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

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARIN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLMAYAN KARDEŞLERİNDE YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ERAY FADILOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019

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

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARIN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLMAYAN KARDEŞLERİNDE YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ERAY FADILOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. NEŞE PERDAHLI FİŞ

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Büyük bir özveri ile kıymetli mesleki deneyimlerini bizlerle paylaşan ve bilimsel bakış açısı ile bizlere yol gösteren Prof. Dr. Yankı Yazgan'a

Asistanlık sürecim boyunca özgün bakış açısıyla örnek aldığım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim Prof. Dr. Ayşe Arman'a

Uzmanlık eğitimimin başından beri klinik deneyimi ve bilgisiyle zor anlarımda yanımda olan, tez hazırlama süreci boyunca her zaman destek olan ve tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı hissettiğim Prof. Dr. Neşe Perdahlı Fiş'e

Akademik çalışmaları ve engin tecrübesiyle bizlere yol gösteren Prof. Dr. Osman Sabuncuoğlu'na

Çalışma hayatında çalışkanlığı ve titizliği ile bizlere yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi A.Tuğba Bahadır'a

Yardımseverliği ve içtenliği ile her daim yanımda olan, birlikte çalışma fırsatı yakaladığım için çok mutlu olduğum Doç. Dr. Ayşe Burcu Ayaz'a

Klinik bilgi ve deneyimlerini bizlerle her zaman paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Funda Gümüştaş'a, Uzm. Dr. Veysi Çeri'ye, Uzm. Dr. Tuğçe Poyraz Fındık'a ve Uzm. Dr. Hatice Ünver'e

Sadece asistanlık ve çalışma hayatımı değil kıymetli dostlukları ile her daim yanımda olan Esra Atasoy Subaşı'na, Ferda Volkan Gönüllü'ye, Can Beşer'e, Başak Usta Gündüz'e, Gözde Özden Bilim'e, Süha Can Gürsoy'a, Burcu Yıldırım Budak'a, Esra Bozdemir Üner'e, Günay Budagova'ya, Ali Safa Sayım'a, Ender Atabay'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma

Desteklerini her an hissettiren, her koşulda yanımda olan, emekleri ödenmez ve bugünümün mimarı olan kıymetli aileme,

İlk günden beri sevgisi ile hayatımı güzelleştiren ve anlam katan biricik eşim Kübra Fadıloğlu'na ve evimizin neşesi olan Reçel'e

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimle…

Dr. Eray FADILOĞLU

Nisan 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ **1**
İÇİNDEKİLER **2**
ÖZET **5**
ABSTRACT **7**
KISALTMALAR **9**
TABLO LİSTESİ **11**
ŞEKİL LİSTESİ **13**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **14**
1.1. Giriş 14
1.2. Temel Hipotezler ve Amaç 16
2.GENEL BİLGİLER **17**
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu 17
2.1.1. OSB ve klinik özellikleri 17
2.1.2. OSB epidemiyolojisi 19
2.1.3. OSB etiyolojisi ve risk faktörleri 20
2.2. Otizm Spektrum Bozukluğunun Davranışsal, Biyopsikososyal ve Kognitif Modelleri 27
2.2.1. Sosyal biliş yetersizlikleri kuramı 28
2.2.2. Yürütücü işlev bozuklukları 30
2.2.3. Zayıf merkezi bütünleştirme kuramı 33
2.3. Geniş Otizm Fenotipi ve Endofenotip Kavramı 37
2.3.1. Geniş otizm fenotipinin alanları 40
2.3.2. GOF Bilişsel işlevler 41
3. GEREÇ VE YÖNTEM **46**
3.1. Katılımcıların Seçilimi 46
3.1.1. Olgu grubunun seçimi 46
3.1.2. Kontrol grubunun seçimi 47
3.2 Yöntem 48
3.3 Değerlendirme Araçları 48
3.3.1. Sosyodemografik veri formu (Ek-4) 48

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (KD-SADS-PL) 49
3.3.3. Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu (BRIEF) 49
3.3.4. SNAP-IV Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi (Ek-6).....50
3.3.5. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC) (Ek-7).....51
3.3.6 Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R) 51
3.3.7. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi.....52
3.3.8. Stroop Renk ve Kelime Testi (SRKT).....52
3.3.9. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST).....53
3.3.10. İz Sürme Testi A,B (TMT-A,B).....55
3.3.11 California Sözel Öğrenme Testi-Çocuk Versiyonu (CVLT-C) 56
3.4 Verilerin Analizi 58
4.BULGULAR 59
4.1 Olgu Grubu, Kontrol Grubu ve Probandların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler 59
4.2 Olgu ve Kontrol Gruplarında Zeka Puanlarının Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması 68
4.3 Gruplar arası Ölçeklere Ait Tanımlamalar ve Karşılaştırmalar 68
4.3.1. Grupların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi (SNAP-IV) puanlarının değerlendirilmesi.....68
4.3.2. Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu 69
4.3.3. Otizm Davranış Kontrol Listesi.....71
4.4 Olgu ve Kontrol Gruplarında Nörobilişsel Test Puanları ve Karşılaştırılmaları72
4.4.1. Stroop Renk ve Kelime Testi 72
4.4.2. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi.....74
4.4.3. İz Sürme Testi A,B (TMT-A,B).....74
4.4.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi 75
4.4.5. California Sözel Öğrenme Testi-Çocuk Versiyonu.....76
4.5. Olgu Grubunda İlişkililik Durumunun Belirlenmesine Yönelik Korelasyon Analizleri 78
4.5.1. Olgu grubunda ABC ilişki kurma ve toplam puanı ile yürütücü işlevleri ölçen testler arasındaki Pearson testi korelasyonları 78

4.5.2. Olgu ve kontrol grubunda CVLT-C semantik kümelenme puanı ile hatırlama test puanları arasındaki korelasyonlar 78
4.5.3. Olgu grubunda SNAP-IV puanları ile yürütücü işlevleri ölçen testler arasındaki Spearman sıra farkı korelasyonları 79
4.5.3. Olgu grubunda BRIEF puanları ile yürütücü işlevleri ölçen testler arasındaki Spearman sıra farkı korelasyonları 80
4.6. Olgu Grubunda CVLT-C Skorlarının ABC Puanları Tarafından Yordanabilirliği 81
5. TARTIŞMA 83
6. SONUÇLAR 94
6.1.Sonuçlar ve Öneriler 94
6.2. Kısıtlılıklar 95
7. KAYNAKLAR 96
8. EKLER 115

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocukların Otizm Spektrum Bozukluğu Olmayan Kardeşlerinde Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) heterojen klinik belirtilere ve multifaktöriyel etiyolojiye sahip yaşam boyu süren karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur. Etiyopatogenezinde genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülen yüksek oranda kalıtsal bir bozukluktur. OSB'li bireylerin akrabalarında *geniş otizm fenotipi* (GOF) olarak adlandırılan genellikle daha hafif formda benzer otistik özelliklerin görüldüğü bir dizi davranışsal ve bilişsel özellik tanımlanmaktadır. Birinci derece akrabalarda bulunan otistik özelliklere ve altta yatan mekanizmalara dair kantitatif ölçümlerin yapıldığı araştırmamızda OSB'li bireylerin kardeşlerinde nörokognitif düzeyde otizm endofenotipi olabilecek hangi özelliklerin toplandığını belirlemeye yardımcı olması amacıyla belirli yürütücü işlev becerileri sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır.

Araştırmamızın örneklemini OSB tanısı ile takip edilen çocukların OSB tanısı olmayan 10-14 yaşları arasındaki kardeşlerinden oluşan "Olgu Gubu" (n=30) ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı çocuklardan oluşan "Kontrol Grubu" (n=30) oluşturmaktadır. Çalışmamıza katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri tarafımızca oluşturulan sosyodemografik veri formu ile genel psikiyatrik değerlendirmeleri ise Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (KD-SADS) ile değerlendirilmiştir. Katılımcılara zeka düzeyinin belirlenmesi için Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R) ve yürütücü işlevlerin performansa dayalı değerlendirmesi için Wisconsin Kart Sıralama Testi (WCST), İz Sürme Testi (TMT A-B), Kontrollü Kelime Akıcılık Testi (KKAT), Stroop Renk ve Kelime Testi ve California Sözel Öğrenme testi-Çocuk Versiyonu (CVLT-C) uygulanmıştır. Ayrıca tüm katılımcıların ebeveynlerine Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri

Ebeveyn Formu (BRIEF) ve SNAP-IV Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi verilmiştir. OSB tanılı çocukların semptom şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla da Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC) kullanılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 20 ile değerlendirilmiştir.

Olgu grubunun yaş ortalaması 11,74±1,47 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 11,76±1,28 yıldır. Her iki grupta da eşit sayıda erkek ve kız bulunmaktadır. Zeka düzeyleri benzerdir ve istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır. Gruplar arasında BRIEF ve SNAP-IV toplam puanları açısından farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Nörokognitif testlerde WCST ve KKAT puanlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). TMT A-B ve Stroop 1,2 ve 3 alt testleri süreleri olgu grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). CVLT-C'de olgu grubunun semantik kümeleme ve tanıma puanlarının daha düşük, perseveratif hata sayısının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda olgu grubunun bilişsel becerilerinin bazı alanlarda korunmuş olabileceğini ama bilişsel esneklik ve öğrenme gibi alanlarda zorlukları olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler muhtemelen GOF'un kavramsal alt yapısı ve kliniğinin anlaşılmasına katkıda bulunabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Geniş Otizm Fenotipi, yürütücü işlevler, öğrenme, çocuk, ergen

ABSTRACT

Evaluation of Executive Functions in Unaffected Siblings of Children with Autism Spectrum Disorder

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with heterogenic clinical symptoms and multifactorial etiology. Genetic factors affect the etiopathogenesis of this highly inherited disorder. A number of behavioral and cognitive characteristics with similar autistic features in a milder form, which is referred to as *Broad Autism Phenotype* (BAP), have been defined in relatives of individuals with ASD. In our study in which quantitative measurements of autistic features and underlying mechanisms in first-degree relatives were made, specific executive function skills were compared with healthy controls in order to help to identify which potential endophenotypes for autism at the neurocognitive level were aggregated in the siblings of individuals with ASD.

