseme - İsmine yönelme - Bir dizi yüz ifadesi sergileme - Sosyal girdilere dikkati sürdürür - Oyuncaklar ve insanlarla etkileşim - Sosyal beklenti	- Göz temasından kaçınma, seyrek veya kısa süreli göz teması - Karşılıklı gülümsemenin olmaması veya gülümsemenin sadece bebeğe dokunulduğunda ortaya çıkması veya gülümsemeyi ortaya çıkarmak için güçlü bir uyarana ihtiyaç duyulması; seyrek sosyal gülümsemeler - İsmi seslenildiğinde bakmama - Nötr duygulanım - Bakımverenin bebekle etkileşimi sırasında kısa süreli göz teması - Pasiflik, bakıcının ekstra yardımı olmadan nesnelere nadiren uzanma - Kucağa alınma veya sosyal oyunlar konusunda zayıf beklenti
Motor ve Duyusal	- Kas tonusu - Koordineli hareketler - Motor gelişimin kilometre taşları (oturma, emekleme, yuvarlanma, yüzüstü yatarak kollar	- Hipotonisite - Ellerin koordinasyonunda zayıflık - Motor gelişimde gecikme (sırtüstü pozisyonundan oturmaya çekildiğinde başın geride kalması) - Dokunma veya diğer duyuşal deneyimlere karşı aşırı veya az duyarlılık

	- üzerinde kendini destekleme) - Dokunma veya diğer duyuusal deneyimlere tepki - Beslenme - Vücut hareketlerinin kalitesi	- Beslenme sorunları (örn. gıda kategorilerini reddetme) - Alışılmadık duruş veya hareketlerin aşırı tekrarı
Oyun	- Oyuncakları keşfetme yöntemlerinin çeşitliliği - Keşfedilen oyuncakların çeşitliliği - Nesneleri incelemenin doğası	- Belirli nesnelere veya nesnelerin parçalarına atipik olarak yoğun odaklanma (örneğin, bir arabanın tekerlekleri) - Belirli bir nesne veya nesne sınıfı ile tekrarlanan oyun (örneğin, kapakların sallanmasını sağlamaya çalışmak) - Nesne keşfinin olmaması veya tuhaf biçimde veya yoğun bir şekilde inceleme (örn. oyuncakçı gözlemlere yakın veya çevresel görüşte tutmak, aşırı ağızda tutmak)
Öz düzenleme	- Mizaç - Yatıştırma becerisi	- Uç mizaçlar (pasiflik, yüksek tepkisellik, az tepkisellik) - Üzüldüğünde kolayca yatıştırılmaz; teselli edilmesi zor

Kaynak: Landa, R.J., Developmental features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infant and toddlers., in Autism spectrum disorders G.D. David G. Amaral, Daniel H. Geschwind, Editor. 2011, Oxford University Press (Rebecca J. Landa, 2011).

Okul Öncesi Çocuğunda Klinik Görünüm (4-5 yaş)

Her iki psikiyatrik tanılama sisteminde (ICD ve DSM) tarif edilen belirtilerin çoğunu bu yaş grubunda görmek mümkündür (Tony Charman, 2011). Okul öncesi dönemdeki çocuklarda OSB'yi işaret edebilecek belirtiler şunlar olabilir: (1) dil ile ilgili bulgular (dil gelişimin gecikmesi, konuşmanın kaybı, düz/ tuhaf tonlama, stereotipik bir dil kalıbı kullanma ve kelimelerin tuhaf kullanımı);

(2) diğerklerine azalmış cevap veya cevap vermenin yokluğu (isimle çağırma, gülme, sarılma, istekler vb.); (3) tipik olarak gelişen çocuklardan farklı bir biçimde diğerkleriyle etkileşime girme (diğerk çocuklara ilgi göstermeme, diğerklerini taklit etmeme ve sık sık diğerk çocuklarla sosyal oyun başlatmama veya reddetme); (4) azalmış göz teması, işaret etme ve jest kullanımı ve olası bir hayal gücü ve hayali oyun eksikliği, ve (5) stereotipik ve/veya katı davranış ve ilgilerin varlığı (örneğin, el sallama, vücut sallama, parmak çevirme, stereotipik oyun, tuhaf veya çok yoğun ilgi ve koku veya yiyecek tatları dâhil duyuusal uyaranlara karşı belirli bir ilgi veya aşırı tepki). Bu belirtiler, gelişimsel süreçlerinde birçok çocuğun bazı belirtileri gösterdiği göz önüne alınarak, tipik olarak gelişen çocuklarda gözlemlenen davranışlarla karşılaştırılmalıdır. Sadece belirtilerin ve belirti kümelerinin süregelen bir biçimde bulunması OSB'yi işaret eder. Ayrıca, yukarıda bahsedilen belirtilerin en az birkaçının aynı anda bulunması gerekir (Freitag, 2015).

Okul Çağı Çocuğunda Klinik Görünüm (6-12 yaş)

OSB olan çocuk için ilkokul yılları, artan fiziksel ve davranışsal olgunlukla birlikte gelen değışen beklentilerle ilişkili zorluklar getirir. 6-12 yaşları arasındaki bu dönemde, OSB olan çocuk, yeni öğrenme ortamlarına geçişler, yeni arkadaşlar ve yetişkinlerle temas ve tanıdık yerlerden ve rutinlerden ayrılışlarla karşı karşıya kalır. Bu değışiklikler, çocuğun daha karmaşık ve talepkar sosyal ortamlara uyum sağlaması, daha sofistike beceriler öğrenmesi, daha yüksek düzeyde iletişim kurması ve daha fazla bilgi işlemesi gerektiği için birçok işlev alanını etkiler. Okul çağındaki çocuklar için yaygın olan bu deneyimler, çoklu alanlarda gelişimsel

gecikmeleri olan ve ayrıca çevrelerindeki değişikliklere uyum sağlamakta zorlanan OSB olan çocuklar için özellikle zorlayıcıdır.

Altı yaşına gelindiğinde, OSB olan çocuklar dil gecikmesinin derecesi ve zihinsel gerilik gibi özelliklere göre birbirinden farklılaşmaya başlamıştır. Beş yaşına kadar bazı sözlü dil yetenekleri geliştiren çocuklar bu dönemde klinik olarak daha iyi durumdadırlar. Okul yıllarındaki OSB olan çocuğun davranışı, akranlarından belirgin bir şekilde farklıdır. Normal akran ilişkilerinin eksikliği, hayali oyunun olmaması veya az olması, tekrarlayıcı davranışların veya odaklı ilgi alanlarının bulunması bu yaş grubundaki OSB olan çocuklarda belirgindir. Örneğin, yönergeleri takip edememe, etkileşim başlatamama veya motor stereotipleri inhibe edememe, 8 yaşındaki bir çocukta 3 yaşındakinden daha belirgindir (Katherine A. Loveland, 2005).

Aşağıdaki bölümde, OSB'li çocukların gelişiminde önemli olan sosyal ve adaptif davranışlar, oyun, dil ve iletişim, duygu, okula uyum ve akademik başarı alanlarında bu yaş döneminin gösterdiği özellikler gözden geçirilecektir.

Sosyal davranışlarda ve sosyal anlayışta eksiklikler, OSB'li bireylerin belirgin özellikleridir. Okul yılları boyunca sosyal eksikliklerin şiddeti kademeli olarak azalabilir, çünkü çocuk OSB'ye yönelik müdahalelerden faydalanmaya başlar. Bununla birlikte, genel olarak, OSB olan okul öncesi çocuklarda görülen sosyal eksiklikler, okul yılları boyunca ve sonrasında devam etme eğilimindedir, bu eksikliklerin nasıl dışarıya yansıdığı bireyin olgunlaşma düzeyine ve gelişimine bağlıdır. OSB olan çocukların sosyal davranışlarında önemli bir heterojenlik olsa da bazı

genellemeler yapılabilir. Okul çağındaki çocuklarda OSB belirtilerine göre üç sosyal davranış alt tipi tanımlanmıştır (Katherine A. Loveland, 2005).

Soğuk-mesafeli çocuklar genellikle "klasik otistik" olarak tanımlanan çocuklardır. Diğerleriyle temas aramazlar ve hatta aktif olarak kaçınırlar ve üzerlerine gidildiğinde çok sıkıntı duyabilirler. İletişimi başlatmazlar (bazıları konuşabilir olsa da) ve zamanlarının büyük bir kısmında stereotipiler veya diğer tekrarlayıcı ilgi alanlarıyla meşgul olurlar. Bu çocuklar, hem akranlarıyla hem de yetişkinlerle etkileşimleri başlatamama ve karşılıklılığın olmayışı ile dikkat çekerler. Diğer çocuklarla oynamazlar veya arkadaşlık konusunda ilgi göstermezler. Sosyal durumlarda bakış ve jestleri uygun şekilde kullanma yeteneklerinde eksiklikler vardır. Soğuk-mesafeli çocukların, tepkisizlikleri nedeniyle dikkatlerini yönlendirmek ve sürdürmek çok zor olabilir; bu nedenle, onların dikkatini çekmek ve sürdürmek için uzak mesafeden uyaran vermek yerine yakın mesafeden, çocuğa temas ederek (örneğin, çocuğun elini tutmak) uyaran vermek daha uygundur. Zaman zaman sağır gibi görünebilirler, ancak gerçekte değildirler. Tipik insan etkileşimlerini düzenleyen sosyal sinyal ve rutinlere karşı tam bir katılım eksikliği gösterdiklerinden, soğuk-mesafeli çocuklar sosyal durumlarda belirgin bir şekilde dezavantajlıdır. Duygu gösterebilirler, ancak duyguları genellikle başkaları tarafından kolayca yorumlanamaz, bağlamlara bağlı değildir ve bu nedenle bakımverenler için şaşırtıcı ve sinir bozucu olabilir. Özellikle çocuk bir rutinin bozulmasından veya kontrol edemediği diğer durumlardan dolayı hayal kırıklığına uğradığında, öfke krizleri sık görülür. Bu özelliklere sahip bireyler genellikle okul öncesi yaş

grubunda görülür, ancak bazıları bu şekilde davranmaya daha sonraki çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde de devam edebilir; bunlar genellikle önemli zihinsel geriliği olan kişilerdir. Bu çocuklar genellikle yeni bir okula yerleştirilme sürecinde zorlu, uzun bir adaptasyon süreci ve sınıfta sosyal sorunlar yaşama eğilimindedir.

Pasif grup, diğerleriyle aktif olarak sosyal temastan kaçınmayan ancak yine de tipik olarak gelişen çocuklar tarafından paylaşılan sosyal etkileşimin spontan ve sezgisel kavrayışından yoksun olan çocukları içerir. Sosyal yaklaşımları kabul ederler, ancak genellikle uygun şekilde yanıt verme becerilerine sahip değildirler. İletişim ve oyun davranışları katı ve bazen stereotipiktir. Bu bireyler, genellikle işlevsel olarak soğuk-mesafeli grupdakilerden biraz daha yüksek bir seviyededirler, daha fazla dil becerisi ve daha az motor stereotipleri vardır ve genel olarak daha kolay yönetilebilirler. Pasif grupta olan çocuklar, sınıfta veya diğer durumlarda akranlarıyla ilişki kurmaları için önemli ölçüde yardıma ihtiyaç duyarlar. Bazı çocuklar, başlangıçta soğuk-mesafeli davranış modelini sergilerken, daha sonra pasif gruba daha iyi uyum sağlarlar. Bu nedenle, soğuk mesafeli veya pasif olma, belirli bir ölçüde çocuğun gelişimsel seviyesine veya IQ'suna bağlı olabilir ve bir kategoriden diğerine geçiş, olgunlaşma ve sosyal deneyimlerin birikimi gibi durumları yansıtabilir.

Aktif ama tuhaf çocuklar genellikle yüksek işlevli otizm veya Asperger sendromuna sahip olanlardır. Diğerleriyle aktif olarak temas kurmak isterler, ancak sosyal yaklaşımlarının biçimi ve kalitesi alışılmadık ve genellikle uygun değildir. Bu gruptaki çocuklar, önemli düzeyde dil becerilerine sahip olmalarına ve

başkalarıyla iletişim kurmaya istekli olmalarına rağmen, diğerleriyle iletişim kurmakta zorluk yaşarlar. Bu grup için karakteristik olan davranışlar arasında tekrarlayan sorular sorma, uygunsuz dokunma, konuşmanın sadece çocuğun kendi dar ilgi alanına odaklanması ve tuhaf pozlar, jestler ve yüz ifadeleri bulunur. Sosyal davranışları ve iletişimleri, gerçek ve somut bir sosyal dünya görüşünü yansıtıyor gibi görünmektedir ve başkalarının duyguları, düşünceleri ve niyetleri hakkında sınırlı bir farkındalık gösterirler. Ancak, bu bireyler daha zeki olduklarından, otistik spektrum özellikleri daha geç tanımlanabilir. Zeka düzeyi daha düşük olan çocuklardan farklı olarak, aktif ama tuhaf çocuklar, kısmen farklı olduklarının ve her zaman diğerleri tarafından kabul edilmediğinin farkında olabilirler, bu da bir sıkıntı kaynağı olabilir. Ayrıca, günlük yaşamlarında katı ve öngörülebilir rutinleri tercih ederler, bu nedenle beklenmedik olaylar, yeni insanlar ve tanıdık olmayan ortamlarda çok stresli olabilirler. Yüksek stres altında olduklarında, daha önceki yaşlarda sergilenen davranışlara (örneğin, öfke krizi, kendi kendini uyarıcı davranışlar) geri dönebilirler veya hatta psikoz belirtileri gösterebilirler. Nispeten yetenekli olduklarından, genellikle yaşına uygun sosyal yargı ve sosyal davranış sergilemeleri beklendiği için tipik gelişen çocukların bulunduğu sınıflara yerleştirilirler. Bu ortamlarda, akranlarının sosyal beklentilerini karşılayamayan okul çağındaki çocuklar için zorluklara neden olabilir. Bu tür çocuklar, yüksek oranda akran zorbalığı veya dışlanma riski altındadır (Little, 2002).

Genel olarak, OSB olan çocukların sosyal/adaptif becerileri, beklenenin aksine ilerleyen yaşla birlikte zorunlu olarak artmamaktadır. Bazı çalışmalar, OSB olan çocuklarda veya

ergenlerde sosyal/adaptif beceri düzeyi ile kronolojik yaş arasında az veya hiç ilişki bulamamıştır (Loveland & Kelley, 1991). Ancak, iletişim ve kişisel bakım gibi belirli adaptif becerilerin yaşla daha öngörülebilir bir ilişkiye sahip olduğu, daha büyük çocukların daha fazla beceriye sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Loveland & Kelley, 1991).

OSB olan çocuklarda sosyal becerilerde diğer alanlara göre eksiklikler karakteristik olsa da, bu belirtiler okul çağındaki çocuklarda geniş bir aralıkta değişkenlik gösterir. Bu belirtiler, OSB'nin şiddeti ve çocuğun bilişsel işlev düzeyi ile ilişkilidir. Özellikle OSB'ye zihinsel geriliğin eşlik ettiği bazı çocuklarda, sosyal gelişimde gerilemeler veya duraksamalar görülebilir, bu durumda daha yavaş ilerleme kaydedilir. Genel olarak, OSB olan çocukların sosyal becerilerde okul yılları boyunca ilerleme kaydetmesi beklenir, ancak bu, engelli olmayan yaşlılarına göre daha yavaş bir tempoda gerçekleşir.

OSB olan çocuklarda özellikle de taklit ve işbirlikçi oyun olmak üzere genellikle oyun becerilerinin gelişimi gecikmiştir, ancak çoğu çocuk için oyun, okul yılları boyunca gelişmeye ve iyileşmeye devam eder. OSB olan küçük çocuklar, karşılıklı oyun, hayali oyun veya işbirlikçi oyuna beklenen yaş ve gelişim düzeylerinden uzun süre sonra bile katılmadıkları gözlemlenir. Bunun yerine, nesnelerle tekrarlayıcı bir şekilde oynayabilir (örneğin, sıralama yapma, döndürme veya ağızlarına alma), televizyon veya videoları izlemek gibi pasif etkinliklere öncelik verebilirler. OSB olan çocukların erken dönemdeki sözsüz iletişim becerileri, ortak dikkat becerileri, empati ve öz-düzenleme (self-regulation) becerilerindeki eksiklikler oyun oynama becerilerini

olumsuz etkilemektedir. OSB olan çocuklar, oyunlara katılmak için yeterli bilişsel ve motor becerilere sahip olsalar bile, diğer çocuklarla oynamaya, etkileşime geçmeye ve başkalarıyla deneyimlerini paylaşmaya teşvik edilmedikçe bunu genellikle yapmazlar. Birçok OSB olan çocuk okul çağına geldiğinde işlevsel oyun ve bazı sembolik oyun becerilerini edinir, ancak oyun seviyeleri genellikle akranlarının gerisindedir (Katherine A. Loveland, 2005).

OSB olan okul çağındaki çocuklarda dil ve iletişim becerilerindeki eksiklikler tipiktir. OSB olan okul çağındaki çocukların iletişim becerileri, otistik bozukluğun derecesine ve gelişim düzeyine göre geniş bir aralıkta değişir. Birçok OSB olan çocuk, 5 veya 6 yaşına geldiğinde çok az dil becerisine sahip olur ve bu çocukların işaret etme, gösterme, göz takibi, ortak dikkat gibi sözel olmayan iletişim becerilerinde de eksiklikleri genellikle belirgindir. Bu da sosyal iletişimsel etkileşimleri sürdürmede belirgin zorluklara yol açabilir. Buna karşılık, 5 yaşından önce konuşmanın varlığı, OSB olan çocuklarda daha iyi bir prognoz göstergesidir ve daha yüksek düzeyde işlevsellik kazanan çocukların karakteristik özelliğidir. Dil geliştiren OSB olan okul çağındaki çocuklarda, konuşmanın hem pragmatik olarak uygunsuz hem de gelişimsel olarak gecikmiş olması muhtemeldir. OSB olan çocuklarda dilin karakteristik özellikleri arasında anında ve gecikmiş ekolali; zamirlerin yanlış kullanımı; alışılmadık tonlama; içinde neolojizmlerin bulunduğu tuhaf, özgün veya "mecazi" konuşma; ve stereotipik veya tekrarlayan konuşma bulunmaktadır. Bununla birlikte, yüksek işlev gösteren ve önemli ölçüde dil becerileri geliştiren çocuklar, genellikle daha hafif belirtiler gösterirler. Bu çocuklar, pragmatik zorluklarına rağmen, çok erken

okuma veya hiperleksiye yol açan kelime çözme becerileri gibi dil gelişiminin bazı yönlerinde olağandışı güçlü yanlar sergileyebilirler (Katherine A. Loveland, 2005).

Okula başlama süreciyle birlikte, OSB olan çocuklar karmaşık okul ortamında hem sosyal-duygusal hem de akademik olarak birçok zorlukla karşılaşır. OSB olan çocuklar, sıklıkla eğitimcilerin sosyal, duygusal ve akademik ihtiyaçlarına duyarlı olduğu okul ortamlarından daha çok faydalanırlar. OSB olan çocuklar, beceriler ve yetenek profilleri açısından geniş bir yelpazede olduğu için, sınıfta eğitim ihtiyaçlarını karşılamak genellikle zordur. Düşük işlev gören ve yüksek işlev gören çocuklar, diğer çocuklarla aynı şekilde öğrenme veya gelişme eğiliminde olmadıkları için hizmet verilmesi zor olan gruptur (örneğin, hiperleksi olan çocuklar). Önemli düzeyde gelişimsel gecikmesi olan ve konuşma becerisi kazanmamış olan çocuklarda birincil hedef temel iletişim becerilerinin kazandırılması, yönergelere uyma ve öğrenme ortamında kalabilmenin sağlanmasıdır. Bu çocuklar özel sınıflarda eğitim almaya devam ederler. Akademik becerileri iyi düzeyde olan ancak hiperaktivite, sosyal ortamlara uyum ve öz-düzenleme (self-regulation) sorunları yaşayan çocuklarda ise sınıfta bir yardımcı ile okul ortamında eğitimine devam etmesi sağlanabilir. Okula uyumunu etkileyen sekonder psikiyatrik (dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, anksiyete bozukluğu gibi) durumların araştırılması ve varsa tedavi edilmesi okul sürecine uyumu ve akademik verimi artırmaya yardımcı olur. Bu gelişimsel değişiklikler, bireyselleştirilmiş eğitim planlarına olan gereksinimi ve çocukların eğitim planlarını zaman içinde yakından izleme gereğini vurgulamaktadır.

Kaynakça

Allison, C., Auyeung, B., & Baron-Cohen, S. (2012). Toward brief "Red Flags" for autism screening: The Short Autism Spectrum Quotient and the Short Quantitative Checklist for Autism in toddlers in 1,000 cases and 3,000 controls [corrected]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(2), 202-212 e207. doi:10.1016/j.jaac.2011.11.003

Association, A. P. (2022). Autism spectrum disorder. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision* (pp. 56): Washington, DC.

Baghdadli, A., Picot, M. C., Pascal, C., Pry, R., & Aussilloux, C. (2003). Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 12(3), 122-127. doi:10.1007/s00787-003-0314-6

Baranek, G. T. (1999). Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *J Autism Dev Disord*, 29(3), 213-224. doi:10.1023/a:1023080005650

Baron-Cohen, S. (1991). The development of a theory of mind in autism: deviance and delay? *Psychiatr Clin North Am*, 14(1), 33-51. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2047331>

Beer, J. S., & Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: a multi level analysis. *Brain Res*, 1079(1), 98-105. doi:10.1016/j.brainres.2006.01.002

Bertelli, M. O., Forte, L., & Bianco, A. (2023). Updates in the care of youths with intellectual disability and autism spectrum disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 36(6), 455-460. doi:10.1097/YCO.0000000000000901

Charman, T. (2011). Development from Preschool Through School Age. In D. G. David Amaral, Geraldine Dawson (Ed.), *Autism Spectrum Disorders* Oxford University Press.

Charman, T., Swettenham, J., Baron-Cohen, S., Cox, A., Baird, G., & Drew, A. (1997). Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol*, 33(5), 781-789. doi:10.1037//0012-1649.33.5.781

Dereu, M., Raymaekers, R., Warreyn, P., Schietecatte, I., Meirsschaut, M., & Roeyers, H. (2012). Can child care workers contribute to the early detection of autism spectrum disorders? A comparison between screening instruments with child care workers versus parents as informants. *J Autism Dev Disord*, 42(5), 781-796. doi:10.1007/s10803-011-1307-9

Derksen, D. G., Hunsche, M. C., Giroux, M. E., Connolly, D. A., & Bernstein, D. M. (2018). A systematic review of theory of mind's precursors and functions. *Zeitschrift für Psychologie*.

Emerich, D. M., Creaghead, N. A., Grether, S. M., Murray, D., & Grasha, C. (2003). The comprehension of humorous materials by adolescents with high-functioning autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, 33(3), 253-257. doi:10.1023/a:1024498232284

Filipek, P. A., Accardo, P. J., Ashwal, S., Baranek, G. T., Cook, E. H., Jr., Dawson, G., . . . Volkmar, F. R. (2000). Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 55(4), 468-479. doi:10.1212/wnl.55.4.468

Freitag, C. M. (2015). Early Signs and Early Intervention. In P. C. Marion Leboyer (Ed.), *Autism Spectrum Disorders Phenotypes, Mechanisms and Treatments*: Karger.

Gomez, C. R., & Baird, S. (2005). Identifying early indicators for autism in self-regulation difficulties. *Focus on autism and other developmental disabilities*, 20(2), 106-116.

Johnson, C. P. (2008). Recognition of autism before age 2 years. *Pediatr Rev*, 29(3), 86-96. doi:10.1542/pir.29-3-86

Kara, B., Mukaddes, N. M., Altinkaya, I., Guntepe, D., Gokcay, G., & Ozmen, M. (2014). Using the modified checklist for autism in toddlers in a well-child clinic in Turkey: adapting the screening method based on culture and setting. *Autism*, 18(3), 331-338. doi:10.1177/1362361312467864

Katherine A. Loveland, B. T.-K. (2005). The School-Age Child with an Autistic Spectrum Disorder. In R. P. Fred R. Volkmar, Ami Klin, Donald Cohen (Ed.), *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (Third Edition ed.): John Wiley & Sons.

Klin, A., Volkmar, F. R., & Sparrow, S. S. (1992). Autistic social dysfunction: some limitations of the theory of mind

hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry*, 33(5), 861-876. doi:10.1111/j.1469-7610.1992.tb01961.x

Landa, R. J. (2011). Developmental features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infant and toddlers. In G. D. David G. Amaral, Daniel H. Geschwind (Ed.), *Autism spectrum disorders* Oxford University Press.

Landa, R. J., Gross, A. L., Stuart, E. A., & Faherty, A. (2013). Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child Dev*, 84(2), 429-442. doi:10.1111/j.1467-8624.2012.01870.x

Landa, R. J., Holman, K. C., & Garrett-Mayer, E. (2007). Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 64(7), 853-864. doi:10.1001/archpsyc.64.7.853

Little, L. (2002). Middle-class mothers' perceptions of peer and sibling victimization among children with Asperger's syndrome and nonverbal learning disorders. *Issues Compr Pediatr Nurs*, 25(1), 43-57. doi:10.1080/014608602753504847

Lord, C., & Bishop, S. L. (2015). Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Annu Rev Clin Psychol*, 11, 53-70. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032814-112745

Losche, G. (1990). Sensorimotor and action development in autistic children from infancy to early childhood. *J Child Psychol Psychiatry*, 31(5), 749-761. doi:10.1111/j.1469-7610.1990.tb00815.x

Loveland, K. A., & Kelley, M. L. (1991). Development of adaptive behavior in preschoolers with autism or Down syndrome. *Am J Ment Retard*, 96(1), 13-20. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1831619>

Maestro, S., Muratori, F., Cavallaro, M. C., Pei, F., Stern, D., Golse, B., & Palacio-Espasa, F. (2002). Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(10), 1239-1245. doi:10.1097/00004583-200210000-00014

Matson, J. L., & Sturmey, P. (2011). *International handbook of autism and pervasive developmental disorders*: Springer Science & Business Media.

McConachie, H., Le Couteur, A., & Honey, E. (2005). Can a diagnosis of Asperger syndrome be made in very young children with suspected autism spectrum disorder? *J Autism Dev Disord*, 35(2), 167-176. doi:10.1007/s10803-004-1995-5

McElhanon, B. O., McCracken, C., Karpen, S., & Sharp, W. G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(5), 872-883. doi:10.1542/peds.2013-3995

Ming, X., Brimacombe, M., & Wagner, G. C. (2007). Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev*, 29(9), 565-570. doi:10.1016/j.braindev.2007.03.002

Morozova, O. M., Chang, T. F., & Brown, M. E. (2017). Toe Walking: When Do We Need to Worry? *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 47(7), 156-160. doi:10.1016/j.cppeds.2017.06.004

Osterling, J. A., Dawson, G., & Munson, J. A. (2002). Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Dev Psychopathol*, 14(2), 239-251. doi:10.1017/s0954579402002031

Ozonoff, S., Iosif, A. M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., . . . Young, G. S. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(3), 256-266 e251-252. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410715>

Ozonoff, S., Iosif, A. M., Young, G. S., Hepburn, S., Thompson, M., Colombi, C., . . . Rogers, S. J. (2011). Onset patterns in autism: correspondence between home video and parent report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50(8), 796-806 e791. doi:10.1016/j.jaac.2011.03.012

Paula-Perez, I. (2013). Differential diagnosis between obsessive compulsive disorder and restrictive and repetitive behavioural patterns, activities and interests in autism spectrum disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 6(4), 178-186. doi:10.1016/j.rpsm.2012.07.005

Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., & Desmond, J. (2011). Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68(1), 101-109. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.113

Rapin, I. (1997). Autism. *N Engl J Med*, 337(2), 97-104. doi:10.1056/nejm199707103370206

Richler, J., Luyster, R., Risi, S., Hsu, W. L., Dawson, G., Bernier, R., . . . Lord, C. (2006). Is there a 'regressive phenotype' of Autism Spectrum Disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA Study. *J Autism Dev Disord*, 36(3), 299-316. doi:10.1007/s10803-005-0070-1

Robins, D. L., Fein, D., Barton, M. L., & Green, J. A. (2001). The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 31(2), 131-144. doi:10.1023/a:1010738829569

Salley, B., & Colombo, J. (2016). Conceptualizing Social Attention in Developmental Research. *Soc Dev*, 25(4), 687-703. doi:10.1111/sode.12174

Stone, W. L., Lemanek, K. L., Fishel, P. T., Fernandez, M. C., & Altemeier, W. A. (1990). Play and imitation skills in the diagnosis of autism in young children. *Pediatrics*, 86(2), 267-272. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2371101>

Striano, T., & Reid, V. M. (2006). Social cognition in the first year. *Trends Cogn Sci*, 10(10), 471-476. doi:10.1016/j.tics.2006.08.006

Swettenham, J., Baron-Cohen, S., Charman, T., Cox, A., Baird, G., Drew, A., . . . Wheelwright, S. (1998). The frequency and distribution of spontaneous attention shifts between social and nonsocial stimuli in autistic, typically developing, and nonautistic developmentally delayed infants. *J Child Psychol Psychiatry*, 39(5), 747-753. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690937>

Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., State, M., . . . Adolescent Psychiatry Committee on Quality, I. (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(2), 237-257. doi:10.1016/j.jaac.2013.10.013

Wetherby, A. M., Brosnan-Maddox, S., Peace, V., & Newton, L. (2008). Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism*, 12(5), 487-511. doi:10.1177/1362361308094501

Young, R. L., Brewer, N., & Pattison, C. (2003). Parental identification of early behavioural abnormalities in children with autistic disorder. *Autism*, 7(2), 125-143. doi:10.1177/1362361303007002002

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci*, 23(2-3), 143-152. doi:10.1016/j.ijdevneu.2004.05.001

Zwaigenbaum, L., & Penner, M. (2018). Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *BMJ*, 361, k1674. doi:10.1136/bmj.k1674

BÖLÜM VIII

Erişkin Otizminin Klinik Görünümü

Tayfun ÖZ⁹

Giriş

Otizm kavramının yakından incelenmesi ve tanısal çerçevenin genişlemesiyle birlikte erişkin otizmi, ilgi çekici gelişmeler yaşamıştır. Hem klinisyenler hem de hastalar için tanısal farkındalığın her geçen gün arttığı gözlenmektedir. Erişkinlerde otizm spektrum bozukluğu (OSB) üzerine yapılan araştırmalar, otizme yönelik farkındalığın artması ve yaygınlık istatistiklerindeki yükselişle birlikte giderek daha fazla ilgi görmektedir (Lyall & ark., 2017; Nylander & ark., 2013). 1994'te uygulanmaya başlanan DSM-IV tanı sistemiyle erişkin dönem tanılarında ilk defa artış yaşanmıştır (Nylander & ark., 2013). Son yıllarda yapılan

⁹ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ORCID: 0000-0001-6185-4841, drtayfunoz@gmail.com

uzunlamasına yaygınlık çalışmaları ise erişkin yaşta otizm tanısı konan hasta sayısının giderek arttığını göstermiştir (Mohr Jensen, Steinhausen & Lauritsen, 2014).

OSB klasik tanımıyla ya da genel kanılara göre erken çocukluk döneminde belirtilerle başlayan ve yaşam boyu devam eden bir bozukluktur. Bu haliyle erişkin yaş otizm kavramı birçok soru işaretini barındırmaktadır. Bu hasta grubundaki tanısallı “gecikme”nin sebebi nedir? Çocuklukta kliniğin belirgin olmadığı durumlarda hastaların tanı alma yaşı giderek yükselmektedir. Toplumsal açıdan damgalanmaktan korkan aileler, “silik” belirtiler için hekime başvurmaya gerek görmeyebilirler (Mohr Jensen, Steinhausen & Lauritsen, 2014).

Erişkin yaşa kadar hastalara tanı konulmamasının sebeplerinden biri, klinik belirtilerin kompanse edilmesi olabilir. Yüksek işlevli otizm gibi zaman zaman bilişsel fonksiyonların ortalama veya üstünde olduğu durumlarda hasta, bunu kendisi başarabilir ya da becerikli bir ebeveyn tarafından eksikler kapatılabilir. Bunun yanı sıra, kabul edici bir sosyal evre ile hastalığın belirtileri; “şahsına münhasır” olarak değerlendirilir ve tolere edilir. Bu sebeplerle hastalar ergenlik döneminde akran zorbalığı yaşayabilir ve farklı şikayetlerle psikiyatriye başvurabilir. OSB ile ilgili hastaların ya da yakınlarının yardım arayışı uyum gerektiren dönemlerde artabilir. Ergenlikten itibaren niversite başlangıcı, şehir değiştirme ya da tek yaşama, destek olan birinin kaybı, meslek hayatı ya da evlilik zamanları hastaların psikiyatrik şikayetlerle başvurabilecekleri dönemlerdir. Bu noktada klinisyenlerin ve sağlık sisteminin de eksiklikleri olduğu bilinmektedir. Yapılan alışmalar; sağlık profesyonellerinin erişkin

otizmi hakkında bilgi düzeylerinin yeterli olmadığını, bu nedenle tanıların geciktiğini (Geurts & Jansen, 2012; Jones & ark., 2014), klinisyenlere güvenin azaldığını (Lewis, 2017) ve hastaların yanlış yönlendirilebildiğini göstermiştir (Rutherford & ark., 2016).

Erişkin yaşta otizm değerlendirmesi, birçok zorluğu içermektedir. Tanı, gelişimsel öyküye dayandığından, hasta ve hasta yakınından alınan anamnez önem taşımaktadır. Gelişim basamaklarının hatırlanmaması ya da yanlış hatırlanması; tanısal açıdan önem teşkil edebilecek ayrıntıların önemsiz bulunarak anlatılmaması, tıbbi kayıtlara ulaşımın kısıtlı olması önemli zorluklardır (Lai & Baron-Cohen, 2015; Rutherford & ark., 2016). Burada hekimin araştıran, kısmen ısrarcı ve şüpheli yaklaşımı tanının atlanmaması açısından değerli olacaktır. Örneğin son dönemde yaşadığı depresif şikayetler nedeni ile başvuran bir hasta, arkadaş ilişkilerinden keyif alamadığını belirtir ancak çocukluk döneminden itibaren yakın arkadaşı olmadığını söyleme gereksinimi duymaz. Kesitsel olarak yaşadığı sorunu ön planda tutar ve geçmişteki belirtileri haliyle bununla bağdaştırmaz. Bu durumun benzeri hasta yakınından alınan öyküde de geçerlidir. Bu nedenle hekimin araştırmacı rolü önem arz eder. Çocukluk döneminde kardeşler arası farklılıkları ve geniş ailenin “tuhaf” olarak nitelendirdiği özelliklerin varlığını sormak ya da çocuklukta çekilmiş doğum günü videosunu izlemek gibi anamnezi derinleştirmeye yönelik çabalar oldukça değerlidir (Lai & Baron-Cohen, 2015; Rutherford & ark., 2016).

Lisan sorunu yaşamayan, ortalama ve üstü zekaya sahip hastalar ya da destekleyici bir çevre ile telafi edilen hastalar, erişkinliğin ilk yıllarında uyum sorunları ile başvurabilir. Tanısal

yaklaşımın; ayrıntılı bir anamnez, uzunlamasına ve aileyi de içine alan bir değerlendirme ile yapılmadığı ya da randevu süreleri nedeniyle yapılamadığı durumlarda hastalar ancak kesitsel olarak değerlendirilebilir. Böyle bir durumda hasta depresyon, anksiyete bozukluğu ya da psikoz şeklinde ele alınarak tedavi edilebilir. Bu nedenle erişkin yaşta birçok otizmlili hasta farklı tanımlarla takip edilmektedir. Uyum sorunları ile başvuran hastalar kimi zaman depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) benzeri bir klinik ile karşımıza çıkabilir. Kesitsel ya da ayrıntılı olmayan bir değerlendirme ile vakalar gözden kaçabilir. Bu durum gereksiz medikal tedavilere neden olabilir. Özellikle antipsikotik duyarlılığı yüksek olan otizmlili hastalarda istenmeyen yan etkiler görülebilir. Tedaviye dirençli seyreden vakalarda otizm ayırıcı tanısı akılda tutulmalıdır. OSB ile sık birlikteliği olan ve OSB ile karışabilen şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), öğrenme güçlüğü, OKB, sosyal anksiyete, zekâ geriliği bu açıdan değerlendirmeyi hak edecek tanımlardır (Lewis, 2017).

Erişkinlikte atlanan otizm tanısının adını koyabilmenin önemini genel olarak açıklamak gerekirse;

- Kişinin yaşadığı sorunlara kısmen anlam bulabilmesi
- Sorunlara kendi ve ailesinin yaklaşımının değişmesi
- Medikal tedavinin sadeleşmesi
- Gerekli psikososyal müdahalelerin yapılabilmesi
- Bireysel ve çevresel beklentilerin yeniden şekillenmesi
- Hastanın ihtiyaçlarına cevap verilmesi açısından anlamlıdır.

Erişkinlikte otizmin klinik görünümüne bakmak gerekirse, ICD-11'de OSB'nin belirti alanları iki kategoriden oluşmaktadır (Organization, 2022):

- Sosyal etkileşim/iletişimde zorluklar
- Olağandışı duysal hassasiyet de dâhil olmak üzere sınırlı ilgi alanları/tekrarlayan davranışlar.

Bu haliyle değerlendirildiğinde erişkin bir hastada özel ilgi alanları ve önem verdiği alanlarda ayrıntıcılık, duygudurum regülasyonunda zorlanma, duysal açıdan “tuhaf” tepkiler ya da tepkisizlik, esneklik gerektiren durumlarda adaptasyon zorluğu, sosyal beceri kabiliyetlerinin iyi olmaması; kısa süreli sosyal sohbetleri yapamama şeklinde belirtiler otizmi düşündürülebilir. Duysal hassasiyet erişkin otizmde sık görülür, işitme ve görme uyarılarına karşı aşırı duyarlılık oldukça sıktır ve duysal hassasiyeti olan hastaların %18-69'unda hiperakuzi olduğu görülmüştür (Danesh & ark., 2021).

Erişkin otizminin klinik görünümünü açısından önemli bir kavram da “maskeleme (camouflaging)” dir. Otizm belirtilerinin telafisi olarak bilinen, bilinçli ya da bilinçsiz bir davranış şekli olan maskeleme son dönemde yakından incelenmeye başlanmıştır. Maskeleme, kişilerin sosyal eksikliklerinin mümkün olduğunca görünmez kalmasını sağlamak için kullandıkları belirli davranışların ve bilişsel stratejilerin kullanımı olarak anlaşılmaktadır. Bu şekilde belirtiler daha az dikkat çeker ve kişiler çevre ile başa çıkabilecek şekilde uyum sağlamaya çalışırlar (Cook & ark., 2021). Özellikle partner ilişkileri veya arkadaşlıklar yürütürken, eğitimini tamamlarken, iş hayatında dışlanmayı önlemek için avantajlı

olabilir. Maskeleme, tekrarlayan hareketlerin bastırılmasını, zorla da olsa sürdürülen göz temasını veya öğrenilmiş kalıplaşmış ifadelerin kullanımını içerebilir. Erkeklerde otizmin daha sık görüldüğü bilinse de yapılan çalışmalar kadınlarda maskeleme mekanizmasının daha başarılı ve sık uygulandığını, bu nedenle tanısal değerlendirme de gözden kaçabildiğini bildirmektedir (Cook & ark., 2021). Yine artan yaşla birlikte maskeleme stratejilerinin arttığı ve hastalığın tespitinin zorlaştığı görülmüştür (Bachmann, & ark., 2018; Mohr Jensen, Steinhausen & Lauritsen, 2014).

Erişkin otizmde, sallanma ve bükülme, eklem çıtlatma, bir şeyleri çiğneme veya ısıklık çalma, mırıldanma veya el çırpma gibi tekrarlayan davranışlar görülmektedir. Bu kendi kendini uyarma "stimming" olarak bilinmektedir. Geçmişte bunların anlamsız olduğu düşünülse de son çalışmalarda bu tür davranışların bir çeşit öz düzenleme görevi gördüğü düşünülmüştür (Charlton & ark., 2021; Collis & ark., 2022; Kapp & ark., 2019). Kişiler duygudurum regülasyonunu sağlamak, kendilerini yatıştırmak ve kendi üzerlerindeki duygusal kontrolü sağlamak için kendi kendilerini uyarırlar. Genellikle bilinçli şekilde başlamaz. Dikkatin tekrarlı davranışlara odaklanması, stresi ve rahatsızlığı azaltmaktadır. Yaşanan stres, içsel olarak gelen duygular ve düşünceler ya da dışsal sebeplerden (gürültü, duyuşal uyarılar vb) kaynaklanabilir (Kapp & ark., 2019). Bu davranışlar başkaları tarafından tuhaf ve rahatsız edici olarak algılanabilir (Charlton & ark., 2021). Bu durumda tekrarlayan davranışları bastırmaya çalışmak kaygıyı daha da artırabilir. Bu davranışların işlevini hastalara ve hasta yakınlarına anlatmak hem davranışlara bağlı kaygıyı azaltabilir hem de davranışların kabul edilmesini kolaylaştırabilir (Kapp & ark., 2019).

Bir klinisyen için erişkin yaşta otizmin ayırıcı tanısını yapmak ve otizmde ek tanı koymak oldukça zor olabilir. Otizmde %90 üstünde ek tanı vardır. OSB tanılı bir olguda ek tanı koymadan önce klinik bulgunun, OSB'nin seyrinde ya da dönemsel bir belirti olarak olabileceği düşünülmelidir. Bu nedenle klinisyenin OSB seyri ve doğası hakkında yeterli bilgi sahibi olması, gereksiz konacak ek tanıları azaltacaktır (Atbaşoğlu & Sakarya, 2023). Klinik uygulamada erişkin yaşta otizm yerine en sık konan tanımlar kişilik bozuklukları, şizofreni, anksiyete bozuklukları, OKB ve depresyondur.

Zekâ geriliği otizme sıklıkla eşlik etmekle birlikte bu vakaların kliniği daha belirgin olduğu için genellikle çocuklukta tanı almaktadır. Bu durum konuşma bozuklukları için de benzerdir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ayırıcı tanıda önemli bir yer kaplamaktadır. Özellikle dürtüsellik ve davranış alanındaki belirtiler ile bunları sosyal ilişkilere yansımalarıyla sıklıkla karışabilmektedir. DEHB sosyal ilişkilerde zorlanmaya sebep olabilse de temelde otizme göre sosyal biliş, ilişki kurma ve sürdürme konusunda daha iyidir. Erişkin otizmde depresyon ve DEHB gibi ek tanıların varlığı, bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebileceği için otizmin bilişsel işlevlerine olan etkilerini anlamak her zaman kolay olmayabilir (McDermott & Ebmeier, 2009; Nydén & ark., 2010).

Otizm ve duygudurum bozuklukları birlikteliği erişkin yaşta başvuru sıklığına göre nedenlerindendir. Yaşla birlikte üniversiteye başlama, şehir değiştirme, iş ve evlilik hayatı ya da önemli bir desteğin yitimi ile hastalar depresif şikayetlerle başvurabilir. Haliyle birçok hasta için depresyon ilk başvuru sebebi

olabilir. Otizmli bir hastanın karmaşık ve endişe veren durumlar karşısında vereceği tepkiler değişkendir. Bir çeşit duygusal dağılma hali olan “melt-down”lar ve duygudurum regülasyonunda zorlanma, taşkınlık gibi tepkiler hastaların bipolar bozukluk ile karıştırılmasına neden olabilir. Burada öznel yaşantıyı ve davranış paternini anlayabilmek önemlidir. Benzer olaylar karşısındaki kırılganlık, anksiyeteye ilişkili bozuklukları sık görmemize neden olmaktadır. Erişkin yaş otizmi olan bireyler içe kapanık, “kendi halinde” olan ve bununla ilişkilendirilmiş kişilik özellikleri ya da özel ilgi alanları ile katı düşünce yapısı nedeniyle sıklıkla kişilik bozukluğu tanıları ile takip edilebilmektedir (Atbaşoğlu & Sakarya, 2023).

Otizm tanısı atlanmış erişkin hastaların klinik değerlendirmesinde, geçmiş öykü ve tıbbi kayıtların yanıtıcılığının da eklenmesiyle belki de en zorlanılan ayırıcı tanılar OKB ve şizofrenidir. Değişmeyen ve katı düşünce yapısı, esneyememe, tekrarlayan davranışlar ile OKB sıklıkla karışabilmektedir. Daha önce bahsedilen üzere otizmde davranışlar kaygıyı azaltma, dikkati toparlayabilme gibi bir amaca hizmet edebilir ve bu yapısıyla egosintoniktir. OKB’de ise tekrarlayan davranışlar, obsesyonlara bağlı kaygıyı azaltmak için kullanılabilir ve egodistoniktir. Otizmde görülebilen psikotik dönemler, sosyal ilişkilerde zorlanma ve “kendi halinde” denebilecek bir “tuhaf”lık kesitsel olarak şizofreni ile karışabilir. Psikotik belirtilerin varlığı ve negatif belirtiler ile karışabilecek belirtiler ile tanı pekişir, otizm ise “çocuklukta konulan bir tanı” algısıyla akla gelmeyebilir. Tıbbi geçmişinde şizofreni tanısı olan bir bireyin tekrar tanısal değerlendirmeden geçmesi kolay olmaz ve bu nedenle uzun süre fazladan tedavi kullanabilir. Özellikle tedaviye dirençli, antipsikotik duyarlılığı olan

ve katatoni ile giden vakalarda tanıyı otizm açısından tekrar gözden geçirmek uygun olabilir (Atbaşoğlu & Sakarya, 2023).

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, erişkin yaşta otizmin klinik görünümü sıklıkla diğer tanılarla karışabilir ve birçok vakada ilk başvuru, eşlik eden tanılarla ilişkilendirilerek yapılmaktadır. Ancak, tanısal değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle otizm tanısı gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle, klinisyenlerin pratik uygulamalarında otizm spektrum bozukluğu hakkında yeterli farkındalığa sahip olması, hastaların gereksinimlerinin doğru şekilde karşılanması açısından kritik öneme sahiptir.

Kaynakça

Atbaşoğlu, C., & Sakarya, D. (2023). *Yetişkinlerde Otizm Spektrumu* (2. baskı). Simurgart Yayınları.

Bachmann, C. J., Gerste, B., & Hoffmann, F. (2018). Diagnoses of autism spectrum disorders in Germany: Time trends in administrative prevalence and diagnostic stability. *Autism, 22*(3), 283–290. <https://doi.org/10.1177/1362361316673977>

Charlton, R. A., Entecott, T., Belova, E., & Nwaordu, G. (2021). “It feels like holding back something you need to say”: Autistic and non-autistic adults’ accounts of sensory experiences and stimming. *Research in Autism Spectrum Disorders, 89*, 101864. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101864>

Collis, E., Gavin, J., Russell, A., & Brosnan, M. (2022). Autistic adults’ experience of restricted repetitive behaviours. *Research in Autism Spectrum Disorders, 90*, 101895. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2022.101895>

Cook, J., Hull, L., Crane, L., & Mandy, W. (2021). Camouflaging in autism: A systematic review. *Clinical Psychology Review, 89*, 102080. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102080>

Danesh, A. A., Howery, S., Aazh, H., Kaf, W., & Eshraghi, A. A. (2021). Hyperacusis in autism spectrum disorders. *Audiology Research, 11*(4), 547–556. <https://doi.org/10.3390/audiolres11040050>

Geurts, H. M., & Jansen, M. D. (2012). A retrospective chart study: The pathway to a diagnosis for adults referred for ASD

assessment. *Autism, 16*(3), 299–305.
<https://doi.org/10.1177/1362361311421775>

Jones, L., Goddard, L., Hill, E. L., Henry, L. A., & Crane, L. (2014). Experiences of receiving a diagnosis of autism spectrum disorder: A survey of adults in the United Kingdom. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 44*, 3033–3044.
<https://doi.org/10.1007/s10803-014-2161-3>

Kapp, S. K., Steward, R., Crane, L., Elliott, D., Elphick, C., Pellicano, E., & Russell, G. (2019). ‘People should be allowed to do what they like’: Autistic adults’ views and experiences of stimming. *Autism, 23*(7), 1782–1792.
<https://doi.org/10.1177/1362361319829628>

Lai, M.-C., & Baron-Cohen, S. (2015). Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *The Lancet Psychiatry, 2*(11), 1013–1027. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00277-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00277-1)

Lewis, L. F. (2017). A mixed methods study of barriers to formal diagnosis of autism spectrum disorder in adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 47*, 2410–2424.
<https://doi.org/10.1007/s10803-017-3168-3>

Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M. D., Ladd-Acosta, C., Lee, B. K., Park, B. Y., Snyder, N. W., Schendel, D., & Volk, H. (2017). The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health, 38*, 81–102.
<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>

McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. **Journal of Affective Disorders*, 119*(1–3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.022>

Mohr Jensen, C., Steinhausen, H.-C., & Lauritsen, M. B. (2014). Time trends over 16 years in incidence rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. **Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44*(8), 1808–1818. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2053-6>

Nydén, A., Niklasson, L., Stahlberg, O., Anckarsater, H., Wentz, E., Rastam, M., & Gillberg, C. (2010). Adults with autism spectrum disorders and ADHD neuropsychological aspects. **Research in Developmental Disabilities*, 31*(6), 1659–1668. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.04.010>

Nylander, L., Holmqvist, M., Gustafson, L., & Gillberg, C. (2013). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) in adult psychiatry: A 20-year register study. **Nordic Journal of Psychiatry*, 67*(5), 344–350. <https://doi.org/10.3109/08039488.2012.752036>

Organization, W. H. (2022). ICD-11 for mortality and morbidity statistics (Version: 02/2022). Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/lm/en>

Rutherford, M., McKenzie, K., Forsyth, K., McCartney, D., O'Hare, A., McClure, I., & Irvine, L. (2016). Why are they waiting? Exploring professional perspectives and developing solutions to delayed diagnosis of autism spectrum disorder in adults and

children. *Research in Autism Spectrum Disorders, 31*, 53–65.
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.07.003>

BÖLÜM IX

Otizm Spektrum Bozukluğunun Değerlendirilmesi

Meryem KAŞAK¹⁰

Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişimde zorluklar, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayan davranışların varlığı ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (American Psychiatric Association, 2022). Değerlendirmede kanıta dayalı bir yaklaşım, doğru tanı ve uygun tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir. Bu bölümde, taramadan tanıya kadar OSB'nin klinik değerlendirmesinde kullanılan kanıta dayalı tarama ve standart tanılama araçları ve gelişim dönemine göre değerlendirme esasları ele alınacaktır.

¹⁰Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0003-0176-868X, meryemkasak90@gmail.com

Psikometrik Konular ve Güncel Değerlendirme Araçları

Tarama Araçları

Otizm taraması, otizm risk olasılığını belirlemek için kısa bir değerlendirme yapma sürecidir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), tüm çocukların 18 ve 24. aylarda otizm açısından taranmasını önermektedir (Pediatrics, 2006). Bu tarama, belirli standartlaştırılmış, kanıta dayalı araçların uygulanması yoluyla gerçekleştirilir. Tarama sonrası çocuğun otizm riski altında olduğu tespit edilirse, daha derinlemesine bir tanısal ve gelişimsel değerlendirme için yönlendirmeler yapılır. Yani OSB taramasında temel amaç tanı koymak değil, risk göstergeleri olan çocukların tespit edilmesini sağlamaktır.

Otizm riski altındaki küçük çocukların mümkün olduğunca erken dönemde en iyi şekilde tespit edilmesini sağlayacak önleyici ve doğru ölçümler geliştirmek için yıllar boyunca çaba gösterilmiştir. Bu araçlar genellikle “Seviye-1” veya “Seviye-2” tarama araçları olarak kategorize edilmektedir (Petrocchi & ark., 2020). Seviye-1 tarama araçları, genel popülasyonda otizm riski taşıyan çocukları taramak için kullanılan kısa araçlardır ve genellikle ebeveynler tarafından doldurulur ve/veya sağlıklı çocuk muayeneleri sırasında çocuk doktorları tarafından uygulanır. Seviye-2 tarama araçları ise otizm olasılığının yüksek olduğu (örn. daha önce gelişimsel sorunları olan çocuklar, otizm tanısı olan çocukların küçük kardeşleri) tespit edilen çocukları taramak için kullanılır (Coulter & ark., 2021; Petrocchi & ark., 2020). Şu anda 12 ay, 18-24 ay ve 30-36 aya kadar olan çocuklar için çeşitli tarama programları bulunmaktadır. Bilimsel kanıtlara göre, aşağıda belirtilen tarama araçları, kısıtlılıklarına ve OSB erken tanısının

zorlu doğasına rağmen daha iyi güvenilirlik ve geçerliğe sahiptir ve Tbalo 1’de bu değerlendirme araçlarının özellikleri özetlenmiştir (Towle & Patrick, 2016; Yu & ark., 2024).

Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT)

Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği ve Takibi (M-CHAT-R/F)

M-CHAT (Robins & ark., 2001) ve revizyonu olan M-CHAT-R/ F (Robins et al., 2014) dünya çapında en yaygın kullanılan Seviye-1 otizm tarama araçlarıdır. M-CHAT ve M-CHAT-R/F 40’tan fazla dile çevrilmiştir (www.mchatscreen.com) ve bu tarama araçlarının birçok ülke ve bölgede kültürden bağımsız geçerli ve güvenilir ölçümler olduğu gösterilmiştir (Dai & ark., 2021).

M-CHAT, 18-30/ 36 ay arasındaki çocuklarda otizm riskini taramak amacıyla kullanılan 23 maddelik bir ölçektir. Orijinal formunda 6 belirti “kırmızı bayrak” işareti olarak kabul edilirken, Türkiye’de yapılan çalışmada 5 farklı belirti “kırmızı bayrak” olarak tespit edilmiştir (Kara & ark., 2014).

M-CHAT-R/F ise 16 ila 30 aylık çocuklar için tasarlanmış iki aşamalı bir tarama ölçeğidir. İlk aşamada, ebeveynler erken sosyal iletişim becerilerini ve diğer otizm belirtilerini değerlendiren 20 evet/ hayır sorusunu tamamlar. Toplam puan ≤ 2 ise takip gerekmez (düşük risk). 3 ila 7 arasındaki bir puan orta derecede riske işaret eder ve ek bilgi almak ve çocuktaki riski davranışları netleştirmek için ebeveynlere yapılandırılmış bir takip görüşmesi uygulanır. Takip görüşmesinin toplam puanı 2 veya daha yüksekse, çocuk tanısall değerlendirme ve erken müdahale için sevk

edilmelidir. 8 veya daha yüksek bir puan yüksek riske işaret eder ve takip görüşmesi, erken müdahale hizmetleri ve tanısal değerlendirme için derhal sevk lehine düşünülmelidir. Takip görüşmesi, hatalı pozitif tarama sonuçlarını azaltmak için hem metodolojik hem de etik açıdan önemli bir adımı temsil eder. M-CHAT-R/F'nin tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürer. Türkiye’de 16-36 ay arası çocuklarda uygulanabilir olduğu Öner ve ark. (Oner & Munir, 2020) tarafından gösterilmiştir.

Sosyal İletişim Ölçeği (Social Communication Questionnaire, SCQ)

SCQ, primer bakım veren kişiler tarafından doldurulan 40 maddelik evet/ hayır şeklinde bir derecelendirme ölçeğidir (Rutter & ark., 2003). Ölçeğin içeriği Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) ile aynıdır ve maddeler aynı şekilde ifade edilmiştir, ancak uzun bir görüşme yerine ebeveyn tarama anketi olarak uygulanmaktadır. Zihinsel gelişim yaşı 2 yaşın üzerinde olan ve kronolojik yaşı 4 yaş üstü çocuklarda karşılıklı sosyal etkileşim, dil-iletişim ve kalıplaşmış davranış kalıplarını değerlendirmek için kullanılan Seviye-2 otizm belirtilerini tarama aracıdır. Toplam puan 0-39 arasında olup maddelerde yer alan gelişimsel olarak uygun olmayan davranışların varlığı ya da yokluğuna göre 0 veya 1 puan verilir. İlk madde dışında tüm maddeler puanlanır. Ölçeğin kesme puanı ≥ 15 olarak önerilmiştir. SCQ'nun iki formu vardır: Yaşam Boyu (yani gelişimsel hikayesini değerlendirir) ve Şimdiki (yani son üç aydaki davranışları değerlendirir). Yaşam Boyu formunun OSB'yi teşhis etmek veya taramak için daha yararlı olduğu düşünülürken, Şimdiki Davranış formunun tedavi planlarının geliştirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. SCQ'nun

tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürer. Tarama aracının Türkçe geçerlik ve güvenirliği 18-60 ay arası çocuklarda Öner ve ark. (Öner & ark, 2012), 4 yaş üstü çocuk ve ergenlerde Avcil ve ark. (Avcil & ark., 2015) tarafından yapılmıştır.

Bebek Kontrol Listesi-BKL (Infant/ Toddler Checklist, ITC)

ITC (Wetherby & ark., 2008), 6 ila 24 aylık küçük çocuklarda iletişim gecikmelerini taramak için tasarlanmış bir tarama ölçeğidir. Primer bakım verenler tarafından doldurulan bu ölçek, sosyal ve iletişim gelişimini değerlendiren 7 farklı alana ait (göz teması, iletişimin, jestlerin, seslerin, kelimelerin ve nesnelerin kullanımı ve kelime anlama) soruların yer aldığı 24 maddeden oluşmaktadır. Ölçüm üç bileşik puan (sosyal, konuşma, sembolik) ve bir toplam puan verir. Sosyal, sembolik veya toplam bileşimlerde 10 persentil ve altında yer alan bir puan, gelişimsel gecikme ve OSB dâhil olmak üzere iletişim gecikmeleri için pozitif bir taramaya işaret eder. Bu ölçek, OSB'de Seviye-1 tarama aracıdır (Pierce & ark., 2019) ve ebeveynler tarafından yaklaşık 5 dakikada doldurulabilir. ITC'nin otizm taramasına yönelik psikometrik özellikleri yaşamın ilk yılında düşüktür (duyarlılık = 0.20–0.64, özgüllük = 0.42–0.60) ancak 21 ila 24 ay arasında önemli ölçümde düzelme görülmektedir (duyarlılık = 0.78–0.95, özgüllük = 0.83. (Parikh & ark., 2021; Wetherby & ark., 2008). İletişim ve Sembolik Davranış Ölçeği- Gelişimsel Profilinin (The Communication and Symbolic Behavior Scale- Developmental Profile- CSBS Checklist) parçası olan ITC, başlangıçta bir dil tarama aracı olarak geliştirildiğinden, neredeyse tamamen sosyal ve iletişimsel davranışlara odaklanmaktadır. Bu tarama aracının tekrarlayan davranışları, olağandışı duyuşal tepkileri veya mizaç sorunlarını

değerlendiren maddeler eksiktir. Bu aracın önemli bir sınırlaması OSB'yi diğer nörogelişimsel bozukluklardan ayırt edememesidir, ancak yüksek düzeyde özgüllük, yüksek negatif prediktif değer, düşük yanlış pozitif oran gösterir ve gelişimsel gecikme ve OSB olan çocukları tanımlayabilir (Borkhoff & ark., 2022). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Korkmaz tarafından yapılmıştır (Korkmaz, 2009).

First-Year Inventory (FYI)

FYI, 12 aylık çocukların taranması için farklı yanıt türlerine sahip 63 maddeden oluşan ebeveyn derecelendirmeli bir ankettir (Baranek & ark., 2003). Maddeler, OSB'nin erken belirtileri üzerine bilimsel literatüre dayanmaktadır. Yazarlar, "sosyal iletişim" ve "duyusal-düzenleyici işlevler" gibi geniş kategorileri kapsayan maddeleri dikkate almış ve otizmle olan güçlü bağlantıları nedeniyle “genel gelişimsel gecikmeyi” gösteren bazı maddeleri kasıtlı olarak dâhil etmişlerdir. Yazarlar aşağıdaki iki alanda sekiz yapı tanımlamışlardır: (1) sosyal-iletişim alanı: sosyal yönelim ve alıcı iletişim, sosyal-duygusal katılım, taklit ve ifade edici iletişim ve (2) duyusal-düzenleyici alan: duyusal işleme, düzenleyici kalıplar, tepkisellik ve tekrarlayan davranışlar. FYI, gelişim riskinin varlığını temsil eden 17'lik bir kesim ile toplam bir puan sağlar. FYI şu anda sadece araştırma amacıyla kullanılabilir; ancak, yazarların klinik faydasını test etme süreci devam etmektedir. Seviye-1 otizm tarama aracıdır. Bu tarama aracının Türkçe uyarlaması ve geçerlik-güvenirliği yoktur.

Screening Tool for Autism in Toddlers & Young Children (STAT)

OSB tanısını erken koymaya yönelik etkileşimli, yarı yapılandırılmış olan bu araç, 12 ila 36 ay arasındaki çocuklarda kullanılmaktadır (Stone & ark., 2004). STAT, eğitimli bir profesyonel (örn. psikologlar, çocuk doktorları, konuşma terapistleri, sosyal hizmet uzmanları ve anaokulu öğretmenleri) tarafından uygulanan Seviye-2 tarama ölçeğidir. Çocuklarda erken sosyal iletişim davranışlarını gözlemlemeye yönelik, 15-20 dakikada uygulanabilecek 12 oyun temelli etkinlikten oluşur. Oyun, talep etme, dikkati yönlendirme ve motor taklit alanlarına bölünmüş 12 madde aracılığıyla sosyal iletişim, ortak dikkat, mış gibi oyun, jestsel taklit ve nesnelerin işlevsel kullanımına odaklanır. Toplam puan, dört alan puanının (oyun, talep etme, dikkati yönlendirme ve motor taklit) toplanmasıyla elde edilir; daha yüksek puanlar daha büyük riski temsil eder. STAT'ın avantajı, otizme yönelik riskinin erken bir aşamada değerlendirilmesidir. STAT, otizm ile spektrum dışı arasında iyi bir ayırt edici geçerlilik göstermiştir. Bununla birlikte, orijinal çalışmanın örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür ve tarama aracının psikometrik özelliklerini inceleyen güncel araştırmalar sınırlıdır. Bu tarama aracının Türkçe uyarlaması ve geçerlik-güvenirliği yoktur.

Parent Observation of Early Milestones Scale (POEMS)

POEMS, primer bakım verenler tarafından doldurulan, 61 maddelik bir tarama aracıdır. Ölçek en iyi performansını 18 aylık çocuklarda göstermektedir (Towle & Patrick, 2016). Öğeler çok çeşitli davranışları ele almaktadır: Erken sosyal ve iletişim becerileri veya eksiklikleri, kısıtlı ilgi alanları, ritüelistik, tekrarlayan, işlevsel

olmayan davranışlar, geçişlere ve beklemeye karşı hoşgörüsüzlük, yeni yiyeceklerle ilgili zorluklar, yüksek sesler, uyku ve tuvalete çıkma, dikkat ve görsel izleme ile ilgili sorunlar ve motor sorunlar, çeviklik ve hareket. Her bir madde 1 ile 4 arasında derecelendirilmiştir; burada 1 tipik, problemsiz davranışı, 4 ise aşırı zorluğu temsil etmektedir. Her bir madde için sonuçlar toplanarak toplam puan elde edilir. Seviye-2 OSB tarama aracıdır. Bu tarama aracının Türkçe uyarlaması ve geçerlik-güvenirliği yoktur.

Autism Detection in Early Childhood (ADEC)

ADEC, 12-36 ay arası çocuklara yönelik 16 maddeden oluşan, klinisyen tarafından yönetilen bir oyun etkileşimli tarama aracıdır (Nah & ark., 2014). ADEC'in uygulanması sırasında gözlemlenen belirli davranışlar; isme tepki, taklit, ritüelistik oyun, ortak dikkat ve sosyal referans, göz teması, işlevsel oyun, rol yapma oyunu, gülümsemenin karşılıklılığı, ortak seslere tepki, bakışları izleme, sözlü komutları takip etme, gecikmiş dil, sosyal ilerlemelerin beklentisi, bakım verene sokulma davranışı, jestlerin kullanımı ve görev değiştirmedir. Her madde için yanıt puanları 0 (uygun) ile 2 (uygun değil) arasındadır ve olası maksimum puan 32'dir. Seviye-2 OSB tarama aracıdır. Bu tarama aracının Türkçe uyarlaması ve geçerlik-güvenirliği yoktur.

Otizm Spektrum Tarama Ölçeği (OSTÖ) (Autism Spectrum Screening Questionnaire, ASSQ-TR)

OSTÖ çocukların veya ergenlerin (6 ila 17 yaş) ebeveynleri veya öğretmenleri tarafından doldurulan 27 soruluk bir değerlendirmedir (Ehlers & ark., 1999). Özellikle yüksek veya normal IQ'ya sahip veya sadece hafif zihinsel geriliği olanlarda OSB için bir başlangıç taraması olarak tasarlanmıştır. Kız ve erkek

çocuklarda kullanılabilir ve otizm spektrumunun daha hafif ucundaki kişileri tanımlamak için eski Asperger sendromu kavramsallaştırmasını kullanır. Orta veya ağır derecede zihinsel engeli olan kişiler için uygun değildir. Amacı, yüksek işlevli OSB olan çocuk ve ergenlerin karakteristik semptomlarını belirlemektir. ASSQ, pragmatik eksiklikler ve dil kullanım zorlukları da dâhil olmak üzere, kişinin sosyal iletişimde belirli zayıflık alanlarını gösterebilmektedir. Seviye-2 OSB tarama aracıdır. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Köse ve arkadaşları (2017) tarafından yapılmıştır.

Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behaviour Checklist, ABC)

ABC, 3 yaş ve üzeri çocuklar için otizmin davranış ve semptomlarını değerlendiren 57 maddelik bir otizm tarama ve davranış derecelendirme ölçeğidir (Krug & ark., 1980). Uygulanacak eğitimin planlamasında ve etkisinin değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır. ABC, Eğitimsel Planlama için Otizm Tarama Aracı'nın (ASIEP-2) bir bileşenidir ve psikometrik olarak değerlendirilen tek ölçektir. Bu ölçekte yer alan maddeler beş kategoriye ayrılmıştır: (1) duyusal, (2) ilişki kurma, (3) beden ve nesne kullanımı, (4) dil ve (5) sosyal ve kendi kendine yardım. Her maddenin 1 ila 4 arasında değişen ağırlıklı bir puanı vardır. Ölçekten 0 ila 159 arasında puan alınabilir ve kesme puanı 68 olarak belirlenmiştir. ABC, bir ebeveyn veya çocuğu en az 3-6 haftadır tanıyan bir öğretmen tarafından bağımsız olarak doldurulmak üzere tasarlanmıştır. Tamamlanması 10 ila 20 dakika arasında sürmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Yılmaz İrmak ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır.

Üç Maddelik Direk Gözlemsel Tarama (Three-Item Direct Observation Screen, TIDOS)

TIDOS, üç maddeden oluşan 18-60 ay arasındaki çocuklara uygulanabilen gözlemsel bir tarama aracıdır. Ortak dikkate katılma (gözlemcinin sözel ipuçlarını ve işaretini takip etme), göz teması ve isme tepki (gözlemci tarafından dört kez ismiyle çağrılma) davranışları değerlendirilir. Ortama birkaç oyuncak konularak sağlık personeli tarafından 15 dakika boyunca çocuğun bu üç davranışı gözlemlenerek puanlanır. Ortak dikkate katılma ve isme yanıt, yanıt normalse (0), yanıt optimal değilse (1) ve yanıt yoksa (2) olarak puanlanmıştır. Göz teması normal (0) ve anormal (1) olarak puanlanmıştır. Herhangi birinden 1 puan almış olmak otizm şüphesi olarak değerlendirilir. TIDOS, Öner, Öner ve Münir tarafından geliştirilmiştir. Tarama aracının duyarlılığı %80, özgüllüğü %99.8, pozitif öngörü değeri %80, negatif öngörü değeri %99,8 bulunmuştur.