The sample of this research was composed of a “case group” (n=30) consisting of 10-14 year-old unaffected siblings of children with ASD and a “control group” (n=30) consisting of age and gender matched healthy children. The sociodemographic characteristics of the participants were evaluated by the sociodemographic data form which was developed by the researchers and Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (KD-SADS) was used for general psychiatric assessment. Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) was performed for intelligence estimation and Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Trail Making Test (TMT A-B), Verbal Fluency Test, Stroop Colour and Letter Test and California Verbal Learning Test-Child Version (CVLT-C) were applied for evaluation of performance based executive functions. Moreover, Behavioral Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) form and The Swanson, Nolan, and Pelham Rating Scale (SNAP-IV) were given to parents of the participants. Autism Behavioral Checklist (ABC) was used to assess the symptom severity of children with ASD.

The mean age of the case group and the control group were 11,74±1,47 and 11,76±1,28, respectively. There were equal numbers of boys and girls in both groups. The intelligence levels were similar and there was no statistically significance. There was not any difference in BRIEF and SNAP-IV scores between the groups ($p>0,05$). Regarding neurocognitive tests, WCST and Verbal Fluency Test scores were not significantly different ($p>0,05$). Duration scores of TMT A-B and Stroop Test 1, 2, 3 subtests were longer in the case group ($p<0,05$). In CVLT-C, the case group had lower scores in semantic clustering and recognition, higher scores in perseverative errors ($p<0,05$).

Our study purports that cognitive skills of the case group may be preserved in some functions, but they may also have difficulties in areas such as cognitive flexibility and learning. The data obtained from our study will possibly contribute to the understanding of contextual background of BAP and its clinical features.

Keyword: Broad Autism Phenotype, executive functions, learning, child, adolescent

KISALTMALAR

OSB : Otizm Spektrum Bozukluğu

GOF : Geniş Otizm Fenotipi

CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

ICD : Uluslararası Hastalık Sınıflaması

DSM : Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

ADDM : Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı

CNV : Copy Number Variants

fMRG : fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

E : Çevre

G : Gen

epiG : Epigenetik

ToM : Zihin Kuramı

MN : Ayna Nöron

EF : Yürütücü İşlevler

ÇB : Çalışma Belleği

WISC-R : Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği

DEHB : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

ZMB : Zayıf Merkezi Bütünleştirme

TMT A,B : İz Sürme Test A,B

WCST : Wisconsin Kart Sıralama Testi

CVLT-C : California Sözel Öğrenme Testi-Çocuk Versiyonu

KKAT : Kontrollü Kelime Akıclık Testi

SNAP-IV **:** Swanson, Nolan, Pelham Ölçeği

BRIEF **:** Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu

ABC **:** Otizm Davranışsal Kontrol Listesi

SRKT **:** Stroop Renk ve Kelime Testi

KD-SADS **:** Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2000-2014 yılları arasında tüm bölgelerdeki ADMM izlem ağı verilerinin birleştirilmesiyle oluşan OSB prevalansı 19
Tablo 2. Gruplar arası cinsiyet dağılımı 59
Tablo 3. Gruplar arası yaş ortalamaları 60
Tablo 4. Probandların OSB şiddeti ve cinsiyet dağılımı 60
Tablo 5. OSB'li çocukların kardeşlerinin probandla yaş ilişkisi 61
Tablo 6. Proband çocukların OSB tanısı alma yaşı 61
Tablo 7. OSB şiddetine göre gruplandırılan probandların cinsiyet, konuşma becerisi ve epilepsi varlığı açısından tanımlayıcı özellikleri ve karşılaştırılması 62
Tablo 8. Olgu grubu ve kontrol grubunun doğum kilosu, doğum zamanı ve gelişim basamakları zamanı değerlendirmeleri 63
Tablo 9. Olgu ve kontrol grubunun kardeş sayısı ve ailede yaşayan kişi sayısı 63
Tablo 10. Grupların ailelerine ait demografik özellikler 64
Tablo 11. Ailelerde kişi başı düşen gelir miktarı (TL) 65
Tablo 12. Olgu Grubu ve Kontrol Grubu tıbbi özgeçmiş özellikleri 65
Tablo 13. Olgu grubu ve kontrol grubu anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı 65
Tablo 14. Olgu ve kontrol grubundaki bireylere okul öncesi bakım verenler 66
Tablo 15. Olgu ve kontrol grubu okuma yazma öğrenme zamanı 66
Tablo 16. Olgu ve kontrol grubunun psikiyatri başvuru durumu 67
Tablo 17. Olgu ve Kontrol Grubu yarı yapılandırılmış görüşme sonucuna göre bozukluk durumu 67
Tablo 18. Grupların KD-SADS sonucuna göre bozukluk dağılımı 67
Tablo 19. Olgu ve Kontrol Gruplarında WISC-R puanlarının karşılaştırılması 68
Tablo 20. Olgu ve Kontrol Grubunun SNAP-IV puanlarının karşılaştırılması 69
Tablo 21. OSB'li bireylerin kardeşlerinin DEHB varlığına göre gruplandırılıp SNAP-IV puanlarının karşılaştırılması 69

Tablo 22. Olgu ve Kontrol grubunda BRIEF puanlarının karşılaştırılması ... 70
Tablo 23. Olgu Grubunun alt gruplarında probandların ABC puan türlerinin karşılaştırılması 71
Tablo 24. Olgu ve Kontrol Gruplarında Stroop test sonuçlarına ilişkin betimsel veriler ve grupların karşılaştırılması 73
Tablo 25. Olgu ve kontrol gruplarında kontrollü kelime akıcılık testi puanlarına ilişkin değerler 74
Tablo 26. Olgu ve kontrol grubu TMT-A ve TMT-B test değişkenlerine ilişkin 75
Tablo 27. Olgu ve Kontrol grupları WCST puanlarının betimlenmesi ve karşılaştırılması 76
Tablo 28. Olgu ve Kontrol Grubu (KG) CVLT-C puanlarına ilişkin istatistik değerleri 77
Tablo 29. Olgu grubunda ABC test puanları ile CVLT-C test skorları arasındaki Pearson korelasyon katsayıları 78
Tablo 30. Gruplardaki CVLT-C semantik kümelenme puanı ile hatırlama test puanları arasındaki korelasyon katsayıları 79
Tablo 31. Olgu grubunda SNAP-IV puanları ile Stroop, TMT-B ve CVLT-C testlerinin skorları arasındaki Spearman korelasyon katsayıları 80
Tablo 32. Olgu grubunda BRIEF puanları ile Stroop ve TMT-A,B testlerinin süreleri arasındaki Spearman korelasyon katsayıları..... 81
Tablo 33. ABC ilişki kurma alt puanının yordayıcı, CVLT-C skorlarının yordanan olarak ele alındığı basit lineer regresyon analizi sonuçları 81
Tablo 34. ABC toplam puanının yordayıcı, CVLT-C öğrenme eğimi ve A5 listesi puanlarının yordanan olarak ele alındığı basit lineer regresyon analizi sonuçları 82

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çevrenin, genlerin ve epigenomun hastalık üzerindeki potansiyel doğrudan ve etkileşimli etkileri 27
Şekil 2. Probandların cinsiyete göre dağılımı 60
Şekil 3. Probandların OSB şiddetine göre dağılımı 61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); karşılıklı sosyal iletişimde ve etkileşimde yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı, basmakalıp davranışlar, ilgi alanları ve aktivitelerle karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur[1]. OSB'nin etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genel görüş; özellikle nöral bağlantılar olmak üzere beyin gelişimini değiştiren genetik faktörlerden kaynaklandığı, bunun sonucunda sosyal iletişim gelişimini etkilediği ve kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlara yol açtığı yönündedir[2].

OSB yüksek oranda kalıtsaldır ve genetik çalışmalarda OSB ile ilişkili bir dizi gen belirlenmiştir. Bu yüzden OSB biyolojik temeli olan, davranışsal olarak tanımlanan bir hastalıktır. Davranışsal tanımı ve OSB için bir takım genetik ya da nörobiyolojik belirteçlerin tanımlanması, hastalığın *tanımlayıcı* (descriptive) modelini sunar. OSB'nin *nedensel* bir modelini geliştirebilmek için biyolojik ve davranışsal seviyeler arasındaki boşluğu dolduracak, bilişsel veya psikolojik düzeyde üçüncü bir açıklamanın gerekli olduğu savunulmaktadır. Yani genlerin ve nörobiyolojinin davranışı etkilediği mekanizmaları anlayabilmek için bu davranışa aracılık eden bilişsel süreçleri anlamak gerekir [3].

OSB'li çocuklarda davranışların altında yatan nörokognitif süreçleri açıklamaya çalışan üç önemli kuram bulunmaktadır. Bu kuramlar; sosyal biliş yetersizlikleri, yürütücü işlev bozuklukları ve zayıf merkezi bütünleştirme başlıkları altında incelenmiştir[4]. OSB olgularında görülen sosyal ve sosyal olmayan kompleks davranışsal belirtilerin anlaşılmasına yönelik en çok çalışılan kuramlardan biri yürütücü disfonksiyon kuramıdır. Bu kuram; belirtileri, davranışlar üzerindeki yürütücü kontroldeki yetersizlikle açıklamaktadır[5].

Otizmin kalıtılabilirliğinin %70 ile %90 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Araştırmalar otizmi olan bireylerin kardeşlerinde otizm gelişme riskinin %10 ile %20 arasında olduğunu ve tipik gelişim gösteren çocukların kardeşlerinde yaklaşık %1 olan bu riske kıyasla da oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bu veriler, klinik heterojeniteye rağmen güçlü bir genetik zemini göstermektedir. Çok sayıdaki bağlantı veya aday gen çalışmasında güçlü etkisi olan tek bir genetik lokus keşfedilemediğinden endofenotiplerin tanımlanmasının bu durumun biyolojik temeli hakkında bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir[6].

Çalışmalar, otizmli bireylerin akrabalarında *geniş otizm fenotipi* olarak adlandırılan genellikle daha hafif formda benzer otistik özellikler sergilediğini gösterdiğine dair önemli kanıtlar sağlamıştır. OSB'li bireylerin birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre OSB özellikleri daha yaygın görülmektedir. Bu hafif ekspesyon otizmli bireylerin, standart tanı kriterlerini karşılamayan yani etkilenmemiş akrabalarında kalitatif olarak benzer olan fenotipik ekspresyonu yansıtan bir dizi davranışsal ve bilişsel özelliği içerir[7].

Birinci derece akrabalarda bulunan otistik özelliklere ve altta yatan mekanizmalara dair kantitatif ölçümlerin yapıldığı araştırmalar, aile bireylerinde nörokognitif düzeyde otizm endofenotipi olabilecek hangi özelliklerin toplandığını belirlemeye yardımcı oldukları için otizmin genetik temelini araştırmada önemlidir[6].

Planlama, organizasyon ve bilişsel esneklik gibi yürütücü işlevlerle ilgili zorlukların OSB ile bağlantısı gösterilmiştir[8]. Yürütücü işlev becerileri ve geniş otizm fenotipi (GOF) karakteristikleri arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar kesin sonuçlar vermemektedir ve bu nedenle yürütücü işlevlerdeki bozukluklarının GOF'a özgü ve belirleyici olup olmadığı konusunda belirsizlik sürmektedir[9].

1.2. Temel Hipotezler ve Amaç

Bu çalışmada, OSB tanısı almış çocukların sağlıklı gelişim gösteren kardeşlerinin nörobilişsel yetiler açısından benzer yaş grubundaki sağlıklı gelişim gösteren bireylerle karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmadan elde edilecek verilerin geniş otizm fenotipinin alanlarına ve kliniğinin anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmüştür. OSB'de spesifik bir kognitif endofenotip belirlenmesi, bu karmaşık bozukluğa neden olan genetik katkıların daha iyi tanımlanmasına ve karakterize edilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca OSB tanılı olgular ve sağlıklı kardeşleri için erken müdahale ve tedavi planlarının geliştirilmesi, özel eğitim içeriğinin belirlenmesi ve düzenlenmesi açısından da literatüre katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızın ana hipotezi OSB tanılı çocukların kardeşlerinde çeşitli alanlardaki yürütücü işlev becerilerinin kontrol grubuna kıyasla daha yetersiz olduğudur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1. OSB ve klinik özellikleri

Otizm Spektrum Bozukluğu terimi; karşılıklı sosyal iletişimde ve etkileşimde yetersizliklerin yanında tekrarlayıcı, stereotipik davranış örüntülerine, ilgi alanlarına ve aktivitelere yatkınlıkla karakterize nörogelişimsel bir bozukluğu tanımlamak için kullanılır. Diğer nörogelişimsel bozukluklar gibi OSB de atipik beyin gelişiminden kaynaklanır[10].

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2013 sınıflandırma sistemi (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, DSM-5) DSM-IV'deki otistik bozukluk, Rett sendromu, Asperger sendromu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu ve başka türlü adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluk tanıları arasındaki ayrımı kaldırdı ve şu özelliklerle karakterize özgün bir OSB kategorisi oluşturdu:

- Birçok bağlamda sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde kalıcı yetersizlikler
- Mevcut ya da geçmiş klinik öyküsünde bulunan kısıtlı, tekrarlayıcı davranış örüntüleri, ilgi alanları ve etkinlikler
- Sosyal, mesleki ya da diğer önemli işlevsellik alanlarında önemli bozukluklar
- Erken çocukluktan dönemlerinden itibaren mevcut olması (ancak toplumsal beklentiler çocuğun kısıtlı kapasitesini aşana kadar tablo tam olarak açığa çıkmayabilir).
- Herhangi bir genel gelişimsel gecikme ya da zihinsel yetersizlikle daha iyi açıklanamaması.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması da (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, ICD-11) OSB tanı ölçütlerini güncellemiş ve DSM-5 ile uyumlu hale gelmiştir. ICD-11'de de nörogelişimsel bozukluklar kategorisinde yer alan OSB aynı iki kategoriyi içerir: bir yandan karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişimi başlatma ve sürdürmede zorluklar olması, diğer yandan da kısıtlı, tekrarlayıcı ilgi alanları ve davranışların bulunması ile karakterizedir. Her iki sınıflandırma sistemi de OSB'li bireyler arasında yaygın olan farklı duyusal hassasiyetlerin önemine işaret etmektedir [11].

Klinik tablo çevrenin taleplerine yanıt olarak veya ortaya çıkan durumlarla zaman içinde değişebilir. Temel davranışsal semptomlar zaman içinde hafifleyebilir ancak bazı davranışlar kalıcı olup uzun dönemde zorlayıcı olabilir. Etkilenmiş bireylerin bağımsız günlük yaşam becerileri, motor koordinasyon, duyusal hassasiyetler, uyku ve yeme problemleri, ruh sağlığı sorunları ve kendilerini ve başkalarını riske sokan davranışlar konusunda genellikle ek problemleri vardır[10].

OSB'nin klinik görünümü, olağandışı davranışlarla birlikte bazı immatür / gecikmiş davranışların bulunabilmesi yüzünden oldukça çeşitli olabilir. En erken dönemde sosyal iletişim alanındaki belirtilerin bazıları; ortak dikkat eksikliği, göz teması kısıtlılığı, başkalarıyla iletişim kurmak için sosyal niyet eksikliği, karşılıklı gülümsemenin olmayışı veya nadir oluşu, taklide dayalı oyunlar oynamama ve duyusal uyaranlara karşı aşırı duyarlı olmalarıdır. Semptomlar zamanla değişebilir; bazı vakalar motor stereotipileri, objeleri sıraya dizmesi, diğer çocuklarla ilgilenmemesi ve karşılıklı oyun oynayamaması gibi belirtilerle daha belirgin olurken bazı vakalar da arkadaşlık ilişkilerinde ve sohbet etmekte zorlanma, empati eksikliği, özel ilgi alanları, katı düşünce stili gibi belirtilerle daha zor fark edilebilir. Amaca uygun konuşmada yetersizlik, sembolik ve hayali oyun becerilerinde kısıtlılık gibi bir takım OSB belirtileri tipik gelişimdeki gecikmelerin abartılı hali iken ekolali (söyleneni tekrarlama) ve neolojizm (kelime uydurma) gibi bazı belirtilere ise tipik gelişim gösteren çocuklarda pek rastlanmaz[10,12].

2.1.2. OSB epidemiyolojisi

1970'li yılların ortalarına kadar otizm yaklaşık 4/10.000 çocuğu etkileyen nadir bir hastalık olarak düşünülürdü[13]. 1966-1998 yılları arasında yapılan, 23 prevalans çalışmasının gözden geçirildiği bir derlemede OSB prevalansı 14,3/10.000 olarak bulunmuştur[14]. Son dönemlerdeki epidemiyolojik veriler bu algıyı değiştirmektedir. Yakın dönemdeki epidemiyolojik çalışmaların sistematik derlemesinde OSB prevalansı için 66/10.000 veya yaklaşık 152 çocukta 1 olduğu tahmin edilmektedir [15]. Güney Kore'de 7-12 yaş arası 55.266 okul çocuğunun değerlendirildiği bir çalışmada prevalans %2,64 olarak bulunmuş ve erkekler arasında %3,74, kızlar arasında ise %1,47 olarak saptanmıştır [16]. Son dönemde çeşitli ortam ve yöntemlerle yapılan bütün çalışmalar OSB sıklığının %1'in üzerinde olduğunu göstermektedir[17].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çok sayıdaki çalışmadan aldığı Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı (ADMM) verilerine göre OSB prevalansı 2006 yılında 1/150, 2012 yılında 1/69 ve 2014 yılında 1/59 olarak bildirilmiştir (Tablo 1)[18].

Tablo 1. 2000-2014 yılları arasında tüm bölgelerdeki ADMM izlem ağı verilerinin birleştirilmesiyle oluşan OSB prevalansı

Yıl	Prevalans (Her 1000 çocukta)	Sıklık
2000	6,7 (4,5-9,9)	1/150
2002	6,6 (3,3-10,6)	1/150
2004	8,0 (4,6-9,8)	1/125
2006	9,0 (4,2-12,1)	1/110
2008	11,3 (4,8-21,2)	1/88
2010	14,7 (5,7-21,9)	1/68
2012	14,5 (8,2-24,6)	1/69
2014	16,8 (13,1-29,3)	**1/59**

Çoğu araştırmacı OSB prevalansındaki artışın büyük bir kısmının tanı ölçütlerindeki değişiklikler, hastalık hakkında farkındalığının artması ve servislere ulaşılabilirliğin artması gibi sosyal ve metodolojik faktörlerle ilişkili olduğuna atıfta bulunur; artan prevalansın, hastalık oluşumundaki fiili artışı yansıtmadığını vurgulamaktadır[19,20].

Cinsiyet açısından OSB'nin erkeklerde kızlara oranla daha yüksek görüldüğü bilinmesine rağmen cinsiyet oranını kesin olarak söylemek güçtür. Klinik örneklemde erkeklerde kızlardan 4-6 kat daha fazla görüldüğü bildirilirken toplumsal örneklemde 2-3 kat gibi daha düşük oranlar bildirilmektedir[10].