Standart Tanılama Araçları ve Sistemleri

Tarama sonuçları otizm riskini gösterdiğinde, çocuklar genellikle daha kapsamlı, ileri tanı değerlendirmeleri için yönlendirilir. Otizm tanılama değerlendirme uygulamaları son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Yalnızca klinik yargıya güvenmekten uzaklaşan bu alan, klinik yargıyı ilerletmek ve otizmi tanımlamak için kanıta dayalı, standartlaştırılmış değerlendirme araçları geliştirmeye odaklanmıştır (Zwaigenbaum & ark., 2021). Otizm değerlendirmeleri için yönlendirilen bireyler genellikle

Tablo 1. Otizm Taramasında Önerilen Tarama Araçları

Tarama Aracının Adı	Seviye (S)	Madde Sayısı	Ölçeği Dolduran Kişi	Uygulandığı Yaş (Ay)	Değerlendirdiği Alanlar
FYI	S1	63 Madde	Primer Bakım Veren	12	Sosyal iletişim ve duyuşal-düzenleyici işlevler
ITC	S1	24 Madde	Primer Bakım Veren	6-24	Sosyal ve iletişimsel davranışlar
M-CHAT	S1	23 Madde	Primer Bakım Veren	18-30/36	Çok çeşitli davranışlar
M-CHAT-R/F	S1	20 Madde (2 aşamalı)	Primer Bakım Veren	16-30	Çok çeşitli davranışlar
SCQ	S2	40 Madde	Primer Bakım Veren	≥4 yaş	Sosyal etkileşim, dil-iletişim ve kalıplaşmış davranış kalıpları
STAT	S2	12 Madde	Yarı yapılandırılmış, oyun tabanlı interaktif	12-36	Oyun, talep etme, dikkati yönlendirme ve motor taklit
POEMS	S2	61 Madde	Primer Bakım Veren	≥18	Çok çeşitli davranışlar
ADEC	S2	16 Madde	Klinisyen, oyun tabanlı interaktif	12-36	Çok çeşitli davranışlar
ASSQ	S 2	27 Madde	Primer Bakım Veren veya Öğretmen	6-17 yaş	Sosyal etkileşim, dil-iletişim ve kalıplaşmış davranış kalıpları
ABC		57 Madde	Primer Bakım Veren veya Öğretmen	≥3 yaş	Çok çeşitli davranışlar
TIDOS		3 Gözlem Maddesi	Sağlık Profesyoneli	18-60 ay	Göz teması, ortak dikkat ve isme yanıt verme

FYI: First-Year Inventory, ITC: Infant/Toddler Checklist; M-CHAT: Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği, M-CHAT-R/F: Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği ve Takibi, SCQ: Sosyal İletişim Ölçeği, STAT: Küçük Çocuklarda Otizmi Tarama Testi (Screening Tool for Autism in Toddlers & Young Children), POEMS: Parent Observation of Early Milestones Scale, ADEC: Autism Detection in Early Childhood), ASSQ: Autism Spectrum Screening Questionnaire (Otizm Spektrum Tarama Ölçeği), ABC: Autism Behaviour Checklist (Otizm Kontrol Davranış Listesi)

gelişimsel veya bilişsel gecikmeler, dil gecikmeleri, birlikte ortaya çıkan tıbbi ve ruhsal sağlık sorunları ve davranışsal sorunlar dâhil olmak üzere çekirdek otizm semptomlarının ötesinde başka alanlarda da zorluklar yaşarlar. Sonuç olarak, tanısız sınıflandırmaya ek olarak semptom belirtilerini etkileyebilecek ve bireysel ihtiyaçları ortaya çıkarabilecek çeşitli gelişimsel ve psikiyatrik alanların dikkate alınması önemlidir (Zwaigenbaum & Penner, 2018a). Bu nedenle, genellikle değerlendirmeye disiplinler arası bir profesyonel ekibin (örn., psikolog, dil ve konuşma terapisti ve gelişimsel-davranışsal çocuk doktoru) dâhil edilmesi tavsiye edilir.

Kapsamlı bir değerlendirme, çeşitli kaynaklardan alınan bilgileri (örn., bakıcı, öğretmen, öz bildirim) ve eğitimli bir profesyonel tarafından doğrudan gözlemi içermelidir. Değerlendirmeler genellikle yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış bir bakım veren görüşmesi ile başlar. Bu görüşme aracılığıyla sağlık profesyonelleri gelişimsel kilometre taşları, tıbbi ve davranışsal geçmiş, bakım verenin mevcut endişeleri, sosyal iletişim zorlukları, kısıtlı ve tekrarlayan davranışlar ve ilgi alanları, ruh sağlığı sorunları ile davranışsal sorunlar dâhil olmak üzere genel ve otizme özgü bilgileri toplar. Otizmle ilgili semptomları hedef alan değerlendirme ve gözlemlere ek olarak, diğer gelişim alanlarının da (örn., bilişsel ve adaptif beceriler) ayırıcı tanıları koymak veya olası birlikte ortaya çıkan durumları değerlendirmek için incelenmesi gerekir. Kapsamlı bir otizm değerlendirmesinin birincil hedefleri tipik olarak doğru bir tanı koymayı (Risi & ark., 2006a), birlikte ortaya çıkan koşulları belirlemeyi, bireysel güçlü yönlerin ve zorlukların profilini çıkarmayı, kişisel veya ailevi ilgi alanlarını ve hedefleri netleştirmeyi, hizmet ve tedavi önerilerinde bulunmayı ve

daha ileri değerlendirme gerektiren alanları belirlemeyi içerir (örn., görme, işitme, genetik testler) (Powell & ark., 2018). Aşağıdaki bölümde yaygın olarak kullanılan, bilimsel olarak desteklenen tanılama ve bilişsel/gelişimsel değerlendirme araçları ve adaptif ölçümler incelenecektir.

Tanılama araçları gözlemsel yöntemler ve yapılandırılmış görüşmeler olarak ikiye ayrılmaktadır.

Gözlemsel Yöntemler

Otizm Tanısal Gözlem Çizelgesi- İkinci Baskı (Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition, ADOS-2)

ADOS, ADI-R gibi ebeveyn görüşmelerine ek olarak gözlemsel ölçümlere dayalı kapsamlı tanısal değerlendirme sürecinin önemli bir parçasıdır. ADOS-2 (Lord & ark., 2012), iletişim, sosyal etkileşim, oyun, hayal gücü ve tekrarlayan ve/ veya kısıtlı davranışlar gibi becerileri değerlendirmek için tasarlanmış yarı yapılandırılmış ve standartlaştırılmış “altın standart” bir araçtır. ADOS'un uygulanması, psikolojik, tıbbi veya ilgili farklı disiplinlerden profesyoneller tarafından yapılabilir.

Gözlem araştırma yönteminin en son versiyon olan ADOS-2'de, ADOS-G'ye (Lord & ark., 2000) dayalı algoritmalar revize edilmiş, Modül 1 ile 3 için yeni bir karşılaştırma puanı getirilmiş ve bir Toddler Modülü eklenmiştir. ADOS-2, seçimi bireyin ifade edici diline ve gelişim düzeyine bağlı olan beş modülden oluşur. Bu modüller, 12 ile 30 ay arasında olan ve ifade edici dil kullanma becerisi olmayan çocuklar için olan Toddler modülünden başlayıp mükemmel sözel akıcılık becerilerine sahip ergenler ve yetişkinlere

yönelik Modül 4'e kadar uzanmaktadır. Modüllerin içerikleri şu şekildedir:

Toddler Modülü ve Modül 1: *Konuşma öncesi dönemde olan veya kalıplaşmış konuşmayı* (yani ekolalik olmayan, üç kelimelik ifadelerin ve kendiliğinden, anlamlı kelime kombinasyonlarının esnek kullanımı) tutarlı bir şekilde kullanmayan çocuklar için en uygun olan modüllerdir. Toddler Modülü 12-30 aylık çocuklar için uygunken, Modül 1 ise 31 aylık ve daha büyük çocuklar için uygundur. Toddler Modülü 11 aktiviteden oluşurken, Modül 1 oyuncakların oyun amaçlı kullanımına odaklanan 10 aktiviteden oluşmaktadır.

Modül 2: Yaşı ne olursa olsun, *konuşma dili seviyesinde olan* ancak henüz sözel olarak akıcı olmayan çocuklar içindir. Bu modülde de oyuncakların oyun amaçlı kullanımına odaklanılır ve modül 14 ayrı etkinlik içerir.

Modül 3: *Sözel olarak akıcı olan* çocuklara ve genç ergenlere yöneliktir ve 14 farklı etkinlik aracılığıyla sosyal, iletişimsel ve dil davranışlarına odaklanır.

Modül 4: Son olarak bu modül, yapılandırılmamış konuşma, yapılandırılmış durumlar ve görüşme soruları yoluyla sosyal, iletişim ve dil davranışlarını inceleyen 10 zorunlu ve beş isteğe bağlı etkinlikten oluşur. Bu modül, *sözel olarak akıcı olan* daha büyük ergenleri ve yetişkinleri değerlendirmek için tasarlanmıştır.

ADOS-2'nin uygulama süresi, seçilen modüle veya incelenen çocuğun yanıtlarına bağlı olarak 40 ila 60 dakika sürer.

Uygulama sırasında, uygulayıcı her modülde belirlenen görevleri yerine getirir ve OSB tanı kriterleriyle ilgili sosyal ve iletişim becerilerine yönelik davranışsal ve dilsel yanıtları kodlar. Kodlamada 0 kodu anormal davranışın olmadığını gösterirken, 1'den 3'e doğru olan kodlamalar anormal davranışın şiddetine göre derecelendirilir. ADOS-2 uygulaması sırasında uygulayıcı not alır ve değerlendirmeler uygulamanın hemen ardından yapılır. Tanı algoritmaları iki alan puanı verir: sosyal duyulanım ve kısıtlı ve tekrarlayan davranışlar ile toplam puan. Modül 1'den 4'e kadar üç tanısal sınıflandırma vardır: spektrum dışı, OSB ve Otizm. ADOS-2'nin Toddler modülü için üç endişe aralığı verilir: az-hiç endişe, hafif-orta endişe ve orta-şiddetli endişe.

ADOS-2, DSM-5 ve ICD-10'un OSB tanı modelleriyle pek çok benzerliğe sahip olmasına rağmen, ADOS-2 kayıt formunda, bu iki tanı modellerinde yer almayan bazı davranışlar kodlanmaktadır. Ayrıca ADOS-2, DSM-5 veya ICD-10 tanısı için gereken semptomların başlangıç yaşı veya danışanın erken dönem öyküsü hakkında bilgi içermemektedir. Ancak ADOS'un yazarları, ADOS-2 sınıflandırmasına göre elde edilen sonucun genel klinik tanılardan farklı olduğu durumlarda, klinik kararın ADOS-2'den elde edilen sonucu geçersiz kılması yönünde görüş belirtmişlerdir (Lord & ark., 2012). Reddedilirken, klinisyenlerin elde edilen puanların gözlemlenen davranışları nasıl yeterince temsil etmediğini belirtmeleri gerekir.

ADI-R'da olduğu gibi, araştırma örnekleminde klinik ve birleşik örneklemelerden daha yüksek doğruluk seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (Lebersfeld et al., 2021). Ayrıca, çalışmalar ADOS-2 ve ADI-R birlikte kullanımının otizm tanı doğruluğunu

(duyarlılık 0.70-0.98, özgüllük 0.80-0.95) ayrı ayrı kullanımlarına göre oldukça arttırdığını göstermiştir (Risi & ark., 2006b).

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği-2, ÇODÖ (Childhood Autism Rating Scale-2, CARS-2)

CARS (Schopler & ark., 1980), OSB, zihinsel yetersizlik ve normal düzeyde gelişim gösteren 18 aydan büyük çocuklar arasındaki ayrımı yapmak için geliştirilen davranışsal değerlendirme ölçeğidir. CARS-2 (Schopler & ark., 2010), sosyal, duygusal, adaptif, iletişim ve bilişsel işlevsellik alanlarında gözleme dayalı olarak her biri dört puanlık bir ölçekte (1 = normal sınırlar içinde ila 4 = yaş için ciddi derecede anormal) derecelendirilen 15 madde içermektedir. CARS-2'de yer alan 15 madde Kanner'in (1943) tanı kriterlerine, Creek'in (1961) dokuz boyutuna, Rutter'in (1978) tanımına, Ulusal Otistik Çocuklar Derneği (1978) tarafından önerilen kriterlere ve DSM-IV-TR'ye dayanmaktadır.

Bu derecelendirme ölçeği, otizmlili çocukların belirlenmesine yardımcı olmak, bozukluğun çeşitli derecelerini değerlendirmek ve OSB için daha kapsamlı bir değerlendirmenin gerekli olup olmadığını belirlemeye yardımcı olmak için geliştirilmiştir. CARS-2 ayrıca otizmlili çocukları diğer gelişimsel bozuklukları olanlardan, özellikle de orta ila ağır zihinsel engelli olanlardan ayırt etmekte faydalıdır. CARS-2, tahmini IQ'su 79 ve daha düşük olan 2-6 yaş arası çocuklarda kullanılmak üzere bir Standart Form (CARS-2-ST) ve tahmini IQ'su 80 veya daha yüksek olan 6 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılmak üzere bir "Yüksek İşlevsellik" formundan (CARS-2-HF) oluşur. CARS-2-ST orijinal 1998 versiyonunda CARS olarak adlandırılmıştır (Schopler et al., 1980). Toplam puan üç kategoride sınıflandırılır: OSB belirtileri yok denecek kadar az, hafif-orta ve

şiddetli belirtiler. CARS-2'nin bir uygulayıcı tarafından gözlem yapıldıktan sonra tamamlanması yaklaşık 5 ila 10 dakika sürmektedir. Ölçek maddelerin tanımlarını ve puanlamasını bilen eğitimciler, psikologlar ve klinisyenler tarafından çocuklara uygulanır. Klinik görüşme sırasında, sınıf içi gözlemle, ebeveynlerden alınan bilgilerle ve dosya kayıtlarından yapılabilir.

CARS-2-ST ve CARS-2-HF için madde puanları toplanır ve kategorize edilir. Toplam puan en az 15, en fazla 60 olabilir. Puanlamaya göre; 15-29,5 puan alan çocuklar otistik belirtiler göstermemektedir. 30-36,5 puan alan çocuklar, klinik olarak hafif-orta düzeyde otistik, 37-60 puan alanlar ise ağır düzeyde otistik bulgu göstermektedir. CARS-2-HF aralıkları minimal OSB semptomları için 15-27,5, hafif-orta OSB semptomları için 28-33,5 ve 34 ve üzeri OSB için şiddetli semptom aralığı olarak kabul edilir.

Türkiye'de CARS'ın geçerlik ve güvenirliliği İncekaş (2009) tarafından yapılmıştır. CARS-2 daha çok yüksek işlevli otizmi olan bireylerin belirlenmesi için genişletilmiştir. Türkçe geçerlik çalışmasında 13 yaş ve üzeri çocuklarda kesme puanı 28, 13 yaş ve altındakiler için ise 30 olarak bulunmuştur CARS-2'nin henüz Türkiye'de kullanımı yoktur. CARS sadece tanısal değerlendirme öncesinde değil işlevsel becerileri belirlemede ve bireye uygun müdahaleler tasarlamada da yardımcı olabilecek bir araçtır.

Yapılandırılmış Görüşmeler

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

ADI-R (Rutter & ark., 2003), otizm tanısı koymak için primer bakım veren kişiyle gerçekleştirilen kapsamlı, yarı-yapılandırılmış bir görüşmedir. ADOS ile OSB tanısında “altın standart” bir araç olarak kabul edilmektedir (Ozonoff & ark., 2005). ADI-R temel olarak üç alana odaklanan 93 sorudan oluşmaktadır: Dil/ iletişim, karşılıklı sosyal etkileşimler ve kısıtlı, tekrarlayan ve kalıplaşmış davranışlar ve ilgiler. Bu görüşme deneyimli bir klinisyen tarafından, değerlendirilen bireyin davranış ve gelişimini bilen primer bakım veren kişiye uygulanmalıdır. Değerlendirilen bireyin zihinsel yaşı en az 2 olmalıdır. Görüşmenin tamamlanması yaklaşık 1.5-2.5 saat sürer. Görüşmeci, görüşme protokolünü kullanarak 93 soruya verilen ayrıntılı yanıtları kaydeder ve kodlar. Görüşmeci daha sonra beş algoritma formundan birini veya daha fazlasını kullanarak görüşmeyi puanlar. Algoritmalar, resmi ve yorumlanabilir sonuçlar üretmek amacıyla görüşme maddelerinin 42'ye kadarını kodlamak için kullanılır. Algoritmalar hem “Tanı” hem de “Şimdiki Davranış” algoritmalarından oluşmaktadır. Tanı algoritmaları teşhis için kullanılır ve bireyin 4-5 yaşlarındaki gelişimsel geçmişine odaklanırken, Şimdiki Davranış algoritmaları test sırasındaki semptomları yansıtır ve tedavi ve/ veya eğitim planlaması için kullanılabilir. ADI-R'nin 4 yaşından küçük çocuklar için tasarlanmış küçük çocuk versiyonu 32 yeni soru ve yeni bir algoritma içermektedir (Kim & ark., 2013).

Tanı algoritmaları için dört alanın (karşılıklı sosyal etkileşimlerde niteliksel anormallikler, iletişimde niteliksel anormallikler, kısıtlayıcı, tekrarlayıcı ve kalıplaşmış davranış kalıpları ve 36 aydan önce davranış belirtilerinin belirgin olup olmadığı) her biri için özet puanlar hesaplanır. Kesme puanları daha

sonra OSB'nin varlığını belirlemek için kullanılır. ADI-R'da Otizm Tanısal Gözlem Çizelgesi'nde (Autism Diagnostic Observation Schedule-ADOS) olduğu gibi otizm ve OSB için ayrı kesme puanları yerine OSB için tek bir kesme puanı vardır.

Yapılan son meta analize göre, ADI-R araştırma çalışmalarında kullanıldığında en doğru sonucu verdiği görülmektedir (Lebersfeld & ark., 2021). Uzunluğu ve eğitim gereksinimleri nedeniyle ADI-R çoğunlukla araştırma için kullanılmaktadır.

Gilliam Otistik Bozukluk Derecelendirme Ölçeği, GOBDÖ (Gilliam Autism Rating Scale, GARS)

GARS (Gilliam, 1995), Gilliam (1995) tarafından otistik bozukluk gösteren bireylere tarama/ tanılama, ağır düzeyde davranış problemlerini değerlendirme, davranışsal ilerlemeyi belirleme/ değerlendirme, bireyselleştirilmiş eğitim planı için amaçları belirleme, bilimsel araştırmalar için veri toplamak amacıyla geliştirilmiştir. GARS, ilk olarak 1995'te geliştirilmiş, DSM kriterleri değiştikçe 2005 (GARS-2) ve 2014 (GARS-3) yıllarında revize edilmiştir. GARS-2 (Gilliam, 2006), 3-22 yaş arası çocuklara uygulanan, 42 maddelik bir ölçektir. Bu tanılama aracı üç alt ölçekten (kalıplaşmış davranışlar, iletişim ve sosyal etkileşim) oluşmaktadır. Nispeten basit ve tamamlanması hızlı olmasının yanı sıra GARS-2, esnek bir format avantajına da sahiptir. Ebeveynlerin tek değerlendirici olması gerekmez; derecelendirmeler bireyi iyi tanıyan herkes tarafından sağlanabilir. Ayrıca GARS-2, profesyonel uygulayıcının yokluğunda da tamamlanabilir. Kılavuz, testin psikometrik özellikleri, yönetimi ve puanlama özelliklerinin yanı sıra otizm ve ayırıcı tanıyla ilgili konulara ilişkin güzel yazılmış bir

genel bakış hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. Gilliam Otistik Bozukluk Derecelendirme Ölçeği-2 Türkçe Versiyon (GOBDÖ- 2 TV)'un uyarlama çalışması Diken ve ark. (Diken & ark., 2012) tarafından yapılmıştır.

GARS-3 (Gilliam, 2014) en son versiyonu olup 3 ila 22 yaş arasındaki bireylerde OSB'nin ayırıcı tanısına yardımcı olmak için kullanılan 58 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Bu ölçek bir profesyonel tarafından ebeveyn, öğretmen ve/ veya primer bakım verene uygulanır. GARS-3'ün altı alt ölçeği vardır; kısıtlı tekrarlayan davranışlar, sosyal etkileşim, sosyal iletişim, duygusal tepkiler, bilişsel stil ve uyumsuz konuşma. Her madde 0, 'bireye hiç benzemiyor' ve 3, 'bireye çok benziyor' arasında derecelendirilir. Bir çocuğun preverbal dönemde olması durumunda, uyumsuz konuşma ve bilişsel stil alt ölçekleri atlanabilir. Sonuçlar, her bir alt ölçeğe ve genel otizm indeksine dayalı altı standart puan oluşturur. Otizm indeksi bileşik puanının ortalaması 100 ve standart sapması 15'tir. Puan ne kadar yüksek olursa, çocuğun OSB'ye ve ciddi OSB davranışlarına sahip olma olasılığı da o kadar yüksek olur (Karren, 2017). Taramanın tamamlanması yaklaşık 5-10 dakika sürer. GARS-3'ün kullanımında bazı kısıtlılıklar vardır. Kılavuzda, bir klinisyenin bir cevaptan emin olmaması durumunda, çocuğu 6 saat boyunca gözlemlemesi veya başka birine danışması gerektiği belirtilmektedir. GARS-3'ün Türkçe geçerlik ve güvenirliği henüz yapılmamıştır.

Gelişimsel, Boyutsal ve Tanısal Görüşme (Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview, 3di)

3di, yarı yapılandırılmış bilgisayar tabanlı bir otizm tanı görüşmesidir (Skuse & ark., 2004). 3di, başlangıçta ortalamanın

üzerinde zekaya sahip çocuk ve ergenlerde OSB özelliklerini incelemek için geliştirilmiştir. Ancak görüşmenin hafif ila orta derecede zihinsel engelli bireylerde kullanılabilen bir versiyonu ile yetişkinler için ayrı bir versiyonu da geliştirilmiştir (Mandy & ark., 2018). Görüşme öncesi, görüşmeci bazı temel tanımlayıcı bilgileri yükler ve bu bilgiler görüşme sırasında bir dizüstü bilgisayar aracılığıyla sorulan soruların metnini uygun hale getirir. 3di, otizm spektrum bozuklukları ve komorbid psikiyatrik tanıları sorgulayan 800'den fazla sorudan oluşmaktadır, ancak görüşmeciler soruların alt kümelerinden oluşan modülleri seçebilirler. Ayrıca görüşmenin 45 dakikada uygulanabilir bir kısa formu da bulunmaktadır. 3di'de atipik davranışlarla ilgili soruların çoğu 3 puanlık bir şiddet ölçeğine göre kodlanmaktadır: 0 (davranış mevcut değil), 1 (tanımlanan davranışın minimal kanıtı) ve 2 (tanımlanan davranışın kesin veya kalıcı kanıtı). 3di'nin orijinal versiyonu iyi psikometrik özellikler göstermiştir: değerlendiriciler arası güvenilirlik ve test-tekrar test güvenilirliği mükemmeldir (sınıf içi korelasyon katsayıları>.90), duyarlılık (1) ve özgüllük (>.97).

Sosyal ve İletişim Bozuklukları için Tanısal Görüşme (Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders, DISCO)

DISCO, toplamda 300'den fazla sorudan oluşan ve her yaştan ve işlevsellik düzeyinden bireyde kullanılabilen yarı yapılandırılmış bir ebeveyn (veya bakıcı) görüşmesidir (Autism diagnostic interview-revised, 2012). Soruların çoğunda görüşmeci atipik davranışları üç puanlık bir ciddiyet ölçeğine göre kodlamak zorundadır: 0 (belirgin sorun), 1 (küçük sorun) ve 2 (sorun yok).

DISCO daha sonra bireyin davranışının 'şimdiye kadarki' ve 'şimdiki' derecelendirmelerini birbirinden ayırır.

Hem ADI-R hem 3di hem de DISCO, temel OSB semptomları ve diğer işlevsellik alanları (örneğin motor beceriler, davranış sorunları veya okul işlevselliği) hakkında bilgi toplayan ebeveyn görüşmeleridir. Ayrıca bireyin gelişimsel geçmiş hakkında bilgi sağlarlar. 3di ve DISCO, OSB semptomatolojisini boyutsal bir şekilde ölçmeyi amaçlamaktadır ve her üçü için de, tanısal sınıflandırmayı ('OSB' veya 'OSB yok') belirleyen DSM-5 algoritmaları geliştirilmiştir. Bu iki yöntemin ADOS-2 ve ADI-R'dan daha düşük doğruluk derecelerine sahip olabileceği bildirilmiştir.

Gelişimsel ve Zihinsel Değerlendirme Araçları

Bir bireyin bilişsel veya gelişimsel işlevleri, sosyal iletişim ve davranışlarını anlamak için önemli bir bağlam sağlar. Bu nedenle, otizm için kapsamlı bir değerlendirmenin parçası olarak gelişimsel işlevleri değerlendirmek önemlidir. Gelişimsel değerlendirmeler ile zihinsel değerlendirmelerin eş anlamlı olmadığını belirtmek gerekir. Gelişimsel değerlendirmeler, görsel-uzamsal, motor ve erken dil ve iletişim işlevleri de dâhil olmak üzere küçük çocuklarda (yani bebekler ve küçük çocuklar) erken öğrenme ve bilişsel gelişimi inceler. Gelişimsel değerlendirme sonuçları, daha ileri değerlendirme veya erken müdahale ihtiyacını bildirebilir, ancak ortaya çıkan özet puanlar, farklı becerileri ölçtükleri için zeka bölümü (IQ) puanlarına eşdeğer değildir. Dahası, zihinsel işlevsellik gelişimin erken dönemlerinde daha az istikrarlıdır ve zaman içinde büyük değişikliklere yol açabilir (Johnson & Marlow, 2006). Entelektüel testler için hedef kitlelerin yaşı daha büyüktür (okul

öncesi yaş ve üzeri). Entelektüel testler, sözel olmayan, işlem hızı ve çalışma belleği yetenekleri dâhil olmak üzere küresel zekayı değerlendirmek için kullanılır ve IQ puanları sağlar.

Gelişimsel değerlendirme amaçlı kullanılan araçlardan bazıları gelişimin çoklu alanını değerlendirirken bazıları yalnızca hedeflenen alanı değerlendirir. Dünyada yaygın olarak kullanılan, kanıta dayalı gelişimsel veya bilişsel değerlendirmeler arasında “Bayley Bebek Gelişimi Ölçeği-Dördüncü Baskı” (Bayley & Aylward, 2019), “Mullen Erken Öğrenme Ölçeği (MSEL)” (Mullen, 1995) ve “Diferansiyel Yetenekler Ölçeği- İkinci Baskı (DAS-II)” (Elliot, 2007) yer alır. Gelişimsel değerlendirme için ülkemizde kullanılan araçlar ise şu şekildedir:

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Ülkemizde geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan, 0-6 yaş arası çocukların gelişimi ve becerilerini bakım verenden alınan bilgiler doğrultusunda sistemli bir şekilde değerlendiren bir envanterdir. AGTE, dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, öz bakım-sosyal beceri ve genel gelişim düzeyi olmak üzere beş alt alanda gelişimsel değerlendirmeyi içerir (Sezgin & ark., 1993).

Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı (GEÇDA)

Ülkemizde geliştirilen ve 15 gün-71 aylık çocukların gelişimlerini psikomotor, bilişsel, dil, sosyal-duygusal olmak üzere dört alanda değerlendiren bir araçtır (Temel & ark., 2005).

Denver-II Gelişim Tarama Testi

0-6 yaş arasındaki çocuklar için geliştirilmiş Türkçe'ye de uyarlanmış, yaygın kullanılan bir gelişimsel değerlendirme aracıdır. Kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor gelişimsel alanlarını

taramak üzere dört bölümde değerlendirme yapar (Anlar & Yalaz, 1996; Frankenburg & Dodds, 1990).

Bayley Gelişim Tarama Ölçeği

Doğumdan 30 aya kadar olan çocuklara uygulanan yaygın kullanılan, zihinsel ve motor gelişimi değerlendiren bir gelişim testidir. Ülkemizde yalnızca ikinci formu kullanılabilmektedir.

Erken Gelişim Evreleri Envanteri-EGE (Ages and Stages Questionnaires, ASQ)

ASQ, genel bir gelişimsel tarama aracıdır. ASQ'nun ilk versiyonu 1999 yılında geliştirilmiş (Squires ve ark., 1999), üçüncü versiyonu ise 2009 yılında yayınlanmıştır (Squires & ark., 2009). ASQ, ebeveynler tarafından doldurulmaktadır ve tamamlanması 10 ila 15 dakika sürmektedir. ASQ'nun ilk versiyonu, 4-60 ay arasındaki çocuklara uygulanan 19 ölçekten oluşurken, ASQ-3 bir aylıktan 5 yaş 6 aya kadar olan çocuklar için 21 yaşa özgü anket içerir. Envanterde 5 alan mevcuttur: İnce motor, kaba motor, iletişim, problem çözme ve kişisel-sosyal. Her alan, 'evet' (10 puan), 'bazen' (5 puan) veya 'henüz değil' (0 puan) seçenekleriyle yanıtlanabilen 6 soru ve 9 açık uçlu sorudan oluşur. Toplam puana göre her alan “Başarısız”, “İzleme” veya “Geçer” olarak sınıflandırılır. Eğer puan belirli bir sınır değerinin altındaysa, çocuk o alanda başarısız kabul edilir ve daha ileri değerlendirme önerilir. Puan, sınır değerinin belirli bir aralığındaysa, gelişimsel endişeler mevcuttur ve öğrenme faaliyetlerinin sağlanması ile çocuğun gelişiminin izlenmesi tavsiye edilir. Puan sınır değerinin çok üzerindeyse, çocuk geçer; çocuğun gelişimi yaşına uygun olarak kabul edilir. ASQ-3, yaş gruplarına göre %85 özgüllük ve %86 duyarlılık oranıyla gelişimsel gecikmeleri tespit etmede güçlü

psikometrik özellikler taşır. SQ'nun ilk versiyonunun Türkçe geçerlik ve güvenirliği Kapçı ve arkadaşları (2010) tarafından yapılmıştır.

Erken Gelişim Evreleri Envanteri-Sosyal Duygusal, EGE-SD (Ages and Stages Questionnaires- Social-Emotional, ASQ-SE)

EGE-SD, Squires ve arkadaşları (2003) tarafından, bir çocuğun sosyal ve duygusal davranışlarını öz düzenleme, uyum, iletişim, uyumlu davranışlar, özerklik, duygulanım ve insanlarla etkileşim alanlarında değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. EGE-SD, 3-66 ay (5 yaş 6 ay) arası çocuklara uygulanmakta olup ebeveynler tarafından doldurulmaktadır. Yanıtlar sırasıyla 0, 5 veya 10 olarak puanlanmaktadır. Daha yüksek puanlar sosyal-duygusal gelişimdeki sorunlara işaret eder. Her anketin son bölümü puanlanmayan açık uçlu sorular içermektedir. EGE-SD'nin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Küçüker ve arkadaşları (2011) tarafından yapılmıştır.

Yaygın olarak dünyada ve ülkemizde kullanılan IQ testleri arasında Wechsler Zeka Ölçekleri (Wechsler, 2014), Stanford-Binet ve sözel olmayan bireyler için Leiter Zeka Testi bulunur. Leiter Zeka Testi, sözel becerisi olmayan, işitme engeli olan ve otizmi olan bireylerde zeka değerlendirmesi için kullanılabilir. OSB tanılı çocukların yüksek oranda bilişsel gelişimde dil alanında sorunlara sahip oldukları için sözel becerilere dayalı zeka testleri IQ puanlarının olduğundan düşük çıkmasına neden olabilir.

İşlev Düzeyini Değerlendirmek İçin Kullanılan Araçlar

Bilişsel işlevleri incelemenin yanı sıra, kişinin günlük işlevlerini etkileyen kavramsal (örn. para kavramı, zaman kavramı),

sosyal (örn. kişiler arası beceriler) ve pratik becerilerden (örn. kişisel bakım, güvenlik, ulaşım) oluşan adaptif davranışları değerlendirmek de önemlidir (Schalock & ark., 2010). Adaptif davranışın değerlendirilmesi, bireysel güçlü yönlerin, zorlukların ve tedavi hedeflerinin belirlenmesine ve müdahaleye verilen yanıtın izlenmesine yardımcı olur (Klinger & ark., 2009). Ülkemizde bu amaçla Vineland Uyum Davranış Ölçeği'nin ilk versiyonu kullanılmaktadır.

Vineland Uyum Davranış Ölçeği

Vineland, gelişim geriliği olan ya da olmayan çocukların uyum davranışlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Uyum davranışlarını; iletişim (alıcı-ifade edici dil becerileri), günlük yaşam becerileri, sosyalleşme ve motor olmak üzere dört alanda değerlendirir (Sparrow & Balla, 1984). Vineland-I'in Türkiye'de doğumdan 3 yaş 11 aya kadar olan çocuklarda uyarlama çalışması yapılmıştır (Alpas & Akcakin, 2003). Vineland-II ise 2 yaşından yetişkinliğe kadar uyumsal davranışları değerlendirmek için kullanılan bir ebeveyn/bakıcı derecelendirme formudur (Sparrow et al., 2005). Türkiye'de Vineland-II'nin doğumdan 8 yaşa kadar olan çocuklarda uyarlama, güvenirlik ve geçerlik çalışması yapılmıştır (Akçakin, 2008). Vineland-III ise doğumdan 90 yaşa kadar kullanılabilen en son formudur (Sparrow & ark., 2016). Vineland ile yapılan adaptif davranış değerlendirmesi, OSB'li bireyler için müdahalelerin, terapilerin ve destek programlarının planlanmasında esastır ve tedavideki ilerlemeyi ölçmek için tekrarlanabilir.

Çocuklar için Destek Yoğunluğu Ölçeği (Supports Intensity Scale for Children, SIS-C)

SIS-C, zihinsel engelli ve diğer gelişimsel gecikmeleri veya engelleri bulunan 5-16 yaş arası çocukların, çoklu yaşam faaliyetlerine başarılı bir şekilde katılmaları için gereken destek ihtiyaçlarını ve yoğunluklarını ölçen standartlaştırılmış bir değerlendirmedir. İlk olarak Amerikan Zihinsel ve Gelişimsel Engelliler Derneği (American Association on Intellectual and Developmental Disabilities-AAIDD) tarafından geliştirilmiştir ve günümüzde, orijinal versiyonun onaylanmasına paralel olarak farklı dillere çevrilmektedir (Verdugo & ark., 2016). SIS-C iki ana bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm, gelişimsel zorluklara bağlı tıbbi ve davranışsal ihtiyaçları tanımlayan maddeler içerirken; ölçeğin temel kısmını oluşturan ikinci bölüm, günlük yaşamın yedi alanında destek ihtiyaçlarını gösteren 61 maddeden oluşur: (a) ev hayatı; (b) toplum ve komşuluk; (c) okula katılım; (d) okulda öğrenme; (e) sağlık ve güvenlik; (f) sosyal faaliyetler ve (g) savunuculuk/kendini temsil. Her bir madde üç ölçüm endeksine göre (destek türü, destek sıklığı ve günlük destek süresi), daha yüksek puanların her zaman ihtiyaç duyulan desteklerin daha yüksek yoğunluğunu temsil ettiği beş puanlı (0-4) Likert tipi bir derecelendirme ölçeği kullanılarak puanlanır. Bu araç, değerlendirilen çocukları iyi tanıyan kişiler (örneğin, profesyoneller ve aile üyeleri) tarafından yarı yapılandırılmış uzman görüşmeleriyle veya özel bir eğitim aldıktan sonra bağımsız olarak kullanılabilir. Bu ölçeğin zeka geriliği olan ve olmayan OSB tanıılı çocukların destek ihtiyaçlarını değerlendirmek için yararlı olabileceğini göstermiştir (Guillén & ark., 2023). SIS-C'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yoktur.

İşlevsellik, Yetiyitimi ve Sağlık Uluslararası Sınıflandırması (International Classification of Functioning, Disability, and Health, ICF)

ICF, engelli bireyler ve ilgili disiplinlerden gelen katılımcılarla yapılan dünya çapında kapsamlı testler sonucunda, 2001 yılında DSÖ tarafından onaylanmıştır. ICF, başlıca engellilik modellerini bütünleştirir. Engelliliğin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünü kabul eder ve ilişkili sağlık koşullarının etkilerini de vurgular. ICF, biyo-psiko-sosyal çerçevesi ve sınıflandırma sistemi ile, bir bireyin faaliyetleri, katılımı ve çevresi arasındaki etkileşimi tanımlayan işlevselliği anlamak için bir araç sunar (World Health Organization, 2001). ICF'ye göre, tanıları ne olursa olsun, tüm bireyler çevrelerine bağlı olarak destekleyici veya engelleyici işlevsel güçlü yönler ve zorluklar sergiler. ICF, kişinin hastalığına, rahatsızlığına veya engeline odaklanmak yerine, bir bireyin kapsamlı bir profilini oluşturarak sağlık konusunda daha bütünleşik bir anlayış yaratır. ICF sınıflandırma sistemi (World Health Organization, 2001) ve Çocuk ve Gençlik versiyonu (ICF-CY; World Health Organization, 2007), vücut fonksiyonları, yapıları, aktivite, katılım ve çevresel faktörler olmak üzere dört ana alanı kapsar ve yaklaşık 1700 kod içerir. Kodlar, dört ana alan içinde hiyerarşik olarak düzenlenmiştir ve dört seviyeye kadar detaylandırılmıştır. Ayrıca, vücut işlevleri, aktiviteler ve katılım kategorileri 0'dan 4'e kadar puanlanarak değerlendirilir (0: sorun yok, 4: tam sorun). ICF'nin klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini artırmak amacıyla, Çekirdek Setler ve otistik bireylerin işleyişini anlamak için uygun kod kümeleri geliştirilmiştir (Bölte & ark., 2023; Bölte & ark., 2019).

Adaptif Davranış Değerlendirme Ölçeği (Adaptive Behavior Assessment System, ABAS)

Doğumdan 89 yaşına kadar bireylerin adaptif davranışlarını değerlendiren kapsamlı bir ölçüm aracıdır. Bireyin yaşam becerilerini başkalarından bağımsız olarak ne kadar etkili şekilde yerine getirdiğini ve günlük yaşamda işlevsellik sağlayan becerileri değerlendirir. En güncel versiyonu olan ABAS-3, gelişimsel bozukluklar, öğrenme güçlükleri, zeka gerilikleri ve OSB gibi nörogelişimsel durumların değerlendirilmesi ve tanınmasında önemli bir araçtır. ABAS-3, farklı yaş gruplarına yönelik beş formdan oluşur. Formlar, bireyin yaşı ve değerlendiricinin kim olduğuna göre seçilir. Çocuklar için Ebeveyn/Birincil Bakıcı Formu ile Öğretmen/Gündüz Bakım Formu, yetişkinler için ise Yetişkin Formu kullanılır. Her formun doldurulması yaklaşık 20 dakika sürer ve sonucunda bireyin uyumlu davranış düzeyi belirlenir. Değerlendiriciler, ölçek maddelerini bireyin davranışı ne sıklıkta gerçekleştirdiğine göre derecelendirir. Davranışlar, "hiçbir zaman", "bazen", "her zaman" ya da "gerçekleştiremiyor" şeklinde puanlanır. Ayrıca, değerlendiriciden her madde için bireyin o davranışı gerçekleştirme yeteneğine dair tahmin yapması istenir. Bu yöntem, değerlendiricinin bireyi ne kadar iyi tanıdığını anlamak için kullanılır. ABAS-3, bir bireyin işlevsel becerilerini üç temel adaptif alan altında değerlendirir: *Kavramsal Alan*, *Sosyal Alan* ve *Pratik Alan*. Her bir beceri alanı için elde edilen puanlar, bireyin genel işlevsellik düzeyini ölçmek amacıyla bir *Genel Uyum Kompoziti* (General Adaptive Composite, GAC) oluşturur. Kavramsal, sosyal ve pratik alanlardan elde edilen puanlar, bireyin genel uyum düzeyini belirlemek için birleştirilir. Bu kompozit puan, bireyin

bağımsız yaşam ve sosyal katılım gibi yaşamın çeşitli alanlarında ne derece başarılı olduğunu değerlendirmek için önemli bir ölçüt sağlar. ABAS-3, güvenilirliği ve geçerliliği birçok çalışmada test edilmiş bir araçtır (Harrison & Oakland, 2015). Ölçeğin sonuçları, ABAS-2 ve Vineland Uyumsal Davranış Ölçeği-II gibi benzer ölçeklerle olan korelasyonlar üzerinden değerlendirildiğinde, yakınsak geçerlilik için güçlü kanıtlar sunmaktadır. Özellikle, ABAS-3'ün puanları tipik gelişim gösteren bireylerle OSB bireyleri ayırt edebilme yeteneğine sahiptir. ABAS-3, hem çocuklar hem de yetişkinler için uygun form seçenekleri ile klinik ve eğitimsel değerlendirmelerde önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (Harrison & Oakland, 2015).

Gelişim Dönemine Göre Değerlendirme Esasları

Otizmi doğru bir şekilde teşhis edebilme, özellikle çok küçük çocuklarda son yirmi yılda önemli ölçüde gelişim göstermiştir. Bu gelişim, güvenilir ve geçerli değerlendirme araçlarının geliştirilmesi ve uyarlanmasına odaklanan bir dizi bilimsel çalışmanın sonucunda ortaya çıkmıştır (Zwaigenbaum & Penner, 2018b). Erken teşhisin kritik bir sonucu, küçük çocukları mümkün olduğu kadar erken müdahale hizmetlerine yönlendirebilmesini sağlamasıdır. OSB tanılı çocuklara mümkün olduğunca erken tanı konulması, çocukların tam potansiyellerine ulaşmaları için ihtiyaç duydukları hizmet ve destekleri almalarını sağlamak açısından önemlidir (Hyman & ark., 2020).

AAP'den küçük çocuklar arasında OSB'nin erken teşhisi için mevcut en iyi uygulama önerileri şunları içerir: Ebeveynler tarafından sürekli gelişimsel izlem; 9, 18 ve 24/30 aylıkken sağlam çocuk kontrol muayeneleri sırasında geniş gelişimsel tarama; 18 ve

24 aylık kontrollerde tüm çocuklar için OSB'ye özgü tarama (Gupta & ark., 2007; Johnson & Myers, 2007).

OSB için gelişim dönemlerine göre yapılan değerlendirmelerde ebeveynler tarafından yapılan sürekli gelişimsel izlem ilk ve önemli adımlardan biridir. Gelişimsel izlem; çocuğun nasıl büyüdüğünü ve çocuğun tipik gelişimsel kilometre taşlarını veya çoğu çocuğun belirli bir yaşa kadar ulaştığı oyun, öğrenme, konuşma, davranış ve hareket becerilerini karşılayıp karşılamadığını gözlemlemeyi içerir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention- ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri) tarafından geliştirilen "İşaretleri Öğrenin. Erken Davranın (*Learn the Signs. Act Early*)" ebeveyn kaynakları, ailelerin gelişimsel ve davranışsal kilometre taşları hakkında eğitilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca Autism Navigator (www.autismnavigator.com) küçük çocuklarda erken belirtilerle ilgili bir video sözlüğüne sahiptir. Ebeveynler çocuklarının gelişimi sırasında otizm olabileceğinden şüphelendiğinde, çocuk doktorundan tarama yapmasını istemeli veya nitelikli bir uzmana sevk edilmesini talep etmelidir.

Gelişim dönemlerine göre yapılan değerlendirmelerde OSB riski konusunda uyayabilecek bu erken belirtilerden bazıları ("kırmızı bayraklar") Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. OSB'nin Erken Belirtileri: Kırmızı Bayraklar

	Belirtiler
9.ayda	İsmine cevap vermeme Mutlu, üzgün, kızgın ve şaşkın gibi yüz ifadelerini göstermeme
12. ayda	Karşılıklı oyun oynamama Çok az jest kullanma veya hiç kullanmama (örn. el sallamaz)
15.ayda	İlgi alanlarını başkalarıyla paylaşmama (örn. sevdiği bir nesneyi yanındakine göstermeme)
18.ayda	Yanındaki kişiye ilginç bulduğu bir şeyi göstermeme (ortak zevkin olmaması)
24.ayda	Başkalarının incindiğini veya üzüldüğünü fark etmeme
36.ayda	Diğer çocukları fark etmeme ve oyuna katılmama
48.ayda	Oyun sırasında öğretmen ya da süper kahraman gibi ya da başka bir şeymiş gibi davranmama
60.ayda	Yanındaki kişi için şarkı söylememe, dans etmeme veya rol yapmama
Genel olarak	Göz temasından kaçınma ve yalnız kalmak isteme Başkalarının duygularını anlamakta veya kendi duyguları hakkında konuşmakta zorlanma Gecikmiş konuşma ve dil becerilerine sahip olma Kelimeleri veya cümleleri tekrar tekrar söyleme (ekolali) Sorulara ilgisiz yanıtlar verme Küçük değişikliklerden rahatsız olma Saplantılı ilgi alanlarına sahip olma El çırpma, sallanma veya daireler çizme gibi tekrarlayan hareketler yapma Nesnelerin sesine, kokusuna, tadına, görüntüsüne veya hissine alışılmadık tepkiler verme Gelişimsel gerileme, mevcut dilin, kelimelerin ve sosyal becerilerin kaybı (regresyon)

Kaynak: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/signs.html>

Ebeveynler tarafından sürekli yapılan gelişimsel izlem ve sağlam çocuk kontrol muayeneleri sırasında yapılan geniş gelişimsel taramalar, ileri değerlendirmeye ihtiyaç duyan çocukları belirlemek için tek başına yeterli değildir çünkü OSB'li çocuklar kısa muayeneler sırasında karakteristik semptomlar göstermeyebilir ve bakım verenler özellikle sorulmadıkça sosyal ve duygusal endişeleri

gönüllü olarak dile getirmeyebilir. Bunun için AAP, çocukların 18. ve 24. aylarda OSB'ye özgü tarama araçları ile değerlendirilmesini önermektedir. CDC tarafından, pediatristlerin taramada kullanması gereken algoritmaya <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/hcp-screening.html> bağlantısından ulaşılabilir.

Sonuç ve Öneriler

Otizm spektrum bozukluğunda uygun ve erken müdahale, çocukların semptomlarını azaltabilir, genel gelişimlerini ve yaşam kalitelerini iyileştirebilir, daha sonraki yaşamlarında daha fazla özerkliğe sahip olmaları için sosyal beceriler kazanmalarına ve sosyal durumlarda daha iyi hareket etme becerisi kazanmalarına olanak tanır. Elbette müdahalenin doğru olabilmesi için doğru ve erken dönemde tanının konması çok önemlidir. OSB'nin heterojenliği ve nesnel araçların eksikliği göz önüne alındığında, OSB tanı koyma süreci, uzun vadeli ve çok adımlıdır.

Bu bölümde, OSB'nin klinik değerlendirilmesinde kullanılan tarama, tanılama ve değerlendirme araçları ele alınmış ve Türkçeye uyarlanan, geçerlik ve güvenirliği sağlanmış ölçekler vurgulanmıştır. Ayrıca otizmin farklı gelişim dönemlerine göre değerlendirme esasları da belirtilmiştir. Tarama ve tanılama süreçlerinde kullanılan birçok aracın yurtdışında geliştirilip Türkçeye uyarlanmış olması dikkat çekicidir. Bununla birlikte, bu araçların son versiyonlarının Türkçe uyarlamalarının eksik olduğu da gözlemlenmiştir. Bu nedenle, dünyada yaygın olarak kullanılan araçların son versiyonlarının Türkçeye kazandırılmasının yanı sıra, Türkiye'de de özgün ölçme araçlarının geliştirilmesine yönelik çalışmaların teşvik edilmesi faydalı olabilir.

Kaynakça

Akçakın, M. (2008). “Vineland uyum davranış ölçeği (Vineland-II)-araştırma formu-nun doğumdan 8 yaşa kadar olan türk çocukları için norm, güvenirlik ve geçerlik çalışması”(The norm, reliability, and validity study of vineland adaptive behavior scales-survey form-(vineland 11) for turkish children aged birth through age 8 years old.).

Alpas, B., & Akcakin, M. (2003). Vineland Adaptive Behavior Scales (Survey Form): adaptation, validity and reliability for infants of 0-47 months of age. Turkish J Psychol, 18, 57-71.

American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.).

Anlar, B., & Yalaz, K. (1996). Denver II gelişimsel tarama testi Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu el kitabı. Ankara: Meteksan Matbaası.

Autism diagnostic interview-revised, A. (2012). Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders.

Avcil, S., Baykara, B., Baydur, H., Münir, K. M., & Emiroğlu, N. İ. (2015). 4-18 yaş aralığındaki otistik bireylerde sosyal iletişim ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması. Turk Psikiyatri Derg, 26, 56-64.

Baranek, G. T., Watson, L. R., Crais, E., & Reznick, S. (2003). First-year inventory (FYI) 2.0. Chapel Hill, NC: University of North Carolina at Chapel Hill.

Bayley, N., & Aylward, G. P. (2019). Bayley 4: Scales of Infant and Toddler Development: Technical Manual. NCS Pearson, Incorporated.

Borkhoff, C. M., Atalla, M., Bayoumi, I., Birken, C. S., Maguire, J. L., & Parkin, P. C. (2022). Predictive validity of the Infant Toddler Checklist in primary care at the 18-month visit and developmental diagnosis at 3–5 years: a prospective cohort study. *BMJ Paediatrics Open*, 6(1).

Bolte, S., Mahdi, S., de Vries, P., Granlund, M., Robison, J., Shulman, C., ... & Selb, M. (2018). The gestalt of functioning in autism spectrum disorder: results of the international conference to develop final consensus International Classification of Functioning, Disability and Health core sets. *Autism*.

Bölte, S., Alehagen, L., Black, M. H., Hasslinger, J., Wessman, E., Lundin Remnélius, K., ... & Zander, E. (2024). The Gestalt of functioning in autism revisited: First revision of the International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets. *Autism*, 1362361324122889

Coulter, K., Hardy, S., Orinstein, A., Barton, M., & Fein, D. (2021). Screening Measures. In F. R. Volkmar (Ed.), *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders* (pp. 4089–4098). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91280-6_607

Dai, Y. G., Porto, K. S., Skapek, M., Barton, M. L., Dumont-Mathieu, T., Fein, D. A., & Robins, D. L. (2021). Comparison of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow-up (M-

CHAT-R/F) positive predictive value by race. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 855–867.

Diken, İ. H., Ardiç, A., Diken, Ö., & Gilliam, J. E. (2012). Gilliam otistik bozukluk derecelendirme ölçeği-2 Türkçe versiyonu'nun (GOBDÖ-2-TV) geçerlik ve güvenirliğinin araştırılması: Türkiye standardizasyon çalışması. *Eğitim ve Bilim*, 37(166).

Ehlers, S., Gillberg, C., & Wing, L. (1999). A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 129–141.

Elliot, C. (2007). *Differential abilities scale—2nd edition (DAS-II) manual*. Harcourt Assessment.

Frankenburg, W. K., & Dodds, J. B. (1990). *Denver developmental screening test II (DDST-II)*. Denver Developmental Materials.

Gilliam, J. E. (1995). *Gilliam autism rating scale: Examiner's manual*. Pro-ed.

Gilliam, J. E. (2006). *GARS: Gilliam autism rating scale*. Pro-ed Austin, TX.

Gilliam, J. E. (2014). *GARS-3: Gilliam Autism Rating Scale—Third Edition*. Pro-Ed Publishers Austin.

Guillén, V. M., Verdugo, M. Á., Jiménez, P., Aguayo, V., & Amor, A. M. (2023). Support Needs of Children with Autism Spectrum Disorders: Implications for Their Assessment. *Behavioral Sciences*, 13(10), 793.

Gupta, V. B., Hyman, S. L., Johnson, C. P., Bryant, J., Byers, B., Kallen, R., Levy, S. E., Myers, S. M., Rosenblatt, A. I., & Yeargin-Allsopp, M. (2007). Identifying children with autism early? *Pediatrics*, 119(1), 152–153.

Harrison, P. L., & Oakland, T. (2003). *Adaptive Behavior Assessment System—Second Edition*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Harrison, P., & Oakland, T. (2015). *Adaptive Behavior Assessment System—Third Edition*. Torrance, CA: Western Psychological Services.

Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., Kuo, D. Z., Apkon, S., Davidson, L. F., Ellerbeck, K. A., Foster, J. E. A., Noritz, G. H., & Leppert, M. O. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1).

International Classification of Functioning, Disability, and Health: Children & Youth Version: ICF-CY.

Incekas, S. (2009). Validity and reliability studies of Turkish form of Childhood Autism-Rating Scale-CARS. Unpublished Doctoral Dissertation), 9.

Johnson, C. P., & Myers, S. M. (2007). Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183–1215.

Johnson, S., & Marlow, N. (2006). Developmental screen or developmental testing? *Early Human Development*, 82(3), 173–183.

Kapci, E. G., Kucuker, S., & Uslu, R. I. (2010). How applicable are Ages and Stages Questionnaires for use with Turkish children?. *Topics in Early Childhood Special Education*, 30(3), 176-188.

Kara, B., Mukaddes, N. M., Altinkaya, I., Güntepe, D., Gökçay, G., & Özmen, M. (2014). Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in a well-child clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting. *Autism*, 18(3), 331–338.

Karren, B. C. (2017). A test review: Gilliam, JE (2014). *Gilliam Autism rating scale—third edition (GARS-3)*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.

Kim, S. H., Thurm, A., Shumway, S., & Lord, C. (2013). Multisite study of new autism diagnostic interview-revised (ADI-R) algorithms for toddlers and young preschoolers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 1527–1538.

Klinger, L. G., O’Kelley, S. E., & Mussey, J. L. (2009). Assessment of intellectual functioning in autism spectrum disorders. *Assessment of Autism Spectrum Disorders*, 209–252.

Korkmaz, E. (2009). 6-24 aylardaki normal gelişim gösteren ve gelişimsel gecikmesi olan bebeklerin iletişim ve sembolik davranışlarının karşılaştırılması. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Köse, S., Özbaran, B., Yazgan, Y., Baytunca, M. B., Bildik, T., Erermiş, S., & AYDIN, C. (2017). 6-18 yaş aralığındaki çocuklarda Otizm Spektrum Tarama Ölçeği’nin Türkçe

uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Türk Psikiyatri Derg*, 28(4), 1–9.

Krug, D. A., Arick, J., & Almond, P. (1980). Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*.

Kucuker, S., Kapci, E. G., & Uslu, R. I. (2011). Evaluation of the Turkish version of the “Ages and Stages Questionnaires: Social-emotional” in identifying children with social-emotional problems. *Infants & Young Children*, 24(2), 207-220.

Lebersfeld, J. B., Swanson, M., Clesi, C. D., & O’Kelley, S. E. (2021). Systematic review and meta-analysis of the clinical utility of the ADOS-2 and the ADI-R in diagnosing autism spectrum disorders in children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1–14.

Lord, C. , Rutter, M. , DiLavore, P. C. , Risi, S. , Gotham, K. , & Bishop, S. (2012). *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2)*. Western Psychological Services.

Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., Pickles, A., & Rutter, M. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 205–223.

Mandy, W., Clarke, K., McKenney, M., Strydom, A., Crabtree, J., Lai, M.-C., Allison, C., Baron-Cohen, S., & Skuse, D.

(2018). Assessing autism in adults: An evaluation of the developmental, dimensional and diagnostic interview—Adult version (3Di-adult). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48, 549–560.

Mullen, E. M. (1995). Mullen scales of early learning. AGS Circle Pines, MN.

Nah, Y.-H., Young, R. L., Brewer, N., & Berlinger, G. (2014). Autism detection in early childhood (ADEC): reliability and validity data for a Level 2 screening tool for autistic disorder. *Psychological Assessment*, 26(1), 215.

Oner, O., & Munir, K. M. (2020). Modified checklist for autism in toddlers revised (MCHAT-R/F) in an urban metropolitan sample of young children in Turkey. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 3312–3319.

Öner, P., Öner, Ö., Çöp, E., & Munir, K. M. (2012). Sosyal iletişim ölçeğinin okul öncesi çocuklardaki geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 43–50.

Ozonoff, S., Goodlin-Jones, B. L., & Solomon, M. (2005). Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 34(3), 523–540.

Parikh, C., Iosif, A.-M., & Ozonoff, S. (2021). Brief Report: Use of the infant–toddler checklist in infant siblings of children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 1007–1012.

Pediatrics, A. A. of. (2006). Council on children with disabilities, section on developmental behavioral pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives For Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics*, 118(1), 405–420.

Petrocchi, S., Levante, A., & Lecciso, F. (2020). Systematic review of level 1 and level 2 screening tools for autism spectrum disorders in toddlers. *Brain Sciences*, 10(3), 180.

Pierce, K., Gazestani, V. H., Bacon, E., Barnes, C. C., Cha, D., Nalabolu, S., Lopez, L., Moore, A., Pence-Stophaeros, S., & Courchesne, E. (2019). Evaluation of the diagnostic stability of the early autism spectrum disorder phenotype in the general population starting at 12 months. *JAMA Pediatrics*, 173(6), 578–587.

Powell, K. K., Heymann, P., Tsatsanis, K. D., & Chawarska, K. (2018). Assessment and diagnosis of infants and toddlers with autism spectrum disorder. *Assessment of Autism Spectrum Disorders*, 96–129.

Risi, S., Lord, C., Gotham, K., Corsello, C., Chrysler, C., Szatmari, P., Cook Jr, E. H., Leventhal, B. L., & Pickles, A. (2006a). Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(9), 1094–1103.

Risi, S., Lord, C., Gotham, K., Corsello, C., Chrysler, C., Szatmari, P., Cook Jr, E. H., Leventhal, B. L., & Pickles, A. (2006b). Combining information from multiple sources in the diagnosis of

autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(9), 1094–1103.

Robins, D. L., Casagrande, K., Barton, M., Chen, C.-M. A., Dumont-Mathieu, T., & Fein, D. (2014). Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*, 133(1), 37–45.

Robins, D. L., Fein, D., Barton, M. L., & Green, J. A. (2001). The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 131–144.

Rutter, M. , Bailey, A., & Lord, C. (2003). *The Social Communication Questionnaire: Manual*. Western Psychological Services, Los Angeles.

Rutter, M., Le Couteur, A., & Lord, C. (2003). *Autism diagnostic interview-revised*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 29(2003), 30.

Schalock, R. L., Borthwick-Duffy, S. A., Bradley, V. J., Buntinx, W. H. E., Coulter, D. L., Craig, E. M., Gomez, S. C., Lachapelle, Y., Luckasson, R., & Reeve, A. (2010). *Intellectual disability: Definition, classification, and systems of supports*. ERIC.

Schopler, E., Reichler, R. J., DeVellis, R. F., & Daly, K. (1980). Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

Schopler, E., Van Bourgondien, M. E., Wellman, G. J., & Love, S. R. (2010). *Childhood Autism Rating Scale–Second Edition (CARS-2)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.

Sezgin, N., Erol, N., & Savaşır, I. (1993). 0–6 yaş çocukları için gelişim tarama envanteri. *Türk Psikiyatri Derg*, 4, 9–17.

Skuse, D., Warrington, R., Bishop, D., Chowdhury, U., Lau, J., Mandy, W., & Place, M. (2004). The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(5), 548–558.

Sparrow, S. S., & Balla, D. A. (86 C.E.). *cicchetti DV (1984). Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN: AGS/American Guidance Service.

Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., Balla, D. A., & Doll, E. A. (2005). *Vineland adaptive behavior scales: Survey forms manual*. American Guidance Service.

Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. (2016). *Vineland Adaptive Behavior Scales, (Vineland-3)--Complete Kit*. PsychCorp.

Squires, J., Potter, L., & Bricker, D. (1999). *The ASQ user's guide (2nd ed.)*. Baltimore, MD: Brookes.

Squires, J., Bricker, D., & Twombly, E. (2003) *The ASQ: SE user's guide*. Baltimore: Paul H Brookes Publishing Co., Inc.

Squires J, Bricker D, Potter L. *Ages & Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3) User's Guide*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing; 2009

Stone, W. L., Coonrod, E. E., Turner, L. M., & Pozdol, S. L. (2004). Psychometric properties of the STAT for early autism screening. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 691–701.

Temel, Z., Ersoy, Ö., Avcı, N., & Turla, A. (2005). Gazi erken çocukluk değerlendirme aracı GEÇDA.

Towle, P. O., & Patrick, P. A. (2016). Autism spectrum disorder screening instruments for very young children: a systematic review. *Autism Research and Treatment*, 2016.

Verdugo, M. A., Guillen, V. M., Arias, B., Vicente, E., & Badia, M. (2016). Confirmatory factor analysis of the Supports Intensity Scale for children. *Research in developmental disabilities*, 49, 140-152.

Wechsler, D. (2014). WISC-V: Weschler Intelligence Scale for Children. Pearson.

Wetherby, A. M., Brosnan-Maddox, S., Peace, V., & Newton, L. (2008). Validation of the Infant—Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism*, 12(5), 487–511.

YILMAZ IRMAK, T., TEKİNSAV SÜTCÜ, G. S., AYDIN ACI, A., & SORIAS, O. (2007). Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) geçerlik ve güvenirliğinin incelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 14(1), 13–23.

Yu, Y., Ozonoff, S., & Miller, M. (2024). Assessment of autism spectrum disorder. *Assessment*, 31(1), 24–41.

Zwaigenbaum, L., Bishop, S., Stone, W. L., Ibanez, L., Halladay, A., Goldman, S., Kelly, A., Klaiman, C., Lai, M., & Miller, M. (2021). Rethinking autism spectrum disorder assessment for children during COVID-19 and beyond. *Autism Research*, 14(11), 2251–2259.

Zwaigenbaum, L., & Penner, M. (2018a). Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *Bmj*, 361.

Zwaigenbaum, L., & Penner, M. (2018b). Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *Bmj*, 361.

BÖLÜM X

Ayırıcı Tanı

Ecem Selin AKBAŞ ALİYEV¹¹

Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısında yaşanan zorlukların bir kısmı, otizm ile erken yaştaki diğer gelişim bozuklukları arasındaki benzerliklerden kaynaklanmaktadır. Özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda, süreci deneyimli bir klinisyenin yürütmesi gerektiğinin altı çizilmiştir (Zwaigenbaum et al., 2009). Erken dönemde OSB ile ilişkili belirtilerin çoğu dil bozuklukları ve zihinsel yetersizlik belirtileriyle örtüşmektedir (Zwaigenbaum, 2001). Ayırıcı tanı için temel özellikleri oluşturan sosyal etkileşim, iletişim ve oyun becerilerinin yanı sıra bilişsel fonksiyonlar, dil ve

¹¹ Uzman Doktor, Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1883-5546, akbasecemselin@gmail.com

iletişim becerileri ile adaptif işlevsellik alanlarını kapsayan detaylı bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır (Johnson & Myers, 2007).

Bu bölümde OSB ile ayırıcı tanı gerektiren durumlar tartişılacaktır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ile OSB sıklıkla birlikte görülebildiği gibi, birbirinin ayırıcı tanısında da düşünülmesi gereken nrogeleşimsel bozukluklardır. Benzer geleşimsel dönemde ortaya çıkan ortak klinik özellikler sebebiyle DEHB ve OSB arasında ayırım yapmak zorlaşabilmektedir (American Psychiatric Association & Association, 2013; Antshel & Russo, 2019; De Lima, Zuanetti, Nunes, & Hamad, 2023). Duyusal işleme, sosyal beceri ve iletişim problemleri ile yürütücü işlevlerde bozukluk OSB ve DEHB’de görülen ortak klinik özelliklerdir (Antshel & Russo, 2019). DEHB ve OSB arasındaki tanısıl örtüşmenin ergenlik döneminde pik yaptığı gösterilmiştir (Hartman, Geurts, Franke, Buitelaar, & Rommelse, 2016). Bunun sebebinin bu geleşimsel dönemde sosyal uyum ve yürütücü işlevlere yönelik talebin artması olduğu düşünülmüştür (Antshel & Russo, 2019).

Sosyal zorluklar OSB tanısı koymak için mutlaka gereklidir. DEHB tanısı için bu şart aranmasa da bu çocuklarda sıklıkla sosyal alanda güçlükler bildirilmektedir. OSB tanılı çocukların sosyal zorlukları olumsuz davranışların varlığından ziyade, olumlu davranışların (rneğin sosyal yaklaşım, göz teması) yokluğundan kaynaklanmaktadır (Locke, Shih, Kretzmann, & Kasari, 2016). Aksine DEHB’de, bireylerin sosyal zorluklarının sebebi genellikle konuşmaları kesme veya araya girme gibi olumsuz davranışların

varlığıdır (Gardner & Gerdes, 2015). Aşırı odaklanma ve kısıtlı ilgi alanlarına sahip OSB hastalarının aksine, DEHB tanılı çocuklar birden fazla aktivite ile ilgilenir; dikkatleri kolayca dağılır ve uzun süre tek bir aktiviteye odaklanamazlar (De Lima et al., 2023).

Zihinsel Yetersizlik

Zihinsel Yetersizlik (ZY) yaş, cinsiyet ve sosyokültürel faktörler açısından eşleştirilmiş diğer bireylere kıyasla bilişsel beceriler ve günlük adaptif işlevlerde gerilik olarak tanımlanmaktadır. ZY tanısı almış kişiler kavramsal, toplumsal ve uygulamalı alanların en az birinde işlev kaybı yaşamaktadır. ZY belirtileri çocuklarda çeşitli şekillerde kendini gösterebilir ve bozukluğun şiddeti ne kadar ağırsa erken teşhis edilme olasılığı da o kadar yüksektir (American Psychiatric Association & Association, 2013). Sosyal beceri boyutu da dâhil olmak üzere gelişimde genel bir gerilikle ilişkili olan ZY'nin, OSB'den ayırt edilmesi ve eşlik eden tanı olarak tespit edilmesi oldukça önemlidir. OSB ve ZY'nin beraber görülme prevalansı %50-70'lere kadar çıkabilmektedir (Fombonne, 2003). Genetik çalışmalarda OSB ve ZY ile ilişkilendirilmiş ortak genlerin tespit edilmesi bu iki nörogelişimsel bozukluğun fenotipik ve genotipik örtüşmelerini desteklemektedir (Casanova, Sharp, Chakraborty, Sumi, & Casanova, 2016; Zhu et al., 2014).

Zihinsel yetersizliğin şiddeti arttıkça sosyal becerilere yönelik beklentiler azalmakta, sosyal ipuçlarını tanımlama ya da yorumlamada güçlük daha da artmaktadır (American Psychiatric Association & Association, 2013). Otizmli bebekler ile ZY tanılı bebeklerin, normal gelişim gösterenlere kıyasla daha az jest kullandıkları, başkaları tarafından tutulan nesnelere daha az

baktıkları ve daha sık tekrarlayıcı hareketler sergiledikleri gözlemlenmiştir. Bunun yanında ismi söylendiğinde bakma ve yönelme davranışındaki eksiklikler OSB belirteçleri olarak daha özgül bulunmuştur (Osterling, Dawson, & Munson, 2002). Bilişsel becerilerinin altında sosyal işlevsellik gösterme durumu otizmle ilişkilendirilmektedir. Otizmi olmayan ZY’li çocuklar iletişim amaçlı uygun göz temasına sahip olmanın yanı sıra, ortak dikkat, dikkati gösterme ve yönlendirme, duygulanım konularında OSB’li bireylere göre daha yüksek kapasiteye sahiptir (Lord & Pickles, 1996; Wing & Gould, 1979). Ayrıca otizmlili bireylerde daha sık iletişim bozuklukları ile yıkıcı davranışlar bildirilmiştir (Steinhausen & Winkler Metzke, 2004).

Sosyal İletişim Bozukluğu

Sosyal (Pragmatik) İletişim Bozukluğu sosyal iletişim ve etkileşimde bozuklukla karakterize bir tanıdır. Kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış veya ilgi alanı görülmemesi ile OSB’den ayırt edilmektedir. DSM-5’e göre bu tanı için OSB dışlanmalı, semptomlar ZY veya genel konuşma gecikmeleri ile açıklanmamalıdır (American Psychiatric Association & Association, 2013). Sosyal iletişim bozukluğunun diğer gelişimsel bozukluklar ile benzerliği, bu tanının ayrı bir kavram olarak kabul edilmesini tartışmalı hale getirmektedir. Alan yazındaki çalışmalar, sosyal iletişim bozukluğunun otistik özelliklere sahip olan ancak belirtilerin OSB tanısı için yeterince ağır olmadığı, yine de desteğe ihtiyacı olan bireylerin belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir (De Lima et al., 2023).

Tepkisel Bağlanma Bozukluğu

Tepkisel bağlanma bozukluğu başkaları ile duygusal bağ kurmada güçlükler, iyi olma halini deneyimlemede azalma ve ruh halinde görünüşte açıklanamayan bir dalgalanma ile karakterizedir. Çocukta görülen bu değişimler 9 aydan sonra ve 5 yaşından önce ortaya çıkmalıdır. Otizmden farklı olarak tepkisel bağlanma bozukluğunda görülen sosyal gelişimdeki aksama, uygunsuz ve elverişsiz bakım ile ilişkilendirilmiştir (American Psychiatric Association & Association, 2013). Kurum bakımında kalan veya uyaran eksikliği olan çocuklarda otizm benzeri bir tablo görülebilmektedir. Bu çocuklarda dikkat, bilişsel, sosyal ve emosyonel zorlukların yanında tekrarlayıcı davranışlar da karşımıza çıkmaktadır (Rutter et al., 2007). Ancak çevresel koşulların uygun hale getirilmesi sonrasında bu belirtilerin azalıyor olması otizm ile ayırıcı tanısında önemli bir özelliktir.

Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni:

Otizm ile benzer şekilde şizofreni de DSM-5'te boyutsal olarak değerlendirilmiş ve şizofreni spektrum bozukluğu olarak yeniden düzenlenmiştir (American Psychiatric Association & Association, 2013). Şizofreni çocukluk çağında nadir görülen bir nöropsikiyatrik bozukluktur. 13 yaşından küçük çocuklarda prevalansı %0,05 olarak bildirilmiştir. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) 13 yaşından önce başlayan şizofreniyi çok erken başlangıçlı şizofreni olarak tanımlamıştır (Pontillo et al., 2021). Çok erken başlangıçlı şizofreninin erişkin dönemde başlayana göre çok daha ağır seyrettiği ve daha fazla nörogelişimsel yüke sahip olduğu bilinmektedir (Nicolson et al., 2000; Pontillo et al., 2021). Kazanılan gelişim basamaklarının kaybı hem çok erken başlangıçlı şizofrenide

hem de otizmde karşımıza çıkmaktadır. Bu gerileme OSB’de sıklıkla 2 yaş öncesinde kademeli olarak olurken, çok erken başlangıçlı şizofrenide çoğunlukla 10 yaşından sonra gerçekleşir. Ek olarak, çok erken başlangıçlı şizofrenide ana semptomatoloji gelişim basamaklarındaki kayıptan çok negatif semptomlarla ilişkili sosyal geri çekilme (duygulanımda azalma, apati, anhedoni) şeklindedir. Sosyal-iletişimsel alandaki güçlüklerin yanında psikotik belirtilerin eklenmiş olması klinisyenleri çok erken başlangıçlı şizofreni tanısına yönlendirmelidir (Driver, Thomas, Gogtay, & Rapoport, 2020; Masi, Mucci, & Pari, 2006).

Sosyal Anksiyete Bozukluğu

Sosyal anksiyete bozukluğu yeni insanlarla tanışmak veya topluluk önünde konuşmaktan kaygılanma ve sosyal ortamlardan kaçınma ile karakterizedir. Sosyal anksiyete bozukluğu tanıılı bireyler OSB’li bireylerden farklı olarak sosyal-iletişimsel becerilerde bozukluğa sahip değildir ve tanıdık ortamlarda genellikle kaygı yaşamazlar. OSB’de ise sosyal beceri eksikliği her türlü ortamda görülmektedir. Ancak özellikle ergenlik döneminde otizm ile sosyal anksiyete bozukluğu ayrımı güç olabilmektedir. (American Psychiatric Association & Association, 2013).

Selektif Mutizm

Selektif mutizm genellikle çocukluk çağında ortaya çıkan, diğer sosyal durumlarda konuşma üretimi normal görünürken belli sosyal koşullarda konuşmanın tamamen yokluğu ile karakterize bir tablodur. Selektif mutizimli çocuk ebeveyni, kardeşleri veya ev ortamında karşılaşılan diğer tanıdık kişilerle sözel iletişim kurarken; okulda akranlarıyla konuşmayabilir ve/ veya sınıfta öğretmeni

tarafından sorulan soruya yanıt vermeyebilir (American Psychiatric Association & Association, 2013). Bu çocukların dil-iletişim becerileri tipik olarak gelişmiştir ve otizmde görülen kısıtlı ilgi alanı, tekrarlayıcı davranışlar tabloya eşlik etmez. Bunun yanında OSB'li çocuklarda görülen sosyal geri çekilme her türlü sosyal ortamda ortaya çıkmaktadır.

Konuşma ve Dil Bozuklukları

Konuşma ve dil becerilerinde gecikme otizmlili çocuklarda oldukça yaygın bir semptomdur ve OSB'nin klinikte tanınan ilk belirtilerinden biridir. Konuşma geriliğinin boyutu ne kadar ileri olursa otizmlili çocuklara o kadar erken dönemde tanı konulabilmektedir (American Psychiatric Association & Association, 2013; Mandell, Novak, & Zubritsky, 2005). Bunun yanında otizmin eşlik etmediği konuşma ve dil bozukluklarının genel popülasyondaki prevalansı %5 olarak bildirilmiştir (Leonard, 2014). Dil bozukluğu tanısı olan çocuklarda da OSB'de olduğu gibi sosyal beceride eksiklik ve tekrarlayıcı hareketler görülebilmektedir. Ancak yapılan klinik çalışmalar sosyal geri çekilme ve alıcı dil sorunlarının otizmde dil bozukluklarına oranla daha ileri boyutta olduğunu göstermektedir. Dil bozukluğu olan çocuklar işaret etme, jest ve mimik kullanma gibi sözel olmayan iletişim becerilerinde otizmlili çocuklardan anlamlı olarak daha iyi performans sergilemektedirler. Çocuğun yaşı arttıkça sosyal becerilerinde artış gözlenmesi de bu bozukluğun otizm ile ayırıcı tanısında önemli bir özelliiktir (Richard, Hodges, & Carlson, 2019; Volkmar et al., 2014).

Görme ve İşitme Engeli

Araştırmalar görme engelli popülasyonda OSB prevalansının normal çocuklara göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Yapılan bir gözden geçirme çalışması görme engelli çocuklarda OSB prevalansının %19 olduğunu ancak prevalansın görme engelinin etiyojisine göre değişkenlik gösterdiğini saptamıştır. Kortikal körlük ve/ veya tam görme kaybına neden olan tabloların otizm ile daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hobson & Bishop, 2003; Jure, Pogonza, & Rapin, 2016). Erken görsel deneyimler beyin gelişiminde büyük rol oynadığından, görsel girdi eksikliği tipik sosyal, iletişimsel ve duysal gelişimde bozulmalara neden olabilmektedir (Chokron, Kovarski, Zalla, & Dutton, 2020).

Görme engelli çocuklarda sosyal iletişim zayıflıkları ve stereotipik davranışlar gözlemlenebilir. Bu semptomların yalnızca görme engelli bir çocuktan beklenenin ötesinde olduğunu ve eşlik eden OSB tanısını fark edebilmek zor olabilmektedir. Otizm değerlendirmesi bağlamında kullanılan ortak dikkat becerisi, görme engelli bireyler için görsel temelli ortak dikkatten ziyade işitsel ve dokunsal ortak dikkati kullanılarak yapılabilir. Ancak bu durum otizmde sıklıkla gözlenen bir davranış olan “elin araç olarak kullanılması” ile karıştırılmamalı ve davranışın sosyal bağlamı göz önünde bulundurulmalıdır (Ludwig et al., 2022).

Görme engelli çocuklarda otizmde olduğu gibi kendini uyarma amaçlı davranışlar görülse de davranışın paterni otizmde yaygın olarak görülenlerden farklı olabilmektedir. Gözüne parmak sokma, bastırma ve gözünü ovuşturma, gözünü dikerek bakma gibi davranışlar siktir ve yaş ilerledikçe azalabilmektedir. Motor

stereotipilerden kafa/ vücut sallama, zıplama ve tekrarlayıcı hareketler de yine görme engelli çocuklarda görülebilmektedir. Bunun yanında görme engeli ve OSB ayırıcı tanısında tekrarlayıcı davranışlardan çok sosyal-iletişimsel beceriler üzerinde odaklanmanın daha yararlı olduğu savunulmaktadır (Ludwig et al., 2022).

İşitme engelli çocuklarda karşılaşılan OSB oranları genel popülasyon ile benzerdir ve işitme engelinin etiyojisine bağlı olarak otizm riski de değişmektedir (Hartshorne, Grialou, & Parker, 2005; Miller et al., 2010; Szymanski, Brice, Lam, & Hotto, 2012). İşitme engeli olan çocukları değerlendirirken ve ayırıcı tanı yaparken, işitme kaybının neyden kaynaklandığını, kaç yaşındayken gerçekleştiğini, çocuğun dile erişiminin nasıl olduğunu göz önünde bulundurmak büyük önem taşımaktadır (Ludwig et al., 2022).

İşitme engeli olan çocuklarda OSB'yi ayırt ederken sözel olmayan iletişim becerilerini gözden geçirmek gerekir. Bu çocuklarda zayıf göz teması, ortak dikkat becerisi ve işaret etme eksikliği otizmi düşündürmelidir (Ludwig et al., 2022). İşitme engeli olan ve işaret dili kullanan OSB'li çocuklarda işaret dilinde ekolali görülebilir ve iletişim sırasında elini kullanırken çocuğun el ayası konuştuğu kişiye değil kendisine dönük olabilir (Shield, Cooley, & Meier, 2017). Yine OSB'nin eşlik ettiği durumlarda daha az yüz ifadesi kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Denmark, Atkinson, Campbell, & Swettenham, 2019). Bu çocuklarda işitme cihazları kullanımı, duyuusal hipersensitiviteden dolayı zor olabilmektedir (Ludwig et al., 2022).

Landau-Kleffner Sendromu

Edinilmiş afazi de denilen Landau-Kleffner sendromu (LKS), uykuda aktive olan EEG değişiklikleri nedeniyle dil becerilerinde gerilemenin meydana geldiği, çocukluk çağında nadir görülen bir epileptik ensefalopatidir (Dorris, O'Regan, Wilson, & Zuberi, 2019). LKS'nin ortalama başlangıç yaşı 2-8 olarak bildirilmiştir, 5-7 yaşlarında pik yapmaktadır. Belirtilerin başladığı yaşı kadar normal gelişim gösteren, bir nöbet ya da EEG bozukluğu sonrası günler veya haftalar içinde alıcı ve ifade edici dil becerilerinde gerileme görülen çocuklarda bu tanı düşünülmelidir (Stefanatos, 2011).

Regresyonla giden otizm vakaları ile LKS karışabilmektedir. Bu sendromdaki gerileme tedavi edilebilir olduğundan, etkili bir tedavi sonrası semptomlarda gerileme olması tanıda otizmden uzaklaştırmalıdır. Aynı zamanda LKS tanılı çocuklarda sözel olmayan beceriler ve adaptif işlevlerde bariz gerileme olmamaktadır. Dil becerilerinde kayıp görülen çocuklarda çekilen EEG ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır (De Lima et al., 2023).

Uykuda Elektriksel Status Epileptikus (ESES)

Nadir görülen bir çocukluk çağı hastalığı olan uykuda elektriksel status epileptikus (ESES), uykuda çekilen EEG'de spesifik bir dalga paterni ile karakterizedir ve çocuklarda dil, bilişsel ve davranışsal alanda global bir gerileme ile ilişkilidir. Bu çocuklarda otizme benzer bir tablo karşımıza çıkabilmektedir. Ayırıcı tanıda EEG ve nörolojik değerlendirme yapılmalıdır (MN, 1999).

Üstün Zekalı Çocuklar

Üstün zekalılık, IQ (*intelligence quotient*) değerinin 130'un üstünde olması şeklinde kavramsallaştırılmıştır. Çalışmalar üstün zekalılık prevalansının %3-15 arasında olduğunu göstermiştir (Pfeiffer, 2009). Üstün zekalı çocuk popülasyonunda otizmin klinik belirtilerini gösteren vakalar bildirilmiştir. Bu klinik özellikler arasında; sosyal etkileşim eksikliği, uygunsuz duygulanım, kısıtlı dil kullanımı, spesifik duyuşal özellikler, soyutlama güçlüğü, dikkat eksikliği ve dispraksi yer almaktadır. Bunun yanında bu çocuklarda mükemmel hafıza becerileri, erken dil ve akademik beceri gelişimi, aşırı odaklanma olduğu saptanmıştır (De Lima et al., 2023). Üstün zekalı çocuklarda sosyal beceriksizlik görülse de bu çocuklar genellikle sosyal etkileşimden hoşlanırlar ve normal toplumsal dil becerilerine sahiptir. Dil gecikmeleri, üstün yetenekli bireylere kıyasla OSB'li çocuklarla daha çok ilişkilendirilmiştir. Dil gelişiminin değerlendirilmesi, bu iki tanının ayırımında kullanılabilir (Vaivre-Douret, 2011).

Ekrana Aşırı Maruz Kalma

Son yıllarda evde teknolojiye maruz kalmanın artması göz önüne alındığında, erken çocukluk döneminde ekran kullanımının çocuk gelişimi üzerindeki etkileri araştırılan konulardan biri haline gelmiştir. Ekrana maruz kalma ebeveyn-çocuk ilişkisine ve çocuğun genel gelişimine olumsuz etkilerde bulunmaktadır (De Lima et al., 2023). Sosyal ilişkilerden uzak kalan ve ekran önünde çok zaman geçiren çocukların ekrandaki yapay konuşmaları tercih ettiği, bakım verene daha az dikkat ettiği, karşılıklı konuşmalara ilgisinin az olduğu ve bunların sonucunda dil gelişiminin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir. Bunun yanında, ekrana aşırı düzeyde maruz kalma

beyin fonksiyonlarının değişmesi ile ilişkilendirilmiş ve sosyal öğrenmenin önünde engel oluşturabileceği saptanmıştır (Kuhl, Tsao, & Liu, 2003; Zivan et al., 2019). Özellikle üç yaşından önce ekrana aşırı maruz kalma dil ve bilişsel alanda gecikmeye, sosyal-duygusal ve davranışsal problemlere sebep olmaktadır. Bu belirtiler başta otizm olmak üzere diğer nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir ve bu hastalıkların ayırıcı tanısında ekrana maruz kalmanın düşünülmesi gerektiği öne sürölmüştür (De Lima et al., 2023).

Ekrana uzun süre maruz kalma, otizm için genetik yatkınlığı olan bireylerin epigenetiğini etkileyebilecek çevresel faktör olarak incelendiği gibi otizmlili çocukların, dürtü kontrol sorunları nedeniyle daha problemli ekran alışkanlıkları olabileceği, sosyal ve fiziksel aktivitelerden uzak kalmaya meyilli oldukları için de daha çok ekran önünde zaman geçirebileceği şeklinde de ele alınmıştır. Ayrıca ebeveynler OSB'li çocuklarının davranış problemleriyle baş edebilmek için daha sık olarak ekranı kullanabilmektedir (Mazurek & Wenstrup, 2013; Thompson & Christakis, 2005; Tordjman et al., 2014). Ayırıcı tanı yapılırken çocuğun ekrana maruz kalmadan önceki sosyal ve iletişimsel becerilerinin nasıl olduğunu anlamak, ekran kullanımını askıya alarak ve terapötik müdahalelerde bulunarak çocuğun becerilerini nasıl geliştireceğini takip etmek önerilmektedir (De Lima et al., 2023). Özetle mevcut veriler ekrana maruz kalmanın tek başına OSB'ye neden olan bir faktör olarak düşünölmesinden ziyade OSB bulguları olan çocuklarda semptom şiddetini arttırıcı ve işlevsellik düzeyini olumsuz etkileyen bir etken olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

Kaynakça

American Psychiatric Association, D., & Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5): American psychiatric association Washington, DC.

Antshel, K. M., & Russo, N. (2019). Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Current Psychiatry Reports*, 21(5). doi:10.1007/s11920-019-1020-5

Casanova, E. L., Sharp, J. L., Chakraborty, H., Sumi, N. S., & Casanova, M. F. (2016). Genes with high penetrance for syndromic and non-syndromic autism typically function within the nucleus and regulate gene expression. *Molecular Autism*, 7(1). doi:10.1186/s13229-016-0082-z

Chokron, S., Kovarski, K., Zalla, T., & Dutton, G. (2020). The inter-relationships between cerebral visual impairment, autism and intellectual disability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 114, 201-210.

De Lima, T. A., Zuanetti, P. A., Nunes, M. E. N., & Hamad, A. P. A. (2023). Differential diagnosis between autism spectrum disorder and other developmental disorders with emphasis on the preschool period. *World Journal of Pediatrics*, 19(8), 715-726. doi:10.1007/s12519-022-00629-y

Denmark, T., Atkinson, J., Campbell, R., & Swettenham, J. (2019). Signing with the Face: Emotional Expression in Narrative Production in Deaf Children with Autism Spectrum Disorder. *J*

Autism Dev Disord, 49(1), 294-306. doi:10.1007/s10803-018-3756-x

Dorris, L., O'Regan, M., Wilson, M., & Zuberi, S. M. (2019). Progressive intellectual impairment in children with Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep. *Epileptic Disorders*, 21, S88-S96.

Driver, D. I., Thomas, S., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2020). Childhood-onset schizophrenia and early-onset schizophrenia spectrum disorders: an update. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 29(1), 71-90.

Fombonne, E. (2003). *Journal of autism and developmental disorders*, 33(4), 365-382. doi:10.1023/a:1025054610557

Gardner, D. M., & Gerdes, A. C. (2015). A Review of Peer Relationships and Friendships in Youth With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 19(10), 844-855. doi:10.1177/1087054713501552

Hartman, C. A., Geurts, H. M., Franke, B., Buitelaar, J. K., & Rommelse, N. N. J. (2016). Changing ASD-ADHD symptom co-occurrence across the lifespan with adolescence as crucial time window: Illustrating the need to go beyond childhood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71, 529-541. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.09.003

Hartshorne, T. S., Grialou, T. L., & Parker, K. R. (2005). Autistic-like behavior in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*, 133a(3), 257-261. doi:10.1002/ajmg.a.30545

Hobson, P. R., & Bishop, M. (2003). The pathogenesis of autism: Insights from congenital blindness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1430), 335-344.

Johnson, C. P., & Myers, S. M. (2007). Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183-1215.

Jure, R., Pogonza, R., & Rapin, I. (2016). Autism spectrum disorders (ASD) in blind children: Very high prevalence, potentially better outlook. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(3), 749-759.

Kuhl, P. K., Tsao, F.-M., & Liu, H.-M. (2003). Foreign-language experience in infancy: Effects of short-term exposure and social interaction on phonetic learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(15), 9096-9101.

Leonard, L. B. (2014). Children with specific language impairment: MIT press.

Locke, J., Shih, W., Kretzmann, M., & Kasari, C. (2016). Examining playground engagement between elementary school children with and without autism spectrum disorder. *Autism*, 20(6), 653-662. doi:10.1177/1362361315599468

Lord, C., & Pickles, A. (1996). Language level and nonverbal social-communicative behaviors in autistic and language-delayed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(11), 1542-1550. doi:10.1097/00004583-199611000-00024

Ludwig, N. N., Jashar, D. T., Sheperd, K., Pineda, J. L., Previ, D., Reesman, J., . . . Gerner, G. J. (2022). Considerations for the differential diagnosis of ASD in medically complicated pediatric populations. *The Clinical Neuropsychologist*, 36(5), 1049.

Mandell, D. S., Novak, M. M., & Zubritsky, C. D. (2005). Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 116(6), 1480-1486.

Masi, G., Mucci, M., & Pari, C. (2006). Children with Schizophrenia. *CNS Drugs*, 20(10), 841-866. doi:10.2165/00023210-200620100-00005

Mazurek, M. O., & Wenstrup, C. (2013). Television, video game and social media use among children with ASD and typically developing siblings. *Journal of autism and developmental disorders*, 43, 1258-1271.

Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., . . . Ledbetter, D. H. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*, 86(5), 749-764. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006

MN, M.-L. (1999). Cognitive and behavioural consequences of epilepsies in childhood. *Childhood epilepsies and brain development*.

Nicolson, R., Lenane, M., Singaracharlu, S., Malaspina, D., Giedd, J. N., Hamburger, S. D., . . . Fernandez, T. (2000). Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia:

association with risk factors. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 794-800.

Osterling, J. A., Dawson, G., & Munson, J. A. (2002). Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Dev Psychopathol*, 14(2), 239-251. doi:10.1017/s0954579402002031

Pfeiffer, S. I. (2009). The gifted: clinical challenges for child psychiatry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(8), 787-790.

Pontillo, M., Aversa, R., Tata, M. C., Chieppa, F., Pucciarini, M. L., & Vicari, S. (2021). Neurodevelopmental Trajectories and Clinical Profiles in a Sample of Children and Adolescents With Early- and Very-Early-Onset Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 12. doi:10.3389/fpsyt.2021.662093

Richard, A. E., Hodges, E. K., & Carlson, M. D. (2019). Differential diagnosis of autism spectrum disorder versus language disorder in children ages 2 to 5 years: Contributions of parent-reported development and behavior. *Clinical Pediatrics*, 58(11-12), 1232-1238.

Rutter, M., Kreppner, J., Croft, C., Murin, M., Colvert, E., Beckett, C., . . . Sonuga-Barke, E. (2007). Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non-deprived adoptees. III. Quasi-autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(12), 1200-1207. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01792.x

Shield, A., Cooley, F., & Meier, R. P. (2017). Sign language echolalia in deaf children with autism spectrum disorder. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 60(6), 1622-1634.

Stefanatos, G. (2011). Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(6), 963-988.

Steinhausen, H.-C., & Winkler Metzke, C. (2004). Differentiating the behavioural profile in autism and mental retardation and testing of a screener. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13(4). doi:10.1007/s00787-004-0400-4

Szymanski, C. A., Brice, P. J., Lam, K. H., & Hotto, S. A. (2012). Deaf children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 42(10), 2027-2037. doi:10.1007/s10803-012-1452-9

Thompson, D. A., & Christakis, D. A. (2005). The association between television viewing and irregular sleep schedules among children less than 3 years of age. *Pediatrics*, 116(4), 851-856.

Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Cohen, D., Bronsard, G., . . . Lauth, B. (2014). Gene× Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in psychiatry*, 5, 53.

Vaivre-Douret, L. (2011). Developmental and cognitive characteristics of “high-level potentialities”(highly gifted) children. *International journal of pediatrics*, 2011.

Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., & State, M. (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism

spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237-257.

Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of autism and developmental disorders*, 9(1), 11-29. doi:10.1007/bf01531288

Zhu, L., Wang, X., Li, X.-L., Towers, A., Cao, X., Wang, P., . . . Jiang, Y.-H. (2014). Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders. *Human Molecular Genetics*, 23(6), 1563-1578. doi:10.1093/hmg/ddt547

Zivan, M., Bar, S., Jing, X., Hutton, J., Farah, R., & Horowitz-Kraus, T. (2019). Screen-exposure and altered brain activation related to attention in preschool children: An EEG study. *Trends in neuroscience and education*, 17, 100117.

Zwaigenbaum, L. (2001). Autistic spectrum disorders in preschool children. *Canadian Family Physician*, 47(10), 2037-2042.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., Rogers, S., Carter, A., Carver, L., . . . Dobkins, K. (2009). Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*, 123(5), 1383-1391.

BÖLÜM XI

Psikiyatrik Komorbidite

Ecem Selin AKBAŞ ALİYEY¹²

Giriş

Geçmişte Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocuk ve erişkinlerin her türlü psikiyatrik problemi otizmin kendisine bağlanmıştır. Ancak, yıllar içinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki otizmle ilişkilendirilen bazı semptom ve davranışsal sorunlar OSB'ye eşlik eden başka psikiyatrik bozukluklara işaret etmektedir. Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalara göre, OSB tanılı bireyler genel popülasyona oranla daha fazla psikiyatrik bozukluk ve davranışsal sorun göstermektedir (Romero et al., 2016; Simonoff et al., 2008). Komorbiditeler kümülatif etkilerinden dolayı genellikle işlevsellikte daha ciddi sorunlara sebep olmaktadır. Eş tanıların ve

¹² Uzman Doktor, Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1883-5546, akbasecemselin@gmail.com

sorunların tespit edilip tedavi edilmesi, OSB'nin yönetiminde ve hastaların işlevselliklerinin kazandırılmasında büyük önem taşımaktadır (Gadow, Guttman-Steinmetz, Rieffe, & DeVincent, 2012).

Bu bölümde OSB tanılı hastalarda sık görülen psikiyatrik bozukluklar tartışılacaktır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ile OSB tipik olarak çocukluk çağı başlangıçlı nörogelişimsel bozukluklardır. DEHB 12 yaşından önce başlayan ve en az 2 ortamda mevcut olan dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarıyla karakterizedir. 2013 yılında yayınlanan DSM-5 tanı kriterlerinden önce otizmlili hastalarda görülen dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarının OSB'ye sekonder olduğu düşünülürken, yeni tanı sistemi ile beraber bu hastalara komorbid DEHB tanısı konulabilmektedir (A. American Psychiatric Association & Association, 1994; D. American Psychiatric Association & Association, 2013). OSB ve DEHB komorbiditesinin incelenmesi, bu tanıların sıklıkla birlikte görülmelerinin yanı sıra, semptomlardaki fenomenolojik benzerliğin tanı koyma ve tedavi aşamalarını zorlaştırması bakımından oldukça önem taşımaktadır. Aynı zamanda bu iki nörogelişimsel bozukluk birlikte görüldüğünde işlevsellikteki bozulma daha fazla olmaktadır (Kevin M. Antshel & Russo, 2019).

DEHB %40-70 arasında değişen oranlarla OSB'ye en sık eşlik eden psikiyatrik tanıdır (Joshi et al., 2017; Salazar et al., 2015). Tersine, geniş epidemiyolojik çalışmalarda DEHB'li gençlerin

%13'ünde komorbid OSB olduğu saptanmıştır (Zablotsky, Bramlett, & Blumberg, 2020). OSB'de DEHB komorbiditesi, DEHB alt-tipleri açısından incelendiğinde ise; en sık dikkatsizlik baskın olan tipin eşlik ettiği görülmektedir. Sinzig ve arkadaşlarının çalışmasında örneklemenin %46'sı DEHB-Dikkatsiz tip, %32'si DEHB-Kombine tip ve %22'si DEHB-Hiperaktif/Dürtüsel tip için tanı kriterlerini karşılamıştır (Sinzig, Walter, & Doepfner, 2009). Ayrıca OSB olmayan pop lasyona benzer şekilde, DEHB alt-tip komorbiditesinin yaşa göre değişkenlik gösterdiği; hiperaktivite için kriterleri karşılayan OSB'li çocukların sayısının yaşla birlikte azaldığı, dikkatsizlik kriterini karşılayan otizmliler çocukların sayısınınsa stabil kalmaya eğilimli olduğu ortaya konmuştur (Kevin M Antshel, Zhang-James, & Faraone, 2013).

Çok sayıda genetik faktör ile bunların çevresel değişkenlerle etkileşimleri hem DEHB hem de OSB'nin etiyolojisinde rol oynamaktadır. Alan yazında OSB ve DEHB'nin ortak genetik kalıtılabilirliğe sahip olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ghirardi ve arkadaşları OSB ve DEHB tanılı bireyleri ve ailelerini inceledikleri çalışmada; OSB'li bireylerin OSB tanısı olmayanlara göre daha yüksek DEHB riskine sahip olduğunu, aynı risk artışının OSB'li bireylerin akrabalarında da bulunduğunu, bu ilişkinin monozigotik ikizlerde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Ghirardi et al., 2018). DEHB ile OSB'yi birbirine bağlayan belirli bir gen varyasyonu tespit edilmemişse de nadir kopya sayısı varyantlarını (CNV) inceleyen mevcut araştırmalarda, benzer lokuslarda CNV artışı tespit edilmiş ve etiyopatogeneizde ortak genetik yolaqlara dikkat çekilmiştir (Kevin M Antshel et al., 2013).

OSB ve DEHB komorbiditesine boyutsal açıdan yaklaşıldığında, her iki bozuklukta da sosyal ve kognitif beceriler açısından bozulmalar olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar, nörogelişimsel bozuklukların sosyal algı yeteneği açısından bir süreklilik gösterdiğini, DEHB ve OSB'nin sosyal iletişim eksikliği bakımından örtüşen noktalarının olduğunu ortaya koymuştur (Baribeau et al., 2015). Bunun yanında hem DEHB hem de OSB'de karşılıklı iletişimde sorunlar olduğu bilinmekle birlikte; OSB'li bireylerde pozitif davranışların yokluğu (sosyal yaklaşma, göz teması) buna sebep olurken, DEHB'li bireylerde negatif davranışların varlığı (konuşmaları bölme, araya girme) rol oynamaktadır (Gardner & Gerdes, 2015; Locke, Shih, Kretzmann, & Kasari, 2016). Yürütücü işlevler açısından da DEHB ve OSB'nin örtüşen noktaları bulunmaktadır ve komorbid tablolarla yürütücü işlevlerdeki bozulmanın daha şiddetli hale gelmektedir (Kevin M Antshel et al., 2013). OSB'li bireylerdeki sorun bilişsel esneklik alanındayken, DEHB'li bireyler inhibisyon, planlama, problem çözme ve tepkiyi engelleme konularında sıkıntılar yaşamaktadır (Happé, Booth, Charlton, & Hughes, 2006). OSB ile DEHB arasındaki tanısal örtüşme ergenlik döneminde pik yapmaktadır (Hartman, Geurts, Franke, Buitelaar, & Rommelse, 2016). Her iki bozuklukta da görülen sosyal beceri eksikliği ve yürütücü işlevlerde bozulma göz önüne alındığında; bu pikin gelişimsel olarak sosyal uyum ve yürütücü işlevlere yönelik talebin arttığı ergenlik döneminde zirve yapması beklenebilir bir durumdur (Kevin M. Antshel & Russo, 2019).

Yapılan araştırmalar, DEHB tedavisinde kullanılan stimülanların OSB grubunda etkinliğinin daha düşük olduğunu ve

bu grubun yan etkilere toleransının daha az olduğunu ortaya koymuştur. Bu sebeple OSB tanılı çocuklarda stimulan tedavisine daha düşük dozlarda başlanması ve doz artışının daha yavaş yapılması önerilmektedir (Reichow, Volkmar, & Bloch, 2013).

Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete OSB tanısına sıklıkla eşlik etmektedir. OSB tanısına sahip bireylerde, otizmlili olmayan bireylere göre anksiyete bozukluğu görülme riski artmaktadır (Joshi, Wozniak, et al., 2013). Meta-analiz çalışmalarında OSB tanılı gençlerin yaklaşık %40'ında en az bir anksiyete bozukluğu tanısının eşlik ettiği bulunmuştur. Başta özgül fobi (%30-44) olmak üzere sosyal fobi (%17-30), yaygın anksiyete bozukluğu (%15-35) ve ayrılık anksiyetesi bozukluğu (%9-18) OSB tanılı bireylerde görülen kaygı bozukluklarıdır (Van Steensel, Bögels, & Perrin, 2011; Zaboski & Storch, 2018).

Otizme eşlik eden anksiyete bozukluğunu teşhis etmek pek çok açıdan zor olabilmektedir. Anksiyete semptomları OSB belirtilerini gölgeleyebileceği gibi, OSB ile ilişkili zorluklar anksiyete semptomlarına benzer şekilde ortaya çıkabileceğinden komorbid durumlar tanımlanamayabilir (Rosen, Mazefsky, Vasa, & Lerner, 2018). Ayrıca OSB tanılı kişilerde DSM ile tanımlanmış geleneksel anksiyete bozukluğu belirtileri görülebildiği gibi, OSB'nin çekirdek semptomları ile ilişkili atipik veya net anlaşılmayan klinik görünüm de karşımıza çıkabilmektedir (Connor Morrow Kerns et al., 2014). Örneğin komorbid özgül fobi tanısı konulan OSB'li çocuklarda korku bebek ağlaması, sakal öksürük, radyoda çalınan bir şarkı, örümcek ağları, doğum günü şarkısı, baloncuk gibi beklenmedik şeylere yönltiler. Özgül fobi

eş tanısını belirlerken, anksiyetenin yöneldiği şeyin duyuşal hipersensitiviteden ayrımının yapılması gerekir (Connor M Kerns et al., 2016). Farklı bir seyahat rotası gibi rutindeki küçük değişiklikler, özel ilgi alanlarına erişimi kaybetme ve kural ihlali ihtimali OSB’li bireyde yoğun bir kaygıya yol açabilir. Sosyal becerilerdeki kısıtlılığın etkisiyle, otizimli bireyde diğerk kişilerin bulunduğu ortamdan kaçınma çabaları, sosyal ortamda kendine zarar verme ve saldırgan davranışlarda artış görülebılır (Connor Morrow Kerns et al., 2014). Yine semptomların doğası gereğı sosyal fobi komorbiditesi tanınması zor bir teşhis olabilmektedir. Her iki bozuklukta da birey sosyal-iletişimsel alanda zorluk yaşamakta ve sosyal ortamdan kaçınmaktadır. Otizimli bir çocuğun sosyal anksiyete bozukluğu eş tanısını alabilmesi için, sosyal kaçınmanın yanında sosyal korku, utanma, reddedilme veya olumsuz değerlendirmeye karşı kaygı da bulunmalıdır. Belirtiler sadece sosyalleşmeye karşı ilgisizlikle açıklanmamalıdır (Connor M Kerns et al., 2016).

OSB’deki anksiyete komorbiditesinde bireysel farklılıklar da ön plana çıkmaktadır. Kognitif becerileri yüksek OSB’li gençlerdeki anksiyete bozuklukları sosyal beceri eksikliği, depresif semptomlar, kendine zarar verme ve ailesel streslerle ilişkiliyken; kognitif becerileri daha düşük olan grupta kaygılar somatik problemler, dürtüsellik, hiperaktivite ve bilişsel sorunlar ile ilişkili bulunmuştur (Rosen et al., 2018). Sukhodolsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, zihinsel yetersizliğin eşlik ettiğı OSB’li bireylerde, eşlik etmediğı OSB’lilere göre yaygın anksiyete, ayrılık anksiyetesi ve somatizasyon bozukluğunun daha az görüldüğünü ortaya koymuştur (Sukhodolsky et al., 2008).

Depresif Bozukluk

Otizm tanılı çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk komorbiditesi farklı çalışmalarda %1 ila %30 arasında bildirilmiştir (Leyfer et al., 2006; Stewart, Barnard, Pearson, Hasan, & O'Brien, 2006). OSB'li bireylerin genel popülasyona oranla depresyona daha yatkın olduğu, bu bireylerde görülen depresif bozukluğun daha düşük yaşam kalitesi, daha yüksek hastaneye yatış oranı, daha fazla suisid düşüncesi ve girişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rosen et al., 2018).

Otizmde görülen depresif belirtiler, tipik gelişim gösteren çocuk ve ergenlerdeki gibi çökkünlük, ilgi kaybı, psikomotor retardasyon belirtileriyle seyredebileceği gibi tanınması zor bir tablo çizebilir. Depresyon, otizmin çekirdek belirtilerinde şiddetlenmeye yol açarak stereotipik hareketlerde artış veya özel ilgi alanlarıyla daha çok meşgul olma gibi kendini gösterebilir. Eşlik eden bilişsel yetersizlik ve iletişim becerilerindeki kısıtlılık, komorbid depresyonun tanınmasını daha da zorlaştırabilir. Bunun yanında OSB'de görülen sosyal izolasyon, uyku bozukluğu, künt duygulanım ve bilişsel katılık depresif belirtilere benzediğinden, depresyonun kendisi de otizmi maskeleyebilir (Rosen et al., 2018).

OSB'de depresyon komorbiditesi, hastanın sosyodemografik ve klinik özellikleri, zeka düzeyi, sosyal becerileri ve kognitif fonksiyonları gibi bireysel farklılıklardan etkilenmektedir. Pediatrik popülasyonda yaş arttıkça depresyon görülme sıklığının da arttığı bildirilmiştir (Greenlee, Mosley, Shui, Veenstra-VanderWeele, & Gotham, 2016). Bazı çalışmalar kadın cinsiyetin OSB'deki depresif semptomlar için bir risk faktörü olduğunu ileri sürse de bu konudaki veriler tutarsızdır (Gotham, Brunwasser, & Lord, 2015; Greenlee et

al., 2016). Araştırmalar, zekadan bağımsız olarak sözel ifade becerisi yüksek olan vakalarda depresif semptomların sıklığı ve şiddetinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Lerner et al., 2018). Bunun sebebi, sözel becerisi yüksek olan grubun daha fazla sosyal farkındalık ve akran reddi gibi stresörlerle karşılaşabilmesi olabileceğı gibi, sözel becerileri kısıtlı olan kişilerde depresif belirtiler fark edilmiyor da olabilir (Lerner et al., 2018). Yüksek fonksiyonlu OSB tanısı olan genç erişkinlerle özbildirim ölçekleriyle yapılan bir çalışma, komorbid depresyonda en sık görülen belirtilerin karamsarlık, suçluluk duyguları ve başarısızlık hissi olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada klinikte kullanılan ölçüm araçlarının OSB'ye özgü uyarlamalarının geliştirilmesi gerekliliğinin altı çizilmiştir (Gotham, Unruh, & Lord, 2015).

Bipolar Bozukluk

Otizmli çocuk ve ergenlerde eşlik eden bipolar bozukluk prevalansı tam olarak bilinmese de yapılan kısıtlı sayıdaki klinik araştırmalar bu oranın %1'in altında olduğunu göstermektedir (Levy et al., 2010; Leyfer et al., 2006). Hastalardaki kısıtlı sözel iletişim becerileri ve duygu ifadesinde zorluk sebebiyle OSB'de eşlik eden duygudurum bozukluklarını tespit etmek zorlaşmaktadır. Yüksek işlevli otizmde bipolar bozukluk tanısı koymak daha kolayken, özellikle zihinsel yetersizliğin eşlik ettiğı vakalarda bipolar bozukluk eş tanısı gözden kaçabilmektedir. Yüksek işlevli otizm tanılı ergen ve genç erişkinlerle yapılan bir çalışmada, bipolar bozukluk komorbiditesi %27 olarak bildirilmiştir (Munesue et al., 2008).

Otizme eşlik eden bipolar bozukluk, diğ er tüm eş tanılarda da olduğu gibi ayırt edilmesi zor olabilmektedir. Sinirlilik,

irritabilite, aşırı hareketlilik, ajitasyon, uykuda azalma gibi semptomlar bipolar fenotiple ilişkili olabileceği gibi; otizmli bireyin karşılaştığı günlük stresörlerden de kaynaklanabilir. Bu noktada önemli olan, hastanın bazalinin bilinmesi ve ondan beklenenin de üzerinde bir işlevsellik kaybı gösterip göstermediğinin değerlendirilmesidir. Belirtilerin kronik ve kalıcı olması OSB ile ilişkili faktörlere işaret ederken; epizodik ve döngüsel olması olası bipolar bozukluk ile ilişkilendirilebilir (Rosen et al., 2018; Sapmaz, Baykal, & Akbaş, 2018).

Otizmdeki bipolar fenotip üzerinde etkili olabilecek bireysel faktörlerle ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Az sayıdaki çalışmadan elde edilen veriler, otizmde görülen bipolar bozukluğun daha erken yaşta başladığını, aile öyküsüne sahip olmanın bipolar bozukluk riskini artırabileceğini göstermektedir (Joshi, Biederman, et al., 2013; Lainhart & Folstein, 1994).

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ağır travmatik yaşam olaylarının yaşanması sonucunda, tekrarlayan ve üstesinden gelinemeyen girici zihinsel imgeler, aşırı uyarılma, duygusal instabilite ve odaklanma güçlüğü ile karakterize bir tablodur (D. American Psychiatric Association & Association, 2013). Alan yazında tipik gelişim gösteren çocuklarda TSSB ile ilişkili pek çok çalışma bulunurken, bu konunun OSB’li grupta yeterince çalışılmadığı görülmektedir. Otizmli çocuklar hem travmatik deneyimlere maruz kalma hem de bu deneyimlerden sonra psikopatoloji geliştirme konusunda genel popülasyona göre daha yüksek riske sahiptir (Connor Morrow Kerns, Newschaffer, & Berkowitz, 2015). OSB’de karakteristik olarak görülen dil ve

iletişim becerilerindeki eksiklik, zihinsel yetersizlik, sosyal izolasyon, duygu ifadesinde zorluk gibi durumlar bu çocukları travmatik deneyimleri yaşamaya daha yatkın hale getirmektedir. Bunun yanında OSB’li çocukların çevrelerindeki dünyayı algılayış biçimleri ve sınırlı başa çıkma becerileri nedeniyle travmatik stres yaşama potansiyeli daha yüksektir (Connor Morrow Kerns et al., 2015; Levy et al., 2010). Wood ve Gadow’un geliştirdiği varsayımsal modelde; sosyal beceri eksikliği, akran reddi, kısıtlı ve tekrarlayıcı ilgi alanlarıyla ilişkili davranışların engellenmesi veya cezalandırılması, duygusal hipersensitivite faktörlerinin OSB’li gençlerde “travmatik koşullanma süreci” yaratabileceğini ve klinik olarak anlamlı anksiyeteye yol açabileceğini öne sürölmüştür (Wood & Gadow, 2010). OSB’li bireylerle yapılmış nörogörüntöleme çalışmalarında, çocukluk ağı travmalarıyla ilişkilendirilmiş nörobiyolojik değişikliklere rastlanmış; bu popöasyonun travmatik stres geliştirme riskinin daha yüksek olduğu öne sürölmüştür (Connor Morrow Kerns et al., 2015). Duygu regöasyonundan sorumlu amigdala-prefrontal korteks bağlantısındaki fonksiyonel değişiklikler ve stres cevabından sorumlu hipotalamus-hipofiz-adrenal yolaktaki bozulmalar bu konuda öne sürölen mekanizmalardır (Corbett, Mendoza, Wegelin, Carmean, & Levine, 2008; Mazefsky et al., 2013).

OSB tanılı ocuk ve ergenlerde travmaya maruz kalma ve TSSB geliştirme prevalansı ile ilgili kesin veriler yoktur ve bu konudaki çalışmalar oldukça kısıtlıdır. alışmalar ayaktan takip edilen OSB’li gençlerin %0-3’ünün TSSB kriterlerini karşıladığını ortaya koymuştur (de Bruin, Ferdinand, Meester, de Nijs, & Verheij, 2007; Storch et al., 2013). Ölkemizde yapılan OSB’de travma ve

travma sonrası stres belirtilerini kapsamlı olarak değerlendiren çalışmada; otizm kliniğine başvuran gençlerin %26'sında çeşitli travma geçmişleri olduğu tespit edilmiştir ve travmaya maruz kalan grubun %67'sinin TSSB geliştirdiği görülmüştür. Söz konusu olan bu oran, genel popülasyonda travmaya maruz kalan çocukların TSSB tanısı alma riskinden 2 kat daha fazladır. Aynı zamanda bu çalışmada otizmlili çocukların en sık yaşadığı travma biçimi “kaza/felaket/şiddet şahidi veya kurbanı olma” olarak saptanmıştır (Mehtar & Mukaddes, 2011).

Otizmlili çocuk ve ergenlerin takibinde gelişim basamaklarında gerileme, stereotipik davranışlarda artış, uyku bozukluğu, öfkeliilik ve davranış problemlerinde artış, kendine zarar verici davranışlar, dikkat sorunları tespit edildiğinde altta yatan travmatik bir süreç sorgulanmalı ve ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır (Mehtar & Mukaddes, 2011). Dikkat edilmesi gereken bir nokta da OSB'ye eşlik eden TSSB'nin artmış suisid düşüncesi ve girişimi ile ilişkili olduğudur (Storch et al., 2013).

Obsesif Kompulsif Bozukluk

Otizimde kompulsif davranışlar karakteristik olarak görüldüğünden, OSB ile obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ilişkisi araştırılan konulardan biri olmuştur. OSB ile takip edilen hastalarda mevcut takıntılı davranışlarda niteliksel ve niceliksel değişimler gözlemlendiği durumlarda ve her zamanki takıntılar daha fazla işlev kaybına yol açtığında, eşlik eden OKB tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sistematik bir gözden geçirme çalışmasında OSB tanılı hastaların %40'ına en az bir komorbid anksiyete tanısı konulduğu,

bunların arasında 2. en sık eşlik eden tanının da %17 oranıyla OKB olduğu tespit edilmiştir (Van Steensel et al., 2011). OKB'nin genel popülasyondaki prevalansının %6 olduğu düşünüldüğünde otizmlili hastalarda OKB riskinin artmış olduğu sonucuna varılabilmektedir (Ruscio, Stein, Chiu, & Kessler, 2010). Otizmde obsesif-kompulsif semptomatolojinin sıkça görülmesi, OSB'li hastaların birinci derece akrabalarında OKB tanısının daha fazla olması, OKB tanılı ebeveynlerin çocuklarında OSB tanısı alma riskinin artmış bulunması, her iki hasta grubunda da serotonin disfonksiyonu görülebilmesi ve OKB tedavisinde kullanılan bazı ajanların otizmdeki tekrarlayıcı davranışlar üzerinde de etkili bulunması, bu iki tanının ortak etiyolojiden kaynaklandığına işaret etmektedir (Ruth Gross-Isseroff, Haggai Hermesh, & Abraham Weizman, 2001; Meier et al., 2015).

Obsesif-kompulsif semptomatoloji tipik gelişen çocuklar ile OSB'li çocuklar arasında farklılık göstermektedir. OSB tanılı çocuklarda tipik gelişenlere göre daha düşük oranda saldırganlık, kirlenme, cinsel, dini, simetrik ve somatik içerikli obsesyonlar görülmektedir. Onun yerine otizmlili hastalar tipik gelişim gösteren OKB hastalarına oranla daha sık sıralama, istifleme, söyleme/sorma, dokunma, vurma veya ovalama, kendine zarar verme davranışları sergilemektedir (McDougle et al., 1995).

Tik Bozuklukları

Tik bozuklukları da OSB gibi nörogelişimsel bozukluklar kategorisinde değerlendirilmektedir (D. American Psychiatric Association & Association, 2013). Çalışmalar tik bozukluğu ve OSB gibi nörogelişimsel bozuklukların nörobiyolojik olarak ortak kökene sahip olduğunu, bu grupta yer alan tanıların bir süreklilik

gösterdiğini ve sıklıkla komorbid tablolar olarak klinikte görüldüğünü desteklemektedir (Kern et al., 2015; Morris-Rosendahl & Crocq, 2020). OSB popülasyonunda bildirilen Tourette sendromu komorbiditesi %2,6 ile %11 arasında değişmektedir. Tersine Tourette Sendromu tanılı klinik örneklemde incelendiği çalışmalarda OSB prevalansı %2,9-20 olarak gösterilmiştir (Cravedi et al., 2017). Yakın tarihli bir gözden geçirme çalışmasında OSB’li çocuk ve ergenlerde eşlik eden tik bozukluğu prevalansı %8-21 aralığında bildirilmiştir (Micai et al., 2023). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yüksek işlevli otizm olgularının %30’unda, Asperger sendromu tanılı olguların ise %26’sında eşlik eden tik bozukluğu tespit edilmiştir (N. M. Mukaddes, Hergüner, & Tanidir, 2010). Literatürde komorbid tik bozukluğu görülen otizmli bireylerde, zihinsel yetersizlik ile tik şiddetinin ilişkili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur (Canitano & Vivanti, 2007).

Uyku Bozuklukları

Uyku ile ilişkili sorunlar OSB’de oldukça yaygındır (Parvataneni, Srinivas, Shah, & Patel, 2020). Farklı çalışmalarda OSB’ye eşlik eden uyku sorunu sıklığı %40 ile %83 arasında bildirilmiştir (Schwichtenberg et al., 2022). 2023 yılında yapılmış bir gözden geçirme ve meta-analiz çalışması, OSB tanılı çocuk ergenlerin %30’unda uyku-uyanıklık bozukluğu olduğunu, %44’ünde ise uyku-uyanıklık problemi görüldüğünü ortaya koymuştur (Micai et al., 2023). Otizmli çocuklarda görülen başlıca uyku sorunları uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlükleridir; bunlar uzun uyku gecikmesi, gece uyanmaları ve uyku etkinliğinin azalması şeklinde kendini göstermektedir (van der Heijden, Stoffelsen, Popma, & Swaab, 2018).

Klinik çalışmalar uyku bozukluklarının OSB semptomlarını alevlendirebileceğini göstermektedir. Uyku bozukluğunun eşlik ettiği otizmlili çocukların uyku bozukluğu olmayanlara göre daha düşük sosyal beceri gösterdiği, akran ilişkilerinde daha çok zorlandığı ve yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Malhi, Kaur, Singhi, & Sankhyani, 2019; Whelan et al., 2022). Yine otizmlili çocuklarda düşük uyku kalitesi, daha yüksek tekrarlayıcı davranışlarla ilişkili bulunmuştur (Deliens & Peigneux, 2019; Mason, Lokhandwala, Riggins, & Spencer, 2021). Uyku bilişsel becerilerin gelişimi, öğrenme ve hafıza için oldukça önemlidir. Yapılan araştırmalar uyku bozukluklarının OSB'li çocukların çalışma belleği, dikkat ve dil becerileri üzerinde olumsuz etkili olduğunu göstermektedir (Mughal, Hill, Joyce, & Dimitriou, 2020; Souders et al., 2017). Bu bilgilerin ışığında, otizm tanılı hastaların takibinde uyku ritüellerinin ve uyku ile ilişkili değişkenlerin gözden geçirilmesi, uyku bozukluklarının saptanıp gerekli tedavinin uygulanması önem kazanmaktadır.

Beslenme ve Yeme Bozuklukları

Beslenme ve yeme bozuklukları, kişinin fiziksel ve ruhsal sağlığını önemli ölçüde bozan yeme ve yeme ile ilişkili davranış bozuklukları ile karakterize edilir (A. American Psychiatric Association & Association, 1994). Yakın tarihli bir gözden geçirmede beslenme ve yeme bozukluklarının, OSB'li çocuk ve ergenlerde görülme prevalansı %42 olarak bildirilmiştir. Aynı yazıda, tipik yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza ve tıknırcasına yeme bozukluğu) ayrı bir kategoride değerlendirilmiş, bu tanımlar için oran %7 olarak saptanmıştır (Micai et al., 2023). Otizm ile yeme bozukluğu ilişkisini araştıran

Çalışmaların daha çok anoreksiya nervoza üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (Boltri & Sapuppo, 2021). OSB ile anoreksiya nervozanın ortak genetik yatkınlığa sahip olduğu, bu iki bozuklukta bilişsel, sosyal ve duygusal işlevsellikte benzer zorluklar yaşandığı ortaya koyulmuştur (Davies et al., 2016; Oldershaw, Treasure, Hambrook, Tchanturia, & Schmidt, 2011; Westwood, Lawrence, Fleming, & Tchanturia, 2016; Westwood, Stahl, Mandy, & Tchanturia, 2016). Duyusal hipo/hipersensitiviteden kaynaklanan gıda seçiciliği, anormal yeme paterni, yemek yeme zamanı ve şekli konusunda ritüeller ile tıknırcasına yeme OSB’de görülebilen yeme problemleridir (R. Gross-Isseroff, H. Hermesh, & A. Weizman, 2001; Kodak & Piazza, 2008; Volkert & Vaz, 2010). Bir gözden geçirme çalışmasında anoreksiya nervoza tanılı popülasyonda OSB prevalansının ortalama %23 ile genel popülasyondan daha yüksek olduğu bulunmuştur ve tedaviye yanıtız anoreksiya nervozada eşlik eden OSB’nin göz önünde bulundurulması önerilmiştir (Huke, Turk, Saeidi, Kent, & Morgan, 2013).

OSB’deki komorbid yeme bozukluklarını ele almanın birtakım zorlukları bulunmaktadır. Adams ve arkadaşları OSB ile yeme bozuklukları arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla yazdıkları detaylı gözden geçirme yazısında, bu iki tanı arasında sahte bir ilişki kurulmasına sebep olabilecek faktörleri sıralamış ve bu faktörleri “artefakt” olarak tanımlamışlardır. Yazarlar diyet kısıtlaması ile giden yeme bozukluklarında, bireylerin uzun süreli açlık durumlarında otizm-benzeri semptomlar gösterebileceğinden, yine bu hastalarda görülen sosyal izolasyonun otizmdeki sosyal ie çekilme ile karıştırılabileceğinden bahsetmişlerdir. Yine yazarlar OSB’deki komorbid psikiyatrik tanılara vurgu yaparak, OSB-yeme

bozukluğu ilişkisinde diğerk psikopatolojilerin ve aleksitiminin aracı rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (Adams, Mandy, Catmur, & Bird, 2024). Önemli bir diğerk konu ise, yeme bozukluğu ile otizm arasındaki semptom örtüşmeleridir. Örneğin, kendini kusturma davranışı bulimiya nervozadaki gibi klasik bir belirti olabildiği gibi, otizimli bir kişinin ritüelistik veya kendini yatıştırma davranışı olarak da karşımıza çıkabilir. Yine katı bir diyete bağılı olma, otizmde görülen kısıtlı ilgi alanı ve tekrarlayıcı davranışlar ile ilişkili olabilir (Adams et al., 2024; Marquenie, Rodger, Mangohig, & Cronin, 2011).

Şizofreni Spektrum Bozuklukları

Güncel tanılama sistemine göre şizofreni spektrum bozuklukları; şizofreni, şizofreniform bozukluk ve diğerk psikotik bozuklukları kapsamaktadır. Bu bozukluklar sanrılar, varsanılar, dezorganize düşünce, anormal motor davranış ve negatif belirtiler ile karakterizedir (D. American Psychiatric Association & Association, 2013). Geçmişte otizm şizofreninin erken dönem görünümü olarak kabul görmüş, zamanla ayrı bir kavram olarak literatürde yer almıştır. Bunun yanında, OSB ve şizofreni farklı tanılar olarak kavramsallaştırılsa da otizm ile psikoz arasında fenotipik olarak bir devamlılık olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Julio Vaquerizo-Serrano, Gonzalo Salazar De Pablo, Jatinder Singh, & Paramala Santosh, 2022). Çalışmalar bu iki bozukluk arasında ortak genetik etiyolojiye işaret etmektedir (Gandal et al., 2018). Her iki tablo da özellikle sosyal beceri ve dil sorunları ön planda olmak üzere benzer klinik özelliklere sahiptir (Jutla, Foss-Feig, & Veenstra-VanderWeele, 2022). Psikozda görülen sosyal içe çekilme, künt duygulanım, dezorganize konuşma

gibi semptomlar; göz temasında eksiklik, zayıf duygusal ve sosyal karşılıklılık, jest ve mimiklerde azalma gibi OSB çekirdek belirtileri olarak kolayca gizlenebilmektedir (Cochran, Dvir, & Frazier, 2013).

Şizofreni spektrum bozukluğu tanısı bulunan bireyler, tipik gelişim gösteren akranlarına göre daha çok otistik özellikler sergilemektedir (De Crescenzo et al., 2019). Kincaid ve arkadaşlarının sistematik gözden geçirmesinde; şizofreni veya diğer psikotik bozukluk tanısı bulunan bireylerde %9,6-61 arası bir oranda otizm-benzeri özellikler tespit edilmiş, bu popülasyonda OSB prevalansı ise <%1 ile %52 arasında bulunmuştur (Kincaid, Doris, Shannon, & Mulholland, 2017). Bunun yanında OSB tanılı hastalarda da komorbid şizofreni veya diğer psikotik bozukluklar görüldüğü bilinmektedir. Farklı çalışmalarda bu komorbidite oranı %0-0,3 arasında bildirilmiştir (Levy et al., 2010; Leyfer et al., 2006). Son dönemde yapılmış uzunlamasına takip çalışmasında OSB tanılı çocuk ve ergenler sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve OSB'li bireylerde şizofreni gelişme riskinin arttığı ve psikotik tablonun ergenlik döneminde belirginleştiği gösterilmiştir (Yeh et al., 2023). Ülkemizde yapılan yüksek işlevli otizm vakalarını içeren çalışmalarda ise psikoz eş tanısı %1,5 ve %6,6 olarak tespit edilmiştir (Nahit Motavalli Mukaddes & Fateh, 2010; N. M. Mukaddes et al., 2010).

Literatürde, komorbid psikoz tanısı bulunan OSB vakalarının ayrı bir alt tip olabileceğini öne süren fikirler bulunmaktadır. Larson ve arkadaşlarının OSB ve psikozu bulunan 116 erişkinle yaptıkları çalışmada, bu grubun psikozu olmayan OSB'ye kıyasla daha az kısıtlı ilgi alanına ve tekrarlayan davranışlara sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, psikozu

olan OSB grubunun sadece psikoza olan gruba kıyasla affektif psikoza tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Larson et al., 2017). Klinisyenlerin OSB ile ilişkili belirtiler ile şizofreni veya psikoza bağlı semptomları birbirinden ayırt etmesi önemlidir. OSB'ye eşlik eden psikoza durumunda, önceki işlevsellikteki değişimi fark etmek büyük önem taşımaktadır ve bu değişim kısıtlı ilgi alanı veya tekrarlayıcı hareketlerden ziyade affektif alanda olmaktadır (Larson et al., 2017). Ters düşünülüğünde, OSB'li birey bir stresörle karşılaştığında meydana gelen işlevsellikte bozulma, klinisyeni yanlış psikoza teşhisine yönlendirebilir (Starling & Dossetor, 2009).

Katatoni

Katatoni ilk olarak 1874'te tanımlanan anormal motor, vokal ve davranışsal semptomlar, vejetatif belirtiler ve irade bozukluğu ile karakterize kompleks bir sendromdur (Kahlbaum, 1874). Temel bulguları konuşmama, karşıtlık, sertlik, vaziyet alma, olağan dışı vücut duruşları ile tekrarlayan konuşmalar veya edimlerdir (Francis, 2010). Geçmişte katatoni şizofreninin bir alt tipi olarak kabul edilse de DSM-5 ile birlikte şizofreninin bir alt türü olmaktan çıkarılmış; duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, nörogelişimsel bozukluklar veya başka bir sağlık durumunda görülebilen bir sendrom olarak tanımlanmıştır (D. American Psychiatric Association & Association, 2013).

Otizimde görülebilen stereotipik davranışlar, tikler, obsesif-kompulsif özellikler, selektif mutizm, gözünü dikerek bakma, sallanma, tekrarlayan kafa vurma, homurdanma ve çılgılık atma gibi motor belirtiler aynı zamanda katatoninin karakteristik bulgularıdır (Fink & Taylor, 2006). Bu iki tabloda bulunan ortak özellikler

nedeniyle OSB'li bireylerde eşlik eden katatoninin tanınması zorlaşabilmektedir. Erken çocukluk döneminde mevcut olan otizm belirtilerinin aksine katatonideki semptomlar özellikle geç ergenlikte olmak üzere yeni başlamaktadır veya mevcut belirtilerde önemli ölçüde kötüleşmeye neden olmaktadır (J. Vaquerizo-Serrano, G. Salazar De Pablo, J. Singh, & P. Santosh, 2022).

OSB tanısı olan ergen ve genç erişkinlerde katatoni %12 ile %17 oranında komorbid olarak görülmektedir (Withane & Dhossche, 2019). Yakın zamanda yapılan bir sistematik gözden geçirme ve meta-analiz çalışması, OSB vakalarının %10,4'ünde katatoni eşlik ettiğini saptamıştır. Aynı çalışma OSB ile katatoninin komorbid görüldüğü vakaların genç olduğunu (ortalama yaş 12,7-27,6), OSB'de katatoninin geç ergenlik döneminde başladığını, 15-19 yaşları arasında pik yaptığını ve erkek cinsiyette daha sık ortaya çıktığını göstermiştir (J. Vaquerizo-Serrano et al., 2022).

Otizmdeki katatoni eş tanısının yüksek oranları ve bu iki tablonun fenomenolojik olarak benzerlikleri, altta yatan ortak biyolojik mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda eksitatör-inhibitör dengedeki değişiklikler ön plana çıkmaktadır (Sohal & Rubenstein, 2019). Çalışmalarda, katatoni ile bağlantılı bir OSB duyarlılık lokusu olan ve GABA reseptörlerinin kodlanmasından sorumlu genleri içeren 15q15-q21 ile potansiyel mekanik örtüşmeler tespit edilmiştir (Chagnon, 2006; D. M. Dhossche, Song, & Liu, 2005). Nörogörüntüleme çalışmaları, serebellar yapıda değişikliklerin bu OSB-katatoni ilişkisinde rol oynamış olabileceğine işaret etmiştir (Courchesne, Yeung-Courchesne, Press, Hesselink, & Jernigan, 2013). Bunun yanında OSB'deki duygudurum ve anksiyete bozukluklarına olan yatkınlığın

da katatoni riskini artırmış olabileceğini söyleyen görüşler bulunmaktadır (DeLong, 2004; D. Dhossche, 2011).

Travmaya maruz kalma, katatoni için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (D. M. Dhossche, Ross, & Stoppelbein, 2012). Katatonisi olan nörogelişimsel bozukluk tanılı hastaların %2,5'inde yas, okulda zorbalığa maruz kalma, çevresel değişimlere bağlı rutinde bozulma gibi stresörler bildirilmiştir (Wing & Shah, 2000). Ayrıca OSB'li bireylerde ebeveynlerinin boşanması ve fiziksel istismar gibi travmalara maruz kalma, katatonik semptomlar ile ilişkilendirilmiştir (D. M. Dhossche et al., 2012; Mazzone, Postorino, Valeri, & Vicari, 2014). Klinik bakış açısıyla bakıldığında, takip edilen otizm vakalarında katatoni ile ilişkili semptomlar tespit edildiğinde, olası travmatik deneyimlerin akılda bulundurulması önemli görünmektedir.

Cinsiyet Disforisi

Cinsiyet disforisi, kişinin doğumda atanan cinsiyeti ile deneyimlediği cinsiyeti arasında uyumsuzluk ve bu uyumsuzlukla ilgili olarak kişide görülen klinik olarak anlamlı bir stres ile karakterize psikiyatrik bir tablodur (D. American Psychiatric Association & Association, 2013). Son yıllarda, OSB ile cinsiyet disforisi birlikteliği dikkat çeken bir konu olmuştur. Thrower ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları gözden geçirmede cinsiyet disforisi tanılı kişilerde, genel popülasyona göre OSB prevalansının arttığı (%6-26 aralığında) gösterilmiştir, ancak bu istatistiksel olarak incelenmemiştir (Thrower, Bretherton, Pang, Zajac, & Cheung, 2020). 2023 yılında yapılan sistematik gözden geçirme ve meta-analizde ise genel popülasyonda otistik özellikler ile cinsiyet disforisi arasında bir ilişki bulunduğu, OSB'de cinsiyet disforisinin

genel popölasyona oranla daha fazla göröldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada cinsiyet disforisi/cinsiyet uyumsuzluğu tanısı alan kişilerde OSB prevalansı %11 olarak saptanmıştır (Kallitsounaki & Williams, 2023).

Eşlik eden cinsiyet disforisinin tanınması için otizimli bireyin cinsiyeti hakkında yaşadığı hayal kırıklığını veya rahatsızlık hissini sözel olarak ifade edebilmesi gerekmektedir. Ancak bu kişilerde görölen sözel beceri kısıtlılığı ve benlik kavramı gelişimindeki zorluklar, klinisyenlerin OSB'deki komorbid cinsiyet disforisini tespit etmesinin önündeki engellerdir. Öte yandan cinsiyet disforisi belirtileri, OSB'deki stereotipilerin veya kısıtlı ilgi alanlarının bir türü olarak düşünölebileceğinden tanınması zor bir hal alabilir (Van Der Miesen, Hurley, & De Vries, 2018). Araştırmacılar OSB cinsiyet disforisi birlikteliğinde cinsiyet kimliği gelişiminin dikkatle ele alınmasını ve hastalara yaklaşımda bireysel psikososyal gelişim perspektifinden bakılmasını önermişlerdir (Van Der Miesen et al., 2018; van Schalkwyk, Klingensmith, & Volkmar, 2015).

Kaynakça

Adams, K. L., Mandy, W., Catmur, C., & Bird, G. (2024). Potential mechanisms underlying the association between feeding and eating disorders and autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105717.

American Psychiatric Association, A., & Association, A. P. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV* (Vol. 4): American psychiatric association Washington, DC.

American Psychiatric Association, D., & Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5): American psychiatric association Washington, DC.

Antshel, K. M., & Russo, N. (2019). Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Current Psychiatry Reports*, 21(5). doi:10.1007/s11920-019-1020-5

Antshel, K. M., Zhang-James, Y., & Faraone, S. V. (2013). The comorbidity of ADHD and autism spectrum disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 13(10), 1117-1128.

Baribeau, D. A., Doyle-Thomas, K. A., Dupuis, A., Iaboni, A., Crosbie, J., McGinn, H., . . . Nicolson, R. (2015). Examining and comparing social perception abilities across childhood-onset neurodevelopmental disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(6), 479-486. e471.

Boltri, M., & Sapuppo, W. (2021). Anorexia nervosa and autism spectrum disorder: a systematic review. *Psychiatry research*, 306, 114271.

Canitano, R., & Vivanti, G. (2007). Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism*, 11(1), 19-28. doi:10.1177/1362361307070992

Chagnon, Y. C. (2006). Shared susceptibility region on chromosome 15 between autism and catatonia. *International Review of Neurobiology*, 72, 165-178.

Cochran, D. M., Dvir, Y., & Frazier, J. A. (2013). “Autism-plus” spectrum disorders: intersection with psychosis and the schizophrenia spectrum. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 22(4), 609-627.

Corbett, B. A., Mendoza, S., Wegelin, J. A., Carmean, V., & Levine, S. (2008). Variable cortisol circadian rhythms in children with autism and anticipatory stress. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 33(3), 227-234.

Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Press, G., Hesselink, J., & Jernigan, T. (2013). Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. In *Autism* (pp. 197-202): Routledge.

Cravedi, E., Deniau, E., Giannitelli, M., Xavier, J., Hartmann, A., & Cohen, D. (2017). Tourette syndrome and other neurodevelopmental disorders: a comprehensive review. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 11(1). doi:10.1186/s13034-017-0196-x

Davies, H., Wolz, I., Leppanen, J., Fernandez-Aranda, F., Schmidt, U., & Tchanturia, K. (2016). Facial expression to emotional stimuli in non-psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 64, 252-271. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.015

de Bruin, E. I., Ferdinand, R. F., Meester, S., de Nijs, P. F., & Verheij, F. (2007). High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *Journal of autism and developmental disorders*, 37, 877-886.

De Crescenzo, F., Postorino, V., Siracusano, M., Riccioni, A., Armando, M., Curatolo, P., & Mazzone, L. (2019). Autistic Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*, 10. doi:10.3389/fpsy.2019.00078

Deliens, G., & Peigneux, P. (2019). Sleep-behaviour relationship in children with autism spectrum disorder: methodological pitfalls and insights from cognition and sensory processing. *Dev Med Child Neurol*, 61(12), 1368-1376. doi:10.1111/dmcn.14235

DeLong, R. (2004). Autism and familial major mood disorder: are they related? *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 16(2), 199-213.

Dhossche, D. (2011). Catatonia: the ultimate yet treatable motor reaction to fear in autism. *Autism*, 1(1), 10.4172.

Dhossche, D. M., Ross, C. A., & Stoppelbein, L. (2012). The role of deprivation, abuse, and trauma in pediatric catatonia without

a clear medical cause. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(1), 25-32.

Dhossche, D. M., Song, Y., & Liu, Y. (2005). Is There A Connection Between Autism, Prader-Willi Syndrome, Catatonia, And GABA? *International Review of Neurobiology*, 71, 189-216.

Fink, M., & Taylor, M. A. (2006). *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment*: Cambridge University Press.

Francis, A. (2010). Catatonia: diagnosis, classification, and treatment. *Current Psychiatry Reports*, 12, 180-185.

Gadow, K. D., Guttman-Steinmetz, S., Rieffe, C., & DeVincent, C. J. (2012). Depression symptoms in boys with autism spectrum disorder and comparison samples. *Journal of autism and developmental disorders*, 42, 1353-1363.

Gandal, M. J., Haney, J. R., Parikshak, N. N., Leppa, V., Ramaswami, G., Hartl, C., . . . Geschwind, D. H. (2018). Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*, 359(6376), 693-697. doi:10.1126/science.aad6469

Gardner, D. M., & Gerdes, A. C. (2015). A review of peer relationships and friendships in youth with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 19(10), 844-855.

Ghirardi, L., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Freitag, C. M., Franke, B., Asherson, P., . . . Larsson, H. (2018). The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 257-262.

Gotham, K., Brunwasser, S. M., & Lord, C. (2015). Depressive and anxiety symptom trajectories from school age through young adulthood in samples with autism spectrum disorder and developmental delay. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(5), 369-376. e363.

Gotham, K., Unruh, K., & Lord, C. (2015). Depression and its measurement in verbal adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism*, 19(4), 491-504.

Greenlee, J. L., Mosley, A. S., Shui, A. M., Veenstra-VanderWeele, J., & Gotham, K. O. (2016). Medical and behavioral correlates of depression history in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 137(Supplement_2), S105-S114.

Gross-Isseroff, R., Hermesh, H., & Weizman, A. (2001). Obsessive compulsive behaviour in autism--towards an autistic-obsessive compulsive syndrome? *World J Biol Psychiatry*, 2(4), 193-197. doi:10.3109/15622970109026809

Gross-Isseroff, R., Hermesh, H., & Weizman, A. (2001). Obsessive Compulsive Behaviour in Autism-Towards an Autistic-Obsessive Compulsive Syndrome? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2(4), 193-197.

Happé, F., Booth, R., Charlton, R., & Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages. *Brain and cognition*, 61(1), 25-39.

Hartman, C. A., Geurts, H. M., Franke, B., Buitelaar, J. K., & Rommelse, N. N. (2016). Changing ASD-ADHD symptom co-occurrence across the lifespan with adolescence as crucial time window: Illustrating the need to go beyond childhood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71, 529-541.

Huke, V., Turk, J., Saeidi, S., Kent, A., & Morgan, J. F. (2013). Autism spectrum disorders in eating disorder populations: a systematic review. *Eur Eat Disord Rev*, 21(5), 345-351. doi:10.1002/erv.2244

Joshi, G., Biederman, J., Petty, C., Goldin, R. L., Furtak, S. L., & Wozniak, J. (2013). Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in a referred population of youth with bipolar I disorder with and without autism spectrum disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(6), 6865.

Joshi, G., Faraone, S. V., Wozniak, J., Tarko, L., Fried, R., Galdo, M., . . . Biederman, J. (2017). Symptom Profile of ADHD in Youth With High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Comparative Study in Psychiatrically Referred Populations. *Journal of Attention Disorders*, 21(10), 846-855. doi:10.1177/1087054714543368

Joshi, G., Wozniak, J., Petty, C., Martelon, M. K., Fried, R., Bolfek, A., . . . Bourgeois, M. (2013). Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: a comparative study. *Journal of autism and developmental disorders*, 43, 1314-1325.