Fombone (2005) yaptığı çalışmada, normal zekâlı OSB'lilerde erkek/kız oranını 5,75/1 iken mental retardasyonu olan grupta bu oran 1,9/1 olarak saptamıştır[21]. OSB için tanı eşiğini geçmenin cinsiyetler açısından değerlendirildiği bir çalışmada, OSB tanı ölçütlerini karşılayan kızlarda erkeklerden farklı olarak, benzer OSB özellikleri gösteren akranlarına kıyasla daha düşük zeka seviyesine sahip oldukları ve daha fazla davranışsal problemler gösterdikleri gösterilmiştir. Bu OSB'li kızların tanısal süreçte daha kolay gözden kaçabileceğini ve tanı eşiğini geçmek için daha fazla ek problemin gerekebileceğini düşündürmektedir. Bu durum da tanıda cinsiyet yanlılığını veya kızların gerçekten daha iyi uyum sağladıklarını ve OSB ile daha iyi başa çıkabildikleri şeklinde yorumlanabilir[22].

2.1.3. OSB etiyolojisi ve risk faktörleri

Otizm spektrum bozukluğunun etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genel görüş; özellikle nöral bağlantılar olmak üzere beyin gelişimini değiştiren genetik faktörlerden kaynaklandığı, bunun sonucunda sosyal iletişim gelişimini etkilediği ve kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlara yol açtığı yönündedir. Bu ortak görüş epigenetik teori tarafından desteklenir; burada anormal bir gen fetal gelişimin erken dönemlerinde aktif hale gelir ve birincil DNA dizilimini değiştirmeden diğer genlerin ekspresyonunu etkileyebilir[2].

2.1.3.1 Genetik Faktörler

OSB'nin etiyolojisindeki genetik aktarım biçimi net olarak belirlenememiştir. Etiyopatogenezdeki genetik faktörler muhtemelen poligeniktir ve otizme yol açtığı düşünülen genler de büyük olasılıkla işlev ve yapı olarak birbirleri ile etkileşim halindedir (epistatik) [23].

Otizm etiyolojsinde genetik faktörlerin önemine dair kanıtlar, ikiz ve aile çalışmaları başta olmak üzere birçok kaynaktan gelmektedir. Örneğin otizmli çocukların kardeşlerinde genel popülasyona göre otizm yaklaşık 50 kat daha sık görülmektedir. OSB probandlarının otizmi olmayan akrabaları arasında iletişim ve sosyal becerilerle ilgili gelişimsel güçlüklerin daha hafif formu olan geniş otizm fenotipinin prevalansı da artmaktadır [24]. OSB'li çocukların kardeşlerinde hastalık oranının araştırıldığı geniş örneklemli, prospektif bir çalışmada, OSB'li en az bir büyük kardeşi olan bebeklerin %18,7'sinde bozukluk geliştiği gösterilmiştir. Erkek cinsiyet ve ailede etkilenmiş birey sayısının fazlalığı OSB gelişimi için bağımsız ve güçlü prediktörler olarak bulunmuştur[25].

Aile ve ikiz çalışmalarından edinilen bilgilere göre otizmin kalıtılabilirliği yaklaşık %90 olarak belirtilmektedir[26]. İkiz çalışmalarında; konkordans oranları monozigot ikizlerde %36-96 ve dizigot ikizlerde %0-27 olarak bulunmuştur [27]. Veri tabanı kullanılarak ikiz ve ikiz olmayan kardeşlerin konkordans oranının hesaplandığı bir çalışmada ikiz olmayan kardeşler arası konkordans %16 iken dizigotik ikizlerde konkordans %28 olarak bulunmuştur. Bu da genetik etmenler dışında, çevresel ve prenatal etmenlerin önemini vurgulamaktadır[28].

Eşit olmayan cinsiyet dağılımı, kardeşlerde artmış prevalans, monozigotik ikizlerdeki yüksek konkordans ve akrabalık derecesinin artması ile OSB riskinin artması OSB gelişiminde güçlü bir genetik katkının olduğunu desteklemektedir[2]. Kalıtılabilirlik oranları yüksek olmasına rağmen genetik faktörler heterojendir, karmaşıktır ve çoğu zaman yeterince anlaşılamamıştır.

Kesin mekanizmalar tüm genom taraması, sitogenezis ve aday genlerin değerlendirilmesi ile araştırılmaktadır[24].

Olguların %10-20'sinde genlerde mutasyon ve ayrıca genetik sendromlarla birliktelik saptanır. Otizmle ilişkili yaklaşık 1000 gen bölgesi belirlenmiştir[29].

Aday gen çalışmalarında 2, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 17 ve 22 numaralı kromozomlardaki tek genlerdeki varyantlarla ilişkili otizmde artmış riskin tekrarlanan bulguları vardır[30]. Son dönemde yapılan bağlantı ve aday gen çalışmalarında postsinaptik yoğunluk, sinaptogenez, hücre adhezyonu ile ilişkili genlerdeki hem nadir hem yaygın varyantların otizme yatkınlıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir[17].

Sitogenetik çalışmalarda otizmli bireylerde 15q11-q13 lokusunda anormallikler bulunmuştur. Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında 5p14.1 ve 5p15 lokuslarının genetik varyantlarının OSB riskini hafif düzeyde artırdığı bulunmuştur[24]. Ayrıca genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında otizmli bireylerde kontrollere göre 1q21, 2p16.3 (NRXN1), 3p25-26 (CNTN4), 7q36.2 (DPP6), 15q11-13 (UBE3A, OR4M2, OR4N4), 16p11.2 (MAPK3, MAZ, DOC2A, HIRIP3, IL6), NLGN, NRXN, SHANK ve 22q11.2 kromozom bölgelerinde tekrar eden kopya sayısı varyantı (copy number variant (CNV)) daha yaygın bulunmuştur[30].

OSB ile ilişkili genlerin önemli bir bölümü kromatin yeniden modellemesi, metabolizma, translasyon, nöronal göç ve sinaptogeneziste rol oynamaktadır. Nörogelişimsel süreçte önemli olan bu genlerin yetersiz işlevi özellikle sinaptik homeostazisi bozmaktadır. Sinaptik ve nöronal sinyal işlev bozukluğu özellikle fronto-temporo-limbik sistemde yetersiz işleve ve bağlantı yetersizliğine neden olabilir. Bu sistemin bozukluğu ile ilişkili olan ve OSB'ye de yol açabilen genler; şizofreni, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi bozukluklarla da ilişkilidir. Bu bozuklukların ortak noktası sinaptik homeostazisin etkilenmesidir. Bu binişiklik psikiyatrik bozukluklardaki sık komorbiditen sorumlu olabilir [23].

2.1.3.2. Nöroanatomik ve Nörogörüntüleme Bulguları

OSB'li bireylerde yapılan nörogörüntüleme, elektrofizyoloji ve otopsi çalışmaları, özellikle atipik nöral bağlantısallık olmak üzere beyin anormalliklerinin OSB gelişiminde önemli rol oynadığını ileri sürmektedir [2].

OSB'li olan ve olmayan bireyler karşılaştırıldığında; total ve bölgesel gri ve beyaz madde hacminde, sulcus ve girus anatomisinde, beynin kimyasal konsantrasyonunda, nöral ağlarda, kortikal yapı ve organizasyonda ve beynin lateralizasyonunda OSB'li olan bireylerde farklılıklar vardır. Kortikal değişiklikler prenatal gelişim sürecinde anormal nöronal farklılaşma sonucunda meydana gelmektedir [2]

Tanısal olmamasına rağmen nöroanatomik ve nörogörüntüleme çalışmalarında hem beyaz ve gri cevheri etkileyen artmış serebral hacim hem de genişlemiş ventriküller gösterilmiştir. Nörogörüntüleme çalışmalarında ayrıca serotonin sentez süreci de dahil olmak üzere beyin kimyasında ve beyin elektrofizyolojisinde anormallikler olduğu gösterilmiştir [24].

OSB'li grupta postmortem nöropatolojik beyin çalışmalarında amigdalada, temporal lobun fuziform girusunda ve cerebellumda daha az sayıda nöron olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar bu bölgelerde doğuştan daha az sayıda nöron olup olmadığı veya otizmde nörodejeneratif bir sürecin meydana gelip gelmediği sorusunu gündeme getirmektedir [31].

Minikolumn oluşumu, postmitotik piramidal nöronların bir radyal glial iskele boyunca lineer dizilerde yükselmesiyle ortaya çıkan kortikal gelişimin erken evreleriyle ilişkilidir[31]. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda otizmi olan bireylerin neokorteksinde anormal sayıda ve genişlikte minikolumnların olduğu ve neokorteksin temel kolumnar organizasyonunda değişikliklerin olduğu gösterilmiştir[32–34]. Kortikal minikolumn organizasyonundaki anormallikler, talamokortikal organizasyonun değişmesine, kortikal disinhibisyona ve beynin uyarılma modülasyon sisteminin disfonksiyonuna neden olabilir [10]

Otizm spektrum bozukluğu nörogelişimsel bir bozukluktur derken beyin gelişim sürecinde farklılıkların olduğunu kastediyoruz. Örneğin; yaşamın ilk iki yılında beyinde aşırı büyüme olduğu [35] ve gelişimin ilerleyen dönemlerinde de amigdala, ventromedial prefrontal korteks, temporo-parietal bağlantı, orbitofrontal korteks, anterior singulat ve diğer ilişkili beyin bögelerinden oluşan beynin empati devresinin işlevselliğinde ve yapısında belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiştir[36].