Jutla, A., Foss-Feig, J., & Veenstra-VanderWeele, J. (2022). Autism spectrum disorder and schizophrenia: An updated conceptual review. *Autism Research, 15*(3), 384-412.

Kahlbaum, K. (1874). Klinische Abhandlungen über psychische Krankheiten: eine klinische Form psychischer Krankheit. *Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Verlag von August Hirschwald.*

Kallitsounaki, A., & Williams, D. M. (2023). Autism Spectrum Disorder and Gender Dysphoria/Incongruence. A systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Journal of autism and developmental disorders, 53*(8), 3103-3117. doi:10.1007/s10803-022-05517-y

Kern, J. K., Geier, D. A., King, P. G., Sykes, L. K., Mehta, J. A., & Geier, M. R. (2015). Shared Brain Connectivity Issues, Symptoms, and Comorbidities in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome. *Brain Connect, 5*(6), 321-335. doi:10.1089/brain.2014.0324

Kerns, C. M., Kendall, P. C., Berry, L., Souders, M. C., Franklin, M. E., Schultz, R. T., . . . Herrington, J. (2014). Traditional and atypical presentations of anxiety in youth with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders, 44*, 2851-2861.

Kerns, C. M., Newschaffer, C. J., & Berkowitz, S. J. (2015). Traumatic Childhood Events and Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders, 45*(11), 3475-3486. doi:10.1007/s10803-015-2392-y

Kerns, C. M., Rump, K., Worley, J., Kratz, H., McVey, A., Herrington, J., & Miller, J. (2016). The differential diagnosis of anxiety disorders in cognitively-able youth with autism. *Cognitive and Behavioral Practice*, 23(4), 530-547.

Kincaid, D. L., Doris, M., Shannon, C., & Mulholland, C. (2017). What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review. *Psychiatry research*, 250, 99-105.

Kodak, T., & Piazza, C. C. (2008). Assessment and behavioral treatment of feeding and sleeping disorders in children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17(4), 887-905, x-xi. doi:10.1016/j.chc.2008.06.005

Lainhart, J. E., & Folstein, S. E. (1994). Affective disorders in people with autism: A review of published cases. *Journal of autism and developmental disorders*, 24(5), 587-601.

Larson, F. V., Wagner, A. P., Jones, P. B., Tantam, D., Lai, M.-C., Baron-Cohen, S., & Holland, A. J. (2017). Psychosis in autism: comparison of the features of both conditions in a dually affected cohort. *The British Journal of Psychiatry*, 210(4), 269-275.

Lerner, M. D., Mazefsky, C. A., Weber, R. J., Transue, E., Siegel, M., & Gadow, K. D. (2018). Verbal ability and psychiatric symptoms in clinically referred inpatient and outpatient youth with ASD. *Journal of autism and developmental disorders*, 48, 3689-3701.

Levy, S. E., Giarelli, E., Lee, L.-C., Schieve, L. A., Kirby, R. S., Cuniff, C., . . . Rice, C. E. (2010). Autism spectrum disorder and

co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 31(4), 267-275.

Leyfer, O. T., Folstein, S. E., Bacalman, S., Davis, N. O., Dinh, E., Morgan, J., . . . Lainhart, J. E. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 36, 849-861.

Locke, J., Shih, W., Kretzmann, M., & Kasari, C. (2016). Examining playground engagement between elementary school children with and without autism spectrum disorder. *Autism*, 20(6), 653-662.

Malhi, P., Kaur, A., Singhi, P., & Sankhyan, N. (2019). Sleep Dysfunction and Behavioral Daytime Problems in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparative Study. *Indian J Pediatr*, 86(1), 12-17. doi:10.1007/s12098-018-2731-z

Marquenie, K., Rodger, S., Mangohig, K., & Cronin, A. (2011). Dinnertime and bedtime routines and rituals in families with a young child with an autism spectrum disorder. *Australian Occupational Therapy Journal*, 58(3), 145-154.

Mason, G. M., Lokhandwala, S., Riggins, T., & Spencer, R. M. C. (2021). Sleep and human cognitive development. *Sleep Med Rev*, 57, 101472. doi:10.1016/j.smr.2021.101472

Mazefsky, C. A., Herrington, J., Siegel, M., Scarpa, A., Maddox, B. B., Scahill, L., & White, S. W. (2013). The role of emotion regulation in autism spectrum disorder. *Journal of the*

American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 52(7), 679-688.

Mazzone, L., Postorino, V., Valeri, G., & Vicari, S. (2014). Catatonia in patients with autism: prevalence and management. *CNS Drugs*, 28, 205-215.

McDougle, C. J., Kresch, L. E., Goodman, W. K., Naylor, S. T., Volkmar, F. R., Cohen, D. J., & Price, L. H. (1995). A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152(5), 772-777. doi:10.1176/ajp.152.5.772

Mehtar, M., & Mukaddes, N. M. (2011). Posttraumatic stress disorder in individuals with diagnosis of autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 539-546.

Meier, S. M., Petersen, L., Schendel, D. E., Mattheisen, M., Mortensen, P. B., & Mors, O. (2015). Obsessive-Compulsive Disorder and Autism Spectrum Disorders: Longitudinal and Offspring Risk. *PloS one*, 10(11), e0141703. doi:10.1371/journal.pone.0141703

Micai, M., Fatta, L. M., Gila, L., Caruso, A., Salvitti, T., Fulceri, F., . . . Bertelli, M. (2023). Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 155, 105436.

Morris-Rosendahl, D. J., & Crocq, M. A. (2020). Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic

concept^P_{SEP}. *Dialogues Clin Neurosci*, 22(1), 65-72.
doi:10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq

Mughal, R., Hill, C. M., Joyce, A., & Dimitriou, D. (2020). Sleep and Cognition in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) and Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Brain Sci*, 10(11). doi:10.3390/brainsci10110863

Mukaddes, N. M., & Fateh, R. (2010). High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2-2), 486-492.

Mukaddes, N. M., Hergüner, S., & Tanidir, C. (2010). Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *World J Biol Psychiatry*, 11(8), 964-971. doi:10.3109/15622975.2010.507785

Munesue, T., Ono, Y., Mutoh, K., Shimoda, K., Nakatani, H., & Kikuchi, M. (2008). High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *Journal of affective disorders*, 111(2-3), 170-175.

Oldershaw, A., Treasure, J., Hambrook, D., Tchanturia, K., & Schmidt, U. (2011). Is anorexia nervosa a version of autism spectrum disorders? *Eur Eat Disord Rev*, 19(6), 462-474. doi:10.1002/erv.1069

Parvataneni, T., Srinivas, S., Shah, K., & Patel, R. S. (2020). Perspective on Melatonin Use for Sleep Problems in Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of

Randomized Clinical Trials. *Cureus*, 12(5), e8335.
doi:10.7759/cureus.8335

Reichow, B., Volkmar, F. R., & Bloch, M. H. (2013). Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 43, 2435-2441.

Romero, M., Aguilar, J. M., Del-Rey-Mejías, Á., Mayoral, F., Rapado, M., Peciña, M., . . . Lara, J. P. (2016). Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 16(3), 266-275.

Rosen, T. E., Mazefsky, C. A., Vasa, R. A., & Lerner, M. D. (2018). Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *International review of psychiatry*, 30(1), 40-61.

Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 53-63. doi:10.1038/mp.2008.94

Salazar, F., Baird, G., Chandler, S., Tseng, E., O'Sullivan, T., Howlin, P., . . . Simonoff, E. (2015). Co-occurring Psychiatric Disorders in Preschool and Elementary School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(8), 2283-2294. doi:10.1007/s10803-015-2361-5

Sapmaz, D., Baykal, S., & Akbaş, S. (2018). The Clinical Features of Comorbid Pediatric Bipolar Disorder in Children with

Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 48(8), 2800-2808. doi:10.1007/s10803-018-3541-x

Schwichtenberg, A., Janis, A., Lindsay, A., Desai, H., Sahu, A., Kellerman, A., . . . Yacilla, J. K. (2022). Sleep in children with autism spectrum disorder: a narrative review and systematic update. *Current sleep medicine reports*, 8(4), 51-61.

Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929.

Sinzig, J., Walter, D., & Doepfner, M. (2009). Attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with autism spectrum disorder: symptom or syndrome? *J Atten Disord*, 13(2), 117-126. doi:10.1177/1087054708326261

Sohal, V. S., & Rubenstein, J. L. (2019). Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 24(9), 1248-1257.

Souders, M. C., Zavodny, S., Eriksen, W., Sinko, R., Connell, J., Kerns, C., . . . Pinto-Martin, J. (2017). Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 19(6), 34. doi:10.1007/s11920-017-0782-x

Starling, J., & Dossetor, D. (2009). Pervasive developmental disorders and psychosis. *Current Psychiatry Reports, 11*(3), 190-196.

Stewart, M. E., Barnard, L., Pearson, J., Hasan, R., & O'Brien, G. (2006). Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. *Autism, 10*(1), 103-116.

Storch, E. A., Sulkowski, M. L., Nadeau, J., Lewin, A. B., Arnold, E. B., Mutch, P. J., . . . Murphy, T. K. (2013). The phenomenology and clinical correlates of suicidal thoughts and behaviors in youth with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders, 43*, 2450-2459.

Sukhodolsky, D. G., Scahill, L., Gadow, K. D., Arnold, L. E., Aman, M. G., McDougle, C. J., . . . Vitiello, B. (2008). Parent-Rated Anxiety Symptoms in Children with Pervasive Developmental Disorders: Frequency and Association with Core Autism Symptoms and Cognitive Functioning. *Journal of abnormal child psychology, 36*(1), 117-128. doi:10.1007/s10802-007-9165-9

Thrower, E., Bretherton, I., Pang, K. C., Zajac, J. D., & Cheung, A. S. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Amongst Individuals with Gender Dysphoria: A Systematic Review. *Journal of autism and developmental disorders, 50*(3), 695-706. doi:10.1007/s10803-019-04298-1

van der Heijden, K. B., Stoffelsen, R. J., Popma, A., & Swaab, H. (2018). Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum

disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 27(1), 99-111. doi:10.1007/s00787-017-1025-8

Van Der Miesen, A. I., Hurley, H., & De Vries, A. L. (2018). Gender dysphoria and autism spectrum disorder: A narrative review. *Gender Dysphoria and Gender Incongruence*, 82-92.

van Schalkwyk, G. I., Klingensmith, K., & Volkmar, F. R. (2015). Gender identity and autism spectrum disorders. *The Yale journal of biology and medicine*, 88(1), 81.

Van Steensel, F. J. A., Bögels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14(3), 302-317. doi:10.1007/s10567-011-0097-0

Vaquerizo-Serrano, J., Salazar De Pablo, G., Singh, J., & Santosh, P. (2022). Autism Spectrum Disorder and Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 52(4), 1568-1586. doi:10.1007/s10803-021-05046-0

Vaquerizo-Serrano, J., Salazar De Pablo, G., Singh, J., & Santosh, P. (2022). Catatonia in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*, 65(1), 1-22. doi:10.1192/j.eurpsy.2021.2259

Volkert, V. M., & Vaz, P. C. (2010). Recent studies on feeding problems in children with autism. *J Appl Behav Anal*, 43(1), 155-159. doi:10.1901/jaba.2010.43-155

Westwood, H., Lawrence, V., Fleming, C., & Tchanturia, K. (2016). Exploration of Friendship Experiences, before and after Illness Onset in Females with Anorexia Nervosa: A Qualitative Study. *PloS one*, 11(9), e0163528. doi:10.1371/journal.pone.0163528

Westwood, H., Stahl, D., Mandy, W., & Tchanturia, K. (2016). The set-shifting profiles of anorexia nervosa and autism spectrum disorder using the Wisconsin Card Sorting Test: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 46(9), 1809-1827. doi:10.1017/s0033291716000581

Whelan, S., Mannion, A., Madden, A., Berger, F., Costello, R., Ghadiri, S., & Leader, G. (2022). Examining the Relationship Between Sleep Quality, Social Functioning, and Behavior Problems in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Nat Sci Sleep*, 14, 675-695. doi:10.2147/nss.S239622

Wing, L., & Shah, A. (2000). Catatonia in autistic spectrum disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 176(4), 357-362.

Withane, N., & Dhossche, D. M. (2019). Electroconvulsive treatment for catatonia in autism spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 28(1), 101-110.

Wood, J. J., & Gadow, K. D. (2010). Exploring the nature and function of anxiety in youth with autism spectrum disorders. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 17(4), 281.

Yeh, T. C., Chen, M. H., Bai, Y. M., Tsai, S. J., Hsu, J. W., Huang, K. L., . . . Liang, C. S. (2023). Longitudinal follow-up of subsequent psychiatric comorbidities among children and

adolescents with autism spectrum disorder. *J Affect Disord*, 331, 245-250. doi:10.1016/j.jad.2023.03.042

Zablotsky, B., Bramlett, M. D., & Blumberg, S. J. (2020). The Co-Occurrence of Autism Spectrum Disorder in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 24(1), 94-103. doi:10.1177/1087054717713638

Zaboski, B. A., & Storch, E. A. (2018). Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review. *Future Neurology*, 13(1), 31-37.

BÖLÜM XII

Tıbbi Komorbidite

Ecem Selin AKBAŞ ALİYEY¹³

Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı bireylerde psikiyatrik, tıbbi ve nörolojik komorbiditeler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır ve pek çok farklı tanı OSB'ye eşlik edebilmektedir. Uyku bozukluğu, epilepsi, duyuşal sorunlar, atopi, otoimmün hastalıklar ve obezite gibi tıbbi ve nörolojik tabloların OSB'li bireylerde genel popölasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (Al-Beltagi, 2021; Muskens, Velders, & Staal, 2017).

Otizimli bir çocukta tıbbi komorbiditenin tanınması oldukça önemlidir. Eşlik eden tıbbi hastalıklar OSB'de görülen anormal davranışı tetikleyebilir veya mevcut anormal davranışın artmasına sebep olabilir. Altta yatan hastalık tedavi edildiğinde bu bozulmanın

¹³ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1883-5546, akbasecemselin@gmail.com

ortadan kalktığı görülür. Çocuk bu tıbbi durum sebebiyle yeni beceriler kazanamayabilir veya hali hazırda kazandığı beceriyi yitirebilir. Komorbiditelerin tespit edilmesinin bir diğer önemi ise, komorbid durumlar altta yatan patofizyolojinin bir belirtici olabildiğinden hastaya daha kapsamlı bir terapötik yaklaşıma yardımcı olabilmesidir. Otizm ile ilişkili artmış ölüm riskinin OSB'nin kendisinden ziyade eşlik eden tıbbi tabloların ve zihinsel yetersizliğin varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tedavi edilebilir sebeplerin ortadan kaldırılması hem hastanın hem de ailesinin yaşam kalitesini artırmak adına büyük önem taşımaktadır (Al-Beltagi, 2021; Matson & Nebel-Schwalm, 2007).

Yaygın olarak otizme atfedilen birçok semptom ve davranış aslında altta yatan organik bozukluğun göstergesi olabilir. Hastalarda tipik olarak görülen iletişim bozuklukları da eşlik eden tıbbi ve nörolojik durumların tespit edilmesini zorlaştırmaktadır. Örneğin kafa sallama veya kafasını vurma davranışı gösteren bir çocuğun aslında başı ağrıyabilir. Benzer şekilde huzursuzluk, yerinde kıpırdanma gibi belirtiler gösteren otizmlili bir çocukta altta yatan gastrointestinal sorunlar gözden geçirilmelidir. Dil ve iletişim sorunları sebebiyle kendini ifade edemeyen OSB'li bir çocuk sinirlilik ve kendine zarar verme davranışı gösterebilir (Al-Beltagi, 2021; Faras, Al Ateeqi, & Tidmarsh, 2010).

Genetik Hastalıklar

İlgili alan yazındaki ikiz ve aile çalışmaları otizmdeki genetik faktörlerin rolünü ortaya koymuştur. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde OSB'nin kalıtılabilirliğinin %64-91 oranında olduğu belirtilmiştir (Tick, Bolton, Happé, Rutter, & Rijdsdijk, 2016). Frajil X sendromu, Down sendromu, Duchenne kaslar distrofi,

nörofibromatozis tip 1 ve tuberoskleroz gibi genetik hastalıklar artmış otizm riski ile ilişkilendirilmiştir (Al-Beltagi, 2021).

Tek gen mutasyon ile oluşan Frajil X sendromu, OSB'nin en sık gözlenebilir genetik nedenidir ve aynı otizmde olduğu gibi bilişsel ve davranışsal bozulmalar ile karakterizedir. Yapılan genetik ve davranışsal çalışmalar ile nörogörüntüleme çalışmaları bu iki nörogelişimsel bozukluğun ortak patofizyolojisine işaret etmektedir. Frajil X sendromu vakalarına OSB eşlik etme oranının farklı araştırmalarda %5 ile %60 olduğu ortaya konulmuştur. Bunun yanında Frajil X sendromunun OSB tanılı çocuklardaki prevalansı %2-3 olarak bildirilmiştir. Frajil X sendromunun eşlik ettiği OSB vakalarında, eşlik etmeyenlere göre daha yüksek oranda sosyal anksiyete, zihinsel yetersizlik, aşırı uyarılma, tekrarlayıcı davranışlar görülmektedir (Devitt, Gallagher, & Reilly, 2015).

Down sendromu, zihinsel yetersizliğin en yaygın tek nedenidir ve nörogelişimsel bozukluklarda artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Down sendromlu çocuklarda OSB prevalansı %10-40 olarak bildirilmiştir ve genel popülasyona göre oranı önemli ölçüde daha yüksektir. Down sendromunun eşlik ettiği OSB vakalarının farklı bir fenotipe sahip olduğu, Down sendromunun eşlik etmediği vakalara göre daha az sosyal içe çekilme ile seyrettiği bilinmektedir (Lagan et al., 2020; Rachubinski, Hepburn, Elias, Gardiner, & Shaikh, 2017).

Distrofinopati tanılı pek çok hastada sosyal becerilerde bozukluk bildirilmiştir. Duchenne ve Becker musküler distrofide OSB riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu (%3.1-20.7) ortaya konulmuştur (Simone et al., 2021). Çoklu organ

tutulumu ile giden tüberoskleroz OSB ile ilişkilendirilmiş bir diğer genetik tablodur. Tüberoskleroz vakalarındaki OSB prevalansı %26 ile %45 arasında değişmektedir. Bu hastalarda beyin lezyon yükü, erken başlangıçlı ve dirençli nöbetler, TSC2 mutasyonu, hamartomun bulunduğu yer ve boyutu ile bilişsel bozukluğun varlığı ve şiddeti gibi faktörler artmış OSB riski ile ilişkilendirilmiştir. Erken dönemde nöbetlerin sonlandırılması hastanın tedavi planında önemli bir rol oynamaktadır (Al-Beltagi, 2021).

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) bilişsel bozukluk, motor gecikme, sosyal beceride eksiklik, duygu regülasyonunda zorluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu semptomları gibi nörogelişimsel problemlerin sıklıkla görülebildiği genetik hastalıktır. Geçmiş çalışmalar NF1 ile OSB'yi ilişkilendirmişse de yakın dönemde ortaya konan bulgular NF1 tanılı çocuklarda OSB prevalansının genel popülasyondan yüksek olmadığına ve otizm anket skorlarındaki yüksekliğin eşlik eden DEHB semptomatolojisinden kaynaklandığına işaret etmektedir (Morotti et al., 2021).

Nörolojik Hastalıklar

Otizmli çocuklarda epilepsi, makrosefali, hidrosefali, serebral palsy, migren ve sinir sistemi konjenital anomalileri gibi nörolojik bozukluklar genel popülasyona göre daha sık görülmektedir ve bu konuda ortak moleküler mekanizmalar sorumlu tutulmuştur (Pan, Bölte, Kaur, Jamil, & Jonsson, 2021). Epilepsi ve OSB sıklıkla birbirine eşlik etmektedir. Yakın tarihte yapılan bir sistematik gözden geçirmede, otizm tanılı bireylerdeki epilepsi prevalansının %1,8 ile %60 arasında olduğu gösterilmiştir (Lukmanji et al., 2019). OSB'li bireylerde kız cinsiyete sahip olma,

zihinsel yetersizliğin eşlik etmesi ve temporal lob lezyonunun varlığı artmış epilepsi riski ile ilişkilendirilmiştir. OSB'ye eşlik eden diğer nörolojik bozukluklar arasında otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve üriner inkontinans yer almaktadır (Al-Beltagi, 2021).

Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları sadece otizmlı çocuğun değil, ailesinin de yaşam kalitesinin üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Yüksek oranda tedavi edilebilir olduğundan OSB'de tespit edilip tedavisinin planlanması büyük önem taşımaktadır (Souders et al., 2009). Otizmlı bireylere eşlik eden en sık tıbbi tablolar arasında uyku-uyanıklık bozuklukları gösterilmektedir. Yapılan çalışmalar bu durumun, OSB tanılı çocuk ve ergenlerde, erişkinlere göre daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (Micai et al., 2023).

Otizmde görülen uyku bozuklukları çoğunlukla REM (*rapid eye movement*) uykusu ile ilişkilidir. Kronik gastrointestinal sorunlar otizmde görülen uyku bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. Düşük uyku kalitesi otizmlı çocuklarda daha yüksek oranda davranış sorunları, stereotipi ve kendine zarar verme davranışına sebep olmaktadır. Uyku bozukluklarının davranışsal yaklaşımlar ve farmakoterapi ile tedavi edilmesi, bu hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli pozitif etkiye sahip olmaktadır (Al-Beltagi, 2021).

Gastrointestinal Hastalıklar

Gastrointestinal problemler otizmlı hastalarda yaygın olarak görülmektedir. En sık karşılaşılan tablolar arasında kronik kabızlık, kronik ishal, gastroözefageal reflü, bulantı, kusma, kronik gaz, karında ağrı ve huzursuzluk, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülser,

kolit ve gıda intoleransı yer almaktadır. OSB’de görülen gastrointestinal disfonksiyonun ortak genetik, immünolojik ve metabolik faktörler ile serotonerjik sinyalle ilişkili değişkenlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Özellikle otizmlili bireylerdeki aynılık ısrarı, gıda seçiciliğine sebep olabilir ve kısıtlı besinleri içeren bir diyet gastrointestinal sorunlara yol açabilir. Yine OSB tanılı hastaların takibinde sıkça kullanılan ilaçların yan etkileri olarak karın ağrısı, ishal, kabızlık ve mide irritasyonu görülebilmektedir (Al-Beltagi, 2021; Bresnahan et al., 2015).

Özellikle sözel becerilerinde gerilik olan OSB hastalarında altta yatan gastrointestinal semptomları tespit etmek oldukça zordur. Klinikte meydana gelen akut kötüleşmeler ve artan davranış sorunları altta yatan bir gastrointestinal problemi akla getirmelidir. Yine bu hastalarda görülebilecek kendine zarar verme davranışları, öfke nöbetleri, tuhaf bir postür alma, tuhaf tekrarlayıcı hareket ve/veya vokalizasyonlar, uyku bozuklukları, gıda intoleransları gastrointestinal bozuklukla ilişkili olabilir. OSB tanılı bireylerin takibinde gelişimin takip edilmesi, beslenme düzenlerine ve uyku paternlerine dair detaylı anamnez alınması büyük önem taşımaktadır (Al-Beltagi, 2021).

İmmünolojik Hastalıklar

İmmün sistemdeki disfonksiyon nörogelişimsel süreçte aksamalara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar immün sistemdeki bozukluğun otizmin patofizyolojisinde rol oynadığını desteklemektedir. OSB’li çocukların %25’inde immün yetmezlik ve disfonksiyon eşlik ettiği bildirilmiştir (Gładysz, Krzywdzińska, & Hozyasz, 2018).

Alerjik hastalıklar, OSB popülasyonunda daha sık görülmektedir. Astım, nazal alerjiler, atopik hastalıklar, gıda alerjileri ve gıda intoleransları OSB tanılı çocuklarda karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar alerjik tabloların sıklık ve şiddetinin OSB şiddeti ile pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Alerjik tablolarda alevlenme olması durumunda hastalardaki çekirdek otizm belirtilerinde ve eşlik eden davranış problemlerinde artış olabildiği de tespit edilmiştir. Bu sebeple alerjik durumların tespit edilmesi ve tedavi edilmesi hastaların takibinde büyük önem taşımaktadır (Jyonouchi, 2010; Xu et al., 2018).

Metabolik Hastalıklar

Mitokondriyal hastalıklar, amino asit bozuklukları, kreatin, folik asit ve vitamin B12 metabolizmasıyla ilişkili bozukluklar OSB hastalarında karşımıza çıkmaktadır. Otizme en sık eşlik eden metabolik bozukluk mitokondriyal disfonksiyondur. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında OSB'li hastalarda 500 kat daha yüksek oranda mitokondriyal hastalık görülmektedir (prevalansı %5). Mitokondri ile ilişkili kan parametrelerindeki anormallik ise daha yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır. Otizmli hastaların neredeyse 1/3'ünde laktat, pirüvat, karnitin ve ubikinon gibi mitokondriyal belirteçlerde bozukluk saptanmaktadır. Bunun yanında mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesinden sorumlu bazı genler otizm riski ile ilişkilendirilmiştir. Mitokondri hücresel enerjinin büyük bir kısmını karşıladığından, mitokondriyal disfonksiyonda yüksek enerji ihtiyacı olan beyin dokusu etkilenmekte ve santral sinir sistemi ile ilişkili bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Bu durum otizmde görülen farklı davranış fenotiplerinin altında yatan sebep olabilmektedir. Otizmli hastalarda

açıklanamayan yorgunluk ve letarji, hastalıktan sonra uzun süren iyileşme periyodu ve gelişim basamaklarında gerileme görülmesi halinde ileri tetkiklerin yapılması büyük önem taşımaktadır (Al-Beltagi, 2021; Cheng, Rho, & Masino, 2017).

Sonuç ve Öneriler

Çocuk ve ergenlerde OSB'nin tanısında ve takip sürecinde medikal ve nörolojik komorbiditelerin akılda tutulması büyük önem taşımaktadır. Otizm tanılı çocuk ve ergenlerin takibinde akut başlangıçlı çekirdek semptomların şiddetinde artış veya atipik semptom eklenmesi durumlarında ek tıbbi durumlar öncelikli olarak akılda bulundurulmalı ve detaylı anamnez alınarak ileri inceleme yapılmalıdır. Hastaların değerlendirilmesinde çok disiplinli ve kapsamlı yaklaşım hem otizmlili bireyin yaşam kalitesini artıracak hem de gereksiz ilaç kullanımının önüne geçecektir.

Kaynakça

Al-Beltagi, M. (2021). Autism medical comorbidities. *World journal of clinical pediatrics*, 10(3), 15.

Bresnahan, M., Hornig, M., Schultz, A. F., Gunnes, N., Hirtz, D., Lie, K. K., . . . Lipkin, W. I. (2015). Association of Maternal Report of Infant and Toddler Gastrointestinal Symptoms With Autism. *JAMA psychiatry*, 72(5), 466. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3034

Cheng, N., Rho, J. M., & Masino, S. A. (2017). Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnmol.2017.00034

Devitt, N., Gallagher, L., & Reilly, R. (2015). Autism Spectrum Disorder (ASD) and Fragile X Syndrome (FXS): Two Overlapping Disorders Reviewed through Electroencephalography—What Can be Interpreted from the Available Information? *Brain sciences*, 5(2), 92-117. doi:10.3390/brainsci5020092

Faras, H., Al Ateeqi, N., & Tidmarsh, L. (2010). Autism spectrum disorders. *Annals of Saudi medicine*, 30(4), 295-300.

Gładysz, D., Krzywdzińska, A., & Hozyasz, K. K. (2018). Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder—Could They Hold Promise for Causative Treatment? *Molecular Neurobiology*, 55(8), 6387-6435. doi:10.1007/s12035-017-0822-x

Jyonouchi, H. (2010). Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6(3), 397-411.

Lagan, N., Huggard, D., Mc Grane, F., Leahy, T. R., Franklin, O., Roche, E., . . . Molloy, E. J. (2020). Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta paediatrica*, 109(6), 1096-1111. doi:10.1111/apa.15153

Lukmanji, S., Manji, S. A., Kadhim, S., Sauro, K. M., Wirrell, E. C., Kwon, C.-S., & Jette, N. (2019). The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*, 98, 238-248.

Matson, J. L., & Nebel-Schwalm, M. S. (2007). Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in developmental disabilities*, 28(4), 341-352.

Micai, M., Fatta, L. M., Gila, L., Caruso, A., Salvitti, T., Fulceri, F., . . . Bertelli, M. (2023). Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 155, 105436.

Morotti, H., Mastel, S., Keller, K., Barnard, R. A., Hall, T., O'Roak, B. J., & Fombonne, E. (2021). Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 63(2), 226-232. doi:10.1111/dmcn.14558

Muskens, J. B., Velders, F. P., & Staal, W. G. (2017). Medical comorbidities in children and adolescents with autism

spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(9), 1093-1103.

Pan, P.-Y., Bölte, S., Kaur, P., Jamil, S., & Jonsson, U. (2021). Neurological disorders in autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism*, 25(3), 812-830. doi:10.1177/1362361320951370

Rachubinski, A. L., Hepburn, S., Elias, E. R., Gardiner, K., & Shaikh, T. H. (2017). The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations? *Prenatal Diagnosis*, 37(1), 31-36. doi:10.1002/pd.4957

Simone, M., Margari, L., Pompamea, F., De Giacomo, A., Gabellone, A., Marzulli, L., & Palumbi, R. (2021). Autism Spectrum Disorder and Duchenne Muscular Dystrophy: A Clinical Case on the Potential Role of the Dystrophin in Autism Neurobiology. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4370. doi:10.3390/jcm10194370

Souders, M. C., Mason, T. B., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., . . . Pinto-Martin, J. (2009). Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep*, 32(12), 1566-1578.

Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585-595. doi:10.1111/jcpp.12499

Xu, G., Snetselaar, L. G., Jing, J., Liu, B., Strathearn, L., & Bao, W. (2018). Association of Food Allergy and Other Allergic

Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA
Network Open*, 1(2), e180279.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0279

BÖLÜM XIII

Tedavi: Eğitsel ve Davranışsal Yaklaşımlar

Merve CANLI¹⁴

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı alan çocuklarda erken dönemde bozukluk alanlarını ele almak ve uyum davranışlarını artırmak, günlük yaşamda çocuğun bağımsızlığını ve yaşam kalitesini artırmak için zorunludur. Erken müdahale aynı zamanda maliyet açısından da etkilidir (Dimian, Symons, & Wolff, 2021). Otizme yönelik tedavi arayışları çok eskilere dayansa da günümüzde OSB tanısı alan çocukların sayısının giderek artması, OSB olan çocukların tedavisinde kullanılan uygulamalarda çeşitliliğe neden olmuştur. Uygulamalardaki bu çeşitlilikler, aile üyelerinde, alanda çalışan öğretmenlerde ve uzmanlarda en etkili uygulamayı seçme gereksinimi oluşturmuştur. OSB olan bireylerde

¹⁴ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1843-3539, mervearicicanli@gmail.com

sosyal ve davranışsal işlevlerde farklı derecelerde bozulma vardır. Bundan dolayı uygulanacak müdahale, bireyin özel gereksinimlerine ve yaşına göre ele alınmalıdır (Dimian et al., 2021). OSB’de tedavinin temel amaçları şunlardır:

1. Bilişsel ve dil alanlarında, sosyalleşmede mümkün olduğunca gelişiminin sağlanarak potansiyelini geliştirmek,
2. Basmakalıp davranış, bilişsel olarak esnek olamama ve duygusal katılık gibi uyumsuz davranışları azaltmak,
3. Huzursuzluk, dürtüsellik ve hiperaktivite gibi uyumsuz davranışları azaltmak/ortadan kaldırmak,
4. Aile içi stres ve yükü azaltmaktır (Ercan et al., 2023).

Farklı tedavi hedefleri olduğundan çoğu zaman tedavi kombinasyonları yapmak gerekmektedir. Tedavi programının düzenlenmesinde, belirtilerin çeşitliliği ve OSB’nin hayatın pek çok alanında etkisinin görülmesinden dolayı, birçok farklı alandan uzmanın birlikte çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. OSB’de bireye, aile ve bakım verenlerine yönelik bireyselleştirilmiş tedavi programları düzenlenmektedir. Tedaviler, eğitsel ve ilaç tedavileri başta olmak üzere bunlara yardımcı farklı uygulamaları da içermektedir.

Eğitsel ve Davranışsal Yaklaşımlara Genel Bakış

Otizm spektrum bozukluğuna hem genetik hem çevresel etkenlerin beynin gelişimsel döneminde yapısal ve işlevsel anormalliklerin ortaya çıkmasının neden olduğu bildirilmektedir

(ERCAN et al., 2023). Otizm tanısı alan çocukların çoğunluğu bu klinik tanıyı ömür boyu taşıırken bir grupta bu tanının ortadan kalkarak bu çocukların otizm yelpazesi dışına çıktığı görülmüştür. Otizm tanısı ortadan kalkan grubun genellikle küçük yaşlarda tanı alıp yoğun eğitsel müdahale programları alan grup olduğu bilinmektedir. Erken dönemler gelişim ve büyüme açısından kritik öneme sahiptir. Bu dönem yaşantıları, bireyi geleceğe hazırlarken, bir taraftan da olası gelişimsel gecikme ya da geriliklerin önlenmesi için fırsat olarak değerlendirilebilir. Erken müdahaleyi içeren yaklaşımlar, gelişimsel sorunları olan çocuklarda sosyal, duygusal, zihinsel ve fiziksel gelişimi desteklemeyi, öğrenme potansiyellerinden maksimum düzeyde yararlanmayı, ikincil yetersizliklerin gelişmesini önlemeyi ve çocukların ihtiyaçlarının karşılanabilmesi amacıyla ailelere destek olmayı hedeflemektedir (Kirk, Gallagher, & Coleman, 2022). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (Center for Disease Control and Prevention, CDC) 2023'de yayınladığı rapora göre otizm yaygınlığı 36 çocukta 1 olarak bildirilmiştir (Harris, 2023). OSB prevalansının artması semptomların çocukların işlevselliği üzerindeki etkisini azaltmak için kanıta dayalı davranışsal tedavilere olan ihtiyacı artırmaktadır. OSB'de çekirdek belirtilere etkili medikal tedavinin yetersizliği, OSB'de diğer tedavi yöntemlerini ön plana çıkarmaktadır. OSB'de standart önerilen bir tedavi yoktur. OSB olan bireylerin tedavisinde etkili olduğu öne sürülen birçok eğitsel ve davranışsal uygulama vardır. Bu uygulamaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Aileler hangi müdahalenin onlara daha uygun olduğu konusunda sıklıkla kafa karışıklığı yaşamaktadır. Ebeveynlerin etkili ve güvenli olan müdahale ve süreçleri hakkında bilgilendirilmesi, çocuğun kanıta

dayalı uygulamalara erişiminin sağlanması oldukça önemlidir. Uygulanacak eğitsel ve davranışsal yaklaşımın bilimsel dayanağının olup olmadığına mutlaka bakılmalıdır. Aksi halde uygulamalar çaba, zaman, umut ve kaynak tüketimine neden olmanın yanı sıra çocuğa zarar verici bile olabilmektedir.

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda kimi zaman belli bir beceriye yönelik odaklanmış uygulamalara ihtiyaç duyulurken kimi zaman daha kapsamlı bir müdahale gerekmektedir (Wilczynski & Christian, 2008). Kapsamlı uygulamalar OSB'deki tüm yetersizlik alanlarının çalışılarak geniş çaplı etkiler gelişmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiş uygulamalardır. Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kapsamlı Uygulamalar: OSB ile ilişkili sosyal iletişim, tekrarlı davranışlar veya davranış kalıpları gibi kısıtlılıkların olduğu alanlara müdahaleyi içermelidir. Bir uygulamanın kapsamlı olarak kabul edilebilmesi için uygulamaların kitap, kitap bölümü veya makale olarak yayınlanmış olması gerekmektedir. Ayrıca uygulamanın kuramsal zemini net olarak ifade edilmelidir. Kapsayıcı uygulamanın yoğunluğu yüksek olmalıdır. Temel Tepki Öğretimi ve Okul Öncesi ve Aileleri İçin Öğrenme Deneyimleri ve Alternatif Program (Learning Experiences and Alternative Program for Preschoolers and Their Parents (LEAP)) gibi raporlarda sıklıkla yer alan programlar kapsamlı uygulamalardır (Wilczynski & Christian, 2008).

Odaklanmış Uygulamalar: Belli bir gelişim alanı ya da beceriye müdahale uygulamalarıdır. Gelişime uygun davranış edinimine odaklanmış uygulamalar akademik, öğrenme veya iletişim gibi becerileri kapsamaktadır. Hedef davranış odaklı

uygulamaların kendine zarar verme, tekrarlı davranışları azaltma veya cinsel açıdan uygun olamayan davranışları azaltma gibi hedefleri vardır. Odaklanmış uygulamalara genellikle kapsamlı uygulamalara göre daha kısa süre gerekmektedir (Wilczynski & Christian, 2008).

Tablo 1. Kapsamlı Uygulama ve Odaklanmış Uygulamanın Karşılaştırılması

Kapsamlı Uygulama	Odaklanmış Uygulama
Çeşitli beceri ve davranışları hedefler	Belirli gelişimsel veya davranışsal hedefler
Temel yetersizlik alanlarına etki amacı	Bir veya birkaç öğretim stratejisi yer alır
Çeşitli uygulamaların bir araya gelmiş halidir	Uygulamalarda kişileştirmeye olanak sağlar
Birkaç yıl ve haftada 40 saat gibi yoğun uygulama gerekir	Çeşitli uzmanlar, ev ve okul gibi çoklu ortamlarda uygulama yapabilir
Odaklanmış uygulama ve kullanım şekillerini içerebilir	Sıklıkla gözlenebilir ve ölçülebilir davranışlar ile birden fazla basamaklı becerilere odaklanılmaktadır
Geliştirilmesi çaba, kaynak ve zorluk içerir	Uygulama maliyeti düşüktür

Kaynak: (Wilczynski & Christian, 2008)

Kanıt temelli uygulamaların belirlenmesi için çalışan birçok kurum vardır. OSB'ye yönelik bilimsel araştırmaların belirlenmesinde özellikle iki merkez öne çıkmaktadır. Bunlar Ulusal Otizm Merkezi (National Autism Center, NAC) ve Ulusal Otizmde

Kanıt ve Uygulama Merkezi (National Clearinghouse on Autism Evidence and Practice, NCAEP)'tir (Wilczynski & Christian, 2008).

Uygulama kılavuzları kapsamlı programlara aşığıdaki tedavi bileşenlerinin dâhil edilmesini önermektedir (Reichow, Barton, Boyd, & Hume, 2012):

1. Otizmin çekirdek belirti alanlarının ele alınması
2. Talimatların yapılandırılmış ortamlarda sunulması
3. Öğrenci-öğretmen oranının düşük olması
4. Genelleme ve bakım için programlama
5. Aile katılımının teşvik edilmesi
6. Zorlu davranışlara karşı işlevsel bir yaklaşımın uygulanması
7. Zaman içindeki ilerlemenin izlenmesi

Ulusal Otizm Merkezi (National Autism Center, NAC), belirli aralıklarda kanıt temelli uygulamaların tespiti için çalışmalar yapmaktadır (Center, 2015). NAC 2015 raporunda, kanıt temelli, umut vadeden ve kanıt temeli oluşmamış uygulamalar Tablo 2'de yer almaktadır.

Ulusal Otizmde Kanıt ve Uygulama Merkezi (National Clearinghouse on Autism Evidence and Practice [NCAEP]) tarafından 2020 yılında yayınlanan rapora göre 27 kanıt dayalı odaklanmış uygulama tespit edilmiştir (Leaf et al., 2021).

Tablo 2. NAC 2015 Raporunda Yer Alan Uygulamalar

Kanıt Temelli Uygulamalar	Umut Vadeden Uygulamalar	Kanıt Temeli Oluşmamış Uygulamalar
✓ Davranışsal Uygulamalar ✓ Küçük Çocuklar İçin Kapsamlı Davranışsal Müdahale ✓ Bilişsel Davranışsal Müdahale Paketi ✓ Model Olma ✓ Doğal Öğretim Stratejileri ✓ Aile Eğitim Paketi ✓ Temel Tepki Öğretimi ✓ Etkinlik Çizelgeleri ✓ Kendini yönetme ✓ Sosyal beceri öğretim paketi ✓ Öykü temelli yaklaşımlar	✓ Alternatif ve destekleyici iletişim ✓ Gelişimsel ilişki temelli yaklaşımlar ✓ Egzersiz ✓ Maruz bırakma ✓ Taklit temelli yaklaşım ✓ Etkileşim başlatma ✓ Dil öğretimi ✓ Masaj terapisi ✓ Çok bileşenli paket ✓ Müzik terapisi ✓ Resim değiş tokuş iletişim sistemi ✓ Davranış azaltma paketi ✓ İşaret dili öğretimi ✓ Sosyal iletişim müdahalesi ✓ Yapılandırılmış öğretim (TEACCH) ✓ Teknoloji temelli yaklaşımlar ✓ Zihin kuramı	✓ Hayvan destekli terapiler ✓ İşitsel bütünleştirme öğretimi ✓ Kavram haritası ✓ DIR/Floortime ✓ Kolaylaştırılmış iletişim ✓ Gluten/kazein diyeti ✓ Hareket temelli müdahale ✓ Duyusal bütünleştirme paketi ✓ SENSE sahne uygulaması ✓ Şok terapisi ✓ Sosyal davranışsal öğretme yöntemi ✓ Sosyal biliş uygulamaları ✓ Sosyal düşünme uygulamaları

Kaynak: (Center, 2015)

Tablo 3. NCAEP 2020 Raporunda Yer Alan Kanıt Temelli Uygulamalar

Kanıt Temelli Uygulamalar		
✓ Akran aracılı öğretim ✓ Alternatif ve destekleyici iletişim ✓ Ayrık denemelerle öğretim ✓ Ayrımlı pekiştirme ✓ Beceri analizi ✓ Bekleme süreli öğretim ✓ Bilişsel davranışsal müdahale ✓ Davranış öncesi uyarlamalar ✓ Doğal müdahaleler	✓ Doğrudan öğretim ✓ Duyu bütünleme ✓ Ebeveyn uygulamaları ✓ Fiziksel egzersiz ✓ Görsel destek sistemleri ✓ İpucu ✓ İşlevsel davranışsal değerlendirme ✓ İşlevsel iletişim öğretimi ✓ Kendini yönetme	✓ Model olma ✓ Müzik aracılı müdahaleler ✓ Pekiştirme ✓ Söndürme ✓ Sosyal beceri öğretimi ✓ Sosyal öyküler ✓ Teknoloji destekli uygulamalar ✓ Tepkiyi yarıda kesme/yönlendirme ✓ Video model

Kaynak: (Steinbrenner et al., 2020)

Uygulamalı Davranış Analizi (UDA)

(Applied Behavior Analysis, ABA)

Uygulamalı Davranış Analizi (UDA) en çok bilinen yaklaşımlardandır. Otizmin yanı sıra özel gereksinimi olan veya olmayan diğer bireylerin yeni beceriler kazanmasını ve problem davranışlarla başa çıkmasını sağlamak amacıyla kullanılan, özellikle edimsel koşullanma ilkelerini temel alan bir yaklaşımdır (Flannery & Wisner-Carlson, 2020). Davranışların genellikle çevresel

etkenlerle bir şekilde ödüllendirildiği veya cezalandırıldığı düşünülmektedir. Bu nedenle çeşitli ödül uygulamaları ve çok gerektiğinde caydırıcı bazı uygulamalar kullanılarak (örneğin, çocuk puan kaybeder) yeni davranışlar kazandırılmaya, uygun davranışlar artırılmaya ve uygun olmayan davranışlar ise azaltılmaya gayret edilmektedir (Anderson, 2023).

UDA yöntem ve tekniklerinin OSB’de etkililiğinin incelendiği araştırmalar 60-70 yıldır sürmektedir. İlk kez Wolf, Risley ve Mees (1964)’in “Otistik bir çocuğun davranış problemlerine edimsel koşullanma prosedürlerinin uygulanması” isimli çalışmalarının edimsel yöntemlerin bir çocuk üzerinde etki gösterdiği bildirilen ilk çalışma olduğu bilinmektedir (Matson et al., 2012). Bu alanda en bilinen çalışmalardan biri, OSB tanısı alan çocuklarla iki yıl süren, haftada 40 saatlik birebir oturumlarda yoğun davranışsal uygulamanın etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmada haftada 40 saat yoğun UDA çalışılan çocuklar, haftada sadece 10 saatlik bir eğitim alan OSB tanısı almış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yoğun davranışsal yaklaşım uygulanan grupta OSB’ye ilişkin belirtilerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (Lovaas, Koegel, Simmons, & Long, 1973).

Pekiştirme, zincirleme, ipucu sunma, genelleme ve işlevsel davranış analizinin kullanma gibi ana UDA ilke ve yöntemleri geçmişte ve günümüzde çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. UDA uzun yıllardır kullanılan kanıt temelli bir uygulamadır (Frea & McNerney, 2008).

Uygulamalı davranış analizi, objektif olarak tanımlanabilen, gözlemlenebilen ve sosyal açıdan önemli olan davranışlar üzerine

odaklanmaktadır. Uygulanan yöntem ile davranışta olan ilerleme arasındaki ilişkinin güvenilirliğini kanıtlarken üzerinde çalışılan davranıştaki gelişmeyi bilimsel tanımlama, ölçme ve analiz yöntemlerini kullanarak araştırmaktadır (Anderson, 2023). Davranış analizi, bir davranış bilimidir. Deneysel davranış analizi, genellikle laboratuvar ortamında insan ve hayvanları incelerken, UDA ise, ev, okul gibi her ortamda uygulanabilmekte ve sosyal açıdan önemli olan insan davranışlarını incelemektedir. Örneğin, deneysel davranış analizinde yeme davranışı araştırılabilir çünkü yeme canlı metabolizması için oldukça önemlidir. Uygulamalı davranış analizinde ise yeme davranışını araştırılır, çünkü OSB tanısı almış olan bir çocuk çok az veya çok fazla yemektedir. Uygulamalı davranış analizi, davranışın doğal bir ortamda, güvenilir bir şekilde ölçümünü hedeflemektedir. Bunun yanı sıra, davranışta değişiklik olup olmadığını incelerken kimin davranışının değiştiğini de gözlemlenmektedir (Matson et al., 2012).

Uygulamalı davranış analizi OSB tanısı almış çocukların dil, bilişsel ve uyum becerilerini geliştirmeyi amaçlayan mevcut en iyi ve en yaygın kullanılan eğitsel uygulamalardan biridir (Frea & McNerney, 2008; Lovaas et al., 1973). OSB’de artırılması hedeflenen bazı davranışlara örnek olarak sosyal beceriler, taklit becerileri, iletişim becerileri, oyun becerileri ve özbakım becerileri; azaltılması hedeflenen davranışlara ise stereotipi ve öfke nöbetleri verilebilir. UDA’da hedef davranışlar sistematik olarak gözlem yapıp ve kayıt tutma ile belirlenir. Ardından bu davranışlara müdahalede bulunularak daha önceden kullanılmış olan gözlem ve kayıt yöntemleri ile müdahalenin etkili olup olmadığı değerlendirilir. UDA aynı zamanda ölçülebilir, küçük davranış birimlerini sistemli

bir şekilde öğretmeyi amaçlamaktadır. Basit (göz temasını sürdürme gibi) ve karmaşık davranışlar (sosyal etkileşim gibi) analiz edilerek adımlara bölünür. Her bir adım, çoğunlukla bire bir, belirli bir ipucu ya da yönerge sunularak öğretilmektedir. Uygun davranışın ardından, çocuk için pekiştirici sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Pekiştirici sonuçların sunulmasının uygun davranışın tekrar oluşma olasılığını artıracak varsayılmaktadır. Uygun olmayan davranışlar pekiştirilmemekte, davranışları sürdürdüğü düşünülen koşulları belirlemek için çocuğun çevresinin ayrıntılı bir analizi yapılmaktadır. Davranış öncesi, davranış ve davranış sonrası durumların ve olayların gözlenmesi gerekmektedir. Davranışa zemin hazırlayan koşullar, davranışı azaltma ya da ortadan kaldırmaya ve onu daha uygun başka bir davranışla değiştirmek için kontrol altına alınmaktadır. Çocuklara bu yeni becerileri genelleylebilme de öğretilmektedir. OSB tanısı alan çocuklarda UDA ile çocuğun uyanık olduğu her zaman olabildiğince erken yaşta başlatılan, tüm davranışlarını hedef alan, yaşamının geçtiği farklı çevrelerde, yaşamındaki önemli kişilerin hepsi tarafından, haftada 20-40 saat uygulanan bir eğitim hedeflenir (Matson et al., 2012).

UDA yaklaşımını temel alarak OSB tanısı almış çocuklara belli becerilere odaklanmış uygulamaların yanı sıra, birçok becerinin öğretilmesi için kapsamlı uygulamalar da mümkündür. Etkinlik çizelgeleri, fırsat öğretimi, ayırık denemelerle öğretim (ADÖ) odaklanmış uygulamalara; erken ve yoğun davranışsal eğitim programı (EYDE) ise kapsamlı uygulamalara örnek olarak verilebilir (Matson et al., 2012).

Erken ve Yoğun Davranışsal Eğitim (EYDE)

(Early and Intensive Behavioral Education Program-Lovaas)

Erken ve yoğun davranışsal eğitim, otizm tanısı almış çocuklar için uygulamalı davranış analizi ilkelerine dayanan, kapsamlı uygulamalara giren, OSB için en köklü tedavilerden biridir. EYDE çerçevesi içinde farklı uygulama programları vardır. EYDE çerçevesinde uygulanan Lovaas modeli etkinliği hakkında güçlü bilimsel dayanakları olması sebebiyle yaygın olarak kullanılan bir uygulamadır. Lovaas tarafından 1930'larda Skinner'ın yaptığı çalışmalardan türetilmiştir. Program, becerilerin en basit bileşenlerine ayrılması ve çocukların olumlu bir şekilde ödüllendirilmesi ve daha sonra becerilerin "genelleştirilmesi" prensiplerinden oluşmaktadır (Klintwall & Eikeseth, 2014). EYDE'nin başlıca prensipleri şunlardır:

1) Erken uygulama: Tedavi yaklaşımının çocuğun hayatında mümkün olduğunca erken başlaması gerekir.

2) Yoğun birebir eğitim: En yüksek etkinin görülebilmesi için en az iki yıl süren haftada 30-40 saat bire bir eğitsel yaklaşımın gerekli olduğu gösterilmiştir.

3) Programın kapsamlı olması: Program; sosyal beceriler, iletişim ve dil, oyun, akademik beceriler, boş zaman etkinlikleri, duygusal beceriler ve kendine yetebilme becerileri gibi tüm işlev alanlarındaki becerileri öğretmeyi hedeflemelidir. Aynı zamanda saldırgan davranışlar, stereotipik davranışlar, tekrarlayan davranışlar ve dikkat eksikliği gibi istenmeyen davranışları azaltmaya çalışmalıdır

4) Bireyselleştirilmiş program: Her bir çocuğun bireysel değerlendirmesi yapılarak, çocukların güçlü yönleri ele alınmakta ve zayıflıkların giderilmesi için eğitim gerçekleştirilmelidir

5) Ebeveyn katılımı: Ebeveynler/birincil bakımveren, yeni becerilerin genelleştirilmesi için eğitilmektedir.

6) Kaynaştırma: Çocukları normal gelişim gösteren çocuklar ile karşılaştırmak ve iletişime geçmelerini sağlamak hedeflenmektedir (Eikeseth, 2009).

Yoğun davranışsal programlar, en az haftada 20 saat, bireysel hazırlanmış uygulamalı teknikleri içermektedir. Ebeveynlerle geçen zaman da bunun içine alınmaktadır. Erken dönemde uygulanan müdahaleler ile beceri ediniminin kolaylaşması, işlevsel becerilerin kazanılmasının sağlanması ve bireyin yaşam kalitesinde artış sağlanması hedeflenmektedir (Anagnostou et al., 2014). Eğitimde, sistematik pekiştirme (*olumlu pekiştirme, ayrımlı pekiştirme, pekiştirmeyi silikleştirme vb.*), uyaran kontrolü (*öncül düzenleme, ipucu sunma ve silikleştirme vb.*), güdüsöl işlemler (*pekiştirmenin etkililiğini artırmak amacıyla çocuğun ilgilerinden ve tercihlerinden yararlanma vb.*) ve genelleme kullanılan en temel davranışsal süreçlerdir. EYDE programlarında eğitimcilerin UDA tekniklerinde profesyonel olması sonuçları daha olumlu olmasını sağlayacaktır (Klintwall & Eikeseth, 2014).

EYDE ile yapılan araştırmaların bulguları, erken yaş döneminde ve yoğun (en az iki yıl boyunca, haftada 20 ila 40 saat) eğitim gören çocukların uygulamadan daha fazla yarar sağladığını göstermiştir. Literatürde Lovaas tabanlı müdahalelerin, dil, bilişsel ve eğitimsel sonuçlarda olumlu değişimler ortaya çıkardığı

bildirilmiştir (Anagnostou et al., 2014; Klintwall & Eikeseth, 2014). Cohen ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları, Lovaas'ın çalışmasına benzer metodoloji ile yapılan çalışmada, haftada 35-40 saat EYDE uygulanan OSB tanısı olan çocuklar değerlendirilmiş, 1-3 yıl arası tedavi süreleri sonrasında bu çocukların uyumlu davranış becerilerinde ve IQ puanlarında anlamlı gelişme olduğu görülürken alıcı dil ve sözel olmayan iletişim becerilerinde farklılık saptanmamıştır (Cohen, Amerine-Dickens, & Smith, 2006). Bir başka çalışmada EYDE'nin ilk 12 ayında alınan yanıtın sonraki müdahalelerde alınacak yanıtı etkilediği bildirilmiştir (Magiati, Charman, & Howlin, 2007). Bir gözden geçirme çalışmasında, 2-3 yıl uygulanan EYDE'nin etkililiğinin değerlendirildiği üç randomize kontrollü ve iki kontrollü çalışma ele alınmış, uyumlu davranış geliştirme becerilerinde artış, OSB belirti şiddetinde azalma, alıcı ve ifade edici dilde ve IQ puanında artış görüldüğü ancak problemli davranışı azaltmada etkili olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (Reichow et al., 2012). Daha iyi yanıt ile, tedavinin ailenin sosyal yapısına göre düzenlenmesi, ailenin katılımının sağlanması ve çocuğun tıbbi ve psikiyatrik komorbiditelerinin tedavi edilmesi ilişkili bulunmuştur (Zwaigenbaum et al., 2015).

Otistik Çocuklar İçin Davranışsal Eğitim Programı (OÇİDEP)

Otistik Çocuklar İçin Davranışsal Eğitim Programı, Türkiye'de uygulanan kapsamlı yaklaşımlardan biri olup EYDE programlarının bir örneğidir. Lovaas Programı'na dayalı olarak geliştirilmiştir (Kircaali-Iftar, Ulke-Kurkcuoglu, & Kurt, 2014).

OÇİDEP ile çocuğun kendi öğrenme ortamında eğlendirilerek eğitilmesi amaçlanmaktadır. Birebir, yoğun ve kesintisiz davranışsal eğitim verilmesi sağlanmaktadır. Çocuklar

haftada en az 20 saat eğitim almaktadır. OÇİDEP kapsamında, çocuğun kazanması hedeflenen farklı düzeylerde beceri grupları vardır. Eğitim; eşleme, alıcı dil, taklit ve oyun becerileri ile başlamaktadır. Çocuğun özelliklerine göre ifade edici dil becerilerinin gelişmesi amacıyla fırsat öğretimine ya da resim değiş tokuşuna dayalı iletişim sistemine (Picture Exchange Communication System/ PECS) yer verilmektedir. Bunların yanı sıra, her çocuğun sosyal beceri grubu, oyun grubu gibi akran etkileşimine erişiminin sağlanması hedeflenmektedir. OÇİDEP, ev veya kurumda uygulanabilmekle birlikte genellikle çocukların kendi evlerinde yürütülmektedir. Bunun için en az üç eğitimci ve bir danışmandan oluşan birer ev eğitim ekibi kurulması uygun görülmektedir. Eğitimci, genelde, ön eğitim alan uzman olmayan kişilerden ya da yarı uzmanlardan oluşmakta ve eğitimcilerin tüm eğitim çalışmaları bir uzman danışmanlığında sürdürülmelidir. Uzmanların OSB, UDA ve EYDE alanlarında bilgili ve deneyimli olması oldukça önemlidir. Eğitimci ile danışman olan uzman haftalık danışma toplantıları yapmakta ve birbirlerinin eğitimini izleyerek geribildirim vermektedir. Bunun yanında, ekip üyelerinin çalışmaları UDA, OSB ve EYDE alanlarında deneyimli olan kıdemli uzmanlar tarafından izlenmelidir. Danışmanlık süreci yüz yüze veya kameralı sistemle sürdürülebilmektedir (Güleç-Aslan, Kircaali-Iftar, & Uzuner, 2009).

OÇİDEP-İZ ile OSB tanısı olan çocukların kritik temel beceriler açısından OÇİDEP öncesi başlama düzeyini belirlemek, OÇİDEP sürecinde belli aralıklarla aynı değerlendirmeyi yapıp önceki düzeylerle karşılaştırmak çocukların gösterdikleri ilerlemeleri izlemeyi sağlamaktadır. OÇİDEP-İZ’de taklit, sözel

alıcı dil, sözel ifade edici dil ve eşleme alanlarında okul öncesi çağda gelişimi normal olan çocukların rahatlıkla yapabileceği uzman görüşüyle belirlenmiş olan beş madde yer almaktadır (Kırcaali-İftar, 2007).

Otizm ve Benzer İletişim Güçlüğü Olan Çocuklar için Eğitim Programı (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children, TEACCH*)

TEACCH, UDA ile birlikte en iyi bilinen ve en çok uygulanan programlardan biridir. TEACCH yapılandırılmış öğretim olarak da adlandırılır. Eric Schopler tarafından geliştirilmiştir. Yapılandırılmış bir programdır. Her yaş ve beceri düzeyinden OSB tanısı alan kişinin bağımsızlığının artması programın temel hedefidir (Mesibov, Shea, & Schopler, 2005). TEACCH'in kuramsal yapısını gelişimsel, davranışsal, ekolojik, psikolinguistik ve psikoeğitsel kuramlar oluşturmaktadır (Tsang, Shek, Lam, Tang, & Cheung, 2007). Bu yaklaşımda sorunlu davranışları azaltmaya çalışmaktan ziyade çocuğun uygun iletişim becerileri ve kişisel özerklik geliştirmesine odaklanılmaktadır (Tutt, Powell, & Thornton, 2006). TEACCH otizme özgü sorunların tamamen yok olmayacağını kabul ederek uyumlarını sağlamak amacını taşımaktadır. Bu nedenle yaşanan ortamların onların gereksinim ve kısıtlılıklarına göre düzenlenmesi gereklidir (Mesibov et al., 2005).

TEACCH programında hedefler, kısa vadeli, uzun vadeli ve özel hedefler olarak üç aşamalıdır. Uzun vadeli olan hedefler, OSB tanısı alan çocuğun kazanması istenen becerilerdir. Kısa vadeli olan hedefler, uzun vadede kazanması beklenen becerenin kazanılabilmesine yardımcı olacak temel beceriler olarak tanımlanabilir. Özel hedefler ise uzun veya kısa vadeli hedefler için

eksik ancak çocuğun kısa sürede öğrenerek geliştirebileceği becerilerdir (Virués-Ortega, Arnold-Saritepe, Hird, & Phillips, 2017).

TEACCH yaklaşımının temel ilkeleri:

- ✓ Çocuğun sosyal çevresine uyumunu artırmak,
- ✓ Öğretmen ile ebeveynler arasında iş birliğine dayalı bir ilişki kurulması,
- ✓ Çocuğa program hazırlanabilmesi için çocuğun becerilerini değerlendirmek,
- ✓ Yapılandırılmış bir eğitim sunma,
- ✓ Bireyin becerilerini geliştirme ve
- ✓ Uzmanların çocuğun davranışlarını tüm boyutlarını anlamak üzere eğitilmesidir (Mesibov, Schopler, & Sloan, 1983).

TEACCH uygulamasına göre eğitim ortamları OSB olan bireylerin gereksinimlerine uygun hale getirilmelidir. Bunun için, sınıflarda görsel stratejilerden yararlanılan özel alanlar hazırlanmaktadır. Örneğin, öğrencinin etkinlikler arası geçişinin kolay olması için etkinlik çizelgeleri gibi görsel stratejiler sıklıkla kullanılır. Etkinlik çizelgeleri günün tamamını ya da belli sayıda etkinliği planlayacak şekilde hazırlanabilir. Etkinlik çizelgesi ve diğer görsel uyarıların yardımıyla OSB tanısı olan bireyin ne yapması ve nerede olması gerektiği ve etkinliğin süresini ve sıklığını anlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca görsel stratejiler bireye etkinliğin bitmesi için çalışması gereken süreyi ve etkinliğin tamamlanmasının ardından yapması gereken konularda da bilgi vererek yardımcı olmaktadır (Kurt & Parsons, 2009; Mesibov & Shea, 2010). TEACCH yaklaşımına dayalı uygulamalarda OSB olan bireylerin iletişim becerilerini geliştirmek amacıyla da görsel

uyaranların yoğun şekilde kullanıldığı yöntemlere (örneğin; PECS-Resim Değiş Tokuşuna Dayalı İletişim Sistemi) başvurulmaktadır. Süreçte kullanılan görsel stratejiler ve yapılandırılmış öğretim gibi bileşenlerin davranış sorunlarını azalttığına inanılır. TEACCH programı ile çocukların çekirdek belirtilerinin azaldığı, gelişim puanları ve uyum davranışlarının arttığı bildirilse de bu konuda daha fazla çalışma olması gerekmektedir (Virués-Ortega et al., 2017). Ayrıca OSB olan çocukların ilgilerine göre sosyal etkileşimde bulunmasını sağlamak hedeflenir. Bu nedenle, içinde normal gelişim gösteren kişilerin de bulunduğu sosyal ortamlardan yararlanılır.

Temel Tepki Öğretimi (TTÖ)

(Pivotal Response Teaching, PRT)

Temel Tepki Öğretimi temelleri UDA ve gelişimsel yaklaşım ilkelerine dayanan, çocuğun doğal ortamlarında öğretimin gerçekleştirilmesini hedefleyen bir programdır. Kanıt temelli uygulamalar arasında bulunmaktadır (L. K. Koegel, Koegel, Harrower, & Carter, 1999).

Çocuklar UDA, EYDE gibi yapılandırılmış programlarda öğrendikleri bilgileri yapılandırılmış ortamdan doğal ortamlara genellemede zorlanabilirler. Bu sebeple TTÖ gibi yapılandırılması daha az olan biraz daha doğal davranış programları ortaya çıkmıştır (Levy, Mandell, & Schultz, 2009). TTÖ’de çeşitli davranışlar defalarca tekrarlanan denemelerin yapıldığı seanslarda OSB tanısı olan çocuklara öğretilmektedir. Çocuğun motivasyonunu artırarak, ipucuna bağımlılığını azaltmak ve tepki genellemesini sağlamak amaçlanmaktadır (Suhrheinrich, 2015). Günümüzde, yapılandırılmış

programlar bile genellikle oturumlarda öğrenilenleri genellemeye ve korumaya yönelik doğal yöntemler içermektedir (Levy et al., 2009).

TTÖ'nün temel ilkeleri;

- ✓ Erken, yoğun ve sık müdahale,
- ✓ Doğal ortamlarda uygulama,
- ✓ Aile katılımı ve
- ✓ Temel alanlara odaklanmadır (Renshaw & Kuriakose, 2011).

TTÖ'de öğretimin uygulandığı doğal çevre, ev, okul gibi toplumsal ortamları içermektedir. Çocukların günlük rutinleri, etkinlikleri ve özellikle oyunları sırasında oluşan öğrenme fırsatlarının gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Çeşitli stratejiler ile çocuklarda beş temel alanda gelişim hedeflenmektedir. Bu temel alanlar; “Değiştirildiğinde genellikle üzerinde doğrudan çalışılmamış diğer alanlarda da önemli gelişmeleri beraberinde getiren alanlar” olarak tanımlanmıştır (Verschuur, Didden, Lang, Sigafoos, & Huskens, 2014). Bu alanlar; *motivasyon, kendiliğinden başlatma, empati, kendini yönetme ve çoklu uyaranlara tepkide bulunma* olarak sıralanabilir. OSB olan çocukların ihtiyaçlarına göre belirlenen temel alanlar çalışılırken beş strateji (doğal pekiştireçlerin kullanılması, girişimlerin pekiştirilmesi, harmanlayarak sunma, seçim fırsatı sunma ve davranışları çeşitlendirme) kullanılmaktadır (Bryson et al., 2007; R. L. Koegel, Koegel, & Brookman, 2003).

TTÖ ile gelişim hedeflenen temel tepkilerden ilki *motivasyondur*. Çalışmalar, OSB tanısı olan çocukların sosyal uyaranlara tepki vermeye motivasyonlarının yeterli olmadığını düşündürmektedir (Dunlap & Koegel, 1980; R. L. Koegel, Dyer, & Bell, 1987). Motivasyon düzeyinin artması sonucu çocuğun gün

içinde sosyal, iletişimsel ve bilişsel yeterlikler açısından kendisini geliştirebilecek daha fazla öğrenme fırsatıyla karşılaşacağı düşünülmektedir. TTÖ uygulamasında bu düşünceden yola çıkılarak çocuğa çeşitli stratejiler ile motivasyon sağlanmaya çalışılmaktadır (R. L. Koegel et al., 2003). Etkileşimlerde, çocuğun tercih ettiği konular, oyuncaklar ve materyallerden yararlanılmakta, çocuğa seçim fırsatı sunulmakta ve ayrıca liderliği takip edilmektedir. Yeni öğrenilecek davranışlar daha önceden öğrenilmiş olanlarla harmanlayarak sunulmakta, bu sayede çocuğun sık sık doğru tepkiler vermesi kolaylaştırılarak sıkça başarı hissi oluşturulmakta ve bu yolla motivasyon sağlanmaktadır. Ayrıca, motivasyonu desteklemek amacıyla çocuğun hedef davranışa ne kadar yaklaştığından bağımsız tüm tepki girişimleri pekiştirilmektedir. Motivasyonu desteklemek amacıyla başvuru yollarından bir diğeri aynı oturumda farklı farklı hedeflere yönelik çalışmalar gerçekleştirmektir (R. L. Koegel et al., 1987).

Geliştirilmesi hedeflenen temel alanlardan biri de, *çoklu uyaranlara tepki vermedir*. Otizm tanısı almış olan çocuklar genelde karşılaştığı uyaranın ilgili olmayan özelliklerine daha fazla tepki verebilmekte ve ilgili olan özelliklerini umursamayabilmektedir (Örneğin üstünde köpek resmi olan karta baktığında köpekten çok arka planda bulunan desene odaklanma gibi) (L. K. Koegel et al., 1999).

Hedef temel alanlardan üçüncüsü *kendini yönetmedir*. OBS olan çocukların yanında bir yetişkin yokken kendi davranışlarını kontrol edemedikleri fark edildiğinde kendini yönetme temel davranış alanlarından biri olarak tanımlanmıştır. OSB olan çocuklara, hedef davranışlarını kendi belirleme, kendi

performanslarını gözlemlene ve kendini pekiştirme öğretildiği zaman bu çocukların ev, sınıf gibi toplumsal ortamlarda daha katılımcı rol almaları sağlanmaktadır (L. K. Koegel et al., 1999). Çocuk bunu bir kez öğrendiğinde başka alanlardaki gelişimine katkı sağlayacağı açıktır.

Kendiliğinden başlatma, bir diğer TTÖ ile geliştirilmesi hedeflenen temel tepki alanıdır. Çocuğun sosyal etkileşim veya elde etmek istediği için kendiliğinden başkalarına yaklaşmasıdır. Annesine “bu ne” diye sorması, birine kendiliğinden oyuncağını göstermesi örnek verilebilir. Çocuğun bu beceriye sahip olması, ona bir yetişkin desteği olmadan sayısız öğrenme fırsatına sahip olmasını sağlayacaktır. Ancak OSB tanısı olan çocukların genellikle sadece ihtiyaçlarını talep etmek amacıyla dili kullandıkları ve soru sormama eğiliminde oldukları bilinmektedir (Levy et al., 2009). Bundan dolayı, OSB olan çocuklarla kendiliğinden başlatma (rica etme vb.) ve soru sorarak kendiliğinden başlatma çalışmaları gerçekleştirilmektedir.

Empati, eski kaynaklarda yer almasa da yeni kaynaklarda temel alanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Empati kişilerin başkalarıyla olan etkileşimlerinde oldukça önemlidir. OSB olan çocuklar, empati becerilerinde yetersizlik olması nedeniyle başkalarının ne düşündüğünü ve hissettiğini anlamada güçlük yaşamaktadır. Bu nedenle empati becerisinin de sistematik bir şekilde öğretiminin planlanması gerekmektedir (L. K. Koegel, Ashbaugh, & Koegel, 2016).