Son yıllarda OSB'deki birçok yetersizliğin beyin bağlantısallığındaki (connectivity) değişikliklerden kaynakladığı fikrine ilgi artmıştır. Elektroensefalografi ve difüzyon tensör görüntülemenin yanı sıra beyaz cevherin yapısal MRG çalışmalarından elde edilen kanıtların tümü bu fikri desteklemektedir [37,38]. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları aracılığıyla hem dinlenme durumunda hem de spesifik görevler sırasında OSB'li bireylerde beyin fonksiyonlarını inceleyen çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar ''sosyal beyin'' ile korteksin diğer bölgeleri arasındaki beyin bağlantısallığına odaklanmıştır [10]. Sosyal beyin bölgelerinin işlevlerindeki bozukluklar birçok çalışmada gösterilmiştir. Sistematik derleme ve metaanalizler özellikle korteksin frontal ve arka bölümleri arasında olmak üzere beyin bölgeleri arasında etkisiz bir bütünleşme olduğunu göstermektedir [37]. OSB'lilerde frontal ve beyin arka bölgeleri arasındaki birleşmeyi sağlayan iletişimsel bandın genişliği azalmış olup bu az bağlanırlık anormal beyaz cevher şeklinde görülmektedir, ayrıca frontal ve beynin arka bölümleri arasında senkronizasyon da azalmıştır[17]. Bunun yanı sıra fMRG çalışmalarıyla gösterilen posterior veya parietal-oksipital ağların bağlanırlılığında ve aktivasyonunda artış; yüksek işlevli OSB'lilerdeki görsel ve uzaysal becerilerin neden daha gelişmiş olduğunu da açıklayabilir[39]. Çalışmalar genel olarak özellikle yüksek dereceli bilişsel süreçleri veya karmaşık sosyal-duygusal işlemeyi entegre eden beyaz cevher yolaklarında anormalliklerin bulunduğunu göstermektedir[10]. Bilgi işlemleme sürecinde detaylara odaklanmanın daha fazla olduğu olup bilgiyi bütünsel olarak işlemlemede yetersizliklerin olduğu bir bilişsel tarzla ilişkili olduğu düşünülen frontal ve

parietal loblar arasındaki bağlantısallıkta da farklılıklar olduğu da gösterilmiştir [24].

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

Otizm spektrum bozukluğunun güçlü genetik kökenleri olmasına rağmen artan kanıtlar, çeşitli çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkışı ve sonraki gelişim süreci üzerinde kritik rol oynadığına işaret etmektedir [40].

Çevresel risk faktörlerinin araştırılması özellikle de gen-çevre etkileşimleri bağlamında büyük dikkat çekmiştir ancak çoğu zaman çalışmalarda tekrarlanmış risk faktörlerini tanımlamak veya potansiyel bir risk faktörünü OSB'ye bağlayabilen nedensellik bağını anlamak zor olmuştur. Birçok farklı risk faktörü incelenmiştir ancak mevcut sistematik derlemeler, pre- peri- postnatal obstetrik komplikasyonlar, toksinlere maruziyet, göç ve ebeveyn yaşı üzerine odaklanmıştır[10].

Sistematik derlemeler ve metaanalizlerde OSB'li çocuklarda obstetrik komplikasyonların genel popülasyona göre daha fazla olup olmadığı araştırılmıştır. Otizmle ilişkili olabilecek prenatal, perinatal ve neonatal risk faktörleri; prematurite, düşük doğum ağırlığı, hipoksi, gestasyonel kanama, sezaryen doğum, gestasyonel diyabet, valproat, talidomid, misoprostol gibi ilaçların intrauterin dönemde kullanılması, ilk doğum, doğumda makat geliş, neonatal ensefalopati, umblikal kord komplikasyonları düşük Apgar skorları, mekonyum aspirasyonu, doğum travması, neonatal anemi, ABO veya Rh uyuşmazlığı, hiperbiliubinemi olarak bulunmuştur[41–46].

Özellikle gebeliğin erken dönemlerinde talidomid, misoprostol, valproik asit, etanol, klorprifos gibi organofosfat insektisitlere maruziyetin ve gebeliğin ilk 8 haftasında geçirilen maternal rubella infeksiyonunun otizm insidansını artırabileceği sistematik derlemelerde gösterilmiştir [47,48].

Yapılan derlemeler ve metaanalizler çocuğun cinsiyetinden bağımsız olarak hem ileri baba yaşının hem ileri anne yaşının otizm için risk faktörü olduğunu ancak ileri baba yaşının daha önemli bir risk faktörü olabileceğini

göstermiştir [41,49–51]. Hatta ebeveynler arasındaki yaş farkı arttıkça riskin artabileceği vurgulanmaktadır[52].

Çevresel faktörler ve OSB arasındaki ilişkinin mekanizmaları tartışılmaktadır ancak oksidatif stres, inflamasyon, hipoksi/iskemi, endokrin bozulmalar, nörotransmitter değişiklikleri, sinyal yolaklarında etkileşimler ve genle ilişkili etkiler üzerinden bağlantı olabilir [53].

Genomik ve çevresel faktörler, OSB'nin riskini ve şiddetini belirlemede birlikte rol alırlar ve bu süreçte şu dört mekanizma vurgulanmaktadır:

1. Gen-Çevre etkileşimi (GxE→D): Çevresel maruziyetlerin etkilerinin genotipe bağlı olarak değiştiği genetik duyarlılığı ifade eder. Ek çevresel bir maruziyetin yüksek yatkınlık genotipi alt grubunda, düşük yatkınlık genotipinden daha fazla hastalık riskini arttırdığı durumdur.

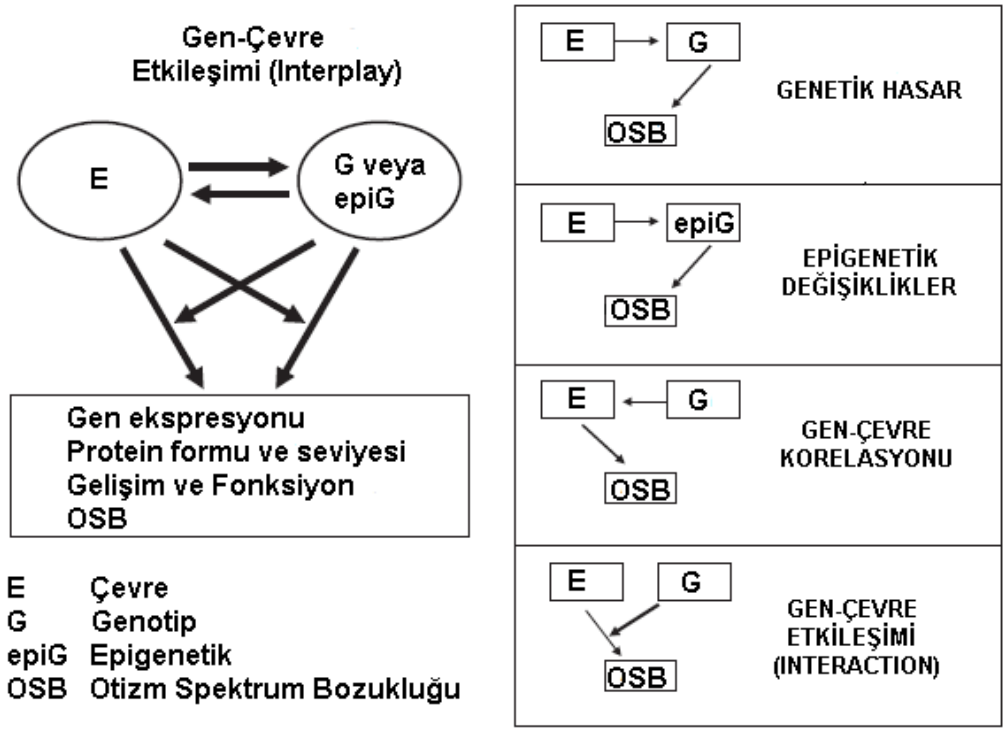
2. Çevresel faktörlerin üreme hücrelerinde nokta mutasyonlar veya yapısal değişikliklerle genetik hasara neden olması (E→G→D)

3. Çevresel faktörlerin kalıtımsal epigenetik (epiG) modifikasyonlar aracılığıyla etki etmesi (E→epiG→D): Kalıtımsal epigenetik değişiklikler bugüne kadar tanımlanan genetik faktörlerin yüksek kalıtımsallığına rağmen neden çoğu OSB vakasını açıklayamadığının bir açıklaması olabilir. Epigenetik değişiklikler çevresel ve genetik risk fakörlerinin garip bir hibriti gibi davranabilir; kuşaklar boyunca kalıtılmasına rağmen çevresel etkileri yansıtabilir.

4. Gen-Çevre korelasyonu (G→E→D): Genotipin kişinin çevresel risk faktörlerine maruz kalmasını veya sosyal çevresini etkilemesi durumudur.

Bu dört genel mekanizma (Şekil 1) [31] OSB gibi karmaşık durumların şiddetini ve fenotipik çeşitliliğini oluşturmak veya etkilemek için çevresel ve genetik ya da epigenetik faktörlerin birlikte çalışabileceği çok çeşitli potansiyel yolları kapsar. Genom ve çevrenin OSB'lerde birlikte çalıştığı mekanizmalar çoğunlukla belirsiz olmasına rağmen açık olan genetik mi

çevresel mi basit dikotomisinin geride kaldığı ve ikisinin de elzem olduğudur[54].



Şekil 1. Çevrenin, genlerin ve epigenomun hastalık üzerindeki potansiyel doğrudan ve etkileşimli etkileri

2.2. Otizm Spektrum Bozukluğunun Davranışsal, Biyopsikososyal ve Kognitif Modelleri

OSB yüksek oranda kalıtsaldır ve genetik çalışmalarda OSB ile ilişkili bir dizi gen belirlenmiştir. Bu yüzden OSB biyolojik temeli olan, davranışsal olarak tanımlanan bir hastalıktır. Davranışsal tanımı ve OSB için bir takım genetik ya da nörobiyolojik belirteçlerin tanımlanması, hastalığın *tanımlayıcı* (descriptive) modelini sunar. OSB'nin *nedensel* bir modelini geliştirebilmek için biyolojik ve davranışsal seviyeler arasındaki boşluğu dolduracak, bilişsel veya psikolojik düzeyde üçüncü bir açıklamanın gerekli olduğu savunulmaktadır. Yani genlerin ve nörobiyolojinin davranışı etkilediği mekanizmaları anlayabilmek için bu davranışa aracılık eden bilişsel süreçleri anlamak gerekir [3].