TTÖ’nün temel hedefi çocuğun gün içinde doğal ortamlarında oluşacak her türlü öğrenme fırsatının değerlendirilmesi

olduğundan aile katılımı önemlidir. Bu yüzden TTÖ’de çocuğun uzman olan kişi ile doğrudan geçirdiği süre kısa tutularak doğal çevreye bir an önce geçmesi ve gün boyu, girdiği her ortamda öğrenmesi sağlanmalıdır. Bu nedenle, TTÖ becerilerinin aile üyelerinin öğrenmesi ve yaptıkları çalışmalar uzman kişi tarafından izlenmektedir (R. L. Koegel et al., 2003).

Erken Başlangıç Denver Modeli (EBDM)

(Early Start Denver Model, ESDM)

Erken Başlangıç Denver Modeli, temeli 1980’lerde geliştirilmiş, Denver Modeline dayanan, Sally Rogers ve Geraldine Dawson tarafından geliştirilmiş olan kapsamlı bir müdahale programıdır (Rogers & Dawson, 2020). EBDM, uygulamalı davranış analizi ile gelişimsel, ilişki ve oyun temelli yaklaşımlarını bir araya getirmektedir (Dawson et al., 2010). OSB olan sosyal-duygusal, bilişsel ve dil gelişimi alanları etkilenmiş çocukların desteklenmesi hedeflenen program, eğitim almış uzmanlar ve ebeveynler tarafından oyun etkinlikleri sırasında uygulanmaktadır. Temel amacı, OSB olan çocuğun semptomlarını azaltmak ve tüm gelişim alanlarını desteklemektir.

Denver modelinde olan, çocuğun seçtiği etkinliklerin kullanımı, çocuğa karşı empati, çocuk için olumlu duygulanım, iletişim fırsatlarının değerlendirilmesi, sıra alarak etkileşim kurma, etkinliklerde esnek değişim, ilgi ve davranışların desteklenmesi, gelişimsel iletişim davranışları gibi etkenler EBDM’ye eklenmiştir (Rogers & Dawson, 2020).

EBDM uygulaması, erken müdahale programıdır. Çocuğun 7-9 aydan küçük veya 60 aydan büyük olması program için uygun

değildir. EBDM, alıcı dil, ifade edici dil, taklit, ortak dikkat, oyun becerileri, sosyal beceriler, bilişsel beceriler, ince motor becerileri, kaba motor becerileri ve öz bakım becerilerini içeren kapsamlı bir programdır (Rogers & Dawson, 2020). Tüm bu becerileri kazandırabilmek için oyun etkinlikleri ve günlük rutinlerin içine yeterli miktarda öğrenme fırsatı yerleştirilmektedir. Program evde uzmanlar ve çocuğun bakımından sorumlu kişiler tarafından 12 hafta boyunca uygulanmaktadır. Günlük aktiviteler sırasında çocuğa bağlantı ve iletişim kurmada yardım etme ve çocukların öğrenmelerine destek olma hedeflenmektedir. Hedef davranışlar ve hangi etkinliklerde bu davranışların öğretileceğine dair öğrenme planları hazırlanmaktadır (Rogers & Dawson, 2020). Plan hazırlanırken öncelikle EBDM program kontrol listesi içinden her gelişim alanı için iki veya üç hedef belirlenerek, her hedef davranış için beş ya da altı öğretim basamağı oluşturulur (Princiotta & Goldstein, 2013). EBDM kontrol listesi, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-36 ay ve 36-48 ay olmak üzere dört farklı beceri düzeyi temel alınarak oluşturulmuştur (Rogers & Dawson, 2020). Hedef davranışların belirlenmesi amacıyla genelde 1-2 saat süren bir oyun oturumu ile değerlendirme yapılmaktadır (Princiotta & Goldstein, 2013). Hedef davranışların her alandan dengeli bir şekilde seçilmesi ve her alandan iki veya üç hedefin temel alınması uygundur (Rogers & Dawson, 2020). Belirlenmiş olan hedef davranışların öğretilmesinde oyun temelli “etkinlik”, “rutin” ve “geçişler”den faydalanılmaktadır (Princiotta & Goldstein, 2013). Bu etkinlikler sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır (Rogers & Dawson, 2020). Bu etkinliklerde öğretim denemeleri yaklaşık 10-15 saniyede bir olacak şekilde gerçekleştirilmektedir. Etkinlikler arası geçiş,

çocuğun değişime ihtiyaç duyduğu anlarda, çocuğun bağımsızlığını, motivasyonunu ve seçim yapmasını destekleyerek yapılmaktadır. Uzman ya da ebeveynin yaklaşımının sıcak, olumlu ve eğlenceli olması istenmektedir. Çocuklar ve yetişkinlerin nesnelerle karşılıklı şekilde etkileşim kurması uygundur (Asta & Persico, 2022).

Erken Başlangıç Denver Modeli, bir ekip tarafından yürütülmektedir. Ekip içinden bir uzman tarafından yönetilmekte ve bakımverenler ya da yardımcı uzmanlar tarafından uygulanmaktadır. Sertifikası olan EBDM terapistleri ekip lideri görevi alabilmektedir. Bakımverenler evde uygulamak için EBDM tekniklerini ekip liderinden öğrenmektedir. Ekip çocuğun ilerlemesini ve uygulama planını gözden geçirmek ve güvenilirliğini sağlamak için iki haftada bir toplanmaktadır.

Etkileşim Temelli Erken Çocuklukta Müdahale Programı (ETEÇOM) (*Responsive Teaching, RT*)

Gelişimsel ve ilişki temelli yaklaşıma dayalı bir doğal öğretim programıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mahoney ve McDonald tarafından 2006 yılında geliştirilmiş (Mahoney & MacDonald, 2007), ikinci versiyonu 2019 yılında Mahoney ve Perales tarafından güncellenmiştir (Diken & Toper, 2023). Diken programı 2011 yılında Türkçe'ye uyarlamış, 2020 yılında ise ETEÇOM-2 olarak güncellenmiştir (Diken & Toper, 2023). Erken çocukluk döneminde (özellikle 0-6/8 yaş aralığında), çocuk ile en çok vakit geçiren ebeveyn/bakımverenlerin günlük rutin ve etkileşimler sırasında kullanabilecekleri yanıtlayıcı etkileşim stratejileri kullanmaları ile çocukların sosyal, iletişim, duygusal ve bilişsel açıdan gelişimlerini desteklemelerini hedeflemektedir. Yanıtlayıcı etkileşim stratejilerini, ebeveynlere veya erken çocukluk

dönemi ile çalışan farklı disiplinden uzman ve eğitimcilere öğretmeyi amaçlamaktadır. Ancak çocuk okula gitse dahi zamanlarının en büyük kısmını ebeveynleri ile geçirdikleri düşünüldüğünden, ebeveynler programın birincil elemanları olarak görülmektedir (Mahoney, 2009). OSB dışında gelişimsel yetersizliği olan, gelişimsel açıdan risk altında olan veya normal gelişim gösteren çocukların gelişimini desteklemek için de kullanılabilir (Hartford, 2010). Bazı çalışmalarda diğer gelişimsel geriliği olan çocuklarla kıyaslandığında, OSB olan çocukların ETEÇOM programı ile daha fazla gelişim gösterdiği bulunmuştur (Mahoney & Perales, 2005).

ETEÇOM-2 programı, çocukların bu gelişim alanlarını desteklemeyi amaçlayan 15 temel davranışın gelişmesini hedefleyen 63 yanıtlayıcı etkileşim stratejisini içermektedir. Program çocukla etkileşim içinde bulunan yetişkinin, yüksek düzeyde yanıtlayıcı ve başarı odaklı ve daha düşük oranda yönlendirici olmasını sağlamaktadır. **Yanıtlayıcılık;** yetişkinlerin, çocukların gereksinim ve davranışsal ipuçlarına sıcak ve kabullenici davranışlarla yanıt vermeleridir. *Yönlendirici olma* ise, çocuğun dikkatini vermiş olduğu etkinlik veya etkileşiminin doğal seyrini yarıda kesip farklı yerlere yönlendirme davranışlarıdır. Yetişkinler daha az yönlendirici ve daha fazla yanıtlayıcı olur ise, çocuklar bir birey olarak kabul edildiklerini düşünür, kendi gereksinim ve ilgi alanları için iletişim kurmayı sağlayıcı davranışları desteklenmiş olur. ETEÇOM-2’de 63 yanıtlayıcı etkileşim stratejisi vardır. Bunlardan bazıları: “*çocuğun liderliğini takip etme*”, “*çocuğun dünyasına girme*”, “*oyun arkadaşı gibi davranma*”, “*çocuğun istemsiz ses, mimik ve jestlerine*

anlamalı bir sohbetin parçasıymış gibi tepki vermedir” (Diken & Toper, 2023).

Tablo 4: ETEÇOM-2’de çocuklara kazandırılması hedeflenen temel 15 davranış

Bilişsel gelişim	İletişim gelişimi	Sosyal/duygusal gelişim
1.Sosyal oyun	6.Etkinliğe katılım	11.Güven
2.Etkileşim başlatmak	7.Seslendirme	12.Empati
3.Pratik yapmak	8.Amaçlı iletişim	13.İş birliği
4.Araştırmak	9.Ortak dikkat	14.Öz düzenleme
5.Problem çözmek	10.Karşılıklı konuşma/ sohbet	15.Özgüven

Kaynak: (Diken & Toper, 2023).

Etkileşimsel Oyun Terapisi Modeli

(Floortime/DIR-Developmental, Individual Differences, Relationship Based)

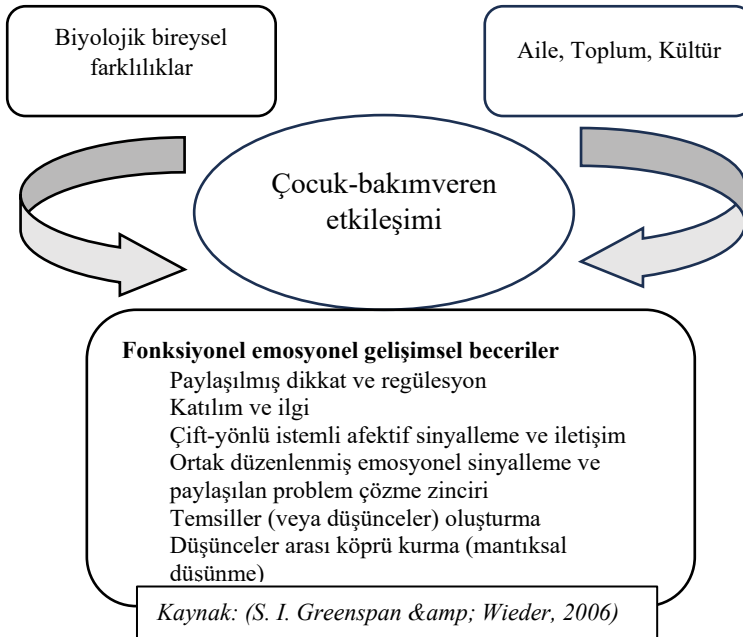
DIR/Floortime, Stanley Greenspan isimli bir çocuk psikiyatristi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu yaklaşımda, sağlıklı gelişim süreci için önemli olduğu düşünülen; sıcak ve yakın ilişkiler kurma, anlamlı şekilde iletişim kurma, yaratıcı ve mantıklı düşünebilme becerilerinin öğretimi amaçlanmaktadır (S. I. Greenspan & Wieder, 2006). DIR/Floortime, çocuğun liderliğinin takip edildiği, yapılandırılmamış oyun oturumlarından oluşan, yetişkinin (uzman veya ebeveyn) çocuk ile güven temelli, sıcak ilişki kurmasını amaçlayan bir müdahale programıdır (Wagner, Wallace, & Rogers, 2014). Davranışsal müdahalelerin yarı yapılandırılmış bir

şekil aldığı bu programda, çocuk ve yetişkin arasındaki duygusal bağın güçlenmesi ve gelişimsel ilerlemeler sağlanması beklenmektedir. Bu bağın güçlenmesi ile gelişim için temel olan bazı sınırlılıkların kaldırılması hedeflenmektedir. Bir yandan çocuk ile ilişki gelişirken bir yandan da etkileşim sürecinde çocuğun duygusal motor bilgiye hizmet eden nöronlarının gelişimi tamamlanmaktadır (S. Greenspan, Wieder, Amaral, Dawson, & Geschwind, 2011). Böylece ortak dikkat, iletişim ve etkileşimin teşvik edilmesiyle çocuğun gelişim alanlarına uygun destekler sunulmaktadır (Wagner et al., 2014). Bu program aslında sosyal-duygusal gelişime odaklansa da dil, bilişsel ve motor gelişim gibi diğer gelişimsel alanları etkilemektedir. DIR/Floortime programından sadece OSB olan çocukların değil diğer gelişimsel yetersizliği olan çocukların tedavisinde de faydalanılmaktadır. Programa başlamak için çocuğun risk altında olması yeterlidir (Wieder, 2021).

DIR/Floortime, günümüzde ev, okul, klinik ve hastanelerde uygulanabilmektedir (Wagner et al., 2014). Oturumlarda birebir uygulama esastır ve yerde oturularak ya da etkileşime girilerek öğretim yapılmaktadır. Çocuk için duygusal açıdan destekleyici olan bir ortamda çocuğun liderliğinin takip edilmesi oldukça önemlidir (Weiss, Fiske, & Ferraioli, 2008). İlgi odaklı etkileşimlerle nöral bağlantılar sağlanarak duygusal, sosyal ve bilişsel kapasiteye katkı sağlanmaktadır (S. Greenspan et al., 2011). Yani ilgi ve motivasyonun takip edilmesi gelişim basamaklarının tırmanılmasını sağlayacaktır. OSB olan çocuğun semptomlarına odaklanmak yerine ilişki ve iletişim kurması gibi temel yapı taşlarını öğrenmesi desteklenmektedir.

DIR; D- Developmental (Gelişimsellik), **I-** Individual Differences (Bireysel Farklılıklar) ve **R-** Relationship (İlişki temelli olma) şeklinde üç bileşenden oluşmaktadır. Bileşenlerin baş harfleri bu programın özelliklerine vurgu yapmaktadır. Bu üç bileşen aslında öğrenme, diğer kişiler ile anlamlı ilişkiler kurma ve işlevselliğin temelini oluşturmaktadır. Bileşenler ayrıca kültürel ve çevresel değişkenleri de dikkate almaktadır (S. Greenspan et al., 2011). Floortime, DIR modelini temel alan oturumlardan oluşan, altı adımlı bir müdahale programdır (S. I. Greenspan & Wieder, 2006). DIR programının en önemli özelliği, çocukla yerde sürdürülen bir etkileşim içinde bulunmayı gerektirmesidir. Floortime oturumlarında çocuğun dünyasına girilmeli ve onun liderliği takip edilmelidir (S. Greenspan et al., 2011).

Şekil 1: DIR Modeli



D-Developmental (Gelişimsellik): Dil ve bilişsel gelişimin temelini oluşturan iki yönlü iletişim, ortak dikkat, problem çözme ve düzenleme yapma gibi beceri kapasitelerini ifade edilmektedir. Gelişimsel açıdan ilerleme ebeveyn çocuk arasında uygun etkileşimin gerçekleşmesine bağlıdır. Gelişimsel açıdan çocukların gelişiminin altı temel aşamalı bir süreç içinde ilerlediği iddia edilmektedir (S. Greenspan et al., 2011). Bu aşamalar:

1. Ortak dikkat ve kendini düzenleme (regülasyon)
2. Etkileşim ve ilişki kurma,
3. İki yönlü amaca yönelik duygusal işaretler kullanma ve iletişim kurma,
4. Karmaşık problem çözme,
5. Semboller oluşturma ve geliştirme,
6. Semboller arasında bağlantılar kurma ve mantıksal düşünme olarak sıralanmaktadır (S. Greenspan et al., 2011).

I- Individual Differences (Bireysel Farklılıklar): Bireysel özellikler dört alanda sıralanmaktadır; duygusal modülasyon, duygusal işleme, duygusal duygu işleme ve motor planlama/sıralamadır. Bu alanlarda yaşanan herhangi bir nörobiyolojik sınırlılık duygusal etkileşime katılmaya engel oluşturmaktadır. Gereksinim duyulan alanların belirlenmesi için gelişimsel öykü, ailedeki kişilerin ilişkisi ve rolleri, sağlık durumu ve değerlendirme oturumları yapılmaktadır (S. I. Greenspan & Wieder, 2006).

R- Relationship (İlişki Temelli Olma): Çocukların gereksinimleri duygu paylaşımının olduğu sosyal etkileşimler ile karşılanmaya çalışılmaktadır. Duygu temelli bu etkileşimlerin kurulduğu an ve ortamlar; spontane oyun zamanı, akranla oyun zamanı, duyuşal motor ve görsel uzamsal etkinlikler, duyuşal bütünleştirme ve problem çözme olarak sıralanabilir. Etkileşimlerle birlikte çocuğun işlevsel gelişim kapasitesinde olumlu sonuçlar alınması beklenmektedir (S. Greenspan et al., 2011).

DIR/ floortime çocuk ile yetişkin arasında zamanla artan, karmaşıklaşan ve devam eden iletişim “döngülerini” artırmak hedeflenmektedir. İlk zamanlar basit olan iletişim döngüsünün gittikçe karmaşık ve problem çözme becerilerinin kullanılması gereken döngülere dönüşmesi beklenmektedir. Zamanla çocuğun artan dil ve iletişim kapasitesi ile daha fazla sembolik etkileşim fırsatı oluşmaktadır. Oturumlarda yetişkin ilk olarak, çocuğun ilgi ve dikkatini takip ederek etkileşim başlatır, ardından çocukla arasında iletişim başlatır, daha sonra yetişkin iletişim döngüsü içinde çocuğun davranışlarını onun ilgisi istikametinde destekleyerek genişletir. 20-30 dakikalık oturumlarda yerde etkileşim sürdürülürken iletişim çemberinin kurulmasına çalışılır. Örneğin, çocuk mavi blokları dizerken anne de kırmızı blokları dizebilir, böylelikle çocuğun yalnız geçirdiği zaman etkileşim ile sona erecektir (Diken & Toper, 2023).

İlk olarak işlevsel gelişim profilinin ortaya çıkarıldığı değerlendirme aşaması gerçekleştirilmektedir. Böylelikle güçlükler, ilgi alanları, yetenekler detaylı şekilde ortaya konmakta ve ona göre program tasarlanmaktadır. Programdaki adımlardan biri tamamlanmadan diğerine geçilmemektedir (S. Greenspan et al.,

2011). Değerlendirmede genellikle gelişim dönemlerine göre maddeler bulunan İşlevsel Duygusal Değerlendirme Aracı (Functional Emotional Assessment Scale (FEAS)) kullanılmaktadır (S. Greenspan, DeGangi, & Wieder, 2023).

Normal gelişim gösteren çocukların bu aşamaları ilk beş yıl içinde tamamladığı, fakat OSB olan çocukların bu aşamalarda zorlandığı düşünülmektedir. Bunun nedenleri, duygusal sistem farklılıkları, motor planlama güçlükleri ve sözcük veya hareket ile isteklerini belirtmede yaşadıkları zorluklardır (Eikeseth & Klintwall, 2014). Wieder (2020), altı aşamaya üç aşama daha ekleyerek dokuz aşama önermektedir. Aşamaların yaşam boyu işlevselliği devam etmekte ve süre, sıklık, sürdürülebilirlik açısından gelişimle paralel şekilde artmaktadır. DIR/Floortime aşamaları Tablo 5’te özet şeklinde anlatılmıştır.

Tablo 5: DIR/Floortime Aşamaları

EVRELER	YAŞ DÖNEMİ	ÖZELLİKLER
1) Dikkat paylaşımı	0-3 ay	Çocuk diğerleriyle dikkatini paylaşır, tüm görsel-işitsel uyarılara karşı ilgilidir. Bu aşamada amaç çocuğun sakin olması, dikkat vermeye ve etkileşim kurmaya hazır olmasıdır.
2) İlişki geliştirme	0-4 ay	Bu aşamada temel amaç çocuk ve yetişkin arasında ilişki kurulmasıdır. Bir diğer amaç üzgün olduğunda etkileşimden kopmamasıdır.
3) Amaçlı iletişim kurma	4-10 ay	İki yönlü amaçlı iletişim söz konusu olup çocuk iletişim döngülerini başlatıp kapatması için desteklenir. Temel amaç çocuğun amaca uygun olarak jestleri kullanarak düşüncelerini iletmesidir.
4) Problem çözme	9-18 ay	Bu aşamada iletişim döngüsü genişler. Çocukta benlik ve özgüven gelişimi başlar. Etkileşimi uzun süre ettirmesi ve problem çözmek için planlama yapması temel amaçtır.
5) Sembolik düşünme	18-36 ay	Bu aşamada zihinsel temsiller bulunur. Bu sayede sembolik oyun ya da duygu ifadesi için sözcük veya cümle kullanabilmektedir.

6) Duygusal düşünme	36 ay	Çocuk bu aşamada, içsel temsiller ve duygusal düşünceler arasında bağlantı kurabilir. “Neden?” sorusuna cevap vermesi, düşünceler arası mantıklı bağ kurması, duyguların altında yatan nedenleri açıklaması, ileri düzeyde düşünme becerileri sergilemesi hedeflenmektedir.
7) Çok boyutlu karşılaştırmalı düşünme	-	Bu aşamada zıt fikirleri karşılaştırmak ve bakış açısıyla derinlemesine fikir yürütülebilmektedir. Duygusal ipuçları ile eylemler çocuk tarafından dile getirilmektedir.
8) Göreceli ve gri alana ilişkin düşünme	-	Çocuk beyaz-siyah arasındaki belirgin çizgiden farklı şekillerde düşüncelerini çeşitlendirebilir. Farklı sonuçlar, olasılıklar, durumlar altında çocuk hislerini kestirebilmektedir.
9) Kendiyle ilgili düşünme	-	Çocuk duygularını yansıtabilir, duyguların farkındadır. Hislerinin sebebini sorgulayabilir, genel olan hisleri ile karşılaştırabilir. Çocuğun başkalarıyla ilgili çıkarım yapması ve fikirlerinin oluşması olasıdır.

Kaynak (Eikeseth & Klintwall, 2014)

DIR/Floortime uygulayıcısı olabilmek için sertifika alınan uzun bir eğitim sürecinden geçmek gerekmektedir. Ülkemizde de yaygın olarak sertifikasyon çalışmaları yapılması, kullanılması ve popüler olmasına rağmen bu modelin etkililiği, standartizasyonu, geçerlik ve güvenilirliğine yönelik kanıt bulunmamaktadır.

Deneyimle Öğrenme, Okul Öncesi Çocuklar ve Anne Babaları için Alternatif Bir Program

(Learning Experiences, an Alternative Program for Preschoolers and Parents, LEAP)

Otizm spektrumu içerisinde yer alan çocukların, normal gelişim gösteren akranlarının yanında daha iyi öğrenecekleri düşüncesinden yola çıkılmıştır. LEAP, sosyal etkileşim, işlevsel beceriler, bağımsız oyun, dil becerileri, akademik beceriler ve uyuma yönelik davranışların gelişimine odaklanmak üzere tasarlanmıştır. LEAP ile ilgili iki randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır (Strain & Bovey, 2011). Okul öncesi dönem çocuklarının sosyal iletişim becerilerini geliştirmede etkili bir yol

olabileceği düşünölmektedir. LEAP programı, diğer programlara kıyasla daha kısa sürelerde (yarım gün) uygulanmasına rağmen benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca maliyet etkinliği yüksek denebilir. LEAP, TEACCH ve standart öğretim uygulamalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 198 çocuk uygulamalar arasında randomize edilmiş, 6 ay sonra üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmayan kazanımlar elde edildiği gözlenmiştir (Strain & Bovey, 2011).

Resim Değiş Tokuşuna Dayalı İletişim Sistemi

(Picture Exchange Communication System, PECS)

Uygulama davranış analizi temelli, dil gelişimini artırmayı amaçlayan, erken sözel olmayan sembolik iletişim aracıdır. Resim değiş tokuşuyla basit iletişim şeklinde talep cümleleri kurmayı hedeflemektedir. Sosyal beceri alanında, diğer alanlardan farklı olarak okul öncesinden başlayıp ergenlik dönemine kadar, akranların yardımından faydalanılmaktadır. Çalışmalar, akran temelli yaklaşımlar OSB olan çocukların okul çağına hazır hale gelmesini ve okula uyumunu kolaylaştırmaktadır (Kohler, Strain, Goldstein, Hibbs, & Jenson, 2005). Bu yöntemin etkililiğini destekleyen randomize kontrollü çalışma ise bulunmamaktadır.

Uğraş Terapisi

(Occupational Therapy)

OSB olan çocuklara, başta günlük temel gereksinimler olmak üzere beceri kazandırmaya yönelik bir programdır. Küçük çocuklarda üzerini giyinme, banyo yapma, tuvalet hijyeni gibi temel ihtiyaçlardan başlanmaktadır. Oyunlarda yer almak, diyalog kurma gibi sosyal beceriler de çalışılmaktadır. Daha büyük çocuklarda,

çocukların güçlü yönlerinin keşfedilmesi ve geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Case-Smith & Arbesman, 2008).

Duyusal Bütünleme Terapisi

İş ve uğraşı terapisti olarak bilinen Jean Ayres tarafından temelleri atılmıştır (Ayres & Tickle, 1980). Duyusal bütünleme, bireyin kendi bedeni veya çevresinden gelen her duyuşsal bilgiyi algılama, anlama ve düzenleme becerisidir (Emmons & Anderson, 2005). Duyusal bütünleşme süreci tam ve dengeli iken öğrenme kolaydır, uygun davranış kendiliğinden ortaya çıkar ve beden hareketleri uyumludur (Ayres & Robbins, 2005). Ancak duyuşsal bilgiler düzensiz olunca bir karmaşa oluşmaktadır. Duyusal Bütünleme Terapisi ile duyuşsal bilgiler doğru işlenir ve duyuşsal uyarılmayı kontrol altına alınır. OSB olan çocuklara görsel, işitsel, dokunsal, vestibüler ve proprioseptif uyarılar sunularak bilgiler düzenlenir, böylece becerilerin artırılması ve davranış sorunlarının azaltılması hedeflenmiştir.

Çocuğun bireysel gereksinimlerine göre uygulamalar düzenlenir. Bu nedenle, çocuğun duyuşsal gereksinimleri değerlendirilmelidir. Çocuğa verilecek uyarının türü ve şiddeti, çocuğun uyarana ne düzeyde tepki verdiğine göre belirlenmektedir. Örneğin; çok güçlü tepki veren çocuklar için hafif/yumuşak uyarılardan yararlanılırken, zayıf tepki veren çocuklarda parlak ve canlı renk, ışık, desen ya da yüksek ses ile daha güçlü uyarılardan yararlanılmaktadır (Magnusen, 2005). Duyu Bütünleme Terapisinin sunulduğu ortamlarda müzik ve ışıklandırma, vücut çorapları, çeşitli boyutlarda sıkıştırma topları, ağır yelekler/battaniyeler ve vestibüler salıncaklar gibi araç gereçler bulunmaktadır. Duyusal Bütünleme

Terapisi hem klinik ortamlarda hem de ev ya da okulda da uygulanabilmektedir (Baranek, 2002).

Sonuç ve Öneriler

Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklara yönelik eğitsel ve davranışsal yaklaşımlara mümkün olduğu kadar erken yaşta (özellikle 3 yaş öncesi) başlanmalıdır. Aynı zamanda en az haftada 20 saat sürmesi önerilmektedir. Bununla birlikte izole ortamlardan ziyade OSB olan çocuğun doğal ortamında (ev, okul vb.) yapılan müdahalelerin kazandırılan becerilerin genellenmesinde daha faydalı olduğu bilinmektedir. Her çocuk gibi OSB olan çocuklar da biriktir. Eğitsel plan hazırlanırken mutlaka çocuğun güçlü ve zayıf yönleri dikkate alınmalı, gereksinimler iyi değerlendirilerek tedavi hedefleri ve amaçları belirlenmelidir. Planlı ve yoğun bireysel programlar, deneyimli ve farklı disiplinlerden oluşan bir takım aracılığıyla uygulanırken kazanılan becerilerin bütün yaşama uyarlanabilmesi için ailenin de dâhil edilmesi tedavinin etkinliğini artıracaktır. Uygulanacak programlarda değişiklik göstermekle birlikte genel olarak, sosyal beceriler, sözel ve sözel olmayan dil becerileri, akademik beceriler, öz bakım ve diğer temel yaşam becerileri, davranış sorunları yer almalıdır. Bunların yanı sıra çocuğun güçlü yönleri ve ilgi alanlarını da dikkate alınmalıdır. Öncelikle çocuğun durumuna göre bire bir eğitim ile başlanıp zamanla küçük grup ve büyük grup eğitime geçilmesi hedeflenmelidir. OSB olan çocukların büyüdüklerinde yaşamlarında desteğe ihtiyacı duymadan bağımsız yaşayabilmeleri için gerekli donanımı edinmeleri müdahalelerin uzak dönem hedefi olmalıdır.

Kaynakça

Anagnostou, E., Zwaigenbaum, L., Szatmari, P., Fombonne, E., Fernandez, B. A., Woodbury-Smith, M., . . . Drmic, I. (2014). Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *Cmaj*, 186(7), 509-519.

Anderson, L. K. (2023). Autistic experiences of applied behavior analysis. *Autism*, 27(3), 737-750.

Asta, L., & Persico, A. M. (2022). Differential predictors of response to early start Denver model vs. early intensive behavioral intervention in young children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain sciences*, 12(11), 1499.

Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges: Western psychological services.

Ayres, A. J., & Tickle, L. S. (1980). Hyper-responsivity to touch and vestibular stimuli as a predictor of positive response to sensory integration procedures by autistic children. *The American Journal of Occupational Therapy*, 34(6), 375-381.

Baranek, G. T. (2002). Efficacy of sensory and motor interventions for children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 32, 397-422.

Bryson, S. E., Koegel, L. K., Koegel, R. L., Openden, D., Smith, I. M., & Nefdt, N. (2007). Large scale dissemination and community implementation of pivotal response treatment: Program description and preliminary data. *Research and Practice for Persons with Severe Disabilities*, 32(2), 142-153.

Case-Smith, J., & Arbesman, M. (2008). Evidence-based review of interventions for autism used in or of relevance to occupational therapy. *The American Journal of Occupational Therapy*, 62(4), 416-429.

Center, N. A. (2015). Findings and conclusions: National standards project, phase 2. *Randolph, MA: National Autism Center*.

Cohen, H., Amerine-Dickens, M., & Smith, T. (2006). Early intensive behavioral treatment: Replication of the UCLA model in a community setting. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 27(2), S145-S155.

Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., . . . Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17-e23.

Diken, İ., & Toper, Ö. (2023). Otizm Spektrum Bozukluğu: İlişki Temelli-Gelişimsel-Davranışsal Yaklaşımlar ve Müdahaleler.

Dimian, A. F., Symons, F. J., & Wolff, J. J. (2021). Delay to early intensive behavioral intervention and educational outcomes for a Medicaid-enrolled cohort of children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 51(4), 1054-1066.

Dunlap, G., & Koegel, R. L. (1980). Motivating autistic children through stimulus variation. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 13(4), 619-627.

Eikeseth, S. (2009). Outcome of comprehensive psycho-educational interventions for young children with autism. *Research in developmental disabilities*, 30(1), 158-178.

Eikeseth, S., & Klintwall, L. (2014). Educational interventions for young children with autism spectrum disorders. *Comprehensive guide to autism*, 2101-2123.

Emmons, P., & Anderson, L. (2005). Understanding sensory dysfunction: learning, development and sensory dysfunction in autism spectrum disorders, ADHD, learning disabilities and bipolar disorder: Jessica Kingsley Publishers.

ERCAN, E. S., BİLAC, Ö., PERÇİNEL, İ., TUFAN, A. E., KÜTÜK, M. Ö., & KANDEMİR, H. (2023). *0-6 Yaş Dönem Çocuğu Ruhsal Gelişimi ve Ruh Sağlığı*: Akademisyen Kitabevi.

Flannery, K. A., & Wisner-Carlson, R. (2020). Autism and education. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 29(2), 319-343.

Frea, W. D., & McNerney, E. K. (2008). BEHAVIOR ANALYSIS INTERVENTION FOR AUTISM. Effective practices for children with Autism: Educational and behavior support interventions that work, 83.

Greenspan, S., DeGangi, G., & Wieder, S. (2023). The Functional Emotional Assessment Scale (FEAS): For infancy & early childhood: Interdisciplinary Council on Development & Learning Disorders; 2001. In: Accessed.

Greenspan, S., Wieder, S., Amaral, D., Dawson, G., & Geschwind, D. (2011). Relationship-based early intervention approach to autistic spectrum disorders: The DIR model. *Autism spectrum disorders*, 1068-1080.

Greenspan, S. I., & Wieder, S. (2006). Infant and early childhood mental health: A comprehensive development approach to assessment and intervention: American Psychiatric Publishing, Inc.

Güleç-Aslan, Y., Kircaali-Iftar, G., & Uzuner, Y. (2009). Otistik çocuklar için davranışsal eğitim programı (OÇİDEP) ev uygulamasının bir çocukla incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 10(01), 1-25.

Harris, E. (2023). Autism Prevalence Has Been on the Rise in the US for Decades—And That’s Progress. *Jama*, 329(20), 1724-1726.

Hartford, D. F. (2010). A responsive teaching intervention for parents of children identified as at risk for an autism spectrum disorder at 12 months. The University Of North Carolina At Chapel Hill,

Kircaali-Iftar, G., Ulke-Kurkcuoglu, B., & Kurt, O. (2014). Otistik çocuklar için davranışsal eğitim programı II (OCİDEP)[Behavioral Intervention for Autistic Children I]. *Ankara: Anı Yayıncılık*.

Kırcaali-İftar, G. (2007). Otistik çocuklar için davranışsal eğitim programı izleme aracı (OÇİDEP-İZ). *Yayımlanmamış değerlendirme aracı*.

Kirk, S., Gallagher, J. J., & Coleman, M. R. (2022). *Educating exceptional children*: Cengage Learning.

Klintwall, L., & Eikeseth, S. (2014). Early and intensive behavioral intervention (EIBI) in autism. *Comprehensive guide to autism*, 1(1), 117-137.

Koegel, L. K., Ashbaugh, K., & Koegel, R. L. (2016). Pivotal response treatment. *Early intervention for young children with autism spectrum disorder*, 85-112.

Koegel, L. K., Koegel, R. L., Harrower, J. K., & Carter, C. M. (1999). Pivotal response intervention I: Overview of approach. *Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps*, 24(3), 174-185.

Koegel, R. L., Dyer, K., & Bell, L. K. (1987). The influence of child-preferred activities on autistic children's social behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 20(3), 243-252.

Koegel, R. L., Koegel, L. K., & Brookman, L. I. (2003). Empirically supported pivotal response interventions for children with autism. *Evidence-based psychotherapies for children and adolescents*, 341357.

Kohler, F., Strain, P., Goldstein, H., Hibbs, E., & Jenson, P. (2005). The effectiveness of peer-mediated intervention for young children with autism. *Psychosocial treatments for child and adolescent disorders*, 659-688.

Kurt, O., & Parsons, C. (2009). Improving Classroom Learning: The Effectiveness of Time Delay within the TEACCH Approach. *International Journal of Special Education*, 24(3), 173-185.

Leaf, J. B., Sato, S. K., Javed, A., Arthur, S. M., Creem, A. N., Cihon, J. H., . . . Oppenheim-Leaf, M. L. (2021). The evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism report: Concerns and critiques. *Behavioral Interventions*, 36(2), 457-472.

Levy, S. E., Mandell, D. S., & Schultz, R. T. (2009). Autism. *The Lancet*, 374(9701), 1627-1638.

Lovaas, O. I., Koegel, R., Simmons, J. Q., & Long, J. S. (1973). Some generalization and follow-up measures on autistic children in behavior therapy 1. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 6(1), 131-165.

Magiati, I., Charman, T., & Howlin, P. (2007). A two-year prospective follow-up study of community-based early intensive behavioural intervention and specialist nursery provision for children with autism spectrum disorders. *Journal of child psychology and psychiatry*, 48(8), 803-812.

Magnusen, C. (2005). Teaching children with autism and related spectrum disorders: an art and a science: Jessica Kingsley Publishers.

Mahoney, G. (2009). Relationship Focused Intervention (RFI): Enhancing the role of parents in children's developmental intervention. *International journal of early childhood special education*, 1(1), 79-94.

Mahoney, G., & MacDonald, J. D. (2007). Autism and developmental delays in young children: The responsive teaching curriculum for parents and professionals: Curriculum guide: Pro-Ed.

Mahoney, G., & Perales, F. (2005). Relationship-focused early intervention with children with pervasive developmental disorders and other disabilities: A comparative study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 26(2), 77-85.

Matson, J. L., Turygin, N. C., Beighley, J., Rieske, R., Tureck, K., & Matson, M. L. (2012). Applied behavior analysis in autism spectrum disorders: Recent developments, strengths, and pitfalls. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 144-150.

Mesibov, G. B., Schopler, E., & Sloan, J. L. (1983). Service development for adolescents and adults in North Carolina's TEACCH program. *Autism in adolescents and adults*, 411-432.

Mesibov, G. B., & Shea, V. (2010). The TEACCH program in the era of evidence-based practice. *Journal of autism and developmental disorders*, 40, 570-579.

Mesibov, G. B., Shea, V., & Schopler, E. (2005). *The TEACCH approach to autism spectrum disorders*: Springer Science & Business Media.

Princiotta, D., & Goldstein, S. (2013). Early start Denver model: an intervention for young children with autism spectrum disorders. In *Interventions for autism spectrum disorders: Translating science into practice* (pp. 59-73): Springer.

Reichow, B., Barton, E. E., Boyd, B. A., & Hume, K. (2012). Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews*(10).

Renshaw, T. L., & Kuriakose, S. (2011). Pivotal response treatment for children with autism: Core principles and applications for school psychologists. *Journal of Applied School Psychology*, 27(2), 181-200.

Rogers, S. J., & Dawson, G. (2020). Early Start Denver Model for young children with autism: Promoting language, learning, and engagement: Guilford Publications.

Steinbrenner, J. R., Hume, K., Odom, S. L., Morin, K. L., Nowell, S. W., Tomaszewski, B., . . . Savage, M. N. (2020). Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism. *FPG child development institute*.

Strain, P. S., & Bovey, E. H. (2011). Randomized, controlled trial of the LEAP model of early intervention for young children with autism spectrum disorders. *Topics in Early Childhood Special Education*, 31(3), 133-154.

Suhrheinrich, J. (2015). A sustainable model for training teachers to use pivotal response training. *Autism*, 19(6), 713-723.

Tsang, S. K., Shek, D. T., Lam, L. L., Tang, F. L., & Cheung, P. M. (2007). Brief Report: Application of the TEACCH Program on Chinese Pre-School Children with Autism—Does Culture Make a Difference? *Journal of autism and developmental disorders*, 37, 390-396.

Tutt, R., Powell, S., & Thornton, M. (2006). Educational approaches in autism: What we know about what we do. *Educational Psychology in Practice*, 22(1), 69-81.

Verschuur, R., Didden, R., Lang, R., Sigafoos, J., & Huskens, B. (2014). Pivotal response treatment for children with autism spectrum disorders: A systematic review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders, 1*, 34-61.

Virués-Ortega, J., Arnold-Saritepe, A., Hird, C., & Phillips, K. (2017). The TEACCH program for people with autism: Elements, outcomes, and comparison with competing models. *Handbook of treatments for autism spectrum disorder*, 427-436.

Wagner, A. L., Wallace, K. S., & Rogers, S. J. (2014). Developmental approaches to treatment of young children with autism spectrum disorder. *Handbook of Early Intervention for Autism Spectrum Disorders: Research, Policy, and Practice*, 393-427.

Weiss, M. J., Fiske, K., & Ferraioli, S. (2008). Evidence-based practice for autism spectrum disorders. *Clinical assessment and intervention for autism spectrum disorders*, 33-63.

Wieder, S. (2021). Educational readiness for autism spectrum disorders: the integration of experience and development. In *Emerging programs for autism spectrum disorder* (pp. 121-140): Elsevier.

Wilczynski, S., & Christian, L. (2008). Project: Promoting evidence-based practice in autism spectrum disorders. *Effective practices for children with Autism: Educational and behavior support interventions that work*, 37.

Zwaigenbaum, L., Bauman, M. L., Fein, D., Pierce, K., Buie, T., Davis, P. A., . . . Choueiri, R. (2015). Early screening of autism

spectrum disorder: recommendations for practice and research.
Pediatrics, 136(Supplement_1), S41-S59.

BÖLÜM XIV

Tedavi: Aile Sistemine Yönelik Yaklaşımlar

Merve CANLI¹⁵

Giriş

Aile hem bireyleri hem de toplumu etkileyen, toplumun en temel yapısını oluşturan toplumsal bir kurumdur. Çocuk, doğumdan itibaren erken çocukluk dönemi boyunca en çok aile içerisinde bulunmaktadır. Dolayısıyla aile, çocuğun eğitimi ve gelişiminde temel oluşturmaktadır (Mahoney & Nam, 2011).

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan bir aile üyesi, tüm aile sistemi üzerinde yaygın ve çift yönlü etkiler gösterir, bu nedenle, OSB tanılı bir üyesi olan ailelere OSB ile yaşayan aileler denebilir (Neely-Barnes, Hall, Roberts, & Graff, 2011). Ailelerin yaşamlarına OSB olan bir çocuğun girmesiyle birlikte yaşam döngüleri, ruhsal ve

¹⁵ Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1843-3539, mervearicicanli@gmail.com

sosyal durumları etkilenmektedir. Aileler, çocukları nasıl destekleyecekleri konusunda kafa karışıklığı yaşamaktadır. Normal gelişime sahip çocuk ve ebeveynleri karşılaştırıldığında, otizm tanısı alan çocuklar ve ebeveynlerinde daha fazla ruh sağlığı sorunları ile karşılaşıldığı (Bougeard, Picarel-Blanchot, Schmid, Campbell, & Buitelaar, 2021) ve bu ailelerin daha zayıf aile işlevselliğine sahip oldukları bildirilmiştir (Desquenue Godfrey, Downes, & Cappe, 2024). Ayrıca OSB olan çocuklara sahip aileler, başka bir ruhsal/bilişsel bozukluğu olan çocukların aileleri ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek stres düzeyleri ve daha düşük yaşam kalitelerinin olduğu bildirilmiş, aile eğitimi programları ile çocuğun uygun olmayan davranışları azalmış, ailelerin yaşam kaliteleri artmış ve stresleri azalmıştır (Hastings, Robertson, & Yasamy, 2012; Koegel, Bimbela, & Schreibman, 1996). Bu bulgular, otizm tanısı olan bir aile üyesinin olmasının tüm aileyi etkileyebileceğini ve ailenin tüm üyelerinin desteklenmesinin faydalı olabileceğini göstermektedir.

Aile sistemleri teorisi, genel sistem teorisinden temel alan, sistem düşüncesinin aileye uygulanmasıyla ortaya çıkan bir yaklaşımdır. Aile sistemine yönelik müdahalelerinin temel fikri aile sistemleri teorisine dayanmaktadır: Aileler, aile üyelerinin birbirlerini etkilediği, karmaşık ve birbirine bağlı sistemlerdir (Cox & Paley, 1997). Aile sisteminde ayrıca, eş/çift, ebeveyn ve kardeş gibi alt sistemler hiyerarşik şekilde yer almaktadır (Cox & Paley, 1997). Sistemik müdahaleler, aile sisteminin işleyişini, aile sistemi içindeki bireylerin zorluklarını, aile üyeleri arasındaki etkileşimleri ve inançları hedef alarak iyileştirmeyi amaçlar (Dallos & Draper, 2015). Aile sistemleri müdahaleleri, otizm spektrumunda yer alan

kişilerin ailelerini desteklemenin bir yolu olarak önerilmiştir (Sutherland, Flynn, Kurzeja, Griffin, & Hastings, 2023) ancak kanıt ve uygulama açısından alanda gerektiği ölçüde kendine yer bulamamıştır. Bu blmde OSB tanılı bireyle yaşayan aileler için aile sistemine yönelik müdahalelere ait bilgilere yer verilmiştir.

Aile sistemi yaklaşımlarında kavramlar ve genel bilgiler

Aile kavramını sistem perspektifinde inceleyerek aile sistemleri kuramının gelişmesine, biyolog Ludwig Von Bertalanffy'in (1968) 'Genel Sistemler Teorisi' nc olmuştur. Von Bertalanffy'e göre, insan yaşamında en önemli fenomen organizmadır. Organizma, birbirinden bağımsız parçaların karşılıklı etkileşiminden meydana gelen bir yaşam biçimidir. Biyolojik organizmalar için tanımlanan genel sistemler teorisi sosyal bilimcilerin dikkatini çekerek aile de dâhil tüm yaşam sistemlerine uyarlanabilecek bir kaynak olarak kullanılmıştır (Cox & Paley, 1997). Genel Sistemler Teorisi, olayları, durumları ve insanları izole bir şekilde yorumlamaktan ziyade kendi çevreleri içinde yorumlamanın önemini savunmaktadır. Aile sistemleri yaklaşımları, aileleri kendi temel kuralları, değerleri ve hedefleri olan benzersiz, etkileşimli ve tepkisel birimler olarak ele alır. Aileler hakkında tek bir sistem teorisi yoktur; bu nedenle farklı aile sistemi yaklaşımları çok çeşitli kavramları ve değişkenleri kapsamaktadır (Cridland, Jones, Magee, & Caputi, 2014). Tablo 1'de aile sistemi yaklaşımları ile ilgili teorik kavramların tanımlarına yer verilmiştir.

Tablo 1: Aile Sistemi Yaklaşımlarında Kavramlar

Teorik Kavram	Tanım
Aile Sistemi	Genel olarak, bir ailenin zaman içinde rahatlık, bakım, beslenme, destek ve duygusal yakınlık için güvendiği tüm bireyleri tanımlar
Aile İşlevselliği	Duygusal yakınlık, bilişsel katılım, fiziksel sağlık alışkanlıkları, sosyal bağlılık, iletişim, beklentiler ve etkileşimler gibi çeşitli unsurların karmaşık etkileşimi. İşlevsellik derecesi olumludan olumsuzla değişir
Makroskopik yaklaşım	Aile sisteminin diğer sistemlerle ilişkisine odaklanan bir yaklaşım
Mikroskopik yaklaşım	Aile içindeki alt sistemlere odaklanan bir FS yaklaşımı
Alt Sistem	Aile sistemi içerisinde faaliyet gösteren yarı bağımsız sistemler. Yaygın alt sistemler arasında 'maternal' (anne ve çocuk), 'paternal' (baba ve çocuk), 'ebeveyn' (her iki ebeveynin de çocuğu olması), 'evlilik' (koca ve karı) ve 'kardeş' (çocuk ve çocuk) bulunur. Alt sistemler ayrıca iki kişilik ilişkilerden bahsederken ikili olarak da adlandırılır
Sınırlar	Bir aile sistemi ile çevresi arasındaki ve içindeki varsayımsal sınırlar. Dış sınır, aileyi diğer sistemlere göre tanımlar. İç sınırlar, alt sistemlere kimlerin dâhil edilip kimlerin hariç tutulacağını belirler. Bir aile sistemi içindeki bireyler ayrıca kişisel sınırlara sahiptir
Geçirgenlik	Bilgi ve sistem üyelerinin sınırları aşmada yaşadıkları zorluk veya kolaylık derecesi. Açıktan kapalıya değişir. Açık sistemler, aile rolleri, kimlikler ve hedefler hakkında karışıklığa neden olan sınırların gevşek bir şekilde tanımlanması nedeniyle 'zayıf' olabilir. Kapalı sistemler katı olabilir ve sisteme izin verilen bilgileri kısıtlayarak fiziksel, psikolojik ve sosyal büyümeyi sınırlandırabilir.
Sınır Belirsizliği	Aile üyelerinin, kötü düzenlenmiş sınırlar nedeniyle deneyimlediği roller ve sorumluluklar hakkındaki karışıklık
Belirsiz Kayıp	Bir kişinin psikolojik varlığını korurken fiziksel kayıptan veya bir kişinin psikolojik durumunda bir kayıp veya değişiklik yaşarken fiziksel varlığından (OSB'li aile üyesi) kaynaklanan karmaşık veya belirsiz kayıp
Dayanıklılık	Zorlu yaşam koşullarıyla başa çıkma yeteneği. Fiziksel, psikolojik, duygusal ve sosyal dayanıklılığı içerir
Travmatik Büyüme	Zorlu yaşam koşullarıyla başa çıkmanın olumlu değişimi içerdiğine dayanır, dayanıklılığın uzantısıdır. Yaşamın takdir edilmesi, kişisel güçte, aile dayanışması ve ilişki kalitesinde artma olması gibi

Kaynak: (Cridland et al., 2014)

Makroskobik ve mikroskobik aile sistemi yaklaşımları

OSB ile yaşayan aileleri araştırırken hem makroskobik hem de mikroskobik yaklaşımlar önemlidir, çünkü aile işleyişinin farklı yönlerine odaklanmaktadırlar. Ebeveynlerin çocuklarının okul yaşamına katkıda bulunan etkenlere ilişkin bakış açılarını incelenmiş, çocukta OSB belirtileri, sınıf ve okul faktörleri ve eğitim sistemindeki kurumsal faktörler dâhil olmak üzere çeşitli sistemlerden ana temalar belirlenmiştir (Brewin, Renwick, & Fudge Schormans, 2008). Aile sistemi yaklaşımlarını kullanmadan önceki araştırmalar nadiren sistemler arasındaki ilişkileri araştırmıştır. Bu, evlilik ilişkisinin kardeş ilişkilerinin işleyişini etkileme yolları veya anne ilişkisinin baba ilişkisinden farklılaşma yolları gibi temel araştırma alanlarını ele almak için önemlidir. Bu ayrım, alt sistemler içindeki ve arasındaki ilişkilerin aile işleyişini etkilemesi nedeniyle önemlidir (Meadan, Stoner, & Angell, 2010).

Sınırlar

Sınırların geçirgenliği, ailelerin iş değişikliği ve ev taşıma gibi yaşam olaylarını yönetmeleri için gereklidir. En iyi şekilde işleyen aileler açık ve kapalı sınırlar arasında bir denge geliştirir (Seligman & Darling, 2013). OSB tanısı almış birey ile yaşayan en dirençli ailelerin rol ve sorumluluk değişikliklerinde esnek olabildiklerini ve kişisel ihtiyaçlar hakkında birbirleriyle iletişim kurabildiklerini bildirilmiştir (Bayat, 2007). En iyi şekilde işleyen aileler açık ve kapalı sınırlar arasında bir denge geliştirir (Seligman & Darling, 2013). Bayat (2007), çalışmalarında OSB tanısı almış birey ile yaşayan en dayanıklı ailelerin, rol ve sorumluluk değişikliklerinde esnek olabildiklerini ve kişisel ihtiyaçlar hakkında birbirleriyle iletişim kurabildiklerini bildirmiştir (Bayat, 2007).

Kötü düzenlenmiş sınırlar, aile işleyişini sınır belirsizliği ve belirsiz kayıp gibi yollarla etkileyebilir (Bakınız Tablo1). OSB ile ilişkili süreçte devam eden birçok düzenleme olması nedeniyle OSB tanısı almış birey ile yaşayan ailelerde kötü düzenlenmiş sınırlar özellikle önemli olabilir (O'Brien, 2007). Örneğin, normal gelişim gösteren kardeşler bazı ev ve bakım sorumluluklarına dâhil olduğunda sınır belirsizliği ortaya çıkabilir (Smith, 2000). Sınır belirsizliği, bireylerin kimlikleri iç içe geçtiğinde de ortaya çıkabilir (Carroll, Olson, & Buckmiller, 2007). Örneğin, çocuklarının OSB'siyle meşgul olan ebeveynler, kendi hayatlarını çocuklarının yaşamından bağımsız olarak görmekte zorluk çekebilirler (O'Brien, 2007). Aileler ayrıca, geçiş dönemlerinde (okula başlama, ergenlik gibi gelişimsel süreçler) sınır belirsizliğine karşı daha savunmasız olabilir, çünkü bu dönemler normalde tüm aile üyeleri için rollerin ve beklentilerin büyük ölçüde düzenlenmesi gerekmektedir (Seligman & Darling, 2013). Otizm spektrum bozukluğuyla yaşayan aileleri ele aldığımızda, teşhis dönemi gibi Otizm Spektrum Bozukluğuyla ilişkili özel geçiş dönemlerinin olması muhtemeldir (Phelps, McCammon, Wuensch, & Golden, 2009; Seligman & Darling, 2013). Ayrıca ergenlik gibi 'evrensel' geçiş dönemlerinin Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireyler ve aileleri için farklı sorunları içermesi de olası görülmektedir (Phelps et al., 2009).

Belirsiz kayıp

Özellikle OSB ile yaşayan aileler için önemli olabilir (Pauline & Boss, 2009). Aile üyeleri OSB tanısı almış aile üyesini fiziksel olarak mevcut ancak psikolojik olarak yokmuş gibi algılayabilir (Boss, 2004). Bu deneyim, genellikle tanının netliği ve sonuçları hakkındaki belirsizlik de dâhil olmak üzere birçok farklı

duygu içerdüğinden, özellikle tanı döneminde belirgin olabilir (Cridland et al., 2014). OSB ile yaşayan ailelerde belirsiz kayba karşı savunmasızlığı artırabilecek etkenler vardır. OSB'nin öngörülemez, heterojen ve zorlayıcı doğası, işlevsellikte değişkenlik ve tedaviye yanıtların değişkenliği bu etkenler arasında yer almaktadır (O'Brien, 2007). Ayrıca, işlevselliğin artması umudundan (veya bazı aileler için OSB için bir 'tedavi' keşfi umudundan), zor durumlar yaşayıp umutsuzluk veya hayal kırıklığı hissine, sevgi, gurur ve sevinç hisleriyle karışık dalgalanan duygusal yaşantılar, OSB ile yaşayan bazı aileleri belirsiz kayba karşı daha savunmasız hale getirebilir (Cridland et al., 2014). Bahsedilen 'olumsuz' duygular üzerine düşünürken suçluluk duygularının zaman zaman eklenmesiyle daha da karmaşık hale gelebilir (Boss, 2004; O'Brien, 2007).

Bu tür tepkiler uzun vadeli olmayabilir ve OSB ile yaşayan tüm ailelerde gelişmez. Bunun yerine, çoğu ailenin bu nörogelişimsel bozuklukla etkili bir şekilde uyum sağladığı ve başa çıktığı görülmektedir (Seligman & Darling, 2013).

Dayanıklılık ve travmatik büyüme

Bu iki kavram aile sistemi yaklaşımlarında aile işleyişinin iki olumlu yönüdür. *Dayanıklılık*, birbirleriyle zaman geçirmek, OSB tanısı almış aile üyesinin ihtiyaçlarını diğer aile üyelerinin ihtiyaçlarıyla dengelemek, sağlıklı rutinleri devam ettirmek, paylaşılan değerlere sahip olmak, zorlu koşullarda bir anlam bulmak, esnek rollere sahip olmak, destek hizmetlerinden yararlanmak, açıkça iletişim kurmak ve zorluklara karşı proaktif yaklaşımlara sahip olmak için aktif çaba gösteren ailelerde belirgindir (Seligman & Darling, 2013).

Sıkıntı ve büyümenin bir arada var olma olasılığını kabul ederken, *travmatik büyüme* özellikle OSB'nin zorlu ama ödüllendirici doğasına uygun olarak düşünülmüştür (Heiman & Berger, 2008). Travmatik büyüme, OSB tanısı almış biri ile yaşayan aileler için çeşitli şekillerde uygulanabilir. Başlangıçta tartışıldığı gibi, bir aile üyesi için OSB tanısı, tipik olarak gelişmeyeceklerinin farkına varılmasını, bireyin kimliği etrafında olası bir karışıklığı ve tüm aile üyelerinin beklentilerini ve sorumluluklarını yeniden değerlendirmeyi içerdiğinden üzücü bir kayıp olarak algılanabilir (O'Brien, 2007). Ancak, bununla birlikte rahatlama, onaylanma ve zamanla OSB'li bir aile üyesine sahip olmanın anlaşılması ve kabul edilmesi deneyimleri olabilir (Phelps et al., 2009).

Aile sistemleri müdahalelerinin otizm spektrumunda yer alan kişilerin aileleri için uygulanabilirliğine rağmen, ne yazık ki yeterince araştırılmamış bir popülasyondur (Carr, 2020; Sutherland et al., 2023). Birçok çalışma, OSB tanısı almış birey ile yaşayan ailelerin karşılaştığı zorluklara odaklanmaktadır, bu bulgular yararlı olsa da genellikle aile sisteminin karmaşıklığını göz ardı eden temel araştırma tasarımlarıyla sınırlıdır (Cridland et al., 2014). Genellikle çalışmalarda, tüm aileyi temsilen annelere güvenilmiştir (Phelps et al., 2009). Annelerin bakış açıları önemlidir, fakat diğer aile bireylerinin perspektiflerini yansıtmayabilir (Cridland et al., 2014). Örneğin, gelişimsel bozukluğu olan bireylerin annelerinin ve kardeşlerinin yanıtlarını karşılaştırılmış ve anneler kardeş öz bildirimlerine kıyasla daha fazla kardeş uyum sorunları bildirmiştir (Guite, Lobato, Kao, & Plante, 2004).

Otizm tanısı almış birey ile yaşayan ailelerin karşılaştığı zorlukların kapsamlı bir şekilde anlaşılması, başa çıkma ve destek

mekanizmalarının araştırılmasını da gerektirir. OSB tanılı birey ile yaşayan ailelerde farklı aile üyelerinin birbirlerine destek sağlama biçimleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (Seligman & Darling, 2013). OSB tanılı bireylerin aileleri ile yapılan bir çalışmada annelerin ve babaların ailelerine sağladıkları destek türlerinde farklılık olduğu bildirilmiş, anneler daha çok duygusal destek sağlarken babaların daha çok para kazanma gibi nesnel destek sağladıkları bildirilmiştir (Seligman & Darling, 2013). Ailelere odaklanan araştırmalar, OSB tanılı birey ile yaşayan ailelere en iyi şekilde nasıl destek verileceği oldukça önemlidir. Ayrıca geniş aileden gelen desteğin etkisine odaklanan sınırlı araştırma vardır (Blackledge & Hayes, 2006; Davis & Gavidia-Payne, 2009; Hastings, 2003; Rao & Beidel, 2009). Davis ve Gavidia-Payne (2009) tarafından yapılan çalışmada, geniş aile üyelerinin desteğinin ebeveynlik memnuniyetini ve aile etkileşimlerinin kalitesini etkilediği bulunmuştur (Davis & Gavidia-Payne, 2009).

Yapılan bazı çalışmalarda OSB'nin aile işleyişi üzerindeki olumlu etkileri de olduğu kabul edilmektedir: Psikolojik ve duygusal güç, gelişmiş iletişim becerileri, daha güçlü empati ve sabır seviyeleri sayılabilir (Bayat, 2007; Davis & Gavidia-Payne, 2009). OSB tanılı çocuğu olan birçok anne, bu özel çocukları yetiştirmenin kendilerine özverililik, şefkat, belirsizlik zamanlarında huzur ve enerjiye yeniden odaklanma gibi çeşitli psikolojik faydalarından bahsetmektedir (Bayat, 2007; Phelps et al., 2009). OSB'nin aileler üzerindeki olumlu etkilerine yönelik araştırmalar cesaret verici olmanın yanı sıra nispeten yenidir. Otizm spektrum bozukluğu olan bir kardeşe sahip olmanın normal gelişim gösteren bireyler üzerindeki etkisi, bir diğer baskın araştırma alanı olmuştur. Bazı

araştırmalar öz-kavram ve öz-yeterlilik gibi alanlarda olumlu etkiler bildirirken (Macks & Reeve, 2007; Rao & Beidel, 2009), diğeri utanç (Mascha & Boucher, 2006; Orsmond & Seltzer, 2007) ve artan duygusal ve davranışsal sorunlar (Dew, Balandin, & Llewellyn, 2008; Meadan et al., 2010) gibi olumsuz etkiler bildirmiştir. OSB'li bir kardeşe sahip olmanın normal gelişim gösteren kardeşler üzerinde olumlu, nötr veya olumsuz etkileri olduğu, bunların araştırmalarda hesaba katılmayan kardeşlerin yaşı, cinsiyeti veya doğum sırası, kullanılan karşılaştırma grubu, aile büyüklüğü, ebeveyn ilişkileri ve sosyoekonomik durum gibi bir dizi demografik etkenlere bağılı olduğu (Ross & Cuskelly, 2006) ve yapılan çalışmaların genellikle izole olarak yorumlandığı düşünölmektedir (Cridland et al., 2014).

Aile Sistemine Yönelik Müdahaleler

Aile sistemleri müdahaleleri tek bir yaklaşım değıl, çeşitli müdahaleleri kapsayan geniş bir tanımdır. Carr (2012), aile sistemleri müdahalelerinin üç kategoriye ayrılabilceğini öne sürmüştür:

1) Stratejik aile terapisi gibi sorunlu davranış kalıpları ile çalışan müdahale yöntemleridir. Zorlukların devam etmesine neden olan iletişim güçlüklerini çözmeye odaklanan yapısal aile terapisi ve aile alt sistemlerinin uyumunu artırmayı hedeflemektedir.

2) Milan sistemik terapisi gibi uyum bozucu inanç sistemleri odaklı yaklaşımlardır. Terapist ve ailenin birlikte ailede uyumlu etkileşimi kolaylaştırıcı inanç sistemlerinin oluşturulduğu, güçlüklerin azaltıldığı ve zengin kazanımların elde edildiğı yaklaşımlardır.

3) Ailenin etrafındaki akranlar, okul ve toplum gibi faktörlerin değişmesini amaçlayan çok sistemli terapi (multisystemic therapy-MST) ve bağlanma temelli terapiler yer almaktadır.

Süreçte diğer terapötik uygulamalarla bütünleşerek aile sistemine yönelik müdahaleler bilişsel-davranışsal aile terapisi gibi müdahalelerin gelişmesini sağlamıştır (Carr, 2020).

Otizm tanısı alan bireylerin aileleri için literatürde bildirilen aile sistemleri müdahaleleri

1) Multisistemik Terapi (MST): MST, aile terapisi becerileri de dâhil olmak üzere okul, akranlar ve toplum gibi birden fazla sistemi hedef almaktadır. Otizm tanısı alan ergenler için uyarlanmış, otistik özellikler ve çevre sistemler arasındaki etkileşimlerin yıkıcı davranışı sürdürmedeki rolüne odaklanmıştır. Çocuk ve ergenlerle 6 aydan fazla süre çalışan MST terapistleri ile en azından ergen ve birincil bakım verenin katıldığı, yüz yüze, ailenin doğal ortamında (ev, okul ve mahalle) yapılan seanslardan oluşmuştur. Seans sıklığı ihtiyaçlara göre ilk haftalarda daha fazla (örn. 2-3) iken ve daha sonra daha az sayıda olmuş ve toplamda 5 ila 7 ay kadar sürmüştür. Randomize kontrollü bir çalışma ile OSB tanısı alan ergenler için MST, aile uyumunu iyileştirmede normal toplum hizmetlerinden faydalananlara kıyasla önemli ölçüde daha etkili bulunmuştur (Wagner, Borduin, Mazurek, Kanne, & Dopp, 2019).

2) Sistemik Otizmle İlgili Aile Etkinleştirme (Systemic Autism-related Family Enabling-SAFE): SAFE, bağlanma temelli sistemik terapiler, çözüm odaklı terapi ve anlatı terapisinden tekniklerin entegre edilerek oluşturulduğu, kılavuzu ve ödev

etkinlikleri olan bir müdahale yöntemidir. Otizmle ilgili önemli aile ihtiyaçlarını hedeflemektedir. İlk ve son seanslar birkaç aileden oluşan çoklu aile terapisine dayalı iken diğer üç oturum ise bireysel aile seanslarıdır. 1. ve 5. Seanslar sadece ebeveynleri içerirken 2.–4. Seanslar çocukları da içermektedir. (McKenzie et al., 2020; McKenzie et al., 2022).

Aile sistemine yönelik müdahaleler otizm tanısı alan bireyle yaşayan aileler için uygulanabilir olmasına rağmen, hem klinik uygulamalarda hem de alan yazında ne yazık ki yeterince yer almamaktadır (Carr, 2020).

Aile Temelli Diğer Yaklaşımlar

Aile temelli yaklaşımlar, ailelerin çocuklarıyla olan etkileşimlerinin niteliğini arttırarak çocuklarının hedef becerilerin kazanımını arttırmak için uzman bireylerin desteği ile doğal ya da yapılandırılmış ortamda sistematik şekilde çocuklarıyla çalışabildikleri uygulamalardır (Orum-Çattık, 2020). Aileler uzmanlar tarafından bire bir veya grup eğitimi ile ev ya da diğer toplumsal ortamlarda eğitilirler. Eğitimler bazen bilgilendirme, bazen tartışma yoluyla, bazen de model olunarak yapılabilirken bazen de uzmanların ailelere performanslarıyla ilgili geri bildirim vererek süreci değerlendirmesi şeklinde olabilmektedir (Kaiser, Hancock, & Nietfeld, 2000).

Eğitsel, davranışsal ve gelişimsel yaklaşımlara aile katılımı, en kapsamlı müdahale programlarında bile, OSB olan çocuklar için özellikle erken dönemde, tedavinin en önemli yönlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Örneğin; Erken ve Yoğun Davranışsal Eğitim (EYDE), LEAP, TEACCH, Erken Başlangıçlı Denver

Modeli (EBDM), DIR/Floortime gibi programlar ailelerin uygulamalar sırasında danışan veya eğitimci olarak yer almasını istemektedir (Orum-Çattık, 2020; Siller & Morgan, 2018). Bunun en önemli sebeplerinden biri erken çocukluk döneminde çocuğun okula gitse bile en çok vakit geçirdiği yer aile yanı olmasıyken, diğeri eğitimin çocuğun doğal ortamında gerçekleştirilmesidir. Eğitimin doğal ortamda gerçekleştirmesi, çocuğun öğrendiği bilgi, beceri ve davranışların kalıcılığını sağlamakta oldukça önemlidir. Eğitimi doğal ortamda gerçekleştirmenin en iyi yolu ailenin çocuğu ile birlikte çalışmasıdır. Ulusal Araştırma Konseyi (National Research Council, NRC) ve Otizm Ulusal Araştırmalar Merkezi (National Professional Development Center on Autism Spectrum Disorders, NPDC) OSB tanılı çocuklara yönelik kapsamlı ve yoğun eğitim programlarına aile katılımını desteklemektedir (McConachie & Diggle, 2007). Ailelerin çocukların eğitimlerine katılmaları yasal düzenlemelerde de yer almaktadır (*Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği [ÖEHY]* 2018). Bununla birlikte bazı aileler, kaynaklardaki yetersizlikler (zaman, maddi ve diğeri), iletişim sorunları, eğitim ve beceri yetersizlikler nedeniyle çocuklarının eğitimlerine nasıl dâhil olacaklarını bilmemektedir (Orum-Çattık, 2020). Kaynak yetersizliği, ailenin ve devletin çocuğun eğitimi için imkanları yeterli düzeyde kullanamamasıdır. İletişim sorunları, aile ile birlikte yol izleyen uzmanların iletişim becerilerini yeterli düzeyde kullanamaması nedeniyle oluşmaktadır. Eğitim ve beceri yetersizliği ise uzman ve kurumların aileyi çocuğunun eğitimi//ne uygun şekilde dâhil etmemesi şeklinde açıklanmaktadır. Bu temel eksiklikleri gidermenin yolu, aileyi mümkün olduğunca erken dönemde yoğun şekilde çocuğun tedavisine dâhil etmektir (Dunst,

2016). Bunlara ek olarak, aile ve çocuk arasındaki etkileşim, bireysel özellikler ve stres düzeyi ve ailenin çocuğun eğitime katılma konusundaki tutumu gibi ailenin çocuğunun eğitim sürecine dâhil olmasını etkileyen başka faktörler de vardır. Bu faktörler aileye yönelik yaklaşımların niteliğini etkilemektedir (Dunst, 2016).

Ailenin OSB olan çocuğun tedavi programına erken dönemde katılması ile aile çocuğun yetersizliğini ve güçlü yönlerini daha iyi tanıyacak, belirlenecek hedefler hakkında söz sahibi olabilecek, ayrıca çocuğun öğrendiği beceri ve davranışların ev ortamına genellenmesine katkı sağlayacaktır (Baxendale, Frankham, & Hesketh, 2001; Orum-Çattık, 2020). Yapılan araştırmalarda, ailenin sürece dâhil edilmesi ile aile bireylerinin stres düzeylerinin azaldığı ve çocuklarıyla olumlu sosyal ilişkiler geliştirdikleri gösterilmiştir (Dinç, 2017; Gentry & Luiselli, 2008; Wong et al., 2015). OSB tanılı çocuğu olan ailelerin, çocuğun tedavi ve eğitim sürecine katılması ile çocuğun sosyal etkileşim, iletişim, günlük rutinler, ortak dikkat ve özbakım becerileri gibi birçok beceri ve davranışının artırılmasında ve problem davranışlarının azaltılmasında ve genellenmesinde olumlu sonuçları olduğu bilinmektedir.

Son yıllarda ailenin OSB olan çocukların eğitimindeki rolünün değiştiği, uzmandan tavsiye alan kişiler yerine uzmanla iş birliği içinde çalışan kişiler olmaya doğru evrildiği söylenebilir (Becker-Cottrill, McFarland, & Anderson, 2003). Artık ebeveynlerin, değerlendirmeden, hedef belirleme ve hatta tedavi sunumuna kadar tüm aşamalarda uzman ve eğitimcilerin önemli ekip arkadaşları olduğu düşünülmektedir (Levy, Mandell, & Schultz, 2009). Davranış analistleri, anne babalara fırsat verildiğinde ve

yapılandırılmış davranışsal yöntemleri konusunda eğitildiklerinde, öğretim tekniklerini çocuklarına güvenilir şekilde uygulayabildiklerini ve davranış değişikliklerinin genelleştirilmesinin iyileştirildiğini düşünmektedirler (Matson et al., 2012; Wallace, Doney, Mintz-Resudek, & Tarbox, 2004). OSB olan çocuklara yönelik davranışsal programlar, tek seferde tek bir davranışın öğretilmesinden, motivasyon ve duyarlılığın önem kazandığı kapsamlı uygulamalara doğru geliştikçe ebeveynlere yönelik eğitimler de değişmeye başlamıştır (Ingersoll & Gergans, 2007). Ebeveynlere evde uygulanması daha kolay olan, daha az eğitim saati gerektiren, hem serbest zaman hem de öğretme süresini artıran, ebeveyn memnuniyetini ve tedaviden alınan keyfi artıran doğal gelişimsel yaklaşımlar öğretilmeye başlanmıştır. DIR/Floortime ve Denver modeli gibi gelişimsel yaklaşımlar umut verici sonuçlar vermektedir (Levy et al., 2009).

Aile merkezli müdahaleler (Parent Mediation Intervention), National Autism Center (NAC, 2015) ve The National Professional Development Center on Autism Spectrum Disorders (NPDC on ASD-2014)’de kanıt temelli uygulamalar arasındadır (Orum-Çattık, 2020). Wong ve arkadaşları tarafından 2014 yılında hazırlanan “Otizm Spektrum Bozukluğu olan Çocuk, Genç ve Yetişkinler için Kanıt Temelli Uygulamalar” isimli raporda, niteliksel ölçütleri karşılayan araştırmalar incelenerek, OSB olan çocuklarda aile temelli uygulamaların, 11 yaşına kadar (0-2 yaş arası ve 6-11 yaş arası) iletişim, sosyal, ortak dikkat, günlük rutinler, bilişsel, akademik ve uyum becerilerini kazanma ve problem davranışlar ile baş etmede etkili olan bir uygulama olduğu belirtilmiştir (Wong et al., 2015).

Üç yaş altı otizm tanılı çocuklarda aile temelli uygulamaların bulunduğu, toplam 484 OSB tanısı almış çocuğun bulunduğu 15 araştırma, sistematik şekilde analiz edilmiş ve OSB olan çocukların gelişimleri, aile-çocuk etkileşimi üzerindeki etkileri ve ailelerin yaşam doyumları incelenmiştir. Ailelerin yeni öğrendikleri teknikleri uygulayabildikleri ve genellikle aile eğitim programlarından memnun oldukları ortaya konulmuştur. Yanı sıra çocukların sosyal, duygusal ve iletişim becerilerini arttırdığı, aile-çocuk etkileşimine önemli ölçüde katkı sağladığı bildirilmiştir (Beaudoin, Sébire, & Couture, 2014).

Özet olarak aile temelli uygulamalar, OSB olan çocuklarda özellikle erken çocukluk döneminde beceri ve yeni davranışların kazandırılmasında veya davranış problemleri ile başa çıkmada, aile üyelerinin doğal ya da yapılandırılmış eğitsel ortamlarda öğretim yapmasına olanak veren bir müdahale türüdür (Center, 2015; Orum-Çattık, 2020).

Aile Eğitimi Programları

Anne baba eğitim programlarına bakıldığında, OSB olsun ya da olmasın çocukların davranış sorunlarına yönelik etkin olduğu bilinen İnanılmaz Yıllar ve Triple P-Olumlu Annebabalık Programı gibi koruyucu etkenleri destekleyen, ailenin toplum ile iş birliği yapmasını sağlayan anne baba eğitimini içeren paket programlar bulunmaktadır. Bu programların dışında OSB olan çocuklar için Research Units on Pediatric Psychopharmacology and Psychosocial Interventions (RUPP) Autism Network tarafından geliştirilen aile eğitimi programı vardır (Arslan, Yazgan, & Güler, 2014). Eğitsel ve davranışsal programların hemen hemen hepsinde aile katılımı sağlanmaktadır. Bakımveren çocuk etkileşiminin niteliğini artırmayı

amaçlayan DIR/Floortime ve ETEÇOM gibi uygulama programlarında aile eğitiminin yanı sıra ailenin etkin bir şekilde rol alması istenmektedir. Türkiye’de uygulanan, Gönül Kırcaali İftar tarafından 2006’da geliştirilen, yoğun davranışsal erken eğitim programı Otistik Çocuklar için Davranışsal Eğitim Programı (OÇİDEP) aile katılımı önemlidir (Orum-Çattık, 2020).

Aile eğitimi programları ile, aileler çocuklarının kronik ya da önceden tahmin edemedikleri problemlerini (Örneğin, ev değiştirme, okula yeni başlama gibi değişime tepkilerini), bunları hazırlayan etmenleri tanımlayabilmekte, davranışları kontrol etme becerilerini artırmakta ve olumlu yöntemler kullanarak oluşabilecek problemleri önleyebilmektedirler (Pisula & Kossakowska, 2010).

Ev ve kurumlara dayalı programların yanı sıra, benzer özellikler gösteren çocukları olan ailelerin, çocuklarının eğitim süreçlerini desteklemek amacıyla grup olarak uzmanlardan eğitim aldığı gruba dayalı programlar vardır. Bu yolla çok sayıda aileye aynı anda ulaşılarak anne babaların, çocuklarına beceri kazandırma, olası sorunları önleme ve problemi çözebilme gibi becerileri öğrenebilmeleri amaçlanmaktadır. Günümüzde çevrimiçi eğitime dayalı müdahale ve eğitim programları da önem kazanmıştır. OSB olan çocukların ailelerine yönelik uzaktan eğitim ile gerçekleştirilen programların etkili olduğuna dair çalışmalar vardır (Meadan, Angell, Stoner, & Daczewitz, 2014).

RUPP Autism Network tarafından geliştirilen yapılandırılmış, aile ve çocuğun gereksinimlerine göre bireyselleştirilebilir esneklikte olan bir aile eğitim programı vardır (Arslan et al., 2014). Uygulamalı Davranış Analizi temel alınarak

hazırlanmış ve OSB olan çocukların ailelerinin eğitilmesi yoluyla çocuklara olumlu davranışların kazandırılmasını ve problemli davranışlarının önlenmesi veya azaltılması amaçlanmaktadır (Network, 2005). Yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalar ile aile eğitiminin, aile ilişkilerinde ve çocukların işlevselliklerinde anlamlı düzeyde gelişmeler sağladığını, aile eğitimi ve risperidonun birlikte kullanıldığı çocukların yıkıcı davranışlarında, sadece risperidon kullanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu ve uyum becerilerinde artma görüldüğü belirlenmişlerdir (McCracken, 2002; Network, 2005). Türkiye’de OSB olan çocukların ailelerine yönelik benzer bir eğitim programı bulunmamaktadır.

Ebeveynlere yönelik psikolojik destek uygulamaları

Araştırmalar, OSB tanısı olan çocuğa sahip ebeveynlerin; depresyon, kaygı, tükenmişlik, stres gibi bireyin işlevselliğini olumsuz yönde etkileyen birçok duygu durumu hem normal gelişim gösteren hem de diğer gelişimsel geriliği olan çocukların ebeveynlerinden daha yüksek düzeyde yaşadıkları saptanmıştır (Hartley, Barker, Seltzer, Greenberg, & Floyd, 2011; Zaidman-Zait et al., 2014). OSB olan çocuklu ailelerin, çocukların davranışları nedeniyle kızgınlık ve öfke hissettikleri, suçluluk ve utanç duydukları bildirilmiştir (Kane, Wood, & Barlow, 2007; Schultz, Schmidt, & Stichter, 2011). Ailelerin çocuğun davranışlarından dolayı toplumdan reddedilme endişeleri taşıdıkları ve bunun da sosyal izolasyona yol açabileceği bilinmektedir. Aile eğitimi ile ailelerin kendilerini daha güçlü ve yeterli hissettikleri, daha çok yardım başvurusunda bulundukları ve diğer insanlarla daha iyi ilişki kurdukları gösterilmiştir (Arslan et al., 2014).

Ayrıca anne ve babalara yönelik psikolojik destek programları da bulunmaktadır. Bu programlarda annelerin algıladıkları sosyal destekte ve bu destekten duydukları memnuniyet düzeylerinde, problem çözme becerilerinde, evlilik uyumlarında ve aile içi iletişimlerinde artma olmuştur (Ardıç, 2015).

Son zamanlarda OSB tanısına sahip çocuğu olan ebeveynlere yönelik Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) temelli uygulamaların arttığı ve bu uygulamaların etkili olduğu görülmektedir (Gould, Tarbox, & Coyne, 2018; MUTLU & DEMİRTAŞ, 2023). Bilinçli Farkındalık Temelli Aile Eğitim Programı uygulanan ve uygulanmayan otizm tanısına sahip çocukların ebeveynlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, programın uygulandığı grupta depresyon, kaygı, stres ve farkındalık düzeyleri üzerinde etkili olduğu görülürken hiçbir uygulanmanın yapılmadığı kontrol grubunda değişkende farklılık gösterilmemiştir (Rayan & Ahmad, 2017). OSB tanısına sahip çocukların anne babaları ile BDT temelli uygulamaların gerçekleştirildiği araştırmaların sistematik incelemesinde, depresyon, kaygı ve algılanan stres değişkenleri açısından anlamlı düzeyde iyileşme olduğu bildirilmiştir (MUTLU & DEMİRTAŞ, 2023). BDT'nin 3. kuşak yaklaşımlarından Kabul ve Kararlılık terapisi temelli uygulamaların otizm tanıılı çocuğu olan ebeveynler üzerinde iyileştirici etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur (Prevedini et al., 2020). BDT temelli uygulamaların otizmi olan çocuğu olan ebeveynler için en fazla kullanılan ve en etkili olan yaklaşımlar olduğu belirtilmiştir (MUTLU & DEMİRTAŞ, 2023).

Psikolojik destek uygulamaları OSB tanısı almış çocukların ailelerinin, güçlü yönlerini fark etmeleri ve uzun tedavi süreci için motivasyon kazanmalarına yardımcı olmaktadır.

Aile temelli yaklaşımların kullanımında temel özellikler

Ailelerin uyguladığı programlardan yüksek düzeyde verim alabilmek için; uzmanlar ve aileler birlikte hareket etmeli, aile ve çocuğun gereksinimleri ve müdahale hedefleri uzman ile ailenin iş birliği içinde belirlenmeli, program uygun şekilde planlanmalı, aile eğitilmeli ve uygulama takip edilerek geri bildirim verilmesi sağlanmalıdır (Orum-Çattık, 2020). Aile temelli yaklaşımların başarılı olabilmesi için ailenin endişelerine yardımcı olacak bir uzman yaklaşımıyla birlikte karşılıklı iş birliği oldukça önemlidir.

Aile temelli yaklaşımların uygulanma süreci altı başlık ile sınıflandırılmıştır;

1. Ailenin ihtiyaçlarının belirlenmesi; OSB, geniş bir spektrum olduğundan her çocuğun birbirinden farklı klinik belirtileri olmaktadır. Her aile de her birey gibi biriciktir ve gereksinimleri birbirinden farklıdır. Etkili bir uygulama planı geliştirilebilmesi için uzmanların öncelikle aileyi kendi dinamiklerine göre değerlendirmeleri gerekmektedir. Ailenin güçlü yanları, gereksinimleri, çocuğa dair endişeleri, çocuğun beceri ve davranışları, çocuğun doğal ortamında yer alan uyaranlar, aile ile çocuk arasındaki etkileşim ve programın uygulanması sırasında engel teşkil edebilecek ya da destek olabilecek etkenleri doğru belirlemek önemlidir. Ailelerin gereksinimleri değişkenlik göstermekle birlikte büyük bir kısmının bilgilendirilme gereksinimi olduğu belirtilmektedir (Cavkaytar, Ceyhan, Adıgüzel, Uysal, & Garan, 2012).
2. Çocuk için amaçların belirlenmesi; aile bireyleri çocuğa kazandırılması hedeflenen beceri ve davranışları belirlemede

uzmanların desteğine gereksinim duymaktadır. Uzmanlar bu aşamada aile bireylerini psikolojik açıdan olumlu etkileyecek ve tutarlı bir şekilde doğal ortamlarında çalışılacak, gözlenebilir hedeflerin belirlenmesini sağlamalıdır (Moes & Frea, 2000).

3. Müdahale planının geliştirilmesi; hedefler belirlendikten sonra uzmanlar ve aile birlikte bir müdahale planı geliştirmelidir. Anlaşılabilir, kolay bir program olmalı, uygulanacak bütün basamakları içermelidir. Yani eğitimde kullanılacak yöntem ve tekniklerin ne kadar süre ve hangi sıklıkla gerçekleştirileceği, değerlendirmenin ne şekilde yapılacağı, çalışma takvimi, kullanılacak materyaller açık bir biçimde planda yer almalıdır. Aile temelli müdahalede hazırlanacak her plan çocuk ve aileye özel olmalıdır (Moes & Frea, 2000). Bundan dolayı müdahale planında ailenin tercihleri esastır.
4. Ailenin eğitimi; sonraki adım ailenin eğitilmesidir. Bu eğitim bazen aileye bilgi verme, bazen rehberlik ve danışmanlık şeklinde değişiklik göstermelidir. Ailelere bazen grup olarak bazen de bireysel olarak çocuklarının özel gereksinimleri anlatılır, beceri ve davranış hedeflerine yönelik sistematik bir yöntem veya tekniğin öğretilmesi amaçlanır (Brookman-Frazee, Stahmer, Baker-Ericzén, & Tsai, 2006). Aile temelli müdahalelerin ortaya çıkma sebeplerinden biri de eğitimin evde devam ettirilerek doğal fırsatların kullanılması ve eğitime ayrılan zaman ve maliyetin azaltılmasıdır. Bu nedenle ailenin rutinlerine dokunmadan, daha az zaman harcayarak, daha az maliyet ile müdahalenin gerçekleştirilmesi önemlidir (Hendricks, 2009).

5. Ailenin müdahale planını uygulaması; Aile müdahale planını, belirlenen zaman ve ortamda uygular. Bu süreçte uzmanlar aileye destek olur, gerek gördükleri zamanlarda değerlendirme ve düzenlemeler yaparlar. Ailenin müdahaleyi uygulaması esnasında en önemli noktalardan biri, uygulamanın doğal olan rutin ve etkileşimler sırasında gerçekleştirilmesidir (Hendricks, 2009).
6. Sürecin takip edilmesi; Aile temelli uygulamalar sırasında kullanılan teknik ve yöntemlerin yüksek güvenilirlik ile uygulanabilmesi için sürecin takip edilmesi önemlidir. Bu süreçte uzmanlar aile ile yüz yüze iletişime geçebileceği gibi telefon veya online olarak da iletişim kurulabilir. Süreç takibi, hem çocuğun gelişimindeki ilerlemeleri hem de ailenin programı uygulama düzeyini ölçmeyi içermektedir. Uzmanın değerlendirme süresi ve sıklığı, çocuğun beceri düzeyindeki gelişmelere ve ailenin programı uygulama konusunda uzmanlaşmasına göre sistematik şekilde düzenlenir (Hendricks, 2009).

Tedavi ve eğitim sürecine kardeş katılımı

Kardeşlerin, akran ve ebeveynlere kıyasla birbirleriyle daha sık sosyal etkileşim kurma ve daha çok oyun oynama fırsatı bulmasından dolayı normal gelişim gösteren kardeşlerin eğitime aktif katılımının fayda sağlayacağını düşündürmektedir (Gökçe & Kürkçüoğlu, 2019). Normal gelişim gösteren çocuğa, OSB olan kardeşi ile oyun ve etkinlikler sırasında etkileşim kuracağı ve model olarak doğal ortamlarda uygun sosyal davranışları öğreteceği kardeş aracılı uygulamalar geliştirilmektedir (Gökçe & Kürkçüoğlu, 2019). OSB olan çocukların eğitiminde normal gelişim gösteren kardeşlerin

yer alması, bu çocukların uygun sosyal davranışlarda bulunmasını, kardeşleriyle etkileşim kurmayı öğrenmesini, bu becerilerini farklı ortam ve kişilere genelleyebilmesini sağlamaktadır (Gökçe & Kürkçüoğlu, 2019). Aynı zamanda normal gelişim gösteren çocuğun OSB olan kardeşiyle etkileşim kurmayı öğrenmesi, etkileşim sırasında hayal kırıklığı yaşanmasını ve stresi azaltabilmektedir (Masse, McNeil, Wagner, & Quetsch, 2016). Çocuk, OSB olan kardeşinin olumlu özelliklerini keşfedip, kardeşini kendine daha yakın hissedebilmektedir (Kryzak & Jones, 2017). OSB olan çocuklara, eğitim sürecine kardeşlerinin dâhil edilmesinin sözel davranışlar, ortak dikkat, taklit, ortak katılım, oyun becerilerinin öğretiminde etkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (Gökçe & Kürkçüoğlu, 2019). Fırsat verildiğinde normal gelişim gösteren çocukların hedef becerileri öğrendikleri, bu çocukların OSB olan kardeşleriyle anlamlı ilişkiler kurabildikleri, sosyal becerilerinin gelişimine katkıda bulundukları, bu becerilerin kalıcılığı ve genellenmesini sağladıkları, ayrıca problem davranışlarının azaldığı gösterilmiştir (Ferraioli, Hansford, & Harris, 2012; Shivers & Plavnick, 2015).

Genel olarak çalışmalarda müdahale planına dâhil edilen normal gelişim gösteren kardeşlerin, OSB olan çocuktan olumlu yönde etkilendiğini gösterilse de bazı çalışmalar kardeşlerin olumsuz yönde etkilendiğini bildirmektedir (Gökçe & Kürkçüoğlu, 2019). Olumsuz etkilere ilişkin sonuçlar bu alanda daha fazla araştırma yapılmasının gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, OSB olan çocuklara yönelik yaklaşımlara kardeşlerinin dâhil edilmesi gereksinimlere, aile ve çocukların özelliklerine önerilebilir.

Sonuç ve Öneriler

Kuşkusuz her aile çocuklarının gelişiminde birincil derecede etkilidir. Çocuğun yaşamının değişmez bir parçası olan ailenin alacağı tüm kararlar OSB tanısı almış bireyin hayatını doğrudan etkileyeceğinden aile temelli yaklaşımların önemi aşikardır.

Erken çocukluk yıllarında uygulanacak her türlü tedavinin türü, süresi, sıklığı veya işlevi OSB tanısı alan çocuklar için telafisi mümkün olmadığı için oldukça önemlidir. Bu nedenle aile üyeleri özellikle erken çocukluk dönemi olmak üzere yaşam boyu tutarlı bir şekilde tedavi uygulamalarının merkezinde yer alarak maratonda aktif rol oynamalıdır. Ayrıca OSB olan çocuklar, yapılandırılmış ortamlarda öğrendikleri davranış ve becerileri genellemede sorun yaşayabilmektedir. Bu durum çocukların öğrendiklerini günlük yaşamlarına aktarabilmeleri için günün büyük çoğunluğunu bir arada geçirdikleri aile bireyleri ile doğal ortamlarda eğitim sürecinin devam etmesini gerekli kılmaktadır.

Aile temelli yaklaşımlara yönelim gün geçtikçe artmaktadır. Ebeveyn aracılı programlar, hem OSB olan çocukların gereksinimlerini karşılamak hem de ailenin bu gereksinimleri karşılama yeterliliğini artırmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu yaklaşımlar, eğitim/terapi ücretleri büyük ölçüde azalabileceği, bireyin kendisine ve diğer aile bireyelerine ayıracağı zamanın artabileceği düşünüldüğünde oldukça mantıklıdır. Bu nedenlerle, aile ve çocuğun ihtiyaçlarına göre şekillenen, aile temelli yaklaşımların yaygınlaştırılması önemli görülmektedir.

Kaynakça

Ardıç, A. (2015). Aile eğitimi uygulama modelleri [Family education application models]. A. Cavkaytar. *Özel eğitimde aile eğitimi ve rehberliği*, 247-286.

Arslan, S., Yazgan, Y., & Güler, A. S. (2014). "Research Units on Pediatric Psychopharmacology and Psychosocial Interventions RUPP Autism Network" Tarafından Otizmi Olan Çocukların Ailelerine Yönelik Olarak Geliştirilen Aile Eğitimi Programı. *Güncel Pediatri*, 12(2), 95-102.

Baxendale, J., Frankham, J., & Hesketh, A. (2001). The Hanen Parent Programme: a parent's perspective. *International journal of language & communication disorders*, 36(sup1), 511-516.

Bayat, M. (2007). Evidence of resilience in families of children with autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(9), 702-714.

Beaudoin, A. J., Sébire, G., & Couture, M. (2014). Parent training interventions for toddlers with autism spectrum disorder. *Autism research and treatment*, 2014.

Becker-Cottrill, B., McFarland, J., & Anderson, V. (2003). A model of positive behavioral support for individuals with autism and their families: The family focus process. *Focus on Autism and other developmental disabilities*, 18(2), 113-123.

Blackledge, J. T., & Hayes, S. C. (2006). Using acceptance and commitment training in the support of parents of children diagnosed with autism. *Child & Family Behavior Therapy*, 28(1), 1-18.

Boss, P. (2004). Ambiguous loss research, theory, and practice: Reflections after 9/11. *Journal of marriage and family*, 66(3), 551-566.

Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., & Buitelaar, J. (2021). Prevalence of autism spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: a systematic literature review. *Frontiers in psychiatry*, 12, 744709.

Brewin, B. J., Renwick, R., & Fudge Schormans, A. (2008). Parental perspectives of the quality of life in school environments for children with Asperger syndrome. *Focus on Autism and other developmental disabilities*, 23(4), 242-252.

Brookman-Frazee, L., Stahmer, A., Baker-Ericzén, M. J., & Tsai, K. (2006). Parenting interventions for children with autism spectrum and disruptive behavior disorders: Opportunities for cross-fertilization. *Clinical child and family psychology review*, 9, 181-200.

Carr, A. (2020). Evidence for the efficacy and effectiveness of systemic family therapy. *The handbook of systemic family therapy*, 1, 119-146.

Carroll, J. S., Olson, C. D., & Buckmiller, N. (2007). Family boundary ambiguity: A 30-year review of theory, research, and measurement. *Family Relations*, 56(2), 210-230.

Cavkaytar, A., Ceyhan, E., Adıgüzel, O., Uysal, H., & Garan, Ö. (2012). Zihinsel engelli çocuğu olan ailelerin eğitim ve destek ihtiyaçlarının araştırılması. *Türkiye Online Nitel Sorgu Dergisi*, 4(3), 79-99.

Center, N. A. (2015). Findings and conclusions: National standards project, phase 2. *Randolph, MA: National Autism Center.*

Cox, M. J., & Paley, B. (1997). Families as systems. *Annual review of psychology, 48*(1), 243-267.

Cridland, E. K., Jones, S. C., Magee, C. A., & Caputi, P. (2014). Family-focused autism spectrum disorder research: A review of the utility of family systems approaches. *Autism, 18*(3), 213-222.

Dallos, R., & Draper, R. (2015). Ebook: An introduction to family therapy: Systemic theory and practice: McGraw-Hill Education (UK).

Davis, K., & Gavidia-Payne, S. (2009). The impact of child, family, and professional support characteristics on the quality of life in families of young children with disabilities. *Journal of Intellectual and Developmental disability, 34*(2), 153-162.

Desquenue Godfrey, G., Downes, N., & Cappe, E. (2024). A systematic review of family functioning in families of children on the Autism Spectrum. *Journal of autism and developmental disorders, 54*(3), 1036-1057.

Dew, A., Balandin, S., & Llewellyn, G. (2008). The psychosocial impact on siblings of people with lifelong physical disability: A review of the literature. *Journal of Developmental and Physical Disabilities, 20*, 485-507.

Dinç, B. (2017). Okul öncesi eğitimde aile katılım çalışmaları [Parent participation studies at preschool]. *Ankara: Pegem Yayıncılık.*

Dunst, C. J. (2016). Role of research syntheses for identifying evidence-based early childhood intervention practices. *Handbook of early childhood special education*, 541-563.

Ferraioli, S. J., Hansford, A., & Harris, S. L. (2012). Benefits of including siblings in the treatment of autism spectrum disorders. *Cognitive and Behavioral Practice*, 19(3), 413-422.

Gentry, J. A., & Luiselli, J. K. (2008). Treating a child's selective eating through parent implemented feeding intervention in the home setting. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 20, 63-70.

Gould, E. R., Tarbox, J., & Coyne, L. (2018). Evaluating the effects of acceptance and commitment training on the overt behavior of parents of children with autism. *Journal of contextual behavioral science*, 7, 81-88.

Gökçe, S., & Kürkçüoğlu, B. Ü. (2019). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklara yönelik müdahalelerde kardeş katılımı: sistematik bir derleme. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 20(4), 841-874.

Guite, J., Lobato, D., Kao, B., & Plante, W. (2004). Discordance between sibling and parent reports of the impact of chronic illness and disability on siblings. *Children's Health Care*, 33(1), 77-92.

Hartley, S. L., Barker, E. T., Seltzer, M. M., Greenberg, J. S., & Floyd, F. J. (2011). Marital satisfaction and parenting experiences of mothers and fathers of adolescents and adults with autism.

American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities, 116(1), 81-95.

Hastings, R. P. (2003). Child behaviour problems and partner mental health as correlates of stress in mothers and fathers of children with autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 47(4-5), 231-237.

Hastings, R. P., Robertson, J., & Yasamy, M. (2012). Interventions for children with pervasive developmental disorders in low and middle income countries. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 25(2), 119-134.

Heiman, T., & Berger, O. (2008). Parents of children with Asperger syndrome or with learning disabilities: Family environment and social support. *Research in developmental disabilities*, 29(4), 289-300.

Hendricks, D. (2009). Overview of parent-implemented intervention. Chapel Hill, NC: The National Professional Development Center on ASD, Frank Porter Graham Child Development Institute, University of North Carolina.

Ingersoll, B., & Gergans, S. (2007). The effect of a parent-implemented imitation intervention on spontaneous imitation skills in young children with autism. *Research in developmental disabilities*, 28(2), 163-175.

Kaiser, A. P., Hancock, T. B., & Nietfeld, J. P. (2000). The effects of parent-implemented enhanced milieu teaching on the social communication of children who have autism. *Early Education and Development*, 11(4), 423-446.

Kane, G., Wood, V. A., & Barlow, J. (2007). Parenting programmes: a systematic review and synthesis of qualitative research. *Child: care, health and development*, 33(6), 784-793.

Koegel, R. L., Bimbela, A., & Schreibman, L. (1996). Collateral effects of parent training on family interactions. *Journal of autism and developmental disorders*, 26(3), 347-359.

Kryzak, L. A., & Jones, E. A. (2017). Sibling self-management: Programming for generalization to improve interactions between typically developing siblings and children with autism spectrum disorders. *Developmental neurorehabilitation*, 20(8), 525-537.

Levy, S. E., Mandell, D. S., & Schultz, R. T. (2009). Autism. *The Lancet*, 374(9701), 1627-1638.

Macks, R. J., & Reeve, R. E. (2007). The adjustment of non-disabled siblings of children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 37, 1060-1067.

Mahoney, G., & Nam, S. (2011). The parenting model of developmental intervention. *International review of research in developmental disabilities*, 41, 73-125.

Mascha, K., & Boucher, J. (2006). Preliminary investigation of a qualitative method of examining siblings' experiences of living with a child with ASD. *The British Journal of Development Disabilities*, 52(102), 19-28.

Masse, J. J., McNeil, C. B., Wagner, S., & Quetsch, L. B. (2016). Examining the efficacy of parent-child interaction therapy

with children on the autism spectrum. *Journal of Child and Family Studies*, 25, 2508-2525.

Matson, J. L., Turygin, N. C., Beighley, J., Rieske, R., Tureck, K., & Matson, M. L. (2012). Applied behavior analysis in autism spectrum disorders: Recent developments, strengths, and pitfalls. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 144-150.

McConachie, H., & Diggle, T. (2007). Parent implemented early intervention for young children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Journal of evaluation in clinical practice*, 13(1), 120-129.

McCracken, J. (2002). Research units on pediatric psychopharmacology autism network, Risperidon in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347, 314-321.

McKenzie, R., Dallos, R., Stedmon, J., Hancocks, H., Vickery, P. J., Barton, A., . . . Ewings, P. (2020). SAFE, a new therapeutic intervention for families of children with autism: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ open*, 10(12), e038411.

McKenzie, R., Dallos, R., Vassallo, T., Myhill, C., Gude, A., & Bond, N. (2022). Family experience of safe: a new intervention for families of children with a diagnosis of autism spectrum disorder. *Contemporary Family Therapy*, 1-12.

Meadan, H., Angell, M. E., Stoner, J. B., & Daczewitz, M. E. (2014). Parent-implemented social-pragmatic communication intervention: A pilot study. *Focus on Autism and other developmental disabilities*, 29(2), 95-110.

Meadan, H., Stoner, J. B., & Angell, M. E. (2010). Review of literature related to the social, emotional, and behavioral adjustment of siblings of individuals with autism spectrum disorder. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 22, 83-100.

Moes, D. R., & Frea, W. D. (2000). Using family context to inform intervention planning for the treatment of a child with autism. *Journal of Positive Behavior Interventions*, 2(1), 40-46.

MUTLU, H., & DEMİRTAŞ, V. Y. (2023). Otizmlı Çocuğu Olan Ailelerin Desteklenmesine Yönelik Yapılan Bilişsel Davranışçı Terapi Temelli Çalışmaların İncelenmesi. *Anadolu University Journal of Education Faculty*, 7(2), 433-452.

Neely-Barnes, S. L., Hall, H. R., Roberts, R. J., & Graff, J. C. (2011). Parenting a child with an autism spectrum disorder: Public perceptions and parental conceptualizations. *Journal of Family Social Work*, 14(3), 208-225.

Network, R. U. o. P. P. A. (2005). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *American Journal of Psychiatry*, 162(7), 1361-1369.

O'Brien, M. (2007). Ambiguous loss in families of children with autism spectrum disorders. *Family Relations*, 56(2), 135-146.

Orsmond, G. I., & Seltzer, M. M. (2007). Siblings of individuals with autism spectrum disorders across the life course. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(4), 313-320.

Orum-Çattık, E. (2020). Erken çocukluk dönemi otizm spektrum bozukluğunda aile merkezli müdahaleler.

Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği [ÖEHY] (2018). 30471

Pauline, B., & Boss, P. (2009). *Ambiguous loss: Learning to live with unresolved grief*. Harvard University Press.

Phelps, K. W., McCammon, S. L., Wuensch, K. L., & Golden, J. A. (2009). Enrichment, stress, and growth from parenting an individual with an autism spectrum disorder. *Journal of Intellectual and Developmental disability*, 34(2), 133-141.

Pisula, E., & Kossakowska, Z. (2010). Sense of coherence and coping with stress among mothers and fathers of children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 40, 1485-1494.

Prevedini, A., Hirvikoski, T., Holmberg Bergman, T., Berg, B., Miselli, G., Pergolizzi, F., & Moderato, P. (2020). ACT-based interventions for reducing psychological distress in parents and caregivers of children with autism spectrum disorders: Recommendations for higher education programs. *European Journal of Behavior Analysis*, 21(1), 133-157.

Rao, P. A., & Beidel, D. C. (2009). The impact of children with high-functioning autism on parental stress, sibling adjustment, and family functioning. *Behavior modification*, 33(4), 437-451.

Rayan, A., & Ahmad, M. (2017). Effectiveness of mindfulness-based intervention on perceived stress, anxiety, and depression among parents of children with autism spectrum disorder. *Mindfulness*, 8, 677-690.

Ross, P., & Cuskelly, M. (2006). Adjustment, sibling problems and coping strategies of brothers and sisters of children

with autistic spectrum disorder. *Journal of Intellectual and Developmental disability*, 31(2), 77-86.

Schultz, T. R., Schmidt, C. T., & Stichter, J. P. (2011). A review of parent education programs for parents of children with autism spectrum disorders. *Focus on Autism and other developmental disabilities*, 26(2), 96-104.

Seligman, M., & Darling, R. B. (2013). Ordinary families, special children: A systems approach to childhood disability. *International Journal of Early Childhood*, 5(1), 66-69.

Shivers, C. M., & Plavnick, J. B. (2015). Sibling involvement in interventions for individuals with autism spectrum disorders: A systematic review. *Journal of autism and developmental disorders*, 45, 685-696.

Siller, M., & Morgan, L. (2018). Systematic review of research evaluating parent-mediated interventions for young children with autism: Years 2013 to 2015. *Handbook of parent-implemented interventions for very young children with autism*, 1-21.

Smith, T. L. (2000). Siblings of children with autism, psychological adjustment and the evaluation of group intervention.

Sutherland, D., Flynn, S., Kurzeja, O., Griffin, J., & Hastings, R. (2023). Family-systems interventions for families of people with an intellectual disability or who are autistic: a systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 67(10), 1003-1028.

Wagner, D. V., Borduin, C. M., Mazurek, M. O., Kanne, S. M., & Dopp, A. R. (2019). Multisystemic therapy for disruptive behavior problems in youths with autism spectrum disorder: Results from a small randomized clinical trial. *Evidence-Based Practice in Child and Adolescent Mental Health*, 4(1), 42-54.

Wallace, M. D., Doney, J. K., Mintz-Resudek, C. M., & Tarbox, R. S. (2004). Training educators to implement functional analyses. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 37(1), 89-92.

Wong, C., Odom, S. L., Hume, K. A., Cox, A. W., Fetting, A., Kucharczyk, S., . . . Schultz, T. R. (2015). Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism spectrum disorder: A comprehensive review. *Journal of autism and developmental disorders*, 45, 1951-1966.

Zaidman-Zait, A., Mirenda, P., Duku, E., Szatmari, P., Georgiades, S., Volden, J., . . . Smith, I. (2014). Examination of bidirectional relationships between parent stress and two types of problem behavior in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 44, 1908-1917.

BÖLÜM XV

Tedavi: Psikofarmakolojik Yaklaşımlar

Huriye Berna DEVECİOĞLU¹⁶

Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimde bozulma, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranış örüntüsü ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Etkilenen bireylerde sosyal ve duygusal karşılık vermekte, sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlik; ilişkiyi başlatmada, sürdürmede ve anlamlandırmada zorluk yaşama; basmakalıp, tekrarlayıcı motor hareketler, davranışlar ve konuşma biçimi; aynılıkta ısrar etme, rutinelere sıkı sıkıya bağlı kalma, sıra dışı ve sabit ilgi alanları ve duygusal anormallikler görülmektedir (American Psychiatric Association, 2022). Olguların çoğuna çekirdek/temel belirtilerin dışında iritabilite, agresyon, davranış sorunları, uyku ve beslenme sorunları gibi ek sorunlar eşlik etmektedir. Bu durum hastanın

¹⁶Uzman Doktor, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9113-1991, huriyebeynazilmaz@gmail.com

tedaviye uyumunu ve hayat kalitesini ciddi bir şekilde etkilemektedir (Rutter's child and adolescent psychiatry, 5th ed, 2008). Bu bölümde OSB’de görülen çekirdek belirtiler ve sözü geçen ilişkili belirtilere yönelik psikofarmakolojik yaklaşımlar ele alınacaktır.

OSB’nin Çekirdek Belirtilerine Yönelik Psikofarmakolojik Yaklaşımlar

Sosyal Yetersizlik

Sosyal iletişim ve etkileşimde bozulma OSB’nin çekirdek semptomlarından. Sosyal iletişim ve etkileşimde sorunlar farklı bağlamlarda görülmekte ve bireyin işlevselliğini etkilemektedir. OSB’deki sosyal yetersizlikleri hedef alan ilaç denemeleri yapılmaktadır. Son yıllarda oksitosin, vazopresin gibi nöropeptitler ve memantin üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Thom & ark., 2021).

Oksitosinin memelilerde sosyal davranışı artıran bir nöropeptit olması nedeniyle OSB’de sosyal iletişim ve etkileşim üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür. Ancak erişkin OSB hastalarında intranasal oksitosin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda sosyal yetersizlik üzerinde plaseboya benzer etkileri olduğu görülmüştür (Bernaerts & ark., 2020; Yamasue & ark., 2020). Çocuk ve ergenlerde intranasal oksitosin ile ilgili yürütülen faz 2 çalışmasının ilk sonuçlarında da intranasal oksitosinin sosyal alanda olumlu bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Spanos & ark., 2020). Vazopresinin sosyal yetersizlikler üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalarla beraber plaseboya göre herhangi bir fark görülmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Bolognani & ark., 2019; Parker & ark., 2019). Memantin ile yapılan

randomize kontrollü çalışmalarda klinik olarak anlamlı düzeyde bir etki bulunmamıştır (Hardan & ark., 2019; Karahmadi & ark., 2018).

Sonuç olarak halihazırda OSB’de sosyal alandaki belirtilere yönelik etkinliği kanıtlanmış herhangi bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Risperidonun iritabilite üzerindeki etkilerine ikincil olarak sosyal yetersizliklerde iyileşme gösterdiği yönünde bulgular olsa da bu endikasyonla kullanılması önerilmemektedir (Thom & ark., 2021).

Tekrarlayıcı Davranışlar

OSB’de görülen kısıtlı ilgi alanı ve tekrarlayıcı davranışlar sosyal uyumu ve normal davranışları etkilemekte; bu nedenle çocuk ve aile için stres kaynağı olabilmektedir. İşlevselliği belirgin etkileyen olgularda ilk basamakta davranışçı müdahaleler önerilmektedir. Davranışçı müdahalelerin yetersiz kaldığı durumlarda farmakoterapi kullanılabilir (Fuentes & ark., 2021).

OSB’nin patofizyolojisinde seratonerjik sistemin rol aldığına yönelik teoriler ve kısıtlı tekrarlayıcı davranışların fenomenolojik olarak obsesyon ve kompulsiyonlarla benzerliği nedeniyle seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) OSB’de görülen kısıtlı tekrarlayıcı davranışların tedavisinde etkili olabileceği teorik olarak zemin bulmuştur (Kolevzon & ark., 2006). SSGİ’ler OSB’de bu nedenle klinisyenlerin en sık kullandığı ilaç grubudur (Mandell & ark., 2008). Ancak fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, sitalopram ve essitalopram ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır (Soorya & ark., 2008). 5-16 yaş arasındaki 39 OSB tanılı çocukla yapılan bir çalışmada fluoksetin ortalama 9,9 mg/gün dozunda kısıtlı tekrarlayıcı davranışları azaltmada plaseboya üstün bulunurken

(Hollander & ark., 2005), 5-17 yaş arasında 158 OSB tanılı çocukla yapılan daha geniş örneklemlili bir çalışmada fluoksetin ile plasebo arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (LeClerc & Easley, 2015). Bu konuda son yıllarda yapılan iki geniş ölçekli çalışmada da fluoksetinin plaseboya benzer olduğu; ayrıca yan etkileri nedeniyle hastaların zor tolere edebildiği saptanmıştır. Ayrıca çocukların yaklaşık üçte birinde aktivite artışı, duygudurum değışkenliği, iritabilite, gastrointestinal sistem sorunları ve uyku sorunları gibi yan etkiler görölmüştür. (Reddihough & ark., 2019; Tian & ark., 2022). Sitalopram ile ilgili çalışmalarda da sitalopramın etkinliği plasebo ile benzer bulunmuştur (King & ark., 2009). 2013 yılında yapılan bir Cochrane gözden geçirmesinde ise SSGİ'lerin OSB tanılı çocuklarda etkinliği ile ilgili yeterince kanıt olmadığı ve zararlı olabileceğine yönelik kanıtlar tespit edildiği bildirilmiştir (Williams & ark., 2013).

Randomize kontrollü çalışmalarda antipsikotiklerin kısıtlı tekrarlayıcı davranışlar üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Thom & ark., 2021). 21 çalışmanın dâhil edildiği bir gözden geçirmede antipsikotiklerin kısıtlı tekrarlayıcı davranışları bir miktar azaltabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak kanıt düzeyinin düşük olması ve antipsikotiklerle görülebilen metabolik, endokrin ve ekstrapiramidal yan etkiler nedeniyle bu amaçla antipsikotik kullanımı geniş kullanım alanı bulmamıştır (D'Alò & ark., 2021). Uzun-salınımlı guanfasin ile yapılan bir çalışmada Çocuklar için Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği ile değerlendirilen tekrarlayıcı davranışlarda anlamlı düzeyde azalma görölmüştür (Politte & ark., 2018). Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak OSB’de görülen kısıtlı, tekrarlayıcı davranışların azaltılmasına ilişkin güçlü kanıt düzeyine sahip herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Antipsikotiklerin kısıtlı bir miktar etkili olabileceği söylene de yan etki profilleri kullanımlarını kısıtlamaktadır. SSGİ’ler ile yapılan araştırmalardan elde edilen güncel bulgular kısıtlı tekrarlayıcı davranışlar üzerinde bu grubun etkili olmadığı yönündedir. Son dönemde Guanfasinin bu bulgu grubu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar artmaktadır. (Thom & ark., 2021; Zhou & ark., 2021).

OSB ye Eşlik Eden Diğer Belirti ve Psikiyatrik Bozuklukların Tedavisi

OSB tanıli bireylerin büyük bir çoğunluğunda psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan eş tanıları görülmektedir. Psikiyatrik eş tanıların incelendiği bir çalışmada etkilenen bireylerin %70’inde bir; yaklaşık %40’ında ise iki veya daha fazla psikiyatrik eş tanı olduğu görülmüştür (Simonoﬀ & ark., 2008). Ayrıca vakalara sıklıkla agresyon, uyku ve beslenme sorunları, kendine zarar verme davranışı gibi sorunlar da eşlik etmektedir. Çekirdek belirtilere ek olarak görülen bu sorunlar etkilenen bireylerin ve ailelerinin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir. Eşlik eden belirtilerin uygun şekilde ele alınması çocuğun eğitsel müdahalelerden faydalanabilmesi için de büyük önem taşımaktadır. Davranışçı müdahalelerin yetersiz olduğu birçok olguda psikotrop ilaçlar kullanılmaktadır. 2853 OSB tanıli çocuğun verilerinin incelendiği bir çalışmada 6-11 yaş arasındaki katılımcıların %44’ünün; 12-17 yaş arasındaki katılımcıların ise %64’ünün bir veya daha fazla psikotrop ilaç kullandığı tespit edilmiştir (Coury & ark., 2012).

OSB’de psikotrop ilaç kullanımında genel olarak dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır. OSB tanılı çocukların psikotrop ilaçların yan etkilerine tipik gelişen akranlarına kıyasla daha duyarlı oldukları bilinmektedir. Bu nedenle farmakoterapi planlanırken ilaç etkileşimlerinin incelenmesi, minimum dozda başlanması, yavaş titrasyonla etkin doza çıkılması, minimum etkin dozda devam edilmesi, yan etkilerin dikkatli bir şekilde takibi gerekmektedir (Taylor, 2018).

Agresyon, iritabilite ve kendine zarar verme, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, anksiyete ve depresyon ile uyku sorunlarına farmakolojik yaklaşım ayrı ayrı ele alınacaktır.

Agresyon, İritabilite ve Kendine Zarar Verme

OSB’de agresyon ve ilişkili sorunlar sıklıkla görülmektedir. 1380 OSB tanılı çocuğun incelendiği bir araştırmada, çocukların %68’inde bakım verene, %49’unda ise bakım veren dışındaki kişilere karşı agresyon bildirilmiştir (Kanne & Mazurek, 2011). Agresyon ve ilişkili davranışlar kişinin kendisine, başkalarına ve eşyalara karşı olabilmektedir. Bu durum çocuğun ve ailenin işlevselliğini, okula ve sosyal ortamlara uyumunu etkilemektedir. OSB tanılı bireylerde görülen kendine zarar verme davranışında öncelikle davranışın işlevinin anlaşılması, ardından uygun çevresel ve davranışsal müdahalelerin yapılması önerilmektedir. Davranışsal müdahalelere rağmen belirtilerin devam etmesi durumunda farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır (Kaplan & McCracken, 2012).

OSB’de görülen agresyon, iritabilite ve kendine zarar verme davranışlarında atipik antipsikotikler, metilfenidat, klonidin,

duygudurum düzenleyiciler klinik pratikte kullanılmaktadır. Ancak sadece risperidon ve aripiprazolün OSB'ye eşlik eden iritabilitede FDA onayı bulunmaktadır. OSB'ye eşlik eden iritabilite ve agresyonun tedavisinde antipsikotikler en çok çalışılan ve etkinliği gösterilen ilaç grubudur. Bu konuda ilk çalışmalar haloperidol ile başlamış; ardından ikinci kuşak antipsikotiklerin kullanıma girmesiyle beraber risperidon ve aripiprazol ilk sıra tedavi seçenekleri haline gelmiştir.

Haloperidol OSB'de davranış sorunları için ilk kullanılan ilaçlardandır. Campbell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli agresyonun eşlik ettiği OSB vakalarında haloperidol plaseboya üstün bulunmuştur. Çalışmada 4,5 yaş ve üzeri vakalarda 1,7 mg/gün kullanım dozunda stereotipiler ve geri çekilme belirtilerinde belirgin iyileşme görülmüş, antipsikotik tedavi davranışçı tedavilerle kombine edildiğinde öğrenme üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Campbell & ark., 1978). Diğer bir çalışmada 2 ile 6 yaşlarındaki 40 OSB tanılı çocukta 0,5 mg/gün ile 3 mg/gün dozlarında haloperidol kullanımının davranışsal belirtilerde ve genel klinik iyileşmede belirgin etkinliğinin olduğu gösterilmiştir; ayrıca çalışmada kullanılan dozlarda herhangi bir yan etki görülmemiştir (Anderson & ark., 1984). Haloperidol kullanımı ile ilgili yan etkilerin uzunlamasına takip edildiği diğer bir çalışmada katılımcıların %33'ünde distoni ve çekilme diskinezi gibi ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin olduğu görülmüştür. Ayrıca tipik antipsikotiklerin uzun süreli kullanımında tardif diskinezi riski de artmaktadır (Campbell & ark., 1997). Atipik antipsikotiklerin kullanıma girmesinden sonra söz konusu yan etkiler nedeniyle

haloperidol OSB’de agresyon ve iritabilitenin tedavisinde daha az tercih edilmektedir (Kaplan & McCracken, 2012).

131 çalışmanın dâhil edildiği 2023 yılında yayımlanan bir Cochrane gözden geçirmesinde OSB’de agresyon, iritabilite ve kendine zarar verme davranışlarının farmakoterapisi incelenmiş; atipik antipsikotiklerin iritabilite ve agresyonu azalttığı, ancak kendine zarar verme davranışı üzerine bir etkisinin olmadığı, DEHB tedavisinin ise iritabiliteyi azaltabileceği ancak kanıt düzeyinin belirsiz olduğu gösterilmiştir (Iffland & ark., 2023).

Risperidon ve aripiprazol OSB’de iritabilitenin tedavisinde hakkında en çok çalışma yapılan ve FDA onayı bulunan ilaçlardır. OSB’de risperidon ve aripiprazolün etkinliğinin araştırıldığı bir network meta-analizde risperidon ve aripiprazol otizm semptom şiddetini, uygunsuz konuşmayı, sosyal geri çekilmeyi ve davranış sorunlarını azaltmada plaseboya göre daha etkili bulunmuştur. Etki düzeyi orta olarak saptanmıştır. Risperidon ve aripiprazol etkinlik açısından benzer sonuçlar vermiştir. Yan etkiler incelendiğinde ise risperidon ile kilo alımı ve prolaktin artışı; aripiprazol ile ise kilo alımı ve sedasyon plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Risperidon ile prolaktin düzeyinde artış, aripiprazol ile prolaktin düzeyinde düşme görülmüştür. Kilo alımı üzerindeki etkileri benzer bulunmuştur. Çalışmalarda takip sürelerinin kısa olması nedeniyle uzun süreli kullanım açısından dikkatli olunması önerilmektedir (Fieiras & ark., 2023).

‘NIMH Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network’ tarafından OSB’ye eşlik eden agresif davranışlarda risperidon ve plasebonun etkinliğinin karşılaştırıldığı

çok fazl prospektif çalışmalar yapılmıştır. Bu alışmalar sonucunda risperidonun ortalama 2,08 mg/gün dozunda OSB tanılı çocuklarda öfke nöbetleri, agresyon ve kendine zarar verme davranışlarını azaltmada etkili olduğu grlmştr. Risperidon alan grupta plaseboya göre anlamlı düzeyde daha fazla kilo artışı olduğu; ancak herhangi bir diskinezi veya distoni saptanmadığı belirtilmiştir. Ayrıca plasebo kontrollü sonlandırma çalışmasında plasebo alan grubun %62,5’inde ilaca devam eden grubun ise %12,5’inde relaps grlmştr (McCracken & ark., 2002; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism, 2005a).

OSB’de aripiprazolün etkinliği ile ilgili bir Cochrane gözden geçirmesinde aripiprazolün davranışsal sorunlara kısa süreli müdahalede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Aripiprazol grubunda plaseboya göre iritabilite, hiperaktivite ve tekrarlayıcı davranışlarda anlamlı düzeyde azalma grlmştr. Ancak ilacı sonlandırma aşamasında plasebo ve aripiprazol grubunda belirtilerin relaps oranları arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle kısa süreli müdahale ile belirti kontrolü sağlandıktan sonra ilaç kullanımının tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (Hirsch & Pringsheim, 2016).

Risperidonun OSB’ye eşlik eden şiddetli iritabilitenin tedavisinde 5-16 yaş aralığında günlük doz maksimum 3 mg olacak şekilde FDA onayı bulunmaktadır. Önerilen toplam doz tek seferde veya ikiye bölünmüş olarak alınabilir. Risperidonun kullanım şekli ve dozu Tablo 1’de detaylı olarak yer almaktadır.

Tablo 1: Çocuk ve Ergenlerde Risperidon Kullanımına İlişkin FDA Önerileri

OSB tanılı Çocuklarda Risperidon Dozu (günlük toplam doz)				
Vücut ağırlığı	1-3. gün	4-18. gün	İhtiyaca göre doz artırımı	Doz aralığı
<20 kg	0,25 mg	0,5 mg	≥2 hafta aralıklarla +0,25 mg	0,5-3 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1 mg	≥2 hafta aralıklarla +0,50 mg	1-3 mg

Kaynak: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th edition, 2018

Aripiprazolün ise OSB'ye eşlik eden şiddetli agresyon ve iritabilitenin tedavisinde 6-17 yaş aralığında FDA onayı bulunmaktadır. Tedaviye 2 mg/gün şeklinde başlanması; idame doz olarak 5-15 mg/gün aralığında minimum etkin dozda devam edilmesi önerilmektedir.

Antipsikotikler ile tedavide minimum dozda başlanması, yavaş titrasyon yapılması, minimum etkin dozda kalınması, yan etkilerin takip edilmesi tedavinin temel ilkelerindendir (Popow & ark., 2021). Çalışmalarda tedavi sonlanım zamanına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır ancak yeterli klinik yanıt sağlandıktan sonra 6-12 ay aralığında ilaç dozunun aşamalı olarak azaltılması ve tedavinin sonlandırılması olası uzun dönem olumsuz sonuçlardan kaçınmak için önerilmektedir (Kaplan & McCracken, 2012).

OSB'de iritabilite ve agresyonun tedavisinde olanzapin, ketiyapin, klozapin ve ziprasidon gibi diğer ikinci kuşak antipsikotiklerin ve duygudurum düzenleyicilerin etkinliği ve

güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Akut ve acil müdahalenin gerektiği şiddetli agresyon ve iritabilite olgularında benzodiyazepinler kullanılabilmekle beraber davranışsal disinhibisyon gibi olası yan etkiler de göz önüne alındığında iritabilite ve agresyonun uzun süreli tedavisinde benzodiyazepinlerin kullanılması önerilmemektedir (Taylor, 2018).

Uyku Sorunları

OSB’de görülen santral sinir sistemi değişikliklerinin uyku uyanıklık döngüsünün düzenlenmesini sağlayan beyin bölgelerini ve nörotransmitter sistemlerini de etkilediği düşünülmektedir (Inui & ark., 2017). OSB tanılı çocuklarda tipik gelişen akranlarına göre uyku ile ilgili sorunlar daha sık görülmektedir. OSB tanılı çocuk ve ergenlerin %50’den %80’e varan oranlarda uyku sorunları yaşadığı bildirilmektedir (Richdale & Schreck, 2009; Sheldon & ark., 2014). 4-10 yaş arası 1518 OSB tanılı çocuğun incelendiği bir çalışmada katılımcıların %71’inde ebeveyn bildirim ölçeği ile uyku sorunları tespit edilmiş; %30’unda ise klinisyen tarafından uyku bozukluğu teşhis edilmiştir (Malow & ark., 2016). Tipik gelişen çocukların da yaklaşık %40’ında uyku sorunları görülse de genellikle bu sorunlar yaşla birlikte azalmaktadır ancak OSB tanılı çocuklarda sorunlar devam etme eğilimindedir (Hodge & ark., 2014).

Uykuyu başlatma ve sürdürmede güçlük, sık ve uzamış gece uyanmaları, uyku- uyanıklık döngüsündeki düzensizlikler, kısa uyku süresi ve erken uyanma OSB’de görülen uyku sorunlarından (Richdale, 1999). Bu sorunlar çocuğun ve ailenin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda OSB tanılı çocuklarda uyku sorunlarının sosyal iletişimde güçlük, tekrarlayıcı hareketler gibi çekirdek OSB belirtilerinde alevlenme;

duygudurum dalgalanmaları, öfke sorunları ve düşük akademik performans ile ilişkili olduğu görülmüştür (Goldman & ark., 2011; Sikora & ark., 2012). Bu nedenle OSB’de rutin klinik takipte uyku alışkanlıklarının değerlendirilip tespit edilen sorunlara uygun müdahalelerin yapılması önem taşımaktadır.

OSB’de görülme sıklığı göz önüne alındığında uyku sorunlarının taranması rutin psikiyatrik değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Obstrüktif uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, uyurgezerlik ve gece terörü gibi parasomnilerin varlığında bir uyku uzmanına yönlendirme yapılmalıdır (Johnson & Zarrinnegar, 2021). Uyku ile ilgili sorunlarda uyku hijyeninin sağlanması, ebeveyn eğitimi gibi davranışçı müdahaleler ilk sırada yer almaktadır. Davranışçı müdahalelerin yetersiz kaldığı olgularda farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Çocuk ve ergenlerde insomninin tedavisinde FDA onaylı bir ilaç bulunmamaktadır ancak klinik uygulamada bu endikasyonla başta melatonin olmak üzere farklı ilaçlar kullanılmaktadır (Bruni & ark., 2018).

OSB’de uyku sorunlarında melatonin en çok kullanılan ajandır. Yapılan çalışmalarda OSB’de melatonin kullanımı uyku saatine direnç üzerinde, uykuya geçiş süresinin azaltılmasında, uykunun devamlılığını sağlamada ve toplam uyku süresini artırmada etkili bulunmuştur ancak gece uyanmalarında etkinliği gösterilmemiştir (Rossignol & Frye, 2011). Melatoninin hipnotik ve kronobiyotik olarak iki farklı kullanım şekli bulunmaktadır. Kronobiyotik olarak kullanılıyorsa uykudan 3-4 saat önce, uykuyu indüklemek için kullanılıyorsa uykudan yarım saat önce verilmesi; 0.2-0.5 mg dozda başlanıp etkin doza ulaşana kadar haftalık olarak 0.2-0.5 mg artırılması; maksimum dozun çocuklarda 3 mg,

ergenlerde 5 mg olması önerilmektedir. Tedavi süresi hastaya göre ayarlanmalıdır ancak bir aydan kısa süre kullanılmaması, sirkadiyen ritim oturduktan sonra tercihen yaz döneminde yılda bir hafta kullanımına ara verilmesi önerilmektedir (Bruni & ark., 2015).

Gece terörü ve uyurgezerlik gibi parasomnilerin varlığında GABAerjik sistem üzerinden etki gösteren klonazepam gibi ilaçlar kullanılabilir (Bruni & ark., 2018). İnsomniye eşlik eden iritabilite ve agresyonun olduğu vakalar ikinci kuşak antipsikotiklerden fayda görebilmektedir. Antipsikotik ilaçların uyku saatlerine yakın verilmesi ile hem uyku sorunları hem de davranış sorunları için fayda sağlanabilmektedir. Eğer insomni eşlik eden kaygı bozukluğu ya da depresyondan kaynaklanıyorsa SSGİ'ler tedavide kullanılabilir. Türkiye'de rutinde kullanımı olmasa da DEHB ve tik bozukluklarının eşlik ettiği olgularda bir alfa-2 agonist olan klonidinin kullanımı da tedavi seçenekleri arasındadır. Mirtazapin ve trazadon gibi sedatif antidepressanlar ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Birinci kuşak antihistaminikler çocukluk çağında görülen insomnilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılsa da etkinliğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (Johnson & Zarrinnegar, 2021).

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) OSB'ye en sık eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerdendir. Yapılan çalışmalarda OSB tanılı bireylerde %80'e varan oranlarda DEHB eş tanısı bildirilmiştir. Eşlik eden DEHB hastalık yükünü artırmakta ve işlevsellikte önemli ölçüde düşüşe neden olmaktadır. Bu nedenle

OSB tanılı bireylerde DEHB'nin mutlaka taranması ve tespit edildiğinde tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir.

OSB'de DEHB farmakoterapisi ile ilgili bir sistemik gözden geçirmede metilfenidat, atomoksetin ve guanfasin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalara yer verilmiştir (Joshi & ark., 2021). İncelenen çalışmalarda üç ilacın da DEHB semptomlarını azaltmada plaseboya üstün olduğu görülmüştür. Metilfenidat ve atomoksetinin etki düzeyinin nörotipik popülasyona göre daha az olduğu; ayrıca yan etkilerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (Handen & ark., 2015; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005^b). Uzun salınımlı guanfasinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ise guanfasinin etki düzeyi nörotipik popülasyona göre daha fazla bulunmuştur (Scahill & ark., 2015). Yan etkiler incelendiğinde metilfenidat ile yaygın görülen uykusuzluk ve iştahsızlık dışında okul öncesi çocuklarda yüzde anormal bukkal-lingual hareketler, okul çağında ise iritabilitede artış ve duygusal patlamalar; atomoksetin ile iştah azalması, bulantı, kusma, hazımsızlık gibi gastrointestinal sorunlar ve yorgunluk; guanfasin ile yorgunluk ve sersemlik hissi, ağız kuruluğu, iştah azalması, iritabilite, anksiyete ve uyku sorunları plaseboya göre daha fazla görülmüştür (Ghuman & ark., 2009; Handen & ark., 2000; Pearson & ark., 2013; Scahill & ark., 2015).

Stimülanlar tipik gelişen çocuklarda DEHB tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Amfetamin ve türevlerinin OSB tanılı çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle OSB'ye eşlik eden DEHB'nin tedavisinde stimülan olarak metilfenidat kullanılmaktadır (Mandell & ark., 2008). OSB ve DEHB komorbiditesinde metilfenidata yanıt değişkenlik

göstermektedir. Oldukça az yan etki ile belirgin iyileşmenin sağlandığı olgularla beraber düşük tedavi yanıtının ve şiddetli yan etkilerin görüldüğü olgular da bulunmaktadır. Şiddetli DEHB belirtilerinin eşlik ettiği olgularda metilfenidat tedavisi önerilmektedir ancak söz konusu farklılıklar nedeniyle tedavinin tipik gelişen DEHB tanılı çocuklara göre daha düşük ve bölünmüş dozlarda (günde 3 kez ~0.125 mg/kg) başlanması, doz titrasyonun yavaş yapılması ve minimum etkin dozda kalınması gerekmektedir. Ayrıca yan etkiler açısından aile bilgilendirilmelidir (Taylor, 2018).

DEHB tedavisinde kullanılan diğer bir ajan olan atomoksetin ilgili yapılan bir çalışmada OSB'ye eşlik eden DEHB'de etki düzeyi metilfenidat ile benzer bulunmuştur (Arnold & ark., 2006). Bir gözden geçirmede ise hafif şiddetli OSB belirtilerinin olduğu vakalarda atomoksetine daha iyi yanıt alındığı belirtilmiştir (Ghanizadeh, 2013). Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Klonidinin küçük ölçekli çalışmalar ve vaka serileri ile etkinliği gösterilmiştir ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Banas & Sawchuk, 2020). Guanfasin ile ilgili yapılan bir randomize kontrollü çalışmada uzun-salınımlı guanfasin OSB'ye eşlik eden hiperaktivite semptomlarının tedavisinde etkili ve güvenli bulunmuştur (Scahill & ark., 2015).

Aripiprazol ve risperidon çalışmalarda hiperaktivite belirtileri üzerine etkili bulunsu da antipsikotiklerin uzun dönem yan etkileri nedeniyle OSB'ye eşlik eden DEHB'nin tedavisinde önerilmemektedir (Owen & ark., 2009; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005^a).

Anksiyete ve Depresyon

Tipik gelişim gösteren çocuk ve ergenlerde anksiyete ve depresyonun tedavisinde SSGİ'ler yaygın olarak kullanılmaktadır ancak çalışmalarda OSB tanılı bireylerde SSGİ'lerin etkinliği gösterilememiştir. Yan etkilerin bu grupta daha fazla görülmesi kullanımını kısıtlamaktadır (Goel & ark., 2018). Buspiron ve propranololün OSB'de anksiyete belirtilerinde etkili olduğunu gösteren küçük ölçekli çalışmalar olsa da bu konuda güncel çalışmalara rastlanmamıştır (Buitelaar & ark., 1998; Narayanan & ark., 2010).

Sonuç ve Öneriler

OSB'de sık görülen davranışsal ve duygusal sorunlar nedeniyle psikotrop ilaç kullanımı yüksek oranlarda görülmektedir; ancak yalnızca iritabilite endikasyonu ile risperidon ve aripiprazolün FDA onayı bulunmaktadır. Çekirdek belirtiler için etkinliği kanıtlanmış farmakolojik bir tedavi bulunmamaktadır; eşlik eden sorunlarda öncelikle davranışsal müdahaleler önerilmektedir. Psikotrop ilaç kullanırken bu grupta tedavi yanıtlarının daha düşük olabileceği ve daha fazla yan etki görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynakça

Anderson, L. T., Campbell, M., Grega, D. M., Perry, R., Small, A. M., & Green, W. H. (1984). Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*, 141(10), 1195-1202. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.10.1195>

Arnold, L. E., Aman, M. G., Cook, A. M., Witwer, A. N., Hall, K. L., Thompson, S., & Ramadan, Y. (2006). Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(10), 1196-1205. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000231976.28719.2a>

American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-5 TR)* (5th, Text Revision ed.).

Banas, K., & Sawchuk, B. (2020). Clonidine as a Treatment of Behavioural Disturbances in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29(2), 110-120.

Bernaerts, S., Boets, B., Bosmans, G., Steyaert, J., & Alaerts, K. (2020). Behavioral effects of multiple-dose oxytocin treatment in autism: a randomized, placebo-controlled trial with long-term follow-up. *Mol Autism*, 11(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-0313-1>

Bolognani, F., Del Valle Rubido, M., Squassante, L., Wandel, C., Derks, M., Murtagh, L., Sevigny, J., Khwaja, O., Umbricht, D., & Fontoura, P. (2019). A phase 2 clinical trial of a

vasopressin V1a receptor antagonist shows improved adaptive behaviors in men with autism spectrum disorder. *Sci Transl Med*, 11(491). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7838>

Bruni, O., Alonso-Alconada, D., Besag, F., Biran, V., Braam, W., Cortese, S., Moavero, R., Parisi, P., Smits, M., Van der Heijden, K., & Curatolo, P. (2015). Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*, 19(2), 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.007>

Bruni, O., Angriman, M., Calisti, F., Comandini, A., Esposito, G., Cortese, S., & Ferri, R. (2018). Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(5), 489-508. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12812>

Buitelaar, J. K., van der Gaag, R. J., & van der Hoeven, J. (1998). Bupirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry*, 59(2), 56-59. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0203>

Campbell, M., Anderson, L. T., Meier, M., Cohen, I. L., Small, A. M., Samit, C., & Sachar, E. J. (1978). A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 17(4), 640-655. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)

Campbell, M., Armenteros, J. L., Malone, R. P., Adams, P. B., Eisenberg, Z. W., & Overall, J. E. (1997). Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J*

Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 36(6), 835-843.
<https://doi.org/10.1097/00004583-199706000-00022>

Coury, D. L., Anagnostou, E., Manning-Courtney, P., Reynolds, A., Cole, L., McCoy, R., Whitaker, A., & Perrin, J. M. (2012). Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 130 Suppl 2, S69-76.
<https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900D>

D'Alò, G. L., De Crescenzo, F., Amato, L., Cruciani, F., Davoli, M., Fulceri, F., Minozzi, S., Mitrova, Z., Morgano, G. P., Nardocci, F., Saulle, R., Schünemann, H. J., & Scattoni, M. L. (2021). Impact of antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*, 19(1), 33.
<https://doi.org/10.1186/s12955-021-01669-0>

Fieiras, C., Chen, M. H., Escobar Liquitay, C. M., Meza, N., Rojas, V., Franco, J. V. A., & Madrid, E. (2023). Risperidone and aripiprazole for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews. *BMJ Evid Based Med*, 28(1), 7-14.
<https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111804>

Fuentes, J., Hervás, A., & Howlin, P. (2021). ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 30(6), 961-984. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01587-4>

Ghanizadeh, A. (2013). Atomoxetine for treating ADHD symptoms in autism: a systematic review. *J Atten Disord*, 17(8), 635-640. <https://doi.org/10.1177/1087054712443154>

Ghuman, J. K., Aman, M. G., Lecavalier, L., Riddle, M. A., Gelenberg, A., Wright, R., Rice, S., Ghuman, H. S., & Fort, C. (2009). Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19(4), 329-339. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0137>

Goel, R., Hong, J. S., Findling, R. L., & Ji, N. Y. (2018). An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*, 30(1), 78-95. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1458706>

Goldman, S., McGrew, S., Johnson, K., Richdale, A., Clemons, T., & Malow, B. (2011). Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 1223-1229. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.01.010>

Handen, B. L., Aman, M. G., Arnold, L. E., Hyman, S. L., Tumuluru, R. V., Lecavalier, L., Corbett-Dick, P., Pan, X., Hollway, J. A., Buchan-Page, K. A., Silverman, L. B., Brown, N. V., Rice, R. R., Jr., Hellings, J., Mruzek, D. W., McAuliffe-Bellin, S., Hurt, E. A., Ryan, M. M., Levato, L., & Smith, T. (2015). Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 54(11), 905-915. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>

Handen, B. L., Johnson, C. R., & Lubetsky, M. (2000). Efficacy of methylphenidate among children with autism and

symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*, 30(3), 245-255. <https://doi.org/10.1023/a:1005548619694>

Hardan, A. Y., Hendren, R. L., Aman, M. G., Robb, A., Melmed, R. D., Andersen, K. A., Luchini, R., Rahman, R., Ali, S., Jia, X. D., Mallick, M., Lateiner, J. E., Palmer, R. H., & Graham, S. M. (2019). Efficacy and safety of memantine in children with autism spectrum disorder: Results from three phase 2 multicenter studies. *Autism*, 23(8), 2096-2111. <https://doi.org/10.1177/1362361318824103>

Hirsch, L. E., & Pringsheim, T. (2016). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(6), Cd009043. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009043.pub3>

Hodge, D., Carollo, T. M., Lewin, M., Hoffman, C. D., & Sweeney, D. P. (2014). Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: developmental comparisons. *Res Dev Disabil*, 35(7), 1631-1638. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.037>

Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S., & Iyengar, R. (2005). A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 582-589. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300627>

Iffland, M., Livingstone, N., Jorgensen, M., Hazell, P., & Gillies, D. (2023). Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in autism spectrum disorder (ASD).