OSB'li çocuklarda davranışların altında yatan nörokognitif süreçleri açıklamaya çalışan üç önemli kuram bulunmaktadır. Bu kuramlar; sosyal biliş yetersizlikleri (zihin kuramı (ToM)), yürütücü işlev bozuklukları ve zayıf merkezi bütünleştirme başlıkları altında incelenmiştir [4].

2.2.1. Sosyal biliş yetersizlikleri kuramı

Sosyal biliş; başkalarının davranışlarını onların zihinsel durumları (düşünceler, niyetler, istekler ve inançlar) açısından yorumlayabilme, hem karmaşık sosyal gruplarda hem yakın ilişkilerde etkileşimde bulunabilme, başkalarının zihinsel durumlarıyla empati kurabilme ve başkalarının nasıl hissedeceğini, düşüneceğini ve davranacağını tahmin edebilme becerisi olarak tanımlanır[55].

Sosyal davranışın altında yatan kognitif mekanizmaları kasteden sosyal biliş kavramı; sosyal ipuçlarının kodlanmasnı ve yorumlanmasını, yüzlerden ve prozodiden emosyonların anlaşılmasını, zihin kuramını, empatiyi ve mizahın anlaşılmasını içerir. Bu alandaki OSB çalışmalarında yüz ve bakışları işlemleme, taklit ve zihin kuramı gibi kavramlar incelenmiştir [4].

Bireylerin yüzlerinin tanınması, kişilerarası etkileşimin ve sosyal grup içerisinde başarılı işlevselliğin ayrılmaz bir parçasıdır. Yüz algısı iki genel türe ayrılabilir; ilki; yüzün yapısal özellikleri sayesinde birinin kim olduğunun anlaşılması, diğeri ise kim olduğundan bağımsız olarak, bireysel özellikleri ve yüz ifadesindeki görece değişiklikler aracılığıyla bireylerin duygusal durumlarının tanınmasıdır. Otizmdeki sosyal yetersizlikle ilişkili olan yüz ifadesinin algılanmasındaki yetersizliktir[56]. Beyinde fusiform girus, amigdala ve superior temporal sulcus gibi bölgeler yüzü tanıma ve yüz ifadesini anlayabilme işlevlerinde görev almaktadır ve OSB'li bireylerde yapılan çalışmalarda bu bölgelerde aktivasyon farklılıkları olduğu gösterilmiştir [57].

Taklit; öğrenmeyi kolaylaştıran, kültürün aktarımı ve sosyal biliş ile ilişkili olan insan davranışının önemli bir yönüdür[58]. Nesne veya hedefe yönelik eylemlerin gerçekleştirilmesi veya gözlenmesiyle aktive olan ve *ayna*

nöronları (MN) olarak bilinen görselmotor hücre ağının işlevindeki bozukluğun otizmin karakteristik bazı temel semptomlarına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Ayna nöron sistemi; ventral premotor korteks, inferior parietal lob ve inferior frontal girustan oluşur ve parieto-frontal ayna nöron sistemi olarak adlandırılır. Normal bireylerde yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, motor taklitte MN'lerin rolüne dair kanıt sağlamıştır. Başkalarının eylemlerini taklit etme becerisi otizmde genellikle bozulmuştur ve otizmli bireylerde MN'nin olduğuna inanılan beyin bölgelerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar olduğuna dair bulgular vardır. Beyin görüntüleme çalışmaları da otizmi olan hastalarda aynalama yanıtlarında azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bulguları yorumlamak için erken olmasına rağmen mevcut kanıtlar bilgilerin sosyal ve duygusal nitelikte olduğu veya farklı öğelerin (motor eylemler veya yüz duyguları gibi) ayırt edilmesinin gerektiği durumlarda MN bozukluğunun belirgin olduğunu göstermektedir. MN bölgelerindeki anormallikler otizmdeki sosyal yetersizlikle güçlü ilişki içerisindedir. Ancak bunun tek başına otizmin tüm semptomlarından sorumlu olması pek mümkün değildir [59–61].

Bebekler büyük ölçüde, zihin kuramı (ToM) olarak bilinen; başkalarının kendimizinkinden farklı olabilen inançlarını, arzularını, umutlarını, planlarını, bilgisini ve niyetini anlamamızı sağlayan özgül bir bilişsel mekanizmanın edinilmesi yoluyla sosyalleşir. ToM hafıza, ortak dikkat, yüz ve bakışları işlemleme gibi karmaşık algısal tanımaları, dili, duygu işleme-tanımayı, niyetlerin ve amaçların izlenmesini ve ahlaki muhakeme gibi yürütücü işlevleri, takliti ve empatiyi içeren çok bileşenli bir işlevdir [62].

Otizmde ToM yetersizliğinin olduğuna dair kanıtlar; 1980'lerin ortalarından başlayarak Baron-Cohen, Leslie ve Frith tarafından OSB'li çocukların yanlış inanç testlerinde belirgin bozuklukları olduğunun gösterilmesiyle başlamıştır. Sonrasında ToM ile ilgili yapılan birçok çalışmada etkilenen bireylerin inanç, niyet, bilgi ve aldatma gibi çeşitli zihinsel durumları açıkça anlama becerisinde eksiklikler olduğu gösterilmiştir. ToM görevlerini çözme sürecinde beyinde medial prefrontal korteks ve orbitofrontal bölge,

anterior ve parasingulat korteks, superior temporal sulcus ve temporo-parietal bileşke bölgeleri görev almaktadır. Nörobiyolojik çalışmalarda da OSB'de zihin kuramı zorluklarının özgül nörobiyolojik anormallikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[3].

OSB'de zihin kuramı teorisi hem bilişsel hem nörobiyolojik çalışmalardan gelen önemli kanıtlarla desteklense de tanısal özgüllüğü, genellenebilirliği ve OSB'nin şiddeti ile ToM performansı arasındaki bağlantıya dair kanıtların karışık olması gibi nedenlerle bu teoriye karşı çıkılmakta ve bu konuda tartışmalar sürmektedir. ToM kuramı sonuçta OSB'deki sosyal iletişim eksikliklerini açıklasa bile, tekrarlayan ve stereotipik davranışlar ve ilgiler gibi bozukluğun karakteristik özelliklerini yeterince açıklayamamaktadır[3].

2.2.2. Yürütücü işlev bozuklukları

Yürütücü İşlev (EF) terimi planlama, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, inhibisyon, dürtü kontrolü, çalışma belleği ve üretkenlik gibi üst düzey bilişsel işlevleri tanımlamak için kullanılan şemsiye terimdir[3]. Frontal bölgenin fonksiyonları arasında yer alan yürütücü işlevler bireylerin kognitif, emosyonel ve sosyal davranışlarını düzenlenmesinde rol oynar ve hedefe yönelik davranışı sürdürmek için gereklidir [63,64].

Bu hipoteze göre OSB'deki sınırlı, tekrarlayıcı ve stereotipik davranış örüntüsü yürütücü disfonksiyonla ilgilidir. Davranışın kontrolü, planlaması ve üretkenliğindeki zorluklar sınırlı hayal gücü ve değişiklikler ile birlikte kısıtlı sayıda aktiviteyi tekrar tekrar yapma eğilimine neden olabilir [65]. Sosyal kuralları uygulamada veya değişen sosyal bağlama göre sosyal davranışları ve konuşmayı değiştirmede esnek olamama sosyal yetersizliğe neden olabilir. Kuram ayrıca OSB ile ilişkili ortak dikkat eksikliğinin olası açıklamasını da yapmaktadır. Ortak dikkat; dikkatin mevcut odağından çıkarılmasını ve dikkatini başka birisinin dikkatinin odak noktası olan nesneye veya olaya kaydırılmasını gerektirir. OSB'deki ortak dikkat eksikliğinin diğerlerinin zihinsel durumlarını tanımadaki başarısızlığından ziyade kurulum

değiştirme / bilişsel esneklik alanındaki yürütücü işlev zorluklarından kaynaklanabileceği de ileri sürülmektedir. Dikkati değiştirmedeki katılık stereotipik davranışlara neden olabilir. Benzer şekilde bazı araştırmacılar da taklit oyunlarındaki (-miş gibi oynama) yetersizliklerin temelinde ToM yetersizliğinden ziyade –miş gibi senaryo üretme (üretkenlik) becerisindeki kısıtlılıkla açıklanabileceğini ileri sürer. Üretkenlik alanında eksiklik, başkalarıyla konuşurken bağlama uygun fikir üretme yeteneğini sınırlayıp iletişim bozukluklarına neden olabilir. Bazı teorisyenler biraz daha ileriye giderek yürütücü işlev bozukluğunun basamaklı etkiyle (cascadic effect) OSB'deki tekrarlayıcı davranışların yanı sıra çok çeşitli sosyal-iletişim yetersizliklerine de neden olabileceğini öne sürmektedir [3,14,66].

Yapılan bir metaanalizde yüksek işlevli OSB'li çocuk ve ergenlerde EF'nin tüm bileşenlerinde yetersizlikler olduğu gösterilmiştir. Özellikle çalışma belleği, esneklik ve üretkenlik alanlarındaki bozuklukların bu bireylerin temel yetersizlikleri olduğu ve komorbid Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun (DEHB) inhibisyon ve planlama yetersizliklerine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [66].

Yürütücü disfonksiyon kuramına uygun olarak, OSB'de yürütücü işlevlerin çeşitli bileşenlerinin yetersizliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin; OSB'li bireylerin *planlama* becerisini ölçen Londra Kulesi testinde kontrol gruplarına göre daha düşük performans gösterdikleri gösterilmiştir [5,67].

Değerlendirilmesinde sıklıkla Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) kullanılan yürütücü işlevin diğer bir bileşeni olan *bilişsel esnekliğin* de OSB'li bireylerde yetersiz olduğu gösterilmiştir. OSB'liler WCST'de tipik olarak daha fazla perseveratif hatalar yapmışlardır [5,68–70]. Bu bulgular genellikle OSB'deki bozulmuş kurulum değiştimenin / bilişsel esnekliğin kanıtı olarak sayılmasına rağmen çalışma belleği ve / veya inhibisyon gibi yürütücü işlevin diğer billeşenlerindeki güçlüklerin de böylesi bir perseverasyona katkıda bulunmuş olmaları mümkündür[3].

İnhibisyon (kontrol inhibisyonu); bilişsel veya davranışsal bir hedefe ulaşmayı engelleyebilecek bilginin aktivasyonunun, işlenmesinin ve ifadesinin baskılanma becerisi olarak tanımlanmaktadır ve sıklıkla Stroop ve Yap-Yapma (Go-No-Go) testiyle değerlendirilmektedir. Yapılan bir metaanalizde OSB'li bireylerin kontrol inhibisyon becerilerinde daha fazla zorlandıkları gösterilmiştir [71]. OSB'li bireylerde inhibisyonun yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar olsa da kontrol grubuyla iyi eşleştirilen çalışmaların çoğunda bu yetinin bozulmamış olduğu gösterilmiştir. Ketlemenin OSB'de görece korunmuş bir alan olduğu belirtilmektedir[4,5,72,73]. Yüksek işlevli OSB'li çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevlerin değerlendirildiği bir metaanalizde de inhibisyon hariç sözel ve uzaysal çalışma belleği, planlama, esneklik ve üretkenlik alanlarında yetersizliklerin olduğu gösterilmiştir [66]

Çalışma belleği (ÇB); birçok OSB çalışmasında odaklanılan diğer bir yürütücü işlevdir ve davranışın zamansal sürekliliğini desteklemek için bilginin aktifleştirilmiş, çevrimiçi (on-line) durumda tutulduğu bir süreçtir. Çalışma belleği; bilginin geçici olarak depolanmasına ve işlenmesine izin veren sınırlı bir kapasite sistemi anlamına da gelir. ÇB yetersizliklerinin; öğrenme güçlüğü, davranış düzenleme sorunları ve dikkatin sürdürülmesi, soyut düşünme gibi kognitif alanlarda bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca OSB'li bireylerde ÇB bozukluklarının iletişim ve sosyalizasyon yetersizlikleri ve kısıtlı, tekrarlayıcı semptomlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. OSB'de çalışma belleği N-back testiyle veya CANTAB uzamsal çalışma belleği testi gibi bilgisayarda yapılan kutu arama testleriyle de değerlendirilebilir. OSB'li bireylerle yapılan bazı çalışmalarda ÇB testlerinde bozukluklar olduğu gösterilirken diğer bazı çalışmalarda kontrol gruplarına göre anlamlı fark gösterilememiş olup sonuçlar tutarsızdır. Yapılan bir metaanalizde; OSB'li bireylerde ÇB'de anlamlı bir bozukluk olduğu, uzaysal ÇB'nin sözel ÇB'den daha fazla bozulduğu ve ÇB bozukluğunun yaş ve IQ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir[74].

Üretkenlik (Generativity); kendiliğinden yeni fikir ve davranışlar üretebilme yetisi olarak tanımlanmakta ve sözel akıcılık, desen akıcılığı ve

fikir akıcılığı gibi akıcılık testleri ile değerlendirilmektedir[75]. Bazı çalışmalarda OSB'li bireylerin kontrol gruplarına göre daha düşük performans gösterdikleri bulunmasına rağmen[73,75–77] tüm çalışmalarda yetersizlik gösterilememiştir [64,67]. Turner (1999) zayıf üretkenlikle stereotipik ve tekrarlayıcı davranışlar arasında bağlantı olduğunu ileri sürmüştür ancak sonraki çalışmalarda zayıf üretkenliğin, otizmin tekrarlayıcı davranışlarından ziyade iletişimsel problemler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[77–79].

Yürütücü disfonksiyon hipotezinin güçlü yönü OSB'nin karakteristik özelliği olan sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanlarını potansiyel olarak açıklamasıdır. Negatif ya da karışık bulgular olmasına rağmen bir dizi çalışma EF bozukluğu ile sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanlarının düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Çalışmalar yürütücü işlev bozukluğu teorisinin, OSB'nin en azından bazı klinik özellikleri için güvenilir bir açıklama sunduğunu göstermektedir[3].

OSB'de yürütücü disfonksiyon kuramını değerlendirirken de genellenebilirliği ve özgüllüğünü incelemek önemlidir. Genellenebilirlikle ilgili olarak, sonuçların anlamsız olduğu pek çok çalışmayla birlikte sonuçların karışık olduğu açıktır. EF güçlüklerinin gösterildiği çalışmalarda bile gruplar arasında önemli farklılıklar vardır. Yürütücü disfonksiyonun kesinlikle OSB'ye özgü olmadığı da belirtilebilir, örneğin çok farklı davranış bozukluklarını içeren DEHB ve Tourette sendromu gibi diğer hastalıklarda da görülmektedir. Bununla birlikte, OSB'ye özgü olduğu kanıtlanabilecek şey, bozukluğu karakterize eden yürütücü işlev bozukluğu profilidir [3,80].

2.2.3. Zayıf merkezi bütünleştirme kuramı

Otizmi açıklamaya çalışan sosyal biliş yetersizliği ve yürütücü disfonksiyon kuramı OSB'li bireylerin görsel-uzaysal becerilerinin korunmuş hatta daha üstün olduklarını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Frith (1989) tarafından otizmdeki çekirdek belirtileri açıklamaya ve bu boşluğu doldurmaya çalışan Zayıf Merkezi Bütünleştirme (ZMB) hipotezi ileri sürülmüştür[81]. ZMB ilk olarak bütünsel biçimde işlemleme ve anlam

çıkarmada temel bir yetersizlik olarak kavramsallaştırılmıştır ancak sonraki dönemlerde kognitif bir yetersizlikten ziyade kognitif bir stil olduğu fikri benimsenmiştir. ZMB gösteren kognitif stilde; detaya odaklanabilme becerisi korunmuş hatta bazı alanlarda gelişmiş iken gelen duyusal uyaranların bir bütüne entegrasyonu işlevinde azalma olarak tanımlanmıştır[4].

İlk dönemlerde ZMB'nin otizmin sosyal alandaki zorluklarına katkıda bulunduğu düşünülmekteydi ve Frith (1989) ZMB'nin otizmdeki ToM yetersizliğinin de altında yattığını ileri sürdü. Son dönemlerde ise bu düşüncenin yerini ZMB'nin bozukluğun sosyal olmayan özelliklerinin ve algısal anomalilerinin potansiyel sebebi olabileceği fikri almıştır[82]. Hipotez örneğin Kanner'ın (1943) otizmli bireylerin bütünü oluşturan parçalara tüm dikkatini vermeden bütünsel deneyimleme becerisinde yetersizlik olduğuna dair ilk gözlemlerine, bu bireylerin daha ziyade nesnelerin parçalarıyla meşgul olma eğiliminde olduklarına (örneğin; oyuncak arabaların tekerleklerinin dönmesi) ve ortamdaki küçük değişikliklere karşı artmış hassasiyet gösterdiklerine dair klinik gözlemlerle de uyumludur[3].

Bazı çelişkili bulgular olmasına rağmen çeşitli kaynaklardan gelen kanıtlar OSB'li bireylerin, görevlerin lokal işlemlemeye bağlı olduğu durumlarda üstün performans gösterdiklerini ama görevler global işlemleme sürecine bağlı olduğunda düşük performans gösterdiklerini ileri sürerek ZMB hipotezini desteklemektedir [82].

ZMB değerlendirmede sık kullanılan Küplerle Desen testiyle yapılan çalışmalar ZMB hipotezi için güçlü kanıtlar sunmaktadır. Her ne kadar karşıt bulgular olsa da [83] OSB'li bireylerin küplerle desen testinde genelde yüksek performans gösterdikleri kabul edilir[84]. ZMB hipotezine göre OSB'li bireylerin bu performans yüksekliği bütünü oluşturan parçalara otomatik olarak odaklanıp parça parça şekilde işlemlemelerine bağlanabilir [3].

Sakli Figürler Testini (Embedded Figures Test) kullanarak yapılan araştırmalar da ZMB hipotezini desteklemektedir. OSB'li bireyler bu testte resmin genel bütünsel anlamıyla (örneğin; onun bir bebek arabası resmi

olduğu gerçeği) engellenmediklerinden daha doğru veya daha hızlı yanıt verirler. Bir dizi çalışma OSB'li bireylerin kontrollere göre Saklı Figürler testinde daha iyi sonuçlar sergilediğini bulsa da [85–87] karşıt bulguları olan çalışmalar da vardır [83,88,89]. Küplerle Desen, Saklı Figürler, Mental Rotasyon ve Navon Hiyerarşik Figürler testleri ile OSB'li ve tipik gelişim gösteren bireylerleri değerlendiren çalışmalarla yapılan bir metaanalizde OSB olgularının kontrollere göre Küplerle Desen ve Saklı Figürler testinde daha iyi performans gösterdikleri ancak bu farkın küçük ve heterojenitenin çok fazla olduğu bulunmuştur[90].

Görsel illüzyonlara duyarlılığa da merkezi bütünleştirmenin aracılık ettiği düşünülmektedir. Çeşitli testlerle yapılan çalışmalarda otizmli bireylerin kontrol gruplarına göre görsel illüzyonlara daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir[83]. Bununla birlikte metodolojik yetersizlikleri nedeniyle bulguların geçerliliği sorgulansa da OSB'li bireylerdeki görsel illüzyonlara azalmış duyarlılığı göstermede başarısız olan çalışmalar da vardır[3].