Cochrane Database Syst Rev, 10(10), Cd011769.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011769.pub2>

Inui, T., Kumagaya, S., & Myowa-Yamakoshi, M. (2017). Neurodevelopmental Hypothesis about the Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Front Hum Neurosci*, 11, 354.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00354>

Johnson, K. P., & Zarrinnegar, P. (2021). Autism Spectrum Disorder and Sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 30(1), 195-208. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.08.012>

Joshi, G., Wilens, T., Firmin, E. S., Hoskova, B., & Biederman, J. (2021). Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *J Psychopharmacol*, 35(3), 203-210. <https://doi.org/10.1177/0269881120972336>

Kanne, S. M., & Mazurek, M. O. (2011). Aggression in children and adolescents with ASD: prevalence and risk factors. *J Autism Dev Disord*, 41(7), 926-937. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1118-4>

Kaplan, G., & McCracken, J. T. (2012). Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*, 59(1), 175-187, xii.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.10.005>

Karahmadi, M., Tarrahi, M. J., Vatankhah Ardestani, S. S., Omranifard, V., & Farzaneh, B. (2018). Efficacy of Memantine as Adjunct Therapy for Autism Spectrum Disorder in Children Aged

<14 Years. *Adv Biomed Res*, 7, 131.
https://doi.org/10.4103/abr.abr_100_18

King, B. H., Hollander, E., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., Bregman, J. D., Donnelly, C. L., Anagnostou, E., Dukes, K., Sullivan, L., Hirtz, D., Wagner, A., & Ritz, L. (2009). Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 66(6), 583-590.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.30>

Kolevzon, A., Mathewson, K. A., & Hollander, E. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*, 67(3), 407-414.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0311>

LeClerc, S., & Easley, D. (2015). Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P t*, 40(6), 389-397.

Malow, B. A., Katz, T., Reynolds, A. M., Shui, A., Carno, M., Connolly, H. V., Coury, D., & Bennett, A. E. (2016). Sleep Difficulties and Medications in Children With Autism Spectrum Disorders: A Registry Study. *Pediatrics*, 137 Suppl 2, S98-s104.
<https://doi.org/10.1542/peds.2015-2851H>

Mandell, D. S., Morales, K. H., Marcus, S. C., Stahmer, A. C., Doshi, J., & Polsky, D. E. (2008). Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 121(3), e441-448. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>

McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., Arnold, L. E., Lindsay, R., Nash, P., Hollway, J., McDougle, C. J., Posey, D., Swiezy, N., Kohn, A., Scahill, L., Martin, A., Koenig, K., Volkmar, F., Carroll, D., . . . McMahon, D. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347(5), 314-321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013171>

Narayanan, A., White, C. A., Saklayen, S., Scaduto, M. J., Carpenter, A. L., Abduljalil, A., Schmalbrock, P., & Beversdorf, D. Q. (2010). Effect of propranolol on functional connectivity in autism spectrum disorder--a pilot study. *Brain Imaging Behav*, 4(2), 189-197. <https://doi.org/10.1007/s11682-010-9098-8>

Owen, R., Sikich, L., Marcus, R. N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Findling, R. L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124(6), 1533-1540. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>

Parker, K. J., Oztan, O., Libove, R. A., Mohsin, N., Karhson, D. S., Sumiyoshi, R. D., Summers, J. E., Hinman, K. E., Motonaga, K. S., Phillips, J. M., Carson, D. S., Fung, L. K., Garner, J. P., & Hardan, A. Y. (2019). A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism. *Sci Transl Med*, 11(491). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau7356>

Pearson, D. A., Santos, C. W., Aman, M. G., Arnold, L. E., Casat, C. D., Mansour, R., Lane, D. M., Loveland, K. A., Bukstein, O. G., Jerger, S. W., Factor, P., Vanwoerden, S., Perez, E., &

Cleveland, L. A. (2013). Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 23(5), 337-351. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0096>

Politte, L. C., Scahill, L., Figueroa, J., McCracken, J. T., King, B., & McDougle, C. J. (2018). A randomized, placebo-controlled trial of extended-release guanfacine in children with autism spectrum disorder and ADHD symptoms: an analysis of secondary outcome measures. *Neuropsychopharmacology*, 43(8), 1772-1778. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0039-3>

Popow, C., Ohmann, S., & Plener, P. (2021). Practitioner's review: medication for children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD) and comorbid conditions. *Neuropsychiatr*, 35(3), 113-134. <https://doi.org/10.1007/s40211-021-00395-9> (Practitioner Review: Medikamentöse Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und Komorbiditäten.)

Reddihough, D. S., Marraffa, C., Mouti, A., O'Sullivan, M., Lee, K. J., Orsini, F., Hazell, P., Granich, J., Whitehouse, A. J. O., Wray, J., Dossetor, D., Santosh, P., Silove, N., & Kohn, M. (2019). Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 322(16), 1561-1569. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14685>

Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2005). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *The American journal of psychiatry*, 162(7), 1361–1369. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1361>^a

Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2005). Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of general psychiatry*, 62(11), 1266–1274. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1266>^b

Richdale, A. L. (1999). Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol*, 41(1), 60-66. <https://doi.org/10.1017/s0012162299000122>

Richdale, A. L., & Schreck, K. A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev*, 13(6), 403-411. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.02.003>

Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2011). Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 53(9), 783-792. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x>

Rutter's child and adolescent psychiatry, 5th ed. (2008). [doi:10.1002/9781444300895]. Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781444300895>

Scahill, L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullett,

J., Page, C., Ward, D., Deng, Y., Loo, S., Dziura, J., & McDougale, C. J. (2015). Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*, 172(12), 1197-1206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>

Sheldon, S. H., Ferber, R., Kryger, M. H., & Gozal, D. (2014). Preface. In S. H. Sheldon, R. Ferber, M. H. Kryger, & D. Gozal (Eds.), *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine (Second Edition)* (pp. ix). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0318-0.00060-7>

Sikora, D. M., Johnson, K., Clemons, T., & Katz, T. (2012). The Relationship Between Sleep Problems and Daytime Behavior in Children of Different Ages With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 130(Supplement_2), S83-S90. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900F>

Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f>

Soorya, L., Kiarashi, J., & Hollander, E. (2008). Psychopharmacologic interventions for repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17(4), 753-771, viii. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2008.06.003>

Spanos, M., Chandrasekhar, T., Kim, S. J., Hamer, R. M., King, B. H., McDougle, C. J., Sanders, K. B., Gregory, S. G., Kolevzon, A., Veenstra-VanderWeele, J., & Sikich, L. (2020). Rationale, design, and methods of the Autism Centers of Excellence (ACE) network Study of Oxytocin in Autism to improve Reciprocal Social Behaviors (SOARS-B). *Contemp Clin Trials*, 98, 106103. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106103>

Taylor, D. M., Barnes, T. R. E., & Young, A. H. . (2018). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry* (13th edition ed.). John Wiley & Sons.

Thom, R. P., Pereira, J. A., Sipsock, D., & McDougle, C. J. (2021). Recent Updates in Psychopharmacology for the Core and Associated Symptoms of Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 23(12), 79. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01292-2>

Tian, J., Gao, X., & Yang, L. (2022). Repetitive Restricted Behaviors in Autism Spectrum Disorder: From Mechanism to Development of Therapeutics. *Front Neurosci*, 16, 780407. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.780407>

Williams, K., Brignell, A., Randall, M., Silove, N., & Hazell, P. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*(8), Cd004677. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004677.pub3>

Yamasue, H., Okada, T., Munesue, T., Kuroda, M., Fujioka, T., Uno, Y., Matsumoto, K., Kuwabara, H., Mori, D., Okamoto, Y., Yoshimura, Y., Kawakubo, Y., Arioka, Y., Kojima, M., Yuhi, T., Owada, K., Yassin, W., Kushima, I., Benner, S., . . . Kosaka, H.

(2020). Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*, 25(8), 1849-1858. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0097-2>

Zhou, M. S., Nasir, M., Farhat, L. C., Kook, M., Artukoglu, B. B., & Bloch, M. H. (2021). Meta-analysis: Pharmacologic Treatment of Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 60(1), 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.03.007>

BÖLÜM XVI

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları

Ayşegül EFE¹⁷

Giriş

Güncel verilere göre otizm spektrum bozukluklarının (OSB) prevalansı, 8 yaş popülasyonunda 1.000 çocuk başına 27,6 (1/36) ve erkeklerde kızlardan 3,8 kat oranında (erkek/kız = 43,0/11,4) daha yaygın olduğu bildirilmiştir (M. J. Maenner et al., 2023). Erken Otizm ve Gelişimsel Yetersizliği İzleme Ağı (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*) verilerine göre, 8 yaş popülasyonu OSB yaygınlık tahminleri son iki dekatta belirgin ve gerçekçi bir şekilde artmıştır ve 2000'de 1/150'den 2018'de 1/44'e ve son olarak da 1/36 oranına yükselmiştir (CDC, 2007; Matthew J Maenner et al., 2021; M. J. Maenner et al., 2023). OSB kategorik tanılamayı karşılayan 6.245 çocuğun %74,7'sinde belgelenmiş bir OSB tanı beyanı, %65,2'sinde belgelenmiş bir OSB

¹⁷ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Genç Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye, Orcid: 000-0003-4507-6511, aysegulboreas@gmail.com

özel eğitim sınıflandırması, %71,6'sında belgelenmiş bir OSB-ICD kodu ve %37,4'ünde her üç OSB göstergesi türü olduğu bildirilmiştir (M. J. Maenner et al., 2023). Bilinen en erken OSB tanı yaşına göre heterojenik bir coğrafi dağılım söz konusu olduğu; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ise ortalama tanı yaşının 49 ay olduğu bildirilmiştir (M. J. Maenner et al., 2023).

Diğer nörogelişimsel bozukluklara benzer şekilde, OSB'de oldukça uzun vadeli tedavi gereksinimi olduğu; ebeveynler, sağlık ve eğitim destekçileri bakımından tatmin edici bir tedaviden henüz yoksun olduğu düşünülmektedir (Myers, Johnson, & Disabilities, 2007). OSB'nin maliyeti hem aileler hem de toplum için oldukça büyüktür. ABD'de ve Birleşik Krallık' ta yakın zamanda yapılan bir incelemede, OSB tanılı bir çocukta zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği durumda bakım, sağlık ve eğitim giderleri bakımından toplam yaşam boyu maliyetin yaklaşık 2 milyon Euro; zihinsel yetersizliğin eşlik etmediği durumda ise yaklaşık 1,2 milyon Euro olacağı tahmin edilmiştir. Maliyet üzerindeki temel belirleyici değişkenlerin ise eğitim masrafları ve ebeveyn iş kaybı olduğu bildirilmiştir (Buescher, Cidav, Knapp, & Mandell, 2014). Birleşik Krallık'taki veriler diğer sağlık durumları ile kıyaslandığında, OSB'nin sosyo-sağlık maliyeti en yüksek olan demans, onkolojik durumlar, kardiyovasküler hastalıklar ve inmelerin toplamından daha maliyetli bir durum olduğu beyan edilmiştir (Buescher et al., 2014). OSB tanılı çocukların ve ergenlerin genel popülasyona göre tıbbi ve ruhsal morbidite ve mortalite oranları yüksek olmakla birlikte (Domellöf, Hedlund, & Ödman, 2014), yaşamları boyunca sağlık, eğitim ve bakım hizmetlerinden yoğunlaştırılmış desteğe ihtiyaç duymaktadırlar ancak teşhis ve ihtiyaç duydukları bakım ve desteğe

ulaşma aşamalarında çok uzun süre beklemektedirler (Operto et al., 2017).

Uygulamalı Davranış Analizi Terapisi (*Applied Behavioral Analysis Therapy, ABA*) gibi psikososyal müdahalelerin otizmdeki etkinliğine yönelik kanıta dayalı veri hkimiyetine rağmen, bu tedavilerin yüksek maliyetleri, uzun zaman alan ve yavaş sonuç veren doğası, yoğun emeğe ve ebeveynlerin katılımına ihtiyaç duyması nedeniyle erişilebilirliği sınırlıdır (Goel, Hong, Findling, & Ji, 2018). Bu sebeple, ebeveynlerin genellikle farmakolojik tedavilere daha fazla uyum sağladıkları bildirilmektedir (D’Al et al., 2020; Hock, Kinsman, & Ortaglia, 2015). Risperidon ve aripiprazol, OSB tanılı çocuklarda ilişkili agresyon ve ajitasyon semptomlarının tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration, FDA*) onayına sahip psikotroplardır, başka hiçbir ilacın bu popülasyonda özel olarak kullanım endikasyonu yoktur. Buna ek olarak bugüne kadar hiçbir ilacın OSB’nin temel semptomlarını tedavi etmede etkili olduğu kanıtlanmamıştır; antipsikotikler, uyarıcı ve uyarıcı olmayan psikotropalar, antidepresanlar, GABAerjik ve kolinerjik ajanlar ve oksitosin gibi çeşitli yaklaşımlar araştırılmıştır ancak bu psikotrop ajanların otizm ilişkili belirtilere yönelik etkinliğini sunan veriler olduğa heterojendir ve henüz yeterli kanıt düzeyine ulaşmamıştır. OSB tanılı çocuklarda sınırlı kanıt düzeyine sahip veya desteklenmeyen farmakoterapi uygulamaları, belirti kontrolü telaşı ile polifarmasi eğilimi ve uzun süreli kullanıma bağlı yan etkiler sebebiyle külfetli olabilmektedir (Goel et al., 2018). Öte yandan, uzun vadeli müdahalelere rağmen aileler ve eğiticiler nezdinde tedavi memnuniyetinin düşük olduğu bildirilmektedir (Myers et al., 2007).

Sınırlı tedavi seçenekleri ve bazı geleneksel ilaçların olumsuz etkilerinden duyulan endişe nedeniyle, OSB tanılı çocukların ebeveynleri hızla, sınırlı kanıta sahip veya destekleyici kanıtı olmayan yöntemler de dâhil olmak üzere, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına yönelmektedir. Bu kitap bölümünde tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının kavramsal tanımı, tedavi kapsamında bir uygulama olabilmesi için geçerlilik ölçütleri, otizm tanılı pediatrik popülasyonda kullanım yaygınlığı, popülerite ve kullanıma yönelimle ilişkili faktörler, yaygın tercih edilen yöntemler ve etkinliklerine yönelik araştırma bulgularının özetlenmesi amaçlanmaktadır. Sıklıkla tercih ediliyor olmalarından ötürü, biyomedikal tamamlayıcı uygulamalar ve diyetsetel müdahaleler odak noktası olarak seçilmiştir.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları Tanım ve Konsepti

Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi/ The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), tamamlayıcı ve alternatif tıbbı “geleneksel tıbbın bir parçası olarak kabul edilmeyen, çeşitli medikal ve sağlık bakım sistemleri, uygulamaları ve ürünler grubu” olarak tanımlamaktadır (NCCAM, 2011). ABD kökenli Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlık Merkezi / The National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH), tamamlayıcı ve alternatif tıp yaklaşımlarının konvansiyonel tedavilerin yanında uygulanan “tamamlayıcı tıp” veya konvansiyonel tedavilerin yerine uygulanan “alternatif tıp” olmak üzere ikiye ayrılması gerektiğini önermiştir (NCCIH, 2021). NCCIH, son yıllarda geleneksel ve tamamlayıcı yaklaşımları koordineli bir şekilde bir araya getiren 'integratif tıp' tanımını da

kullanılmaktadır. NCCIH (2021) tarafından tanımlanmış yöntem ve alt türler kategorizasyonu Tablo 1’de özetlenmiştir.

<i>Tablo 1. Tamamlayıcı Tıp Kategorileri (NCCIH, 2021)</i>	
Yöntem:	Alt türleri:
1. Diyetel Yöntemler	Özel diyetler, diyet suplemanları, vitamin ve mineraller, şifalı otlar, probiyotikler ve mikrobiyal-temelli terapiler
2. Psikolojik Yöntemler	Meditasyon, hipnoz, müzik terapisi, relaksasyon terapisi, ruhsal uygulamalar
3. Fiziksel Yöntemler	Akupunktur, masaj, spinal manipülasyon
4. Psikolojik ve Fiziksel Yöntemler	Yoga, tai-chi, dans terapileri, bazı sanat terapi türleri

Dünya Sağlık Örgütü, oldukça heterojen yöntemleri bir arada barındıran tamamlayıcı ve alternatif tıp kavramını “Ülkede ağırlıklı olarak kullanılan geleneksel sistemlere entegre edilmemiş ve o ülkenin geleneksel bir uygulaması olmayan türde, geniş sağlık uygulamaları grubu” olarak ele almaktadır (WHO, 2021). Avrupa Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Federasyonu/ European Federation for Complementary and Alternative Medicine (EFCAM), tamamlayıcı ve alternatif tıbbi sağlığın sürdürülmesi ve iyileştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, geleneksel tedavi yaklaşımlarından bağımsız veya bir arada kullanılabilen çeşitli sağlık uygulamaları olarak tanımlamaktadır (EFCAM, 2021).

Tamamlayıcı ve alternatif tıbbın biyolojik (oral yolla uygulanan) ve biyolojik olmayan (fiziksel uygulanan) birçok türü mevcuttur. Bununla birlikte, bir uygulamanın gerçekten belirlenmiş bir tamamlayıcı tedavi olabilmesi için, geleneksel tedavilere eklendiğinde aditif etkilerinin ampirik olarak gösterilmesi gerekmektedir. Benzer şekilde, bir uygulamanın gerçekten alternatif bir tedavi olarak adlandırılabilmesi için, geleneksel tedaviler ile karşılaştırıldığında benzer etkilerin gösterilmesi gerekmektedir. Herhangi bir psikiyatrik duruma yönelik çok az sayıda tamamlayıcı ve alternatif tedavi bu gereklilikleri karşılamaktadır ve OSB için geçerlilik kriterlerini tam olarak karşılayan bir öneri henüz yoktur; dolayısıyla çoğunlukla önerilen veya reklamı yapılan birçok yöntem geçerli tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri değil yalnızca "olmak isteyen" aday uygulamalardır.

Sınırlı kanıtları ve potansiyel yan etkilerine rağmen tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı OSB tanılı çocuklarda oldukça popülerdir (Höfer, Hoffmann, & Bachmann, 2017). Bir spektrum bozukluğu olarak OSB tanılı her birey diğerinden çok farklı belirti kümeleri ile seyrettiğinden, tamamlayıcı ve alternatif tıp kapsamında önerilen uygulamaların sadece belirli gruplardaki otizm ilişkili semptomlar üzerinde olumlu etkisi olabildiği gösterilebilmiştir (Höfer et al., 2019; Lindly, Thorburn, Heisler, Reyes, & Zuckerman, 2017).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının popülaritesi

Nörogelişimsel bozukluklar arasında tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin en sık kullanıldığı alan OSB'dir ve kullanım yaygınlığı %28-95 (medyan %54) olarak bildirilmiştir (Höfer et al., 2017). Yaşam boyu kullanım oranı ise ABD'de %71'e, Almanya'da ise %46'ya kadar çıkmaktadır (Black, Clarke, Barnes, Stussman, & Nahin, 2015; Höfer et al., 2017). Ülkemizde tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri kullanımının giderek arttığı ve oranların %22,1 ile %90,6 arasında değiştiği belirlenmiştir (Biçer & Balçık, 2019; Çakmak & Nural, 2017). Artan ilginin göstergesi olarak Ekim 2023'te Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde 90 tamamlayıcı ve alternatif tıp merkezinin faaliyet gösterdiği raporlanmıştır (<https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-21264/uygulama-merkezleri.html>).

OSB'de etiyolojiye yönelik hedef odaklı tedavinin olmaması, uzun süreli müdahalelere rağmen tatmin edici sonuçlara ulaşılamaması gibi nedenlerle aileler çocuklarına gerekli ve yeterli tedaviyi alamadıklarını düşünmekte ve sınırlı mali kaynaklar nedeniyle uzun vadeli eğitim müdahalelerini sürdürmekte zorluk çekmektedirler. Haliyle aileler kanıta dayalı bilimsel tıp uygulamaları dışında alternatif tedavilere yönelmektedirler (Lindly et al., 2017; Shepherd, Csako, Landon, Goedeke, & Ty, 2018). Ebeveynlerin OSB tanılı çocukları için tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarını tercih etmelerinin en yaygın nedeni, geleneksel tedavilerin/reçeteli ilaçların yan etkileri konusundaki endişelerdir. Tamamlayıcı ve alternatif terapiler için öneri kaynakları çoğunlukla benzer durumlardan muzdarip arkadaşlar ve ailedir; bunu sağlık profesyonelleri, internet ve kitaplar takip etmektedir (DeFilippis, 2018). Müdahalelere ebeveynin katılımını en çok etkileyen faktörün

finansal yeterlilik olduğu; engellerin aşılmasında destek sağlandığı sürece ve ebeveynlerin çocuklarındaki belirti şiddetine yönelik algıları ile paralel şekilde katılım motivasyonlarının yüksek olduğu ve katılmama eğiliminin ebeveynlerin müdahaleye karşı mutlak muhalefetini yansıtmadığı görölmüştür (Shepherd et al., 2018).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp tercihleri kültürel faktörlere göre değişmektedir. Batı ölkelerinde biyolojik temelli müdahaleler tercih edilirken, Doğu ve Güneydoğu Asya toplumlarında akupunktur ve geleneksel Çin tıbbı tercih edilmektedir (V. C. N. Wong, 2009). Tamamlayıcı ve alternatif tıba yönelimin çocuklarda kronik veya tekrarlayan bozuklukların varlığı, gelişimsel gecikme varlığı ve özel bakım/ rehabilitasyon hizmetlerine duyulan ihtiyaç ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Çarman et al., 2018). Ebeveynler mevcut konvansiyonel tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda, beceri kazanımı ve belirti sağaltımı konusunda müdahalenin özellikle etkin olduğu düşünölen erken çocukluk döneminde çocuklarına hızla yardımcı olabilmek telaşıyla tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına yönelebilmektedirler (S. E. Levy & Hyman, 2015). Diğer taraftan, etkinlik konusundaki kanıt yeterliliğı ve tercih oranları konusundaki bulgularda çelişkilere rağmen geleneksel farmakoterapilerin olası yan etkileriyle karşılaştırıldığında, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları doğal ve zararsız uygulamalarımış gibi sunulduğu ve algılandığı için yaygın tercih sebebidir (Huffman, Sutcliffe, Tanner, & Feldman, 2011).

OSB Tanılı Çocuk Popölasyonunda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları

Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları, OSB'nin çekirdek/ temel semptomları yanı sıra, otizme eşlik eden diğer psikiyatrik ve tıbbi durumlara ilişkin dikkat/ konsantrasyon, irritabilite, gastrointestinal problemler, uyku bozukluğu, iletişimsel ve duyuşal sorunlar, epileptik nöbetler gibi oldukça çeşitlik gösteren farklı semptom kümelerini de kontrol altına alabilmeyi hedeflemektedir (DeFilippis, 2018). Melatonin, omega-3 yağ asitleri, metil-B12, oksitosin, özel diyetler, çoklu besin ve vitamin takviyeleri, probiyotikler, ginkgo biloba vb. şifalı bitkiler gibi biyolojik formların yanı sıra akupunktur, hiperbarik oksijen tedavisi, şelasyon, müzik terapisi, sanat terapisi, masaj terapisi, kraniosakral terapi, meditasyon ve çeşitli spiritüel uygulamalar gibi biyolojik olmayan formda tamamlayıcı ve alternatif terapi türleri tanımlanmış yaygın formlardır. Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının farklı formları OSB tanılı çocuk grubunda çok boyutlu belirti sağaltımı hedefiyle tanıtılmaktadır ve çoğu ebeveynin farmakoterapinin yan etkileri konusundaki endişeleri ve hızlı çözüm arayışı motivasyonuna hitap eden bu tanıtımlar sebebi ile tamamlayıcı ve alternatif yöntemlere yöneldiği, etkinlik konusunda kanıt olmamasına rağmen fayda ve memnuniyet bildirdiği raporlanmıştır (Akins, Krakowiak, Angkustsiri, Hertz-Picciotto, & Hansen, 2014; Christon, Mackintosh, & Myers, 2010; Perrin et al., 2012; Smith, Parton, King, & Gallego, 2020). Dolayısıyla, OSB'ye yönelik tamamlayıcı tedavi yöntemleri öneri yelpazesinin hızla genişlemesine karşın, klinisyenlerin ve ebeveynlerin bilgilendirilebilmesi adına güvenlik ve etkinlik araştırmalarının da sürekli güncellenmesi gerekliliği doğmaktadır.

OSB Tanılı Çocuk Popülasyonunda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamalarının Kullanımına Yönelik Türkiye Verileri

OSB tanılı çocuğu olan 172 ebeveynin tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına (duyu bütünleme tedavisi dâhil edilmemiştir) yönelimini inceleyen 2013 yılında yürütölmüş bir araştırmada; ebeveynlerin %56'sının en az bir tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemi kullandığı; ruhsal şifa yöntemlerinin en sık tercih edilen yöntemler olduğu, bunu diyetset süplemanlar, özel diyet uygulaması, vitamin süplemanları, bitkisel terapiler, şelasyon, müzik terapisi, hiperbarik oksijen terapisi takip etmiştir. Olguların %5 ve daha azı oranlarında da aşı uygularından kaçınma, nörofeedback, meditasyon, hipnoz ve akupunktur gibi yöntemlerin kullanıldığı raporlanmıştır. Tamamlayıcı ve alternatif tıba yönelme kaynaklarının sıklıkla diğere aile üyelerinden (%53) ve otizm tanılı çocuğu olan diğere ebeveynlerden (%21) bilgi edinme şeklinde olduğu; yönelme nedenleri arasında en sık konvansiyonel uygulamalardan memnun olmama ve/ veya bu uygulamalara aditif etkiler izleme belirtilmiştir. Bununla birlikte, katılımcıların sadece %23'ü kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemini çocuklarını takip eden hekimle paylaştığını belirtmiştir (Bilgic et al., 2013).

Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı'nda OSB dâhil çeşitli tanılarla takip edilen 832 çocuğun ebeveynlerini kapsayan güncel bir araştırmada; son bir yılda tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemi kullanım oranının %25 olduğu, en sık dini yöntemlere (%69,2) yönelim olduğu ve ebeveynlerin sadece %2,5'i bu bilgiyi çocuğunu takip eden hekimle paylaşmış olduğu bildirilmiştir (Çarman et al., 2018). OSB, büyüme geriliğı, serebral palsi tanılarını kapsayan özel

gereksinimli çocuk sahibi ebeveynleri inceleyen başka bir kesitsel araştırmada, tamamlayıcı ve alternatif tıbbı yönelim oranının %77,2 (OSB tanılı grupta oran: %88,5) olduğu; sıklıkla diyet ve vitamin suplemanları gibi biyolojik formların tercih edildiği; ek olarak manipülatif/ bedensel yöntemler (masaj, egzersiz) ve spiritüel müdahaleler (dua, muska vb.) rapor edilmiştir. OSB tanılı çocuklarda en sık tercih edilen tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının muska (%57,1), gluten ve kazeinden kısıtlı diyet (%50), aşidan kaçınma (%50), fitoterapi (%47,8) ve dini şifacılara başvuru (%46,3) şeklinde olduğu belirtilmiştir. Araştırmaya katılanların %64,5'i tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları kullanımını doktorlarıyla paylaştıklarını belirtmiştir (Konuk Sener & Karaca, 2020). İkinci ve üçüncü basamak sağlık merkezlerinde takip edilen 145 OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerin değerlendirildiği çok merkezli bir araştırmada; tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanım oranı %55,9 olarak belirtilirken, en çok tercih edilen yöntemin geleneksel/ dini şifacılar (%49,7) olduğu ve bunu bitkisel formülasyonlar (%5,5), hiperbarik oksijen tedavisi (%2,8) ve ozon tedavisinin (%2,1) takip ettiği bildirilmiştir. Bu örnekte epilepsinin eşlik ettiği vakalarda tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımına yönelimin daha fazla olduğu ve özellikle özel eğitim uygulamalarına başladıktan sonra ek yöntemler olarak tercih edildiği saptanmıştır (Kütük et al., 2021)

OSB için Popüler Biyolojik Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları

Melatonin

OSB tanılı çocuk ve ergenlerde melatoninin uyku bozukluklarına yönelik etkisi çok sayıda çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir ve faydasına yönelik nispeten tutarlı bulgular, melatoninin otizm grubunda en iyi çalışılmış tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinden biri haline getirmiştir. Otizmlili çocuklarda uykusuzluk için kontrollü salınan melatoninin etkinliği iki çalışmada incelemiştir. OSB tanılı 160 çocukta (4-10 yaş), uyku problemlerine yönelik etkinlik bakımından bilişsel davranışçı terapinin (BDT), BDT ve kontrollü salınan melatonin (3 mg) kombinasyonu ve plasebo ile karşılaştırıldığı 12 haftalık izlem çalışmasında; tüm tedavi gruplarının plaseboya üstünlüğü yanında en etkin yöntemin BDT ve melatoninden oluşan kombinasyon tedavisi olduğu belirtilmiştir ve yan etkiler bakımından gruplar arasında fark görülmemiştir (Cortesi, Giannotti, Sebastiani, Panunzi, & Valente, 2012). Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada, OSB dâhil nörogelişimsel bozuklukları olan 51 çocuk ve ergen (2-18 yaş) örnekleminde kontrollü salınan melatoninin (5 mg) uyku bozukluklarındaki etkinliği incelenmiştir (Wasdell et al., 2008). 10 gün plasebo veya kontrollü salınan melatonin, 3-5 günlük bir arınma fazı ve ardından 10 gün alternatif tedavinin çapraz geçişli uygulandığı bu çalışmada, aktif tedavi grubunda plaseboyla karşılaştırıldığında uyku latansı ve toplam gece uyku süresinde anlamlı iyileşme görülmüştür ve bildirilen yan etkiler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

OSB tanılı 22 çocuk ve ergende (3-16 yaş), davranışsal müdahalelerin etkin olmadığı uyku bozukluklarında melatonin (ortalama doz: 7 mg) etkinliğinin çift kör, randomize, plasebo

kontrollü ve çapraz geçişli desende incelendiği bir çalışmada; melatoninin uyku latansı, uyku gecikmesi ve toplam uyku süreleri ilişkili problemleri iyileştirmede plaseboya üstün olduğu, ancak gece uyanma sayısı bakımından gruplar arasında fark saptanmadığı belirtilmiştir (Wright et al., 2011). 4 haftalık melatonin (3 mg) tedavisinin otizm ve/ veya Fragil X sendromu tanılı 18 çocuk vakada (2-15 yaş) uyku sorunlarının tedavisindeki etkinliğinin benzer çalışma deseniyle incelendiği bir diğer araştırmada; melatoninin uyku sürelerinde artış, uyku gecikmesinde azalma ve uyku latansının kısalması bakımından plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (Wirojanan et al., 2009). 9 haftalık melatonin (5 mg) tedavisinin OSB tanılı 7 çocukta (4-16 yaş) benzer çalışma deseni zemininde etkinliğinin incelendiği farklı bir çalışmada da bulgular desteklenmiştir; uyku gecikmesi ve uyku latansının azalması, uyanma sayısının azalması ve toplam uyku sürelerinin artışı bakımından plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (Garstang & Wallis, 2006). Otizmlı çocuklarda (3-9 yaş) melatoninin eşlik eden uyku bozukluklarında etkinliği üzerine yapılan 14 haftalık açık etiketli bir diğer çalışmada, ortalama 3 mg dozlarda melatonin desteğinin uyku gecikmesinin azalmasındaki olumlu etkilerinin yanında ebeveynlerin çocuklarında davranışsal iyileşme ve ebeveyn stresinin azaldığını raporladıklarını sunmuşlardır (Malow et al., 2012). Mevcut kanıtlar melatoninin OSB tanılı çocuk ve ergenlerde uyku bozukluğunun çok yönlü belirtilerinin tedavisinde etkinliğini göstermiştir; iyi tolere edildiği ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu rapor edilmiştir (Cortesi et al., 2012; Wright et al., 2011).

Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri OSB ilişkili literatürde çoğunlukla eşlik eden hiperaktivite belirtilerinin kontrolünde potansiyel tamamlayıcı tedavi adayları olarak incelenmiştir. Mevcut araştırma bulgularını kronolojik sıraya göre derleyecek olursak: Omega-3 yağ asitleri (1,5 g/gün) takviyesinin, 13 otizm tanılı çocuk örnekleminde (5-17 yaş) OSB çekirdek belirtiler ve komorbid davranışsal belirtiler üzerindeki etkinliğinin randomize, plasebo kontrollü çalışma deseninde 6 haftalık izlemle, “Sorunlu Davranış Ölçeği” skorlarındaki değişimler üzerinden incelediği araştırmada; plaseboya üstünlük gösterilememiş olmakla birlikte takviyenin iyi tolere edilebildiği ve sadece hiperaktivite belirtileri üzerinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan olumlu bir etki izlediklerini raporlamışlardır (Amminger et al., 2007).

Omega-3 yağ asitlerinin (1,3 g/gün) eşlik eden hiperaktivite belirtilerinin “Sorunlu Davranış Değerlendirme Ölçeği - hiperaktivite alt ölçek” puanlarındaki değişimler üzerinden incelendiği etkinliğine yönelik, OSB tanılı 27 çocuk (3-8 yaş) örnekleminde 12 haftalık izlemle (Bent, Bertoglio, Ashwood, Bostrom, & Hendren, 2011) ve OSB tanılı 57 çocuk (5-8 yaş) örnekleminde 6 haftalık izlemle (Bent et al., 2014) randomize, plasebo kontrollü çalışma deseninde değerlendiren iki ardışık çalışmada; belirtilerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir fayda gözlemledikleri ve yan etki izlenmediği bildirilmiştir. OSB tanılı okul öncesi yaş grubu (2-5 yaş) 38 çocuktan oluşan bir örnekleimde, Omega-3 yağ asidi (1,5 g/gün) takviyesinin otizmin çekirdek belirtileri ve ilişkili dışsallaştırma (eksternalizasyon) belirtileri üzerindeki etkinliğini “Yaygın

Gelişimsel Bozukluklar Davranış Envanteri” ve “Çocuklar için Davranış Değerlendirme Sistemi-2” skorları üzerinden değerlendiren 6 aylık izlem çalışmasında etkinliğe yönelik kanıt saptanmamıştır. Bununla birlikte, adaptif işlevler ve dil becerileri kazanımı konusunda da iyileşme izlenmediği bildirilmiştir (Mankad et al., 2015). OSB tanılı 41 çocuk (7-18 yaş) örneklemiyle yürütülen bir başka 12 haftalık açık etiketli araştırmada ise aksine, farklı dozlarda omega-3 yağ asitleri (2 g/gün) takviyesinin, ebeveyn bildirimine dayanan “Sosyal Duyarlılık Ölçeği (SDÖ)” ve “Çocuklar için Davranış Kontrol Listesi” sosyal problemler ve dikkat bozukluğu alt skorlarında iyileşme gösterilmiştir (Ooi et al., 2015).

Literatürde yer alan kanıtlar, omega-3 yağ asitlerinin otizmin çekirdek belirtileri veya eşlik eden hiperaktivite belirtilerinin iyileştirilmesinde istatistiksel olarak etkin olmadığı yönündedir ancak çocuk popülasyonunda iyi tolere edilebilir olduğu vurgulanmıştır (Amminger et al., 2007; Bent et al., 2011; Bent et al., 2014; Mankad et al., 2015). Özetle, omega-3 yağ asitlerinin çocuklarda otizmin çekirdek belirtileri ve hiperaktivite açısından potansiyel faydasını incelemek için daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Genel olarak farklı doymamış yağ asitlerinin (PUFA) OSB tanılı çocuklarda kullanımına yönelik 9’u randomize kontrollü desende olmak üzere 17 çalışmanın değerlendirildiği güncel bir meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında; PUFA kullanımının otizm grubunda yaygın olduğu (%18-51), ebeveynlerin %50’sinin suplemanları yararlı olarak değerlendirdiği, genel olarak tedaviye uyumun iyi ve sürdürülebilir olduğu, kötü uyumun olası

nedenlerinin kapsülleri yutma güçlüğü ve kötü tat ile ilişkilendirildiği, etkinlik ve fizibilite bakımından ebeveynler olumlu değerlendirirse de etkinlikte plaseboya üstün bulunmadığı ve fizibilite bakımından kanıtların yetersiz ve dolaylı değerlendirme bulguları olduğu bildirilmiştir. Maliyet bakımından temel senaryolar değerlendirildiğinde, ortalama 1,155 g/gün PUFA'larla 12 haftalık tedavi döngüsünün maliyeti 65,51 Euro olarak saptanmıştır (D'Alò et al., 2020).

Metilkobalamin (B12), Folik Asit ve Folinik Asit

OSB'nin patofizyolojisinde son zamanlarda ilgi duyulan bir diğer alan da oksidatif stres ve DNA-metilasyonu ilişkili mekanizmaların olası katılımıdır (Rossignol & Frye, 2012). Hücrel metilasyon reaksiyonlarında oynadıkları rollere dayanarak çeşitli biyolojik takviyeler OSB için potansiyel tedaviler olarak incelenmiştir. OSB tanılı 30 çocukta (3-8 yaş) her 3 günde bir 64,5 mcg/kg dozunda ve deri altı enjeksiyon şeklinde uygulanan metil-B12'nin 12 haftalık izlemde çift kör, plasebo kontrollü desende değerlendirildiği çalışmada, davranışsal belirtiler ve antioksidan düzeyleri (glutasyon) bakımından plaseboya üstünlüğü olmadığı; bununla birlikte hiperaktivite ve nesnelerin ağza alınmasında artış gibi yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir (Bertoglio, Jill James, Deprey, Brule, & Hendren, 2010). OSB tanılı 57 çocukta (3-7 yaş) metil-B12'nin (3 günde bir 75 mcg/kg, deri altı enjeksiyon) etkinliğini, 8 haftalık izlemle randomize, çift-kör, plasebo kontrollü desende inceleyen başka bir araştırmada ise aksine; klinisyen tarafından derecelendirilen "Klinik Global İzlenim-İyileşme Skorunda" bir grubun anlamlı düzelme gösterildiği bildirilmiştir ancak global iyileşme gösteren bu grupla diğer grup arasında

ebeveynler tarafından puanlanan “Sorunlu Davranış Kontrol Listesi (SDKL)” skorlarındaki otizm çekirdek belirtileri bakımından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (Hendren et al., 2016). Bahsedilen her iki çalışmada da yazarlar, Metil-B12 tedavisine yanıt veren bir hasta alt kümesinin olabileceğini öne sürmüşlerdir.

OSB tanılı 48 çocuk ve ergende, 2mg/kg/gün dozunda folinik asit (5-formiltetrahidrofolat) kullanımının etkinliğini 12 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü desende incelendiği araştırmada; “Dil Temellerinin Klinik Değerlendirmesi” ve “Okul Öncesi Dil Ölçekleri” skorlarıyla değerlendirilmiş verbal iletişimde plaseboya üstünlük bildirilmiştir. Glutasyon redoksu, yani antioksidan etki, bakımından ve yan etkiler bakımından gruplar arasında fark izlenmemiştir. Bununla birlikte, folat reseptör- α otoantikoru (FRAA) düzeylerinin folinik asit tedavisine yanıtın bir göstergesi olduğu ve FRAA-pozitif bireylerde folinik asit tedavisine anlamlı düzeyde daha yüksek yanıt oranları saptanmıştır (Frye et al., 2018). Metil-B12 ve folinik asit kombinasyon tedavisinin, 37 çocukta (ortalama yaş 5,1), 3 aylık izlemle açık etiketli çalışma deseninde incelendiği başka bir araştırmada; “Vineland Adaptif Davranış Ölçeği” skorlarına göre adaptif davranışlar ve glutasyon redoksu durumunda iyileşme bildirilmiştir (etki büyüklüğü: 0,59). En önemlisi, yazarlar glutasyon redoks seviyelerindeki iyileşme ile birçok davranışsal skorlardaki iyileşme arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Kullanılan dozlar haftada iki kez deri altından uygulanan 75 μ g/kg metil-B12 ve oral 800 μ g/gün folinik asit şeklindedir. 3 aylık izlemde hiperaktivite artışı, azalmış uyku ve enjeksiyonlardan kaynaklanan rahatsızlık gibi olumsuzluklar sebebi

ile %5 oranında çalışmadan ayrılma bildirilmiştir (R. E. Frye et al., 2013).

Üç aylık, açık etiketli bir çalışmada, OSB tanılı 66 çocukta (ortalama yaş 57 ay) yapılandırılmış özel eğitimi uygulamasına eklenen folik asit (800 µg/gün) tedavisinin, çekirdek belirtiler ve ilişkili davranışsal belirtiler üzerindeki etkinliğini sadece özel eğitim uygulanan gruba göre karşılaştırmıştır. SDKL veya “Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)” skorları üzerinden yapılan analizlerde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Folik asit eklenen grupta, “Otizm Tedavisi Değerlendirme Kontrol Listesi” ve “Psikoeğitim Profili-3 Versiyonu” puanlamalarında sosyallik, bilişsel sözel/söz öncesi, alıcı dil, duygusal ifade ve iletişim gibi bazı alt ölçeklerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir (Sun, Zou, Zhao, Xia, & Wu, 2016).

Çalışmalarda metil-B12’nin genel olarak çocuklar tarafından iyi tolere edilebildiği izlenmiştir, ancak deri altı uygulamalarda sık enjeksiyon ihtiyacı bazı ebeveynler ve hastalar için endişe kaynağı olabilmektedir. OSB tanılı çocuk ve ergenlerde metil-B12, folik asit ve folinik asit takviyelerini farklı büyüklük ve özellikteki örneklemelerde inceleyen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır, ancak otizmlili çocuk popülasyonuna yönelik çalışma sonuçları incelendiğinde dikkate alınması gereken güvenli tedaviler gibi görünmektedir. Bu takviyelerin daha etkili olabileceği bir hasta alt grubunun olabileceğini öne süren bazı kanıtlar olmakla birlikte daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

Oksitosin

Literatüde intranazal oksitosinin otizm tanılı pediatrik popülasyonda potansiyel bir müdahale olarak yerine yönelik az sayıda araştırma ve oldukça heterojen bulgular göze çarpmaktadır. Randomize çapraz geçişli, 14 haftalık bir izlem çalışmasında, yaşları 3 ila 8 arasında değişen OSB tanılı 31 çocukta intranazal oksitosinin (24 IU/gün), SDÖ ve “Tekrarlayan Davranış Ölçeği-Revize Formu” skorları üzerinden etkinliği incelenmiştir. Oksitosin grubunda SDÖ puanlarında belirgin iyileşme izlenmişken, stereotipik davranışlarda dâhil diğer hiçbir belirti grubunda iyileşme kaydedilmemiştir ve oksitosin kullananlarda polidipsi ve poliüri gibi yan etkiler bildirilmiştir (C. Yatawara, S. Einfeld, I. Hickie, T. Davenport, & A. Guastella, 2016). OSB tanılı 50 erkek adolesan (12-18 yaş) örnekleminde, intranazal oksitosinin (yaşa göre ayarlanmış 18-24 IU/gün dozlarında) otizmin çekirdek belirtileri üzerindeki etkinliğine yönelik randomize kontrollü desende 3 aylık izlem çalışmasında; intranazal oksitosinin ergen yaş grubunda iyi tolere edilebildiği, yan etkiler bakımından gruplar arasında fark izlenmediği, SDÖ ve klinisyen tarafından derecelendirilmiş “Klinik Global İzlem-İyileşme Ölçeği” puanları bakımından da gruplar arası fark saptanmadığı bildirilmiştir (Guastella et al., 2015). Yaşları 7 ila 16 arasında değişen 38 OSB tanılı erkek çocukta, intranazal oksitosinin (12-24 IU/gün) etkinliği, 3 aylık izlemle çift-kör, randomize kontrollü desenle incelenmiştir: Ebeveyn tarafından puanlanan SDÖ ve “Sosyal Beceri Derecelendirme Ölçeği” skorlamalarına göre sosyal beceri problemleri ve stereotipik davranışlar bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Dadds et al., 2014). Sonuç olarak literatürdeki mevcut araştırmalar çocuklarda OSB belirtileri

için oksitosin kullanımını desteklememektedir ve bu hasta popülasyonunda oksitosinin etkinliğini inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tetrahidrobiopterin

Tetrahidrobiopterin (THB), katekolaminlerin ve serotoninin biyosentezinde önemli bir kofaktördür ve OSB tanılı çocuklar için potansiyel bir tedavi olarak az sayıda araştırmada incelenmiştir. 12 aylık randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada, otizmlili ve düşük beyin omurilik sıvısı THB düzeyleri olan 12 çocuğa (4-7 yaş arası), 6 ay boyunca sentetik-THB (3 mg/kg b.i.d.) veya plasebo uygulanmış ve ardından arada bir arınma süreci olmaksızın çapraz tedaviye geçilmiştir. ÇODÖ skorlarına göre 12 aylık süreç sonunda gruplar arasında skor değişimleri bakımından fark saptanmamıştır ancak post hoc analizlerde THB grubunda sosyal etkileşim alt ölçek puanlarında anlamlı bir iyileşme kaydedilmiştir (Danfors et al., 2005).

16 haftalık açık etiketli bir çalışmada, OSB tanılı ve spinal THB düzeyi düşük olan 2-6 yaş arası 10 çocukta, 20 mg/kg/gün dozunda sapropterinin (sentetik THB) etkinliği incelenmiştir: “Okul Öncesi Dil Ölçeği” ve çeşitli biyobelirteçlerin ölçümlerinde önemli iyileşme görülmüştür ve gözlemlenen iyileşmelerin nitrik oksit metabolizmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürülmüştür (R. Frye et al., 2013). Kısıtlı sayıdaki bulgudan yola çıkarak pediatrik otizm grubunda THB kullanımına yönelik kesin bir öneride bulunulamamaktadır, farklı desenlerde ve farklı örneklemelerde ileri çalışmalara gereksinim vardır.

L-Karnosin

L-Karnosin, antioksidan, antitoksik ve nöroprotektif özellikleriyle bilinen ve beyindeki γ -aminobütirik asit (GABA) fonksiyonunu potansiyalize ederek olası anti-konvülsif etkileri olduğu düşünülen bir dipeptittir. Çift-kör, plasebo kontrollü desende 12 haftalık bir izlem çalışmasında, OSB tanılı çocuklarda (3-12 yaş) L-karnosin (800 mg /gün) takviyesinin etkinliği incelenmiştir; izlem sonunda ÇODÖ, “Klinik Global İzlem Ölçeği” ve “İfade Edici Tek Kelimeli Resim Kelime Testi” skorlarındaki değişimler bakımından gruplar arasında fark saptanmazken, L-Karnosin kullanan grupta “Resim Kelime Bilgisi Testi” ve “Gilliam Otizm Derecelendirme Ölçeği” skorlarında anlamlı bir iyileşme kaydedilmiştir. L-Karnosin grubunda bildirilen tek yan etki hiperaktivite artışı olmuştur ve doz azaltmayla yan etki hafıflemiştir (Chez et al., 2002). Hafif-orta şiddette otizmi olan çocuklarda (3-6 yaş) potansiyel bir adjuvan tedavi olarak L-Karnosinin etkinliğini araştıran güncel bir araştırmada, ergoterapi ve konuşma terapisinden oluşan standart müdahale uygulanmış kontrol grubu ile standart müdahaleye ek olarak ikiye bölünmüş 10-15 mg/kg/gün dozda L-Karnosin uygulanan çalışma grubu “ÇODÖ-İkinci Baskı/Standart Verisyon”, “Otizm Tedavi Değerlendirme Ölçeği”, “BEARS-Uyku Tarama Aracı” ve “6-Maddeli Gastrointestinal Şiddet Endeksi” araçları kullanılarak karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında ölçek puanlarında iyileşme göstergeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Ann Abraham, Narasimhan, Christy, & Muhasaparur Ganesan, 2020). Çocuklarda OSB tedavisinde L-Karnosinin etkinliği hakkında kanıt düzeyinin yetersiz olduğu ve daha objektif değerlendirmelerle daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

N-Asetilsistein

N-asetilsistein (NAC), hücre dışı glutamat modülasyonunda rol oynayan bir antioksidandır. Yüksek uyarıcı nörotransmisyonun, en azından bazı OSB türlerinin etiyopatogenezinde altta yatan bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür ve yaygın uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatın düzenlenmesindeki rolüyle NAC'ın tedavide potansiyel bir aday olabileceği üzerine durulmuştur (Rubenstein & Merzenich, 2003). Yaşları 3 ile 10 arasında değişen 33 çocuk örnekleminde NAC'ın iritabilite üzerindeki etkinliği, 12 haftalık izlemle, randomize kontrollü bir pilot çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada müdahale prosedürü ilk 4 hafta boyunca günde tek sefer plasebo veya NAC 900 mg, ardından ikinci 4 hafta boyunca günde iki kez ve üçüncü 4 hafta boyunca da günde üç kez uygulanması şeklinde olup katılımcılardan 14'ünün eşzamanlı olarak psikotrop kullanmakta olduğu bildirilmiştir. SDKL-İritabilite alt ölçek puanlarına göre gruplar karşılaştırıldığında NAC kullanımının iritabilite belirtileri bakımından plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. SDKL- Stereotipi alt ölçeği, "Tekrarlayan Davranış Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Versiyonu" ve SDÖ puanları, tolere edilebilme ve yan etkiler bakımından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bildirilmemiştir (Hardan et al., 2012). Yaşları 4 ile 12 arasında değişen OSB tanılı 31 çocukta NAC (60 mg/kg/gün) etkinliğini inceleyen başka bir randomize kontrollü desende 12 haftalık izlem çalışmasında; "Klinik Global İzlem-İyileşme skorları", çekirdek belirtiler, iritabilite ve hiperaktivite dâhil diğer ilişkili davranışsal sorunlarda düzelme bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır ve NAC'ın iyi tolere edilebilir olduğu kaydedilmiştir (Wink et al., 2016). OSB tanılı 41 çocukta (3-16 yaş),

NAC ve risperidon kombinasyonunun irritabilite üzerindeki etkinliği randomize plasebo kontrollü çalışma deseniyle 8 haftalık izlemde incelenmiştir. NAC dozu 1200 mg/gün iken, risperidon 0,5 mg/günden başlayıp 3 mg/güne kadar semptom ve yan etkilere göre titre edilen esnek dozajlar şeklinde uygulanmıştır. Çalışma grubuna NAC ve risperidon kombinasyonu uygulanıyorken, kontrol grubuna plasebo ve risperidon kombinasyonu uygulanmıştır. NAC uygulanan çalışma grubunda SDKL skorlarına göre irritabilite düzeylerinde anlamlı iyileşme izlenirken, otizmin çekirdek belirtileri, hiperaktivite ve tedavi uyumsuzluğu bakımından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, NAC grubunda en sık kabızlık, iştah artışı, yorgunluk, agresyon ve gündüz uykululuğu gibi yan etkiler bildirilmiştir (Ghanizadeh & Moghimi-Sarani, 2013).

Yaşları 4 ile 20 arasında değişen, OSB tanılı 40 ocuk ve ergende, NAC ve risperidon kombinasyonunu ile plasebo ve risperidon kombinasyonu 10 haftalık izlemle randomize kontrollü çalışma deseninde karşılaştırılarak otizmin çekirdek belirtileri ve ilişkili davranışsal problemler üzerindeki etkinliği incelenmiştir. Çalışmada kullanılan NAC dozu 600 mg/gün ile 900 mg/gün arasındayken, risperidon 2 mg/güne kadar esnek dozaj şeklinde uygulanmıştır. NAC kombinasyonu grubunda SDKL-İrritabilite alt ölçek puanlarındaki iyileşme, hiperaktivite ve tedavi uyumu skorları bakımından plasebo grubuna üstünlük saptanmıştır ve NAC kombinasyonunun iyi tolere edilebilir olduğu grlmştr. Bununla birlikte, otizm çekirdek belirtilerindeki iyileşme ve yan etkiler bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Nikoo, Radnia, Farokhnia, Mohammadi, & Akhondzadeh, 2015). NAC'in otizm

grubundaki etkinliğine yönelik son güncel araştırmada, 8-12 haftalık NAC takviyesinden sonra “Anormal Davranış Kontrol Listesi” toplam skorunda iyileşme gözlemlendiği, güvenli ve tolere edilebilir olduğu, OSB tanılı çocuklarda hiperaktivite ve sinirliliği azaltma ve sosyal farkındalığı arttırmada etkin olduğu bildirilmiştir (T.-M. Lee et al., 2021).

Literatürdeki mevcut çalışmalarda, NAC hem monoterapi hem de risperidon ile kombinasyon tedavisi şeklinde kullanıldığında tolere edilebilir olduğu ve OSB ilişkili irritabilite belirtilerinin sağaltımında bir miktar fayda sağladığı bildirilmiştir. Glutatyona dönüştürülebilen ve daha sonra glutamatı hücre dışı boşluğa salan ve böylece sinapslardaki glutamaterjik nörotransmisyonu azaltabilen NAC, otizm spektrum bozukluğu tedavisi için potansiyel bir tedavi modalitesi olarak önerilmektedir. Ancak, otizmin çekirdek semptomlarının tedavisinde kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur ve genel bir tavsiyeden önce daha fazla kanıtı gerektirdiği aşıkardır.

Dimetilglisin

Dimetilglisin (DMG), glisin amino asitinin N,N-dimetillenmiş türevidir ve otizimli çocuklarda besin takviyesi olarak etkinliğine yönelik az sayıda araştırmada incelenmiştir. Otizm veya yaygın gelişimsel bozukluk tanılı 37 çocuk (3-11 yaş) örnekleminde, kiloya göre 125-625 mg/gün aralığında değişen dozlarda DMG’nin etkinliği çift-kör, randomize ve plasebo kontrollü desenle 4 haftalık izlem çalışmasında incelenmiştir. “Anormal Davranış Kontrol Listesi” ve “Vineland Adaptif Davranış Ölçeği’nin” maladaptif davranış alanı skorları her iki grupta da izlemde iyileşme göstermiş olmakla birlikte gruplar arasında etkinlik ve yan etkiler bakımından

anlamalı fark gösterilememiştir (Kern et al., 2001). OSB tanılı 8 erkek çocuk ve genç yetişkinde (4-30 yaş) randomize, plasebo kontrollü, çapraz geçişli çalışma deseniyle DMG'nin belirtiler üzerinde etkinliğine yönelik 3,5 aylık izlemde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu çalışmada yan etkilere yönelik herhangi bir bildirim yer almamıştır (Bolman & Richmond, 1999). Mevcut bulgular doğrultusunda OSB tanılı çocuklarda DMG takviyesinin etkinliğini destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Vitamin Suplemantasyonu

Vitamin suplemantasyonunun OSB tanılı çocuklarda tamamlayıcı bir uygulama olarak etkinliği çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Yaşları 3 ile 8 arasında değişen 20 OSB tanılı çocukta multivitamin desteğinin çekirdek belirtiler ve ilişkili davranış problemleri üzerindeki etkinliği, 3 aylık izlemde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışmada incelenmiştir, ancak bu çalışmada kullanılan ölçüm aracının yazarlar tarafından oluşturulmuş, geçerlilik-güvenirlilik değerlendirmesi yapılmamış ve standardize olmayan ebeveyn bildirimine dayalı anket tipi bir araç olduğu dikkat çekmektedir. Araştırma bulgularına göre, multivitamin suplemanlarının kullanıldığı grupta gastrointestinal semptomlar ve uyku ilişkili parametrelerde anlamlı iyileşme olduğu ve suplemanların genel anlamda iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir ancak otizmin çekirdek belirtileri veya ölçülen diğer semptomlar üzerinde anlamlı bir etkinlik kaydedilmemiştir (Adams & Holloway, 2004). OSB tanılı geniş bir yaş aralığı örnekleminde (141 katılımcı), eş zamanlı kullanılmakta olan psikotrop, diğer suplemanlar veya glutensiz veya kazeinsiz gibi kısıtlama diyetleri sonlandırılmadan başlanan multivitamin takviyesinin etkinliği randomize, plasebo

kontrollü desenle 3 aylık bir izlem çalışmasında değerlendirilmiştir. “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar Davranış Envanteri”, “Otizm Tedavisi Değerlendirme Kontrol Listesi”, “Otizm Şiddet Ölçeği” ve “Ebeveyn Global İzlenimleri Ölçeği- Revize Formu” kullanılarak yapılan analizlerde otizmin çekirdek belirtileri, tedavi bakımından değerlendirme veya otizm şiddeti gibi parametrelerde plaseboya üstünlük gösterilememiştir. Bununla birlikte, “Ebeveyn Global İzlenim Ölçeği” toplam puanları ve alıcı dil, hiperaktivite ve öfke nöbetleri alt ölçek puanları bakımından multivitamin takviyesi uygulananlarda plaseboya üstünlük saptanmıştır (Adams, Audhya, et al., 2011).

Kolekalsiferol (D3 vitamini) takviyesine yönelik, çok sayıda farklı desenlerde çalışma olduğu göze çarpmaktadır ancak OSB tanılı pediatrik popülasyonda randomize, plasebo kontrollü bir araştırma henüz mevcut değildir ve mevcut çalışmalarda da çekirdek belirtilerdeki etkinliğe yönelik oldukça heterojen bulgular raporlanmıştır. Yaşları 2 ile 12 arasında değişen OSB tanılı 21 çocukta D3 vitamin (2000 IU/gün) takviyesinin etkinliği incelenmiştir. ÇODÖ, “Vineland Adaptif Davranışlar Ölçeği” ve “Otizm Tedavi Değerlendirme Kontrol Listesi” puanları bakımından D3 vitamin takviyesi alanlarla herhangi bir destek almayanlar arasında fark saptanmamıştır (Azzam et al., 2015). 3-9 yaş arası otizmlili 106 çocuktan oluşan örnekleme yürütülen 3 aylık açık etiketli bir çalışmada, ÇODÖ ve SDKL puanlarına göre yapılan değerlendirmede D3 vitamini kullanılan grupta %81 oranında iyileşme bildirilmiştir. D3 vitamin takviyesi alan grupta bildirilen yan etkiler arasında hafif deri döküntüleri, kaşıntı ve ishal yer almaktadır ve çalışmayı bırakanların oranı %22 olarak

kaydedilmiştir (Saad et al., 2016). OSB tanılı 37 çocuk örnekleminde D3 vitamini takviyesinin etkinliğine yönelik 3 aylık, açık etiketli güncel bir araştırmada, ÇODÖ ve SDKL skorlarında, çekirdek belirtiler ve ilişkili diğer davranışsal sorunlar bakımından anlamlı bir düzelme kaydedilmiştir ve bu düzelme 3 yaş altı grupta daha belirgin olarak bildirilmiştir (Feng et al., 2017).

Askorbik asidin (C Vitamini) etkinliği (8 g/70 kg/gün), yaşları 6 ila 19 arasında değişen otizmlili 18 çocuk ve ergende 30 haftalık randomize, plasebo kontrollü ve çapraz geçişli bir çalışmada araştırılmıştır. Ancak bu çalışmanın örnekleminde yönelik vakaların yarısının çalışma sırasında nöroleptik kullanılması durumu dikkat çekmektedir. C vitamini grubunun “Ritvo-Freeman Gerçek Hayat Değerlendirme Ölçeği, duyuşal-motor alt ölçeği” puanlarında plaseboya üstün iyileşme bildirilirken, diğer alt ölçeklerde (sosyal, duyuşal, duyuşal ve dil) ve yan etki bildirimleri bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Dolske, Spollen, McKay, Lancashire, & Tolbert, 1993).

OSB tanılı çocuklarda B6 vitamini-magnezyum kombinasyonu kullanımına ilişkin kanıtlar, 2005 yılında yapılan Cochrane tabanlı bir sistematik meta-analizde incelenmiştir. Meta-analize dâhil edilen çalışmaların tamamındaki toplam katılımcı sayısı 33’tür ve örneklem sayılarının oldukça düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu sistematik inceleme sonucunda otizm tedavisinde B6 vitamini-magnezyum kombinasyonunun yerine yönelik herhangi bir öneri yapılamayacağı sonucuna varılmıştır (Nye & Brice, 2005). 2010 yılında yapılan güncelleme meta-analizinde de aynı sonuca varılmıştır (Murza, Pavelko, Malani, & Nye, 2010) ve hali hazırdaki

mevcut kanıtlar, B6 vitamini-magnezyumun kombinasyonunun OSB semptomlarının tedavisinde kullanımını desteklememektedir.

Yaşları 2 ile 11 arasında değişen OSB tanılı 288 çocukta hem supleman hem de diyetten spontan alımı birlikte değerlendirme suretiyle multivitamin ve mikro-besin takviyesinin etkisini inceleyen kesitsel bir çalışmada; OSB tanılı çocukların çok azının, genellikle takviye şeklinde verilen mikro-besinlere ihtiyaç duyduğunu, gereksiz kullanımların doz aşımı ve potansiyel yan etkilere yol açabileceğini vurgulanmıştır (Stewart et al., 2015). Hastalar ve aileleriyle vitamin takviyesi konusu tartışılırken lüzumsuz kullanım ve olası yan etkiler gibi hususlara dikkate edilmesi gerekmektedir.

Ginkgo Biloba

Ginkgo biloba, Çin'de çeşitli durumlar için yıllardır kullanılan ve önerilen anti-inflamatuar etkilere sahip bitkisel bir ilaçtır. Çift-kör, plasebo kontrollü, 10 haftalık bir izlem çalışmasında, 4-12 yaş arası otizmli çocuklarda 1-3 mg/gün arası dozlardaki risperidon tedavisine tamamlayıcı uygulama olarak ginkgo bilobanın etkililiği incelenmiştir. Bu araştırmada ginkgo biloba dozu, 30 kg'ın altındaki çocuklarda 80 mg/gün, 30 kg'ın üzerindeki çocuklarda ise 120 mg/gün olarak belirtilmiştir. SDKL veya yan etki bildirimleri konusunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Hasanzadeh et al., 2012). İyi tolere edilebilir olmasına rağmen ginkgo bilobanın OSB tanılı çocuklarda kullanımına ilişkin destekleyici yeterli kanıtlar yoktur.

Sindirim Enzimleri ve Probiyotikler

OSB'ye sıklıkla yüksek oranlarda eşlik eden gastrointestinal bozukluklar sebebi ile sindirim enzimleri ve probiyotikler potansiyel tamamlayıcı tedaviler olarak incelenmiştir. Çalışmalar otizm semptom şiddeti ile gastrointestinal semptomlar arasında olası bir bağlantı olduğunu ve probiyotik kullanımıyla bağırsak florasında değişiklikler olduğunu vurgulamaktadır (Adams, Johansen, Powell, Quig, & Rubin, 2011; Tomova et al., 2015). OSB'nin çekirdek belirtileri veya ilişkili davranışsal semptomları üzerinde probiyotik tedavisinin etkinliğini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. 12 haftalık randomize kontrollü bir çalışma, OSB tanılı 62 çocukta *Lactobacillus plantarum*'un hem bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu hem de davranışsal semptomlar açısından etkinliğini incelemiştir. Probiyotiklerin bağırsak florasını iyileştirdiği (laktobasil ve enterokok grubunda artış ve klostridium XIVa grubunda azalma) ve davranışsal belirtilerde düzelme olduğu (yıkıcı antisosyal davranış, kaygı sorunları ve iletişim bozuklukları) belirtilmiştir ancak davranışsal sonuçları ölçmek için kullanılan spesifik araçlar ve psikometrik özelliklerine ilişkin detaylar makalede belirtilmemiştir. Ayrıca, çalışmanın diğer sınırlamaları arasında çok yüksek bırakma oranı ve yüksek bireyler arası değişkenlik yer almaktadır (Parracho et al., 2010). Otizmlili 22 çocuk üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, *Lactobacillus acidophilus*'un bağırsak florasını iyileştirmede yardımcı olduğu gösterilmiştir ve yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, psikiyatrik belirtilere yönelik spesifik ve standardize bir araç kullanılmamış olmasına rağmen yazarlar konsantrasyon artışı ve talimatları daha iyi takip etme gibi gözlemsel faydalar da bildirmiştir

(Kałuźna-Czaplińska & Błaszczuk, 2012). Probiyotik takviyeleri OSB tanılı popülasyonda sıklıkla eşlik eden gastrointestinal belirtilerin kontrolü için faydalı olabilir ancak mevcut kanıtlar probiyotiklerin otizmin çekirdek semptomları veya ilişkili davranışsal semptomlar için kullanımını desteklememektedir.

OSB tanılı çocuklarda semptom şiddeti üzerinde sindirim enzimlerinin etkinliğini inceleyen çalışmalardan elde edilen bulgular karışıktır. Sekretin, pankreas sindirim enzimlerine yardımcı olan bir polipeptittir ve OSB tanılı çocuklarda eşlik eden gastrointestinal yakınmaların genel uyumu olumsuz etkilediği düşüncesi ile sindirim enzimlerinin potansiyel tamamlayıcı tedavi olarak yerine yönelik çalışmaların tek doz ve tekrarlayan sekretin uygulamaları şeklinde başladığı görülmektedir. Tek doz insan sentetik sekretinin (2CU/kg) otizmlili çocuklarda davranışsal, sosyal ve iletişimsel belirtiler üzerindeki etkinliğini değerlendirmeye yönelik, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ve çapraz geçişli desenle 62 vakanın 4 haftalık takibi şeklinde yürütülmüş bir çalışmada; ÇODÖ, “İletişim ve Sembolik Davranış Ölçeği”, “Ritvo Gerçek-Yaşam Derecelendirme Ölçeği”, haftalık “Global Derecelendirme Ölçeği” ve günlük gastrointestinal belirtilerin değerlendirilmesine yönelik ölçümlerden sonra belirtilen çekirdek semptomlar veya gastrointestinal problemler bakımından gruplar arasında fark kaydedilmemiştir (S. Levy et al., 2003). Konuya yönelik bir Cochrane Sistematik İncelemesinde, OSB tanısı olan 900'den fazla çocukta sekretinin etkinliğini inceleyen 16 randomize, plasebo kontrollü çalışma incelenmiştir. Tek doz veya çoklu doz olarak verilen sekretinin, otizmin temel semptomlarının tedavisinde etkinliği saptanmamıştır ve mevcut kanıtlar, sekretinin OSB tedavisinde kullanılmasını veya

önerilmesini desteklememektedir (Williams, Wray, & Wheeler, 2012).

Sindirim enzimlerinin farklı kombinasyonlarının etkinliğine yönelik çalışmalarda ise karmaşık veriler elde edilmiştir. OSB tanılı 101 çocuk (3-9 yaş) örnekleminde randomize kontrollü çalışma deseniyle 3 aylık izlemde Neo-Digestin® kullanımının etkinliği araştırılmıştır. Neo-Digestin®, 1.6 g/100 mL papain ve 0.8 g/100 mL pepsin içeriğine sahip bir sindirim enzimi solüsyonudur. Bu araştırmada vakalara Neo-Digestin® 15 mL/gün dozunda uygulanmıştır. Sindirim enzimi takviyesi alan grupta gastrointestinal belirtilerde belirgin düzelme ile birlikte, ÇODÖ kullanılarak yapılan semptom değerlendirmesinde ölçeğin 15 parametresinden emosyonel yanıt ve genel izlenimi bildiren 2 alt parametresinde iyileşme kaydetmişlerdir. Yazarlar sindirim enzimi takviyesinden orta düzey bir faydalınım gördüklerini, her iki grubun takviyeyi iyi tolere edebildiği ve yan etkiler bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadığını kaydetmişlerdir (Saad et al., 2015). Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çapraz geçişli, 6 aylık bir izlem çalışmasında; OSB tanılı 43 çocukta (3-8 yaş) Peptizyde™'nin (peptidaz, proteaz 4.5 ve papain kombinasyonu) çekirdek semptomlar ve ilişkili davranışsal ve gastrointestinal problemler üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. “Global Davranış Derecelendirme Ölçeği” kullanılarak genel davranış, uyku kalitesi, besin çeşitliliği, gastrointestinal semptomlar, enürezis, terapistle iş birliği eğilimi ve aylık takiplerle kelime ve cümle kompleksitesine göre puanlanan dil gelişimi gibi parametreler bakımından gruplar kıyaslanmıştır. Otizmin çekirdek veya ilişkili davranışsal semptomları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark

saptanmamıştır ancak enzim takviyesiyle ilişkili gıda çeşitliliği puanlarında küçük ama anlamlı bir iyileşme kaydedilmiştir (Munasinghe, Oliff, Finn, & Wray, 2010). Sindirim enzimleri güvenli müdahaleler gibi görünse de otizm belirtilerine yönelik etkinliği açık değildir. Sindirim enzimleri, belirgin gastrointestinal semptomları olan OSB tanılı çocuklarda dikkate alınması gereken bir tedavi olabilir ancak kanıtlar bu tedavinin OSB'nin temel semptomları için kullanılmasını desteklememektedir.

Diyetsel Müdahaleler

Diyet kısıtlamaları OSB tanılı çocukların ebeveynleri tarafından sıklıkla tercih edilen, klinisyenlere sıkça soru yönlendirilen ve belki de alana özgü opsiyonlar içinde en çok tartışılan müdahalelerdir. Bu diyetssel müdahale opsiyonları oldukça çeşitli olmakla beraber, özellikle pediatrik otizm popülasyonunda üzerinde en çok araştırmanın yapıldığı ve popüler olan tip glutensiz/kazeinsiz diyetdir. Otizmlı çocuklarda glutensiz/kazeinsiz diyetin etkinliğini inceleyen üçü çift-kör çalışma olmak üzere birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır.

Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü 30 haftalık bir izlem çalışmasında, yaşları 3 ile 5 arasında değişen OSB tanılı 14 çocuğa, öncelikle 4-6 hafta boyunca glutensiz/kazeinsiz diyet uygulanmış, ardından 4 randomize gruba ayrılarak her bir gruba 12 hafta boyunca gluten, kazein, gluten ve kazein veya plasebo içeren haftalık atıştırmalıklar uygulanmıştır. Sürecin ardından 12 hafta boyunca ebeveynlerin glutensiz/kazeinsiz diyetle veya çocuğun alışıldık beslenme düzenine dönülmesi beklenmiştir; ailelerin tamamının diyetle devam etmeyi seçtikleri izlenmiştir. Gastrointestinal ve davranışsal semptomlar çalışma süresince kaydedilmiştir ve süreç

sonunda belirtilerde iyileşme izlenmemiş olmakla birlikte, olumsuz bir sonuç da bildirilmemiştir (Hyman et al., 2016). Çift-kör, randomize kontrollü bir başka çalışmada, halihazırda glutensiz/kazeinsiz diyet uygulamakta olan, OSB tanılı ve şiddetli maladaptif davranışları olan 74 çocukta (2-10 yaş) gluten ve kazein yüklemesinin etkileri incelenmiştir. Çalışmada bir hafta boyunca günlük gluten/kazein atıştırmalıkları alan çalışma grubu plasebo grubu ile davranışsal ve gastrointestinal parametreler bakımından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında davranışsal ve gastrointestinal belirtiler açısından fark kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, vakalarda enterosit hasarının bir belirteci olan idrar bağırsak yağ asitlerini bağlayan protein (I-FABP) düzeylerinde artış saptanmıştır (Pusponegoro, Ismael, Firmansyah, Sastroasmoro, & Vandenplas, 2015). Yayınlanmamış önceki bir çalışmada I-FABP verilerinin otizmlili çocuklarda şiddetli davranış bozukluklarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Pusponegoro HD ve ark., yayınlanmamış veriler). 12 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü ve çapraz geçişli bir araştırmada, glutensiz/kazeinsiz diyetin OSB tanılı 15 çocukta (2-15 yaş) ÇODÖ kullanılarak 0, 6 ve 12. haftalardaki çekirdek belirtiler ve ilişkili davranışsal semptomlar üzerindeki etkinliği incelenmiştir. Çalışma sonunda çekirdek ve ilişkili davranışsal belirti skorları bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır ancak ebeveynlerin iyileşmeye yönelik anektodsall raporlar bildirdiği ve 15 vakanın 9'unda çalışmadan sonra da diyetle devam etmeyi tercih ettikleri kaydedilmiştir (Elder et al., 2006).

Diğer taraftan otizmlili çocuklarda glutensiz/kazeinsiz diyetin etkinliği incelendiği tek-kör desende çeşitli çalışmalarda çelişkili bulgular bildirilmiştir (Johnson, Handen, Zimmer, Sacco, & Turner,

2011; Knivsberg, Reichelt, Høien, & Nødland, 2002; Whiteley et al., 2010). Bu çalışmalar ebeveynlerin çocuklarının aldığı diyeti bildiği ancak araştırmacıların davranışsal değerlendirmeler ve grup ödevlerine kör olduğu şekilde yürütülmüştür. Bahsedilen tüm çalışmalarda glutensiz/kazeinsiz diyetin vakalarca nispeten iyi tolere edilebilir olduğu, bazı çalışmalarda uyum konusunda daha fazla zorluk bildirildiği not edilmiştir. En önemli iki sonuç ise; kanıtların çeliştiği çalışmalar da olmak üzere tüm glutensiz/kazeinsiz diyet ilişkili çalışmalarda ebeveynlerin diyetin OSB semptomları üzerindeki etkinliğine yönelik yüksek düzeydeki inancı ve mevcut kanıtların OSB tanılı çocuklarda glutensiz/kazeinsiz diyetin evrensel kullanımını desteklemediğidir.

Ketojenik diyet, epilepsi tedavisinde kullanılan bir müdahaledir ve etkinliğini inceleyen randomize, kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen OSB için olası bir tamamlayıcı uygulama adayı olarak kısıtlı sayıda, küçük örneklemle ve açık etiketli çalışmada incelenmiştir (Evangelidou et al., 2003; Spilioti et al., 2013). Her iki açık etiketli çalışmada da diyetle uyumun en önemli sorun olduğu, çalışmaya katılan OSB tanılı vakaların sadece küçük bir yüzdesinde çekirdek belirtilerde düzelme olduğu ve otizmde ketojenik diyetin önerilebilmesi için daha fazla kanıt gereksinim olduğu vurgulanmıştır.

Deve Sütü

Alana özgü platformlar ve bazı araştırmalar incelendiğinde, son zamanlarda otizm de dâhil olmak üzere çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde deve sütüne önemli oranda teşvik olduğu görülmüştür. 2 haftalık randomize kontrollü bir araştırmada, otizmlili 45 çocukta (2-12 yaş) kaynamış ve çiğ deve sütünün, plaseboya (inek sütü)

kıyaslanarak etkinliği incelenmiştir. Kaynamış deve sütü ve inek sütü uygulanan gruplarda ÇODÖ skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmayan değişiklikler izlenmiş olmakla birlikte, çiğ deve sütü uygulanan grupta ölçek skorlarında belirgin iyileşme kaydedilmiştir. Bu çalışmada, irritabilite ve mide rahatsızlığı olumsuz etkiler olarak raporlanmıştır ancak olumsuz etkiler bakımından gruplar arasında fark izlenip izlenmediğine yer verilmemiştir (Bashir & Al-Ayadhi, 2014). Yine benzer çalışma deseniyle OSB tanılı 60 çocuğun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise hem çiğ hem de kaynamış deve sütü gruplarında otizm belirtilerinde belirgin iyileşme bildirilmiştir (Al-Ayadhi & Elamin, 2013). Bununla birlikte, aynı çalışma deseninin kullanıldığı 65 vakadan oluşan diğer bir çalışmada ise ÇODÖ ve SD skorlarında anlamlı bir iyileşme bildirilmiş ancak ‘‘Otizm Tedavi Değerlendirme Kontrol Listesi’’ puanlarında gruplar arasında fark kaydedilmemiştir (Al-Ayadhi, Halepoto, Al-Dress, Mitwali, & Zainah, 2015).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların özelliklerini inceleyecek olursak; vakaları çalışmaya dâhil etmeden önce uygulanmakta olan tedavi ve takviyelerin sürdürüldüğü, plasebo olarak tercih edilen ürün ile görüntü benzerliği bildirilmiş olmasına rağmen, tat veya koku gibi faktörlerin gruplar arasında ayırt edilemez olduğuna yönelik herhangi bir bildirimde bulunmadıkları göze çarpmaktadır. Söz konusu durumların çalışmaların krlemenin etkinliği ve sonuçları etkileyebilecek değerşkenlerin kontrolü bakımından kısıtlılık oluşturabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, araştırmalarda deve sütünün aileler için fahiş maliyeti ve mevcut çalışmaların aynı yazar grubu tarafından yrtlmş olduğu da dikkate değerdir. Bu durumda, deve sütünün tamamlayıcı bir

uygulama olarak değerlendirilebilmesi için çalışma bulgularının farklı yazar grupları, farklı örneklemeler ve uzun vadeli farklı metodolojiye sahip araştırmalarla potansiyel fayda ve risklerinin değerlendirilmesine, otizm tanılı ocuk popülasyonunda güvenliği ve etkinliğini inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu grlmştr.

OSB için Popüler Biyolojik Olmayan Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları

Akupunktur

Geleneksel Çin tıbbının bir parçası olan akupunktur, vücuttaki düzensizlik ve tutarsızlıkları düzelttiği gerekçesiyle çeşitli hastalıklarda kullanılabilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nöroendokrin sistemi modüle ettiği dşnlmektedir (Zhang et al., 2021). Akupunkturun, OSB tanılı çocukların çeşitli gelişimsel ve davranışsal sorunlarına yönelik olumlu etkileri de belirli klinik çalışma ve sistematik derlemede yer almıştır. Bu çalışmalarda akupunkturun nispeten güvenli olduğu ancak uygulama sırasında acı çektikleri, korktukları ve ağladıkları kaydedilmiştir (B. Lee et al., 2018; Liu, Li, Wang, Zhou, & Zhuang, 2019; V. C.-N. Wong & Sun, 2010; Yau, Ip, & Chau, 2018).

Literatürdeki mevcut çalışmalar metodolojik açıdan farklılık göstermektedir ve yalnızca iki çalışma, katılımcılar için gerçek bir krleme durumu oluşturmak amacıyla kontrol gruplarına sahte akupunktur uygulama prosedürü eklemiştir. 4 haftalık, randomize kontrollü bir araştırmada, geleneksel terapi ve/veya eğitim programlarına devam etmekte olan OSB tanılı 55 çocukta (3-18 yaş) elektro-akupunkturun etkinliği incelenmiştir. 12 seans aktif akupunktur uygulaması ve sahte akupunktur (tanınan terapötik

akupunktur noktalarından birkaç milimetre uzakta olan noktalar kullanılarak yapılan plasebo uygulama) karşılaştırılmıştır. Çocuklar için “İşlevsel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM®)”, “Engellilik Envanterinin Pediatrik Değerlendirmesi (PEDI)”, “Leiter Uluslararası Performans Ölçeği-Revize Formu” ve “Klinik Global İzlem-İyileşme Ölçeği” kullanılarak her iki gruptaki etkinlik incelenmiştir. Her iki grupta da skorlarda iyileşme (yüksek plasebo yanıt oranlarıyla) kaydedilmiştir. Sahte akupunktur grubuyla karşılaştırıldığında aktif tedavi grubunda dili anlama, kişisel bakım yardımı ve klinik iyileşme bakımından önemli gelişmeler saptanmıştır. Çalışma katılımcılarının yüzde sekizinin akupunktura uyumu zayıf olarak bildirilmiştir ve işlem sırasında kanama, agresyon ve ağlama gibi hafif yan etkiler bildirilmiştir (V. C. Wong, Chen, & Liu, 2010). 9 haftalık, randomize kontrollü diğer bir araştırmada, OSB tanılı 50 çocukta (3-11 yaş) dil akupunkturunun etkinliği incelenmiştir. 40 seans aktif akupunktur veya sahte akupunktur (plasebo) uygulanmıştır ve tüm katılımcılar hali hazırda almakta oldukları geleneksel otizm tedavi programlarına devam etmişlerdir. “Griffiths Zihinsel Gelişim Ölçeği”, “Ritvo-Freeman Gerçek Hayat Ölçeği”, “Reynell Dil Gelişim Ölçeği”, “Sembolik Oyun Testi” ve WeeFIM® ölçüm araçları üzerinden gruplar arasında etkinlik incelenmiştir. Her iki grupta da tüm ölçeklerde iyileşme kaydedilmiştir (yüksek plasebo yanıt oranı), çalışma grubundaki tek anlamlı fark WeeFIM®’in öz bakım ve biliş alanlarında kaydedilmiştir. Katılımcı çocukların çoğunun akupunktura kolayca adapte olabildiği, detaylara yer verilmemiş olmakla birlikte herhangi bir olumsuz etki oluşmadığı, işlem

sırasında sadece biraz ağrı ve ağlama şeklinde tepkiler izlediklerini bildirmişlerdir (V. C.-N. Wong & Sun, 2010).

11 çalışmanın yer aldığı güncel bir meta-analiz çalışmasında akupunkturun OSB tanılı çocuklarda etkili bir tedavi olabileceği ancak bu tedavinin yaygın olarak uygulanabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Liu et al., 2019). Ancak bu aşamada akupunktur yöntem ve reçetelerinin uygulamalar arasında heterojen kalmakta olduğu görülmektedir ve akupunktur tedavi operasyonlarına yönelik standardizasyon gerektirmektedir. OSB tanılı çocuk ve ergenlerin tedavisinde akupunktur kullanmanın avantajları hakkında daha güçlü sonuçlara varmak için daha standardize edilmiş uygulama tiplerini, titiz ve uygun araştırma tasarımları kullanılarak inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır (Wang et al., 2021)

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Otizm tanılı çocuklarda hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği randomize kontrollü desenli çeşitli araştırmalarda ele alınmıştır. Çalışmalarda basınç ve oksijen düzeylerinin seçimi gibi metodolojik farklılıklar mevcuttur; bir çalışmada çalışma grubunda gerçek hiperbarik basınç (1,5 atmosferik basınç/atm) ve %100 oksijen takviyesi kullanılmıştır (Sampanthavivat, Singkhwa, Chaiyakul, Karoonyawanich, & Ajpru, 2012). Bu çalışmada, OSB tanılı 60 çocuk (3-9 yaş) 1'er saatlik toplam 20 seans hiperbarik oksijen tedavisi veya plasebo olarak sahte bir uygulamaya (1,15 atm ve %21 oksijen) maruz bırakılmıştır. Bulgular "Otizm Tedavisi Değerlendirme Kontrol Listesi" ve "Klinik Global İzlem Ölçeği"

puanlamasına göre değerlendirilmiştir: Hem çalışma hem de kontrol (plasebo) grubunda tedavi değerlendirmesinde toplam puanlar ve alt ölçek puanlarında iyileşmeler izlenmekle birlikte gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, “Klinik Global İzlem Ölçek” skorlarında klinisyen ve ebeveyn bildirimleri bakımından tutarsızlık kaydedilmiştir. Olumsuz etkiler arasında, aktif tedavi/çalışma grubunda daha sık meydana gelmiş olan küçük dereceli kulak barotravması olayları yer almıştır (Sampanthavivat et al., 2012).

Çift-kör, randomize kontrollü diğer bir çalışmada, OSB tanılı 62 çocukta (2-7 yaş) önceki çalışmaya göre daha düşük basınçlar ve daha düşük oksijen konsantrasyonları (1,3 atm ve %24 oksijen) kullanılarak hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmada plasebo kontrol grubuna ise 1,03 atm ve %21 oksijen konsantrasyonları içeren sahte bir uygulama yapılmıştır. Her iki gruba da uygulanan 40 seansın sonunda; aktif tedavi grubunun Klinik Global İzlem ve Otizm Tedavisi Değerlendirme Ölçeği-duyusal/bilişsel farkındalık alt ölçek skorlarında plaseboya üstün iyileşme kaydedilmiştir ve yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, tedavi değerlendirme ölçeği total puanları ve SDKL puanlarında izlenen değişiklikler bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Rossignol et al., 2009). Otizm tanılı 34 çocukta (2-14 yaş), benzer çalışma deseni ile tasarlanmış (1,3 atm ve %24 oksijen konsantrasyonu, randomize, plasebo kontrollü çalışma) ancak daha fazla seans uygulanarak (80 seans) düzenlenmiş başka bir çalışmada etkinlik değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmada plasebo grubuna yaklaşık %21 oksijen konsantrasyonu ve ortam basıncı içeren serbest hava akımıyla sahte bir tedavi uygulanmıştır. SDÖ ve “Otizm Tanısal Gözlem Programı” skorlarındaki değişim

değerlendirilerek etkinlik kıyaslaması yapılmıştır; gruplar arasında skor puanlarındaki değişiklikler bakımından fark izlenmemiştir ve barotravma ilişkili herhangi bir olumsuz etki rapor edilmemiştir (Granpeesheh et al., 2010). Literatürde yer alan mevcut kanıtlar hiperbarik oksijen tedavisinin otizm tedavisi olarak kullanımını desteklememektedir ve bu popülasyonda etkinliğini ve güvenliğini inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Intravenöz İmmünoglobulin

OSB etiolojisinde psikonöroimmunolojik zemin araştırmalarından sonra intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin otizm tedavisindeki olası tamamlayıcı tedavi olarak yerine yönelik araştırmalar başlamıştır. Ancak, OSB tanılı çocuk ve ergenlerde bu tedaviyi inceleyen randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Otizmlı çocuklarda IVIG'in etkinliğini inceleyen üç vaka serisi bulunmaktadır. Yaşları 3 ile 12 arasında değişen, OSB tanılı ve anormal bağışıklık parametrelerine sahip 10 çocukta oluşan örnekleme yapılan 6 aylık bir izlem çalışmasında, aylık IVIG tedavisi alan çocukların %50'sinde otizm semptomlarında dikkate değer iyileşme gösterilmiştir (Gupta, 1996). Yine OSB tanılı ve anormal bağışıklık parametreleri olan 10 çocuk örnekleminde yürütülen 6 aylık başka bir izlem çalışmasında IVIG tedavisinde sadece bir çocukta otizm belirtilerinde kayda değer bir iyileşme kaydedilmiştir, ancak semptomların son infüzyondan 2 ay sonra geri döndüğü izlenmiştir (Plioplys, 1998). Bağışıklık parametreleri test edilmemiş, OSB tanılı 7 çocuğun (3-6 yaş) 6 aylık izlemini tartışan vaka serisinde aylık IVIG uygulaması sonrası herhangi bir belirtide anlamlı iyileşme gösterilememiştir (DelGiudice-Asch, Simon, Schmeidler, Cunningham-Rundles, & Hollander, 1999). Otizm

tedavisindeki yerine yönelik kısıtlı ve çelişkili bulguların yanında, literatürde IVIG infüzyonlarından sonra böbrek yetmezliği, vasküler trombozlar ve aseptik menenjit gibi ciddi yan etkilerin de rapor edildiği görülmüştür (Pierce & Jain, 2003). Güvenlik endişeleri ve bu tedavinin nispeten yüksek maliyeti nedeniyle IVIG'in tıbbi uygulamada yeni bir tedavi olarak klinik kullanımı yaygınlaştırılmadan önce detaylı kontrollü denemelere tabi tutulması önerilir. Mevcut kanıtlar IVIG'in OSB tedavisinde kullanımını desteklememektedir.

Şelasyon

Otizmin etiyolojisindeki ağır metal toksisitesi ilişkili teoriye dayanarak, şelasyon uygulamasının OSB'deki yeri üzerinde durulmuştur. Mevcut kanıtlar etiyolojiye yönelik teoriyi desteklemese de, OSB tanılı bireylerin tahminen %7'sinde şelasyon kullanımı olduğuna yönelik kanıtlar şelasyonun bazı ebeveynlerce çocukları için alternatif tedavide bir tercih olduğunu göstermektedir (Green et al., 2006). Tüm bunlarla beraber, literatürde şelasyon uygulamasının ilişkili hipertansiyon, hipotansiyon, kardiyak aritmiler ve hipokalsemi gibi ciddi potansiyel yan etkiler tanımlanmıştır. Bu yan etkilerden birisi olan hipokalseminin 5 yaşında otizmlı bir çocuğa uygulanması sonrası ölümle sonuçlanmış olmasına yönelik bildirim (Brown, Willis, Omalu, & Leiker, 2006), uygulamanın güvenilirliğine yönelik endişelerin altını çizmektedir.

OSB tanılı çocuklarda şelasyonun etkinliğini veya güvenliğini inceleyen plasebo kontrollü, randomize klinik çalışma yoktur. Çift-kör, randomize çalışma deseni ile yürütülmüş ancak plasebo ile kıyaslanmasına metodolojisinde yer verilmemiş bir çalışmada, OSB tanılı 49 çocuktan (3-8 yaş) oluşan örneklemde

şelasyonun tek seans uygulanması ile çoklu seans uygulanması etkinlik bakımından karşılaştırılmıştır. Her iki uygulama biçimin de otizm belirtilerinde iyileşme izlenmiş olmakla birlikte, uygulamalar arasında etkinlik bakımından fark saptanmamıştır ve araştırmaya katılan çocukların yaklaşık %11'inin belirti ve tedavi değerlendirmeye yönelik ölçek skorlarında kötüleşme kaydedilmiştir (Adams et al., 2009a, 2009b).

Şelasyon uygulamasının otizm tedavisindeki yerine yönelik Cochrane sistematik incelemesinde, otizm tedavisinde yeri olmadığı ve şelasyon ilişkili risklerin olası faydalardan daha ağır bastığı sonucuna varmıştır (Davis et al., 2013; James, Stevenson, Silove, & Williams, 2015). Ek olarak, Cochrane incelemesi otizm etiyojisinde ağır metallerin yerine ilişkin yeterli destekleyici kanıt sunulana kadar, otizimli çocuklarda şelasyon uygulamasını inceleyen başka bir araştırmanın yapılmamasını tavsiye etmiştir.

Müzik terapisi

Otizimli hastaların müziğe özel ilgisi olduğu kanaati ilk olarak Kanner tarafından dile getirilmiştir. Kanner, sözel becerisi olmayan bazı otizimli vakaların şarkı söyleyebildiğini veya mırıldanabildiğini, diğerlerinin ise karmaşık melodileri tanıyabildiklerini gözlemlemiştir. Yıllar içinde biriken kanıtlar ve eğitim uygulamalarındaki izlemlerden oluşan kanaatler müzik terapisinin, otizimli vakaların ortak dikkat, motor taklit ve senkron ritim gibi bilişsel becerilerin gelişmesine katkı sağlayarak konuşma öncesi iletişimi teşvik etmenin bir yolu olarak kabul edilmesini sağlamıştır (Mayer-Benarous, Benarous, Vonthron, & Cohen, 2021).

Ülkemizde yapılan güncel bir araştırmada, sekiz hafta boyunca, haftada 2 kez, 40 dakika seans süreleriyle uygulanan doğaçlama müziğin, OSB tanılı çocuklarda hem otizm spektrum belirtileri hem de yaşam kalitesi açısından ek olumlu iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Yurteri & Akdemir, 2019). Yakın zamanda yapılan sistematik bir derlemede, farklı tür müzik uygulamalarının etkinliğine yönelik 37 araştırma bulgusu incelenmiştir ve eğitici müzik terapisinin özellikle konuşma üzerinde olumlu etkisi olduğu, doğaçlama müzik terapisinin ise sosyal işlevsellik üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Mayer-Benarous et al., 2021).

Masaj terapisi

Bir ebeveyn veya terapist tarafından uygulanan masajın duyuşal süreçleri, otizm semptomlarını ve ebeveyn stresini iyileştirdiğini bildiren çalışmalar vardır. Bazı araştırmalardan çıkan ortak sonuç, 5 yaşından küçük otizm tanılı vakaların belirli manipölasyon tekniklerinden fayda gördüğü, ancak duygu ifadesi daha zayıf olması sebebi ile yan etkilere de diğer yaş gruplarına göre daha hassas oldukları yönündedir (Chen et al., 2021). Bununla birlikte, çalışmaların örneklem büyüklüğünün küçük olması, yanlılık hatası riskinin yüksek olması, uygulamaların standardize olmaması, seçilen örneklem ilişkili havuz etkisi ve terapist ilişkili sübjektif faktörlerin devreye girmesi, sonuç kriterlerinin önceden belirlenmemesi ve takip süresinin yetersiz olması gibi metodolojik sınırlamaları vardır ve mevcut kanıtlar masaj terapilerinin OSB tedavisinde etkinliğine yönelik yeterli destek sunmamaktadır (M. S. Lee, Kim, & Ernst, 2010; Ruan, Eungpinichpong, Wu, Shen, & Zhang, 2022).

Daha büyük örneklem boyutlarını içeren, çift-kör ve randomize desenle planlanmış, daha standardize ve tanımlanmış teknikleri uygulayan, uygun sonuç ölçütlerini kullanan ve uzun gözlem ve takip süreleri olan gelecek çalışmalara ihtiyaç söz konusudur (Ruan et al., 2022). Kanıtların gücü düşük olsa da ev ortamında minimum zarar riskiyle uygulanabilecek duyu odaklı bir müdahale olarak, özellikle de 18-36 ay arası yaş grubunda belirti kontrolünde umut verici görünmektedir (Andreas et al., 2021; Weitlauf, Sathe, McPheeters, & Warren, 2017). Mevcut verilerden yola çıkarak, gelecek çalışmalarda vakaların yaş gruplarına, otizmin farklı fenotiplerine, uygulamaların alt tiplerine ve karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilerek farklı metodolojik zeminde yapılarak belirli alt tanı grupları için standardize protokollerin etkinliğine yönelik inceleme yapılması önerilmektedir.

Duyu Bütünleme Temelli Yaklaşımlar

OSB'nin 3 temel tanı kriterlerinden birisi duyuusal hiposensitivite veya hipersensitivitedir ve bu belirtilerin otizmde duyuusal işleme becerilerini yordayan kognitif ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ben-Sasson et al., 2009; Pastor-Cerezuela, Fernández-Andrés, Sanz-Cervera, & Marín-Suelves, 2020). Son 20 yılda duyuusal fenomenlere yönelik ergoterapi uygulamalarının ulaşılabilirliğinin arttığı, oldukça yaygınlaştığı ve otizmdeki en popüler tamamlayıcı tıp uygulamaları opsiyonundan birisi olarak sıklıkla ebeveynler tarafından tercih edildiği ve klinisyenler tarafından önerildiği görülmektedir. Klinik kullanımının yaygınlaşmasına paralel şekilde son 10 yılda etkinliğe ve uygulamaların standardizasyonuna yönelik araştırmalar da hız kazanmıştır. Duyusal entegrasyon terapileri,

Çevresel duyuşal girdileri kontrol ederek/ düzenleyerek duyuşal işlemlere zorluklarına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Kanıt düzeyi konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, otizm başta olmak üzere birçok davranışsal ve gelişimsel sorunla giden özel gereksinimli ocuk popülasyonunda giderek daha popüler hale gelmiştir. OSB'de sensorial profil ve ilişkili fenotip tanımlama abaları (DeBoth & Reynolds, 2017; Schaaf et al., 2023), duyuşal entegrasyon tedavilerinde birey ve semptom odaklı opsiyonlar oluşturma, uygulama ve değerlendirme araçları geliştirme ve etkinliğe yönelik daha spesifik fenotiplerle spesifik analizler uygulayabilme arayışını beraberinde getirmiştir (Barrios-Fernndez, Gozalo, Daz-Gonzlez, & Garca-Gmez, 2020; Bodison & Parham, 2017; Randell et al., 2022).

Ulaşılabilir uygulama ve ölçüm araçları ile yrtlmş çalışmalardan olumlu sonuçlar da bildirilmiş olmasına rağmen mevcut çalışmaların metodolojik olarak zayıf ve yanlılık hatası riskinin yüksek olduğu görülmektedir (Barton, Reichow, Schnitz, Smith, & Sherlock, 2015; Pastor-Cerezuela et al., 2020). Diğer taraftan, daha spesifik özellikler ve alt tanı gruplarında daha standardize ve geçerlilik-güvenirlik kanıtları daha fazla olan uygulamalarla yrtlmş çalışmalarda etkinliğe yönelik olumlu sonuçlar kaydedilmiştir (Schoen et al., 2019). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlarda özellikle 4-12 yaş arası ve duyuşal fenomenleri daha belirgin gruplarda, uygulamaların fizibilitesinin ve etkinliğinin daha olumlu olduğu görülmektedir (Schoen et al., 2019). OSB tanılı ve duyuşal işlemlere sorunları olan çocuklarda etkinliğin farklı metodolojik zeminlerde inceleneceği ek araştırmalara ihtiyaç olduğu ve konunun farklı boyutları ile araştırılmaya açık bir alan olduğu

görülmüştür (Case-Smith, Weaver, & Fristad, 2015; Randell et al., 2022).

Bilimsel kanıt seviyesinin henüz yetersiz olması ve bulgulardaki heterojeniteye rağmen duyu bütünleme temelli yaklaşımların pratik uygulamada otizmlili vakalarda duyuusal belirtilerin regülasyonu, beceri kazanımı ve yaşam kalitesinin artması gibi çok yönlü fayda sağladığı ve otizm tedavisine tamamlayıcı bir tıp uygulaması olarak hızla entegre olduğu görülmektedir (Ismael, Lawson, & Hartwell, 2018). Ancak, uygulama tipleri ve uygulayıcıya göre sübjektif değışkenlerin kazanımlar üzerinde ve farklı otizm fenotiplerindeki belirtiler üzerinde farklı etkilerle sonuçlandığı, haliyle standardizasyon çalışmalarına gereklilik olduğu görülmüştür (Bodison & Parham, 2017; Holland, Blanche, & Thompson, 2020; Ismael et al., 2018).

Hipoterapi

Hipoterapi, bir atın karakteristik hareketlerini kademeli motor ve duyuusal uyarı sağlamak için kullanarak uygulanan bir tür fiziksel, eğitici ve dil terapisi formudur. Özel gereksinimli vaka grubunda gündelik işlevselliği arttırmak için nörolojik fonksiyon ve duyuusal süreçleri iyileştirmeyi hedefleyen bir uygulamadır. Hipoterapide, terapötik at binmekten farklı olarak atın hareketi bir tedavi hedefi olmanın dışında bir tedavi stratejisi olarak fayda sağlamaktadır. 1980’den 2018’e kadar hipoterapinin farklı bozukluklardaki teröpatik etkinliğine yönelik yapılmış araştırmaların incelendiğı sistematik bir derlemede; hipoterapiyi ve at hareketini bir terapi aracı olarak bütünleştiren karmaşık müdahalelerin etkinliğinin daha standardize uygulamalar üzerinde, belirli alt tanı gruplarında ve uygun metodolojik yaklaşımlarla

araştırılması gerekliliği vurgulanmıştır (Wood & Fields, 2021). Hastanın vücuduna ritmik hareketler kazandıran hipoterapinin çocuklarda sosyalleşmeyi arttırdığını, uyumsuz davranışları azalttığını, uyarılara tepki süresini kısalttığını ve problem çözme becerilerini arttırdığını bildiren çalışmalar mevcut olsa da (Czelej et al., 2023; Maresca et al., 2022), güncel bir meta-analiz çalışması bu bulguları desteklememektedir (Trzmiel, Purandare, Michalak, Zasadzka, & Pawlaczyk, 2019).

Sonuç ve Öneriler

OSB tanılı çocuk ve ergenlerde tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının ebeveynler tarafından tercih edilme oranları yüksektir ve her gün yeni bir yöntem ortaya çıkmakta, tedavi konusunda umuda ihtiyacı olan insanları yersiz iddialar ile umutlandırmaktadır. Ebeveynlerin yarısından fazlası, çocuklarına tanı konulduktan sonra bir süre bu tedavilerden en az birini denemektedir. Bu tedavilerin güvenliği ve etkinliğine ilişkin kanıtlar oldukça sınırlı olsa da ebeveynlerin umut tacirlerinin iddialarıyla oyalanmamalı, kanıta dayalı eğitsel tedavileri erken dönemde başlatmakta zaman kaybı yaşanmamalıdır. Bu durumda klinisyenlerin popüler olan ve uygunsuz iddialar sunan uygulama ve yöntemler konusunda bilgi sahibi olması ve kanıt düzeyleri konusunda olduğu kadar, risk ve olası yararları konusunda da geçerli bilgiyi sunabilir durumda olması gerekmektedir. Çoğunlukla ebeveynler tercih ettikleri tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarından klinisyen sormadıkça bahsetmezler ve haliyle klinisyen hem hastanın takibindeki önemli bir detayı, hem de aileye psikoeğitim verebilme şansını kaçırmış olacaktır.

OSB için tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına ilişkin mevcut kanıtlar sınırlı ve yetersiz de olsa, erken müdahale bakımından duyarlılık kazanmış ebeveynlerin sürekli zaman kaybettikleri baskısı ile geleneksel tedavilerden, özellikle de eğitsel terapilerden, yanıt almayı bekleyecek sabrı olmamakta ve makul mekanizmalarla fayda olasılığı taşıyan yöntemlerden tutun hızlı sonuçlar iddia eden safsatada uygulamalara kadar deneme motivasyonu edinebilmektedirler. Aileler özellikle de uygun bir referans tarafından bilgilendirilmedikçe ve yönlendirilmedikçe uygunsuz, hatta riskli yöntemleri, yüksek fiyatlarla öneren alan dışı sistemlerin tuzağına çekilebilmekte; kendilerini takip eden klinisyenin tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına yönelik suçlayıcı, savunmacı veya ilgisiz kaldıklarını gördüklerinde ise riskli deneyimlerini sadece pazarlama ve finans odaklı güvensiz ellere teslim etmek durumunda kalabilmektedir. Deneyimler sonucunda yan etkilere bağlı bir zarar olmasa da erken zamanda alınması gereken tedavileri geciktirmiş olmak, ciddi finansal kayıplar, umut kaybı ve motivasyonel düşüş gibi sonuçlarla karşılaşmaktadır. Alan otörleri açıkça konuya yönelik klinisyen ile yargısız ve tarafsız iletişimin sürdürülmesi ve bireysel denemelerin profesyonellerce yönlendirilmesinin daha doğru olduğunu savunmaktadır.

Tüm bu gerçekler otizmle ilgilenen klinisyen, sağlık ve eğitim destekçilerine önemli bir sorumluluk yüklemektedir. Bu sorumluluklar arasında tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına yönelik doğru, tarafsız ve faydalı bilgiyi aramak ve ailelerle paylaşmaya hazırlıklı olmak, belirli tedavilerin kanıt düzeylerini değerlendirmek, olası zararlı etkileri/riskleri belirlemek/öngörebilmek, ailelere çeşitli tedavi seçenekleri ve

safsata bilgiler ve tanıtımlar hakkında bilgi sağlamak, aileleri araştırmaları nasıl değerlendirecekleri konusunda eğitmek (ör. plasebo etkisi, metodolojik olarak bir çalışmayı neyin zayıf veya güçlü kıldığına işaret ederek), bu yöntemlerin doğrudan göz ardı edilmesinden ve savunmadan kaçınılması, seçilen uygulamalara verilen yanıtın ve güvenliğinin izlenmesine yardımcı olunması (bilmedikleri konuda aileyi yalnız bırakmamak), aileyi savunmacı veya suçlayıcı bir tavır içerisine girmeden aktif ve yargısız olarak dinleme yer almaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi-Engelli Çocuklar Komitesi, klinisyenlerin hastalarıyla ve aileleriyle tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının kullanımını tartışması için yararlı kılavuzlar ortaya koymuştur ve klinisyenler kadar aileler de bunlardan faydalanabilmektedir. Bununla birlikte psikoeğitim aşamasında faydalanılabilecek kaynak önerileri aşağıda sıralanmıştır:

- (a) *National Institute of Health (NIH) National Center for Complementary and Alternative Medicine* (<http://nccam.nih.gov/>)
- (b) *Autism Speaks* (<http://www.autismspeaks.org/>)
- (c) *Autism Science Foundation* (<http://www.autismsciencefoundation.org/>)
- (d) *Interactive Autism Network (IAN)* (<http://www.IANresearch.org/>)
- (e) *Research Autism* (<http://www.researchautism.net/pages/welcome/home.ikml>)

Popüleritesine rağmen, literatür incelendiğinde birçok tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamasının bazı alt gruplardan kısmen olumlu sonuçlar bildirilse de otizm tedavisinde güvenliği ve

etkinliğine dair kanıtlar yetersizdir. Bununla birlikte, bazı uygulamaların etkililiğine yönelik araştırmalardaki metodolojik kalite farklılıkları bulgulara önemli heterojenliğe neden olmakta ve kanıt düzeylerine yönelik henüz çokça yol alınması gerekmektedir. Bu zamana dek, çoğunlukla etiyojolojiye yönelik teorilerden sonra, ilişkili mekanizmalarla etkinliği açıklanmaya çalışan çok sayıda yöntem savunulmuş olsa da, ebeveyn yönelimleri, klinisyen önerileri ve araştırma odakları bakımından en popüler olan uygulamalar incelendiğinde şu sonuca ulaşılmaktadır: OSB tedavisinde metil-B12, oksitosin, ginkgo biloba, sekretin, hiperbarik oksijen tedavisi ve şelasyon uygulaması gibi yaygın tercih edilen birçok tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının etkisiz olduğu, hatta bazı durumlarda zararının faydasından üstte olduğu bildirilmektedir (Davis et al., 2013; Goldfarb et al., 2016; Hasanzadeh et al., 2012; James et al., 2015; Podgórska-Bednarz & Perenc, 2021; Rossignol & Frye, 2012; Sakulchit, Ladish, & Goldman, 2017; Sampanthavivat et al., 2012; Williams et al., 2012; C. J. Yatawara, S. L. Einfeld, I. B. Hickie, T. A. Davenport, & A. J. Guastella, 2016). Bununla birlikte, biyolojik olmayan uygulamalar ise geleneksel tedavilere tamamlayıcı uygulamalar olarak daha önerilebilir bulunmakta, ekonomik açıdan ve sağaltım açısından kar-zarar hesabı yapılarak önerilmektedir. Ancak, bu kapsamda önerilen birçok uygulamanın da standardizasyonu ve denetimi konusunda, yaygınlaştıkça farklı problemler olarak karşımıza gelebilecek olan tarafları vurgulanmaktadır. Mevcut çalışmalarda ve pratik uygulamalarda olumlu etkilerine ve güvenilir olduğuna yönelik yeterli kanıt düzeyine sahip az sayıda yöntem olduğu görülmüştür

ve tamamlayıcı ve alterantif tıp uygulaması kapsamında rutin şekilde önerilebilmesi için ileri çalışma gereksinimi söz konusudur.

Ebeveynlerce yaygın olarak tercih edildiği veya önerildiği bildirilen, otizm tedavisinde etkin olmadığı kanıtlanmış ve yetersiz kanıt düzeyine sahip uygulamalar ve olumsuz etkileri ve kanıt yetersizliğine rağmen farklı coğrafyalarda popüler olan ancak kesinlikle önerilmemesi gereken nadir uygulamalar Tablo 2 ve 3’de özetlenmiştir.

Tablo 2. OSB’de etkinliği olmadığı kanıtlanmış tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları ¹⁸

-Berard İşitsel Entegrasyon Eğitimi
-Hızlandırılmış İletişim
-Glutensiz/Kazeisiz Diyet
-Hiperbarik Oksijen Tedavisi
-Sekretin

Tablo 3. OSB’de kanıt düzeyi yetersiz olan tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları ¹⁹

-Allithiamine -Antibiyotik ve antifungaller -Atkins diyeti -Betaine -Bethanechol -Beyazlatıcı (Bleach therapy) -Bolles Duyusal Öğrenme Yöntemi -Kalsiyum -Kolostrum -Kraniosakral Terapi -Siproheptadin -Sistin -Günlük Yaşam Terapisi -Süt ürünlerinden arındırılmış diyet -Derin basınç terapisi -Kök hücre tedavisi	-Doman-Delacato Ebeveynliği -‘Fast For Word’ -Feingold diyeti -Flexyx Nöropati Sistemi -Nazik/hassas öğretim -Büyük Adımlar -Glutasyon -Hanan Modeli -Homeopati uygulamaları -Entegre hareket terapisi -İnteraktif metronom -İrlen metodu/lensleri -Ketojenik diyet -L-Glutamin -Lindamood-bell öğrenme süreçleri -Marihuanna -Lupron terapisi	-Miller metodu -Dans/hareket terapisi -Nöral terapi -Nikotin bandı uygulaması -Osteopatik manipülasyon -Dua etme -İlahiler (Psalms) -Prizma gözlükleri -Probiyotikler & sindirim enzimleri -Çiğ deve sütü -Azalmış L-glutasyon -Ritmik eğlence -Rolfing yapısal entegrasyon -SCERT modeli -Selenyum -Duyu Bütünleme Terapisi -Nörofeedback	-Özel karbonhidrat diyeti -Spiritüel uygulamalar -Sporanox -St. John’s Wort (kantaron) -Transfer faktör immünoterapisi -Ürekin -Vagal sinir uyarısı -Görme terapisi -Vitamin A -Vitamin E (alpha-tocopherol) -Vivitrol -Watsu -Ağırlıklı battaniye/yelek -Mayasız diyet -Çinko -Dimetilglisin -Suramin (anti-malarial)
---	--	--	--

¹⁸ Medline/PsychINFO derlemeleri ve Interactive Autism Network (IAN) ‘Otizmli çocuklarda tercih edilen tedavilere yönelik çevrimiçi ebeveyn anketi araştırması’ http://www.iancommunity.org/cs/ian_research_questions/treatment_list.

¹⁹ Medline/PsychINFO derlemeleri ve Interactive Autism Network (IAN) ‘Otizmli çocuklarda tercih edilen tedavilere yönelik çevrimiçi ebeveyn anketi araştırması’ http://www.iancommunity.org/cs/ian_research_questions/treatment_list.

Kaynakça

Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., . . . Atwood, S. (2011). Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC pediatrics*, 11, 1-30.

Adams, J. B., Baral, M., Geis, E., Mitchell, J., Ingram, J., Hensley, A., . . . Rubin, R. A. (2009a). Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: Part A-Medical results. *BMC Clinical Pharmacology*, 9(16). doi:10.1186/1472-6904-9-16

Adams, J. B., Baral, M., Geis, E., Mitchell, J., Ingram, J., Hensley, A., . . . Rubin, R. A. (2009b). Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: part B – behavioral results. *BMC Clin Pharmacol*, 9(17).

Adams, J. B., & Holloway, C. (2004). Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 10(6), 1033-1039.

Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology*, 11(1), 1-13.

Akins, R. S., Krakowiak, P., Angkustsiri, K., Hertz-Picciotto, I., & Hansen, R. L. (2014). Utilization patterns of conventional and complementary/alternative treatments in children with autism spectrum disorders and developmental disabilities in a

population-based study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 35(1), 1-10.

Al-Ayadhi, L. Y., & Elamin, N. E. (2013). Camel milk as a potential therapy as an antioxidant in autism spectrum disorder (ASD). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

Al-Ayadhi, L. Y., Halepoto, D. M., Al-Dress, A. M., Mitwali, Y., & Zainah, R. (2015). Behavioral benefits of camel milk in subjects with autism spectrum disorder. *J Coll Physicians Surg Pak*, 25(11), 819-823.

Amminger, G. P., Berger, G. E., Schäfer, M. R., Klier, C., Friedrich, M. H., & Feucht, M. (2007). Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A Double-blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biological Psychiatry*, 61(4), 551-553. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.007>

Andreas, A. M., Djuwita, R., Helda, H., Sekartini, R., Suradijono, S. H. R., Wiguna, T., . . . Kristianto, J. (2021). Massage Therapy Can Prevent the Risk of Autism Spectrum Disorders in Children Aged 18-36 Months. *Health Notions*, 5(11), 380-385.

Ann Abraham, D., Narasimhan, U., Christy, S., & Muhasaparur Ganesan, R. (2020). Effect of l-Carnosine as adjunctive therapy in the management of children with autism spectrum disorder: a randomized controlled study. *Amino Acids*, 52(11), 1521-1528. doi:10.1007/s00726-020-02909-1

Azzam, H. M., Sayyah, H., Youssef, S., Lotfy, H., Abdelhamid, I. A., Abd Elhamed, H. A., & Maher, S. (2015). Autism

and vitamin D: An intervention study. *Middle East Current Psychiatry*, 22(1), 9-14.

Barrios-Fernández, S., Gozalo, M., Díaz-González, B., & García-Gómez, A. (2020). A Complementary Sensory Tool for Children with Autism Spectrum Disorders. *Children*, 7(11), 244. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2227-9067/7/11/244>

Barton, E. E., Reichow, B., Schnitz, A., Smith, I. C., & Sherlock, D. (2015). A systematic review of sensory-based treatments for children with disabilities. *Research in developmental disabilities*, 37, 64-80.

Bashir, S., & Al-Ayadhi, L. Y. (2014). Effect of camel milk on thymus and activation-regulated chemokine in autistic children: double-blind study. *Pediatric research*, 75(4), 559-563.

Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S. A., Engel-Yeger, B., & Gal, E. (2009). A Meta-Analysis of Sensory Modulation Symptoms in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(1), 1-11. doi:10.1007/s10803-008-0593-3

Bent, S., Bertoglio, K., Ashwood, P., Bostrom, A., & Hendren, R. L. (2011). A Pilot Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(5), 545-554. doi:10.1007/s10803-010-1078-8

Bent, S., Hendren, R. L., Zandi, T., Law, K., Choi, J.-E., Widjaja, F., . . . Law, P. (2014). Internet-Based, Randomized, Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Hyperactivity in

Autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(6), 658-666.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.01.018>

Bertoglio, K., Jill James, S., Deprey, L., Brule, N., & Hendren, R. L. (2010). Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(5), 555-560.

Biçer, İ., & Balçık, P. Y. (2019). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp: Türkiye ve Seçilen Ülkelerin İncelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(1), 245-257.

Bilgic, A., Cöngöloğlu, A., Hergüner, S., Türkoğlu, S., Bahali, K., Gürkan, K., . . . Türkbay, T. (2013). Use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorders: a multicenter study. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 50(3), 237.

Black, L. I., Clarke, T. C., Barnes, P. M., Stussman, B. J., & Nahin, R. L. (2015). Use of complementary health approaches among children aged 4-17 years in the United States: National Health Interview Survey, 2007-2012. *Natl Health Stat Report*(78), 1-19.

Bodison, S. C., & Parham, L. D. (2017). Specific Sensory Techniques and Sensory Environmental Modifications for Children and Youth With Sensory Integration Difficulties: A Systematic Review. *The American Journal of Occupational Therapy*, 72(1), 7201190040p7201190041-7201190040p7201190011.
doi:10.5014/ajot.2018.029413

Bolman, W. M., & Richmond, J. A. (1999). A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial of low dose dimethylglycine in patients with autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 191-194.

Brown, M. J., Willis, T., Omalu, B., & Leiker, R. (2006). Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium: 2003-2005. *Pediatrics*, 118(2), e534-e536.

Buescher, A. V. S., Cidav, Z., Knapp, M., & Mandell, D. S. (2014). Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatrics*, 168(8), 721-728. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.210

Case-Smith, J., Weaver, L. L., & Fristad, M. A. (2015). A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. *Autism*, 19(2), 133-148. doi:10.1177/1362361313517762

CDC. (2007). Centers for Disease Control and Prevention: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, DC: 2002)*, 56(1), 1-11.

Chen, S.-C., Yu, J., Yuen, S. C.-S., Lam, J. C.-S., Suen, L. K.-P., & Yeung, W.-F. (2021). Massage therapy in infants and children under 5 years of age: protocol for an overview of systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 127. doi:10.1186/s13643-021-01681-x

Chez, M. G., Buchanan, C. P., Aimonovitch, M. C., Becker, M., Schaefer, K., Black, C., & Komen, J. (2002). Double-Blind, Placebo-Controlled Study of L-Carnosine Supplementation in Children With Autistic Spectrum Disorders. *Journal of Child Neurology*, 17(11), 833-837. doi:10.1177/08830738020170111501

Christon, L. M., Mackintosh, V. H., & Myers, B. J. (2010). Use of complementary and alternative medicine (CAM) treatments by parents of children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(2), 249-259. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.09.013>

Cortesi, F., Giannotti, F., Sebastiani, T., Panunzi, S., & Valente, D. (2012). Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Sleep Research*, 21(6), 700-709. doi:10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x

Czelej, M., Gładysz, K., Szydłowska, J., Żuchnik, O., Król, O., Kwiatkowski, P., . . . Szydłowski, M. (2023). Hippotherapy as an accompaniment to therapy in children with autism. *Journal of Education, Health and Sport*, 13(1), 263-269.

Çakmak, S., & Nural, N. (2017). Kronik hastalıklarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics*, 3(2), 57-64.

Çarman, K. B., Gürlevik, S. L., Kaplan, E., Dinleyici, M., Yazar, C., & Arslantaş, D. (2018). The evaluation of use of complementary and alternative medicine practices in the treatment

of children with chronic neurological disease. *Haydarpasa Numune Medical Journal*, 58(3), 117-121.

D'Alò, G. L., De Crescenzo, F., Amato, L., Cruciani, F., Davoli, M., Fulceri, F., . . . on behalf of the, I. g. w. g. (2020). Acceptability, equity, and feasibility of using antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 20(1), 561. doi:10.1186/s12888-020-02956-8

Dadds, M. R., MacDonald, E., Cauchi, A., Williams, K., Levy, F., & Brennan, J. (2014). Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44, 521-531.

Danfors, T., von Knorring, A.-L., Hartvig, P., Langstrom, B., Moulder, R., Stromberg, B., . . . Eeg-Olofsson, O. (2005). Tetrahydrobiopterin in the Treatment of Children With Autistic Disorder: A Double-blind Placebo-Controlled Crossover Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(5), 485-489. doi:10.1097/01.jcp.0000177667.35016.e9

Davis, T. N., O'Reilly, M., Kang, S., Lang, R., Rispoli, M., Sigafoos, J., . . . Mulloy, A. (2013). Chelation treatment for autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(1), 49-55. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.06.005>

DeBoth, K. K., & Reynolds, S. (2017). A systematic review of sensory-based autism subtypes. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 36, 44-56. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2017.01.005>

DeFilippis, M. (2018). The Use of Complementary Alternative Medicine in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Psychopharmacol Bull*, 48(1), 40-63.

DelGiudice-Asch, G., Simon, L., Schmeidler, J., Cunningham-Rundles, C., & Hollander, E. (1999). Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(2), 157-160.

Dolske, M. C., Spollen, J., McKay, S., Lancashire, E., & Tolbert, L. (1993). A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 17(5), 765-774.

Domellöf, E., Hedlund, L., & Ödman, P. (2014). Health-related quality of life of children and adolescents with functional disabilities in a northern Swedish county. *Quality of Life Research*, 23(6), 1877-1882. doi:10.1007/s11136-013-0613-4

EFCAM. (2021). European Federation for Complementary and Alternative Medicine (EFCAM) CAM Definition Retrieved 05.12.2023, from European Federation for Complementary and Alternative Medicine (EFCAM)

Elder, J. H., Shankar, M., Shuster, J., Theriaque, D., Burns, S., & Sherrill, L. (2006). The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 413-420.

Evangelidou, A., Vlachonikolis, I., Mihailidou, H., Spilioti, M., Skarpalezou, A., Makaronas, N., . . . Helidonis, E. (2003).

Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *Journal of Child Neurology*, 18(2), 113-118.

Feng, J., Shan, L., Du, L., Wang, B., Li, H., Wang, W., . . . Jia, F. (2017). Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutritional Neuroscience*, 20(5), 284-290. doi:10.1080/1028415X.2015.1123847

Frye, R., DeLatorre, R., Taylor, H., Slattery, J., Melnyk, S., Chowdhury, N., & James, S. (2013). Metabolic effects of sapropterin treatment in autism spectrum disorder: a preliminary study. *Translational psychiatry*, 3(3), e237-e237.

Frye, R., Slattery, J., Delhey, L., Furgerson, B., Strickland, T., Tippet, M., . . . Melnyk, S. (2018). Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 247-256.

Frye, R. E., Melnyk, S., Fuchs, G., Reid, T., Jernigan, S., Pavliv, O., . . . James, S. J. (2013). Effectiveness of methylcobalamin and folinic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. *Autism research and treatment*, 2013.

Garstang, J., & Wallis, M. (2006). Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child: Care, Health and Development*, 32(5), 585-589. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00616.x>

Ghanizadeh, A., & Moghimi-Sarani, E. (2013). A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry*, 13(1), 196. doi:10.1186/1471-244X-13-196

Goel, R., Hong, J. S., Findling, R. L., & Ji, N. Y. (2018). An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *International Review of Psychiatry*, 30(1), 78-95. doi:10.1080/09540261.2018.1458706

Goldfarb, C., Genore, L., Hunt, C., Flanagan, J., Handley-Derry, M., Jethwa, A., . . . Anagnostou, E. (2016). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of children and youth with Autism Spectrum Disorders: An evidence-based systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 29-30, 1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.05.004>

Granpeesheh, D., Tarbox, J., Dixon, D. R., Wilke, A. E., Allen, M. S., & Bradstreet, J. J. (2010). Randomized trial of hyperbaric oxygen therapy for children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(2), 268-275.

Green, V. A., Pituch, K. A., Itchon, J., Choi, A., O'Reilly, M., & Sigafos, J. (2006). Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Research in developmental disabilities*, 27(1), 70-84.

Guastella, A. J., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Alvares, G. A., Tonge, B. J., Hickie, I. B., . . . Einfeld, S. L. (2015). The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(4), 444-452.

Gupta, S. (1996). Brief Report: Dysregulated Immune System in Children with Autism: Beneficial Effects of Intravenous Immune Globulin on Autistic Characteristics. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26(4), 439-452.

Hardan, A. Y., Fung, L. K., Libove, R. A., Obukhanych, T. V., Nair, S., Herzenberg, L. A., . . . Tirouvanziam, R. (2012). A Randomized Controlled Pilot Trial of Oral N-Acetylcysteine in Children with Autism. *Biological Psychiatry*, 71(11), 956-961. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.014>

Hasanzadeh, E., Mohammadi, M.-R., Ghanizadeh, A., Rezazadeh, S.-A., Tabrizi, M., Rezaei, F., & Akhondzadeh, S. (2012). A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Ginkgo biloba Added to Risperidone in Patients with Autistic Disorders. *Child Psychiatry & Human Development*, 43(5), 674-682. doi:10.1007/s10578-012-0292-3

Hendren, R. L., James, S. J., Widjaja, F., Lawton, B., Rosenblatt, A., & Bent, S. (2016). Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(9), 774-783.

Hock, R., Kinsman, A., & Ortaglia, A. (2015). Examining treatment adherence among parents of children with autism spectrum disorder. *Disability and Health Journal*, 8(3), 407-413. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2014.10.005>

Holland, C. M., Blanche, E. I., & Thompson, B. L. (2020). Quantifying Therapists' Activities during Sensory Integration Treatment for Young Children with Autism. *Physical &*

Occupational Therapy In Pediatrics, 41(3), 284-299.
doi:10.1080/01942638.2020.1847235

Höfer, J., Hoffmann, F., & Bachmann, C. (2017). Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism*, 21(4), 387-402. doi:10.1177/1362361316646559

Höfer, J., Hoffmann, F., Kamp-Becker, I., Küpper, C., Poustka, L., Roepke, S., . . . Bachmann, C. J. (2019). Complementary and alternative medicine use in adults with autism spectrum disorder in Germany: results from a multi-center survey. *BMC Psychiatry*, 19(1), 53. doi:10.1186/s12888-019-2043-5

<https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-21264/uygulama-merkezleri.html>. Retrieved from <https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-21264/uygulama-merkezleri.html>

Huffman, L. C., Sutcliffe, T. L., Tanner, I. S. D., & Feldman, H. M. (2011). Management of Symptoms in Children With Autism Spectrum Disorders: A Comprehensive Review of Pharmacologic and Complementary-Alternative Medicine Treatments. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 32(1), 56-68. doi:10.1097/DBP.0b013e3182040acf

Hyman, S. L., Stewart, P. A., Foley, J., Cain, U., Peck, R., Morris, D. D., . . . Smith, T. (2016). The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46, 205-220.

Ismael, N., Lawson, L. M., & Hartwell, J. (2018). Relationship Between Sensory Processing and Participation in Daily Occupations for Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Studies That Used Dunn's Sensory Processing Framework. *The American Journal of Occupational Therapy*, 72(3), 7203205030p7203205031-7203205030p7203205039. doi:10.5014/ajot.2018.024075

James, S., Stevenson, S. W., Silove, N., & Williams, K. (2015). Chelation for autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5). doi:10.1002/14651858.CD010766.pub2

Johnson, C. R., Handen, B. L., Zimmer, M., Sacco, K., & Turner, K. (2011). Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 23, 213-225.

Kałużna-Czaplińska, J., & Błaszczyk, S. (2012). The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*, 28(2), 124-126.

Kern, J. K., Miller, V. S., Cauller, L., Kendall, R., Mehta, J., & Dodd, M. (2001). Effectiveness of N, N-dimethylglycine in autism and pervasive developmental disorder. *Journal of Child Neurology*, 16(3), 169-173.

Knivsberg, A., Reichelt, K., Høien, T., & Nødland, M. (2002). A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional Neuroscience*, 5(4), 251-261.

Konuk Sener, D., & Karaca, A. (2020). Use of complementary and alternative medicine treatments by mothers of children with developmental disabilities: a cross sectional study. *Nursing & Health Sciences*, 22(2), 328-338.

Kütük, M. Ö., Tufan, A. E., Kılıçaslan, F., Güler, G., Çelik, F., Altıntaş, E., . . . Mutluer, T. (2021). High depression symptoms and burnout levels among parents of children with autism spectrum disorders: A multi-center, cross-sectional, case-control study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-14.

Lee, B., Lee, J., Cheon, J.-H., Sung, H.-K., Cho, S.-H., & Chang, G. T. (2018). The Efficacy and Safety of Acupuncture for the Treatment of Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1057539. doi:10.1155/2018/1057539

Lee, M. S., Kim, J.-I., & Ernst, E. (2010). Massage therapy for children with autism spectrum disorders: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(3), 11297.

Lee, T.-M., Lee, K.-M., Lee, C.-Y., Lee, H.-C., Tam, K.-W., & Loh, E.-W. (2021). Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 55(2), 196-206. doi:10.1177/0004867420952540

Levy, S., Souders, M., Wray, J., Jawad, A., Gallagher, P., Coplan, J., . . . Mulberg, A. (2003). Children with autistic spectrum disorders. I: comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Archives of disease in childhood*, 88(8), 731-736.

Levy, S. E., & Hyman, S. L. (2015). Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 24(1), 117-143.

Lindly, O., Thorburn, S., Heisler, K., Reyes, N., & Zuckerman, K. (2017). Parent disclosure of complementary health approaches used for children with autism spectrum disorder: Barriers and facilitators. *Complementary Therapies in Medicine*, 35, 47-52. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.09.003>

Liu, C., Li, T., Wang, Z., Zhou, R., & Zhuang, L. (2019). Scalp acupuncture treatment for children's autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(13), e14880. doi:10.1097/md.00000000000014880

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., . . . Hudson, A. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries*, 70(11), 1.

Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., . . . Shaw, K. A. (2023). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*, 72(2), 1-14. doi:10.15585/mmwr.ss7202a1

Malow, B., Adkins, K. W., McGrew, S. G., Wang, L., Goldman, S. E., Fawkes, D., & Burnette, C. (2012). Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose,

tolerability, and outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 1729-1737.

Mankad, D., Dupuis, A., Smile, S., Roberts, W., Brian, J., Lui, T., . . . Anagnostou, E. (2015). A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular Autism*, 6(1), 18. doi:10.1186/s13229-015-0010-7

Maresca, G., Portaro, S., Naro, A., Crisafulli, R., Raffa, A., Scarcella, I., . . . Calabrò, R. S. (2022). Hippotherapy in neurodevelopmental disorders: a narrative review focusing on cognitive and behavioral outcomes. *Applied Neuropsychology: Child*, 11(3), 553-560. doi:10.1080/21622965.2020.1852084

Mayer-Benarous, H., Benarous, X., Vonthron, F., & Cohen, D. (2021). Music Therapy for Children With Autistic Spectrum Disorder and/or Other Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12. doi:10.3389/fpsy.2021.643234

Munasinghe, S. A., Oliff, C., Finn, J., & Wray, J. A. (2010). Digestive enzyme supplementation for autism spectrum disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 1131-1138.

Murza, K. A., Pavelko, S. L., Malani, M. D., & Nye, C. (2010). Vitamin B 6-magnesium treatment for autism: the current status of the research. *Magnesium research*, 23(2), 115-117.

Myers, S. M., Johnson, C. P., & Disabilities, t. C. o. C. W. (2007). Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1162-1182. doi:10.1542/peds.2007-2362

NCCAM. (2011). "What is Complementary and Alternative Medicine?" Retrieved from <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/>.

NCCIH. (2021). National Centre for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Complementary, alternative, or integrative health: What's in a name. Retrieved 05.12.2023

Nikoo, M., Radnia, H., Farokhnia, M., Mohammadi, M.-R., & Akhondzadeh, S. (2015). N-Acetylcysteine as an Adjunctive Therapy to Risperidone for Treatment of Irritability in Autism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Clinical Neuropharmacology*, 38(1), 11-17. doi:10.1097/wnf.0000000000000063

Nye, C., & Brice, A. (2005). Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).

Ooi, Y., Weng, S., Jang, L., Low, L., Seah, J., Teo, S., . . . Fung, D. (2015). Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. *European journal of clinical nutrition*, 69(8), 969-971.

Operto, F. F., Martino, F., Rinaldi, A., Cerracchio, A., Salvati, G., Orza, M., . . . Coppola, G. (2017). Long-term outcome of autistic spectrum disorder: a retrospective case study in a southern

italian region. *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1), 83.
doi:10.1186/s13052-017-0399-z

Parracho, H. M., Gibson, G. R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., & McCartney, A. L. (2010). A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 5(2), 69.

Pastor-Cerezuela, G., Fernández-Andrés, M.-I., Sanz-Cervera, P., & Marín-Suelves, D. (2020). The impact of sensory processing on executive and cognitive functions in children with autism spectrum disorder in the school context. *Research in developmental disabilities*, 96, 103540.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.103540>

Perrin, J. M., Coury, D. L., Hyman, S. L., Cole, L., Reynolds, A. M., & Clemons, T. (2012). Complementary and Alternative Medicine Use in a Large Pediatric Autism Sample. *Pediatrics*, 130(Supplement_2), S77-S82. doi:10.1542/peds.2012-0900E

Pierce, L. R., & Jain, N. (2003). Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion medicine reviews*, 17(4), 241-251.

Plioplys, A. V. (1998). Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *Journal of Child Neurology*, 13(2), 79-82.

Podgórska-Bednarz, J., & Perenc, L. (2021). Hyperbaric Oxygen Therapy for Children and Youth with Autism Spectrum

Disorder: A Review. *Brain Sciences*, 11(7), 916. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/7/916>

Pusponegoro, H. D., Ismael, S., Firmansyah, A., Sastroasmoro, S., & Vandenplas, Y. (2015). Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatrica*, 104(11), e500-e505.

Randell, E., Wright, M., Milosevic, S., Gillespie, D., Brookes-Howell, L., Busse-Morris, M., . . . Mills, L. (2022). Sensory integration therapy for children with autism and sensory processing difficulties: the SenITA RCT. *Health Technology Assessment*, 26(29).

Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2012). A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Molecular Psychiatry*, 17(4), 389-401.

Rossignol, D. A., Rossignol, L. W., Smith, S., Schneider, C., Logerquist, S., Usman, A., . . . Grushkin, B. (2009). Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC pediatrics*, 9, 1-15.

Ruan, H., Eungpinichpong, W., Wu, H., Shen, M., & Zhang, A. (2022). Medicine Insufficient Evidence for the Efficacy of Massage as Intervention for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 5328320. doi:10.1155/2022/5328320

Rubenstein, J., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2(5), 255-267.

Saad, K., Abdel-Rahman, A. A., Elserogy, Y. M., Al-Atram, A. A., Cannell, J. J., Bjørklund, G., . . . Abd El-Aziz, N. H. (2016). Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional Neuroscience*, 19(8), 346-351.

Saad, K., Eltayeb, A. A., Mohamad, I. L., Al-Atram, A. A., Elserogy, Y., Bjørklund, G., . . . Nicholson, B. (2015). A randomized, placebo-controlled trial of digestive enzymes in children with autism spectrum disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13(2), 188.

Sakulchit, T., Ladish, C., & Goldman, R. D. (2017). Hyperbaric oxygen therapy for children with autism spectrum disorder. *Canadian Family Physician*, 63(6), 446-448. Retrieved from <https://www.cfp.ca/content/cfp/63/6/446.full.pdf>

Sampanthavivat, M., Singkhwa, W., Chaiyakul, T., Karoonyawanich, S., & Ajpru, H. (2012). Hyperbaric oxygen in the treatment of childhood autism: a randomised controlled trial. *Diving Hyperb Med*, 42(3), 128-133.

Schaaf, R. C., Mailloux, Z., Ridgway, E., Berruti, A. S., Dumont, R. L., Jones, E. A., . . . Molholm, S. (2023). Sensory Phenotypes in Autism: Making a Case for the Inclusion of Sensory Integration Functions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53(12), 4759-4771. doi:10.1007/s10803-022-05763-0

Schoen, S. A., Lane, S. J., Mailloux, Z., May-Benson, T., Parham, L. D., Smith Roley, S., & Schaaf, R. C. (2019). A systematic review of ayres sensory integration intervention for children with autism. *Autism Research*, 12(1), 6-19. doi:<https://doi.org/10.1002/aur.2046>

Shepherd, D., Csako, R., Landon, J., Goedeke, S., & Ty, K. (2018). Documenting and Understanding Parent's Intervention Choices for Their Child with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(4), 988-1001. doi:10.1007/s10803-017-3395-7

Smith, C. A., Parton, C., King, M., & Gallego, G. (2020). Parents' experiences of information-seeking and decision-making regarding complementary medicine for children with autism spectrum disorder: a qualitative study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 4. doi:10.1186/s12906-019-2805-0

Spilioti, M., Evangeliou, A. E., Tramma, D., Theodoridou, Z., Metaxas, S., Michailidi, E., . . . Asprangathou, D. (2013). Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Frontiers in human neuroscience*, 7, 858.

Stewart, P. A., Hyman, S. L., Schmidt, B. L., Macklin, E. A., Reynolds, A., Johnson, C. R., . . . Manning-Courtney, P. (2015). Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: common, insufficient, and excessive. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1237-1248.

Sun, C., Zou, M., Zhao, D., Xia, W., & Wu, L. (2016). Efficacy of folic acid supplementation in autistic children

participating in structured teaching: an open-label trial. *Nutrients*, 8(6), 337.

Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & behavior*, 138, 179-187.

Trzmiel, T., Purandare, B., Michalak, M., Zasadzka, E., & Pawlaczyk, M. (2019). Equine assisted activities and therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic review and a meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 42, 104-113.

Wang, L., Peng, J.-L., Qiao, F.-Q., Cheng, W.-M., Lin, G.-W., Zhang, Y., . . . Wang, P. (2021). Clinical Randomized Controlled Study of Acupuncture Treatment on Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 5549849. doi:10.1155/2021/5549849

Wasdell, M. B., Jan, J. E., Bomben, M. M., Freeman, R. D., Rietveld, W. J., Tai, J., . . . Weiss, M. D. (2008). A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *Journal of pineal research*, 44(1), 57-64.

Weitlauf, A. S., Sathe, N., McPheeters, M. L., & Warren, Z. E. (2017). Interventions targeting sensory challenges in autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics*, 139(6).

Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A.-M., Reichelt, K. L., Parlar, S., Jacobsen, J., . . . Shattock, P. (2010). The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten-and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience*, 13(2), 87-100.

WHO. (2021). World Health Organization Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? . Retrieved from

Williams, K., Wray, J. A., & Wheeler, D. M. (2012). Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4). doi:10.1002/14651858.CD003495.pub3

Wink, L. K., Adams, R., Wang, Z., Klaunig, J. E., Plawecki, M. H., Posey, D. J., . . . Erickson, C. A. (2016). A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 7(1), 26. doi:10.1186/s13229-016-0088-6

Wirojatanan, J., Jacquemont, S., Diaz, R., Bacalman, S., Anders, T. F., Hagerman, R. J., & Goodlin-Jones, B. L. (2009). The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(2), 145-150.

Wong, V. C., Chen, W.-X., & Liu, W.-L. (2010). Randomized controlled trial of electro-acupuncture for autism spectrum disorder. *Alternative Medicine Review*, 15(2), 136-146.

Wong, V. C.-N., & Sun, J.-G. (2010). Randomized controlled trial of acupuncture versus sham acupuncture in autism spectrum disorder. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(5), 545-553. doi:10.1089/acm.2007.0768

Wong, V. C. N. (2009). Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in Autism Spectrum Disorder (ASD): Comparison of Chinese and Western Culture (Part A). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(3), 454-463. doi:10.1007/s10803-008-0644-9

Wood, W. H., & Fields, B. E. (2021). Hippotherapy: a systematic mapping review of peer-reviewed research, 1980 to 2018. *Disability and Rehabilitation*, 43(10), 1463-1487. doi:10.1080/09638288.2019.1653997

Wright, B., Sims, D., Smart, S., Alwazeer, A., Alderson-Day, B., Allgar, V., . . . Miles, J. (2011). Melatonin Versus Placebo in Children with Autism Spectrum Conditions and Severe Sleep Problems Not Amenable to Behaviour Management Strategies: A Randomised Controlled Crossover Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(2), 175-184. doi:10.1007/s10803-010-1036-5

Yatawara, C., Einfeld, S., Hickie, I., Davenport, T., & Guastella, A. (2016). The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial. *Molecular Psychiatry*, 21(9), 1225-1231.

Yatawara, C. J., Einfeld, S. L., Hickie, I. B., Davenport, T. A., & Guastella, A. J. (2016). The effect of oxytocin nasal spray on

social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial. *Molecular Psychiatry*, 21(9), 1225-1231. doi:10.1038/mp.2015.162

Yau, C. H., Ip, C. L., & Chau, Y. Y. (2018). The therapeutic effect of scalp acupuncture on natal autism and regressive autism. *Chinese Medicine*, 13(1), 30. doi:10.1186/s13020-018-0189-6

Yurteri, N., & Akdemir, M. (2019). The effect of music therapy on autistic symptoms and quality of life in children with autism spectrum disorder/Otizm spektrum bozuklugu olan cocuklarda muzik terapisinin otizm belirtileri ve yasam kalitesine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20, 436+. Retrieved from <https://link.gale.com/apps/doc/A598928508/AONE?u=anon~bf362eee&sid=googleScholar&xid=44510ad9>

Zhang, Y., Zeng, J., Wu, D., Li, X., Chen, Y., Dai, S., . . . Lu, J. (2021). Effect and safety of acupuncture for autism spectrum disorders: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(11).