ZMB kuramını destekleyen bir diğer kaynak da homograf okuma çalışmalarıdır. Homograflar tek kelimeden oluşan fakat birden çok telaffuzu ve anlamı olan kelimelerdir. Birçok çalışmada OSB'li çocuk ve ergenlerin cümlenin bağlamından bağımsız olarak en yaygın kullanılan telaffuzu kullanma eğiliminde olup homografları çok daha yüksek oranda yanlış telaffuz ettikleri bulunmuştur. Homografların bağlamına göre yanlış telaffuz etme eğiliminin, kelime kelime okuma stratejisinin kullanılmasından kaynaklandığı ve ZMB'yi desteklediği ileri sürülmektedir[3].

Küplerle Desen ve Gömülü Figürler testlerinden, görsel illüzyonlar ve homograf okumadan elde edilen bulgular genel olarak merkezi bütünleştirmenin zayıf olduğu düşüncesiyle tutarlıdır. Küplerle Desen / Saklı Figürler testlerindeki yüksek performans, görsel illüzyonlara azalmış duyarlılık ve homograf okumada zayıflık ZMB'nin hem algısal hem de kavramsal düzeylerde işlediğini göstermektedir [3].

Zihin Kuramı bozukluğunda ve yürütücü disfonksiyonda olduğu gibi ZMB kuramı da OSB için genellenebilir değildir[91]. OSB'de zayıf merkezi bütünleştirmenin tanısal özgüllüğü konusunda da sorular vardır. Örneğin

yapılan bir görsel illüzyon çalışmasında depresyonu veya şizofrenisi olan yetişkin hastaların sağlıklı kontrollere göre görsel illüzyonlara daha az duyarlı oldukları ve duyarlılık düzeyi açısından OSB'li kişilerden anlamlı bir farklılık göstermedikleri bulunmuştur [83]. Belki de daha önemlisi ZMB hipotezinin açıklama gücünün oldukça sınırlı olmasıdır, en iyi ihtimalle davranışsal fenotipin sadece belirli yönlerini açıklayabilir. ZMB ile OSB'nin klinik özellikleri arasındaki ilişki az sayıdaki çalışmada ampirik olarak değerlendirilmesine rağmen ZMB ile sosyal bozukluklar[91] veya sınırlı, tekrarlayıcı ilgi alanları ve aktiviteler[92] arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum ZMB'nin bazı bireyleri etkileyen bazılarını etkilemeyen, OSB'nin temel olmayan bazı özelliklerinin bir açıklaması olarak değerlendirilmesi gerektiğini gösteriyor gibi görünmektedir. Bunun yanında ilginç olarak klinik olmayan örneklemde yapılan bir araştırmada ZMB ile otistik özelliklerin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir [93].

Sonuç olarak OSB'de nörobilişsel görünümü inceleyen çalışmalarda bu kuramların hakim olduğu görülmektedir. Kendi içinde de heterojen bir grup olan OSB'nin tüm davranışsal belirtilerini mevcut kognitif kuramlardan hiçbirisi tek başına açıklayamamaktadır. Otizmdeki sosyal etkileşimsel ve iletişimsel bozuklukları sosyal bilişsel yetersizliklerle; tekrarlayıcı basmakalıp davranış ve sınırlı ilgi alanlarını yürütücü disfonksiyonla; özel yetenekler ve bazı alanlardaki gelişmiş becerileri ise zayıf merkezi bütünleştirme kuramları ile anlamak ve açıklamak gözlenen belirtilerin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında fayda sağlayabilir[4]. OSB'li çocukların kognitif görünümlerinin anlaşılması heterojen olan bu grubun bazı alanlarda homojenize edilip genetik inceleme için kolaylık sağlaması açısından faydalı olabilir. Örneğin Bishop; genetik çalışmalarda, davranışsal fenotipin tanımlanması ile ilgili zorluklardan kaçınmanın bir yolunun, klasik klinik kriterlerle bozuklukları tanılamak yerine altta yatan bilişsel mekanizmaların ölçümüne odaklanmak olduğunu savunmuştur. Bishop'a göre psikoloji, kalıtılabilir fenotipler için anahtar boyutların ne olduğunu aydınlatarak genetik çalışmaları yönlendirebilir[94]. OSB'de daha ayrıntılı bir kognisyon anlayışı geliştirilerek, özgül bir kognitif endofenotip ile ilişkili olan bir dizi gen üzerinde odaklanmak

mümkün olabilir. Aynı şekilde, bu tür genetik çalışmalar da OSB gibi gelişimsel bozukluklardaki kognisyonun doğasını açıklığa kavuşturabilir [3]. Ancak halen bu yetersizliklerin kapsamı ve şiddetindeki bireysel farklılıkların OSB'de daha homojen alt grupların tanımlanmasını sağlayabileceği net değildir [81]. Bilişsel profillerin anlaşılmasının, ilişkili nöral alanların tanımlanması ve otizmin nörofizyopatolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca özel eğitim içeriğinin belirlenmesi ve düzenlenmesi açısından da bu bulguların yol gösterebileceği düşünülmektedir[4].

Son dönemlerde bu kuramların otizmi açıklamakta yetersiz kalmaları nedeniyle yeni teoriler ve yeni kavramlar ileri sürülmüştür, bunlar; otizmi aşırı erkek beyni olarak tanımlayan Empatik-Sistematik-Dengeli beyin teorisi, sosyal motivasyon teorisi ve nöroçeşitlilik gibi teorilerdir[95 96].

2.3. Geniş Otizm Fenotipi ve Endofenotip Kavramı

Otizm heterojen klinik belirtilere ve multifaktöriyel etiyolojiye sahip yaşam boyu süren karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur[6]. Genetik faktörlerin önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinmesine rağmen etiyoloji büyük ölçüde bilinmemektedir. Otizmin kalıtılabilirliğinin %70 ile %90 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Araştırmalar otizmi olan bireylerin kardeşlerinde otizm gelişme riskinin %10 ile %20 arasında olduğunu ve tipik gelişim gösteren çocukların kardeşlerinde yaklaşık %1 olan bu riske kıyasla da oldukça yüksek olduğunu göstermektedir[6,25]. Bu veriler, klinik heterojeniteye rağmen güçlü bir genetik zemini göstermektedir. Çok sayıdaki bağlantı veya aday gen çalışmasında güçlü etkisi olan tek bir genetik lokus keşfedilemediğinden endofenotiplerin tanımlanmasının bu durumun biyolojik temeli hakkında bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir[6].

Çalışmalar, otizmli bireylerin akrabalarında Geniş Otizm Fenotipi (*Broad Autism Phenotype*) (GOF) olarak adlandırılan genellikle daha hafif formda benzer otistik özellikler sergilediğini gösterdiğine dair önemli kanıtlar

sağlamıştır. OSB özellikleri OSB'li bireylerin birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre daha yaygın görülmektedir[7,97]. Bu hafif ekspesyon otizmli bireylerin, standart tanı kriterlerini karşılamayan yani etkilenmemiş akrabalarında kalitatif olarak benzer olan fenotipik ekspresyonu yansıtan bir dizi davranışsal ve bilişsel özelliği içerir. Örneğin; zihinsel durumları belirlemek için yüz ipuçlarını ve diğer özelliklerin kullanımındaki gibi sosyal bilişteki hafif zorluklar otizmli çocukların ebeveynlerinde gösterilmiştir[98]. Ayrıca özellikle duygu tanımlama olmak üzere emosyon işleme becerilerinde [99,100] ve fonolojik işlemlerde de benzer farklılıklar olduğu bildirilmektedir [101]. Yapılan bir derlemede de OSB'li bireylerin ebeveynlerinin davranışsal bozuklukları olmadığı halde nöroyapısal ve nörofonksiyonel düzeyde sağlıklı kontrollerden farklı olduğu gösterilmiştir. Nöral paternlerdeki bu atipiklik ile GOF değerlendirmesindeki yüksek skorlar arasında ilişki olduğu görülmüştür. Gözlenen atipikliklerin bir kısmı OSB probandları ile aynıdır ve ebeveynlerin nöral bağlantı paternleri erişkin OSB'li bireylerinkine benzemektedir[7].

Birinci derece akrabalarda bulunan otistik özelliklere ve altta yatan mekanizmalara dair kantitatif ölçümlerin yapıldığı araştırmalar, aile bireylerinde nörokognitif düzeyde otizm endofenotipi olabilecek hangi özelliklerin toplandığını belirlemeye yardımcı oldukları için otizmin genetik temelini araştırmada önemlidir [6]

Endofenotip çalışmaları özellikle otizm gibi nörobiyolojik kökeni olan ama klinik özelliklerle tanı konulan gelişimsel bozuklukları anlaşılmasında yararlıdır ve bu karmaşık bozukluğa neden olan genetik katkıların daha iyi tanımlamasına ve karakterize edilmesine yardımcı olurlar[6]. Endofenotip temelli analizler, tanıda ve sınıflandırmada biyolojik bir temel oluşturmak için de faydalı olacak ve psikopatoloji genetiğinin ve nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır[102].

Endofenotipler ölçülebilir fenotipik davranışlar ile altta yatan genetik etkileri birbirine bağlayan yapılardır ve belirli bir durumla ilişkili kalıtsal belirteçlerdir. Psikiyatri genetiğinde kullanılacak belirteçlerin tanımları için kullanışlı kriterler geliştirilmiştir ve bu kriterler endofenotipler için şöyle uyarlanmıştır:

1. Endofenotip toplumda görülen hastalıkla ilişkilidir.

2. Endofenotip kalıtımsaldır.

3. Endofenotip esas olarak durum-bağımsızdır (Hastalık aktif olsun veya olmasın bireylerde gösterilmelidir).

4. Ailelerde endofenotip ve hastalık birlikte kalıtılır.

5. Endofenotip, hastalığı olan kişilerin etkilenmemiş aile bireylerinde genel topluma göre daha fazla oranda bulunur [102]. GOF özelliklerini araştıran çalışmalarda genellikle OSB'li bireylerin ebeveynleri ve etkilenmemiş kardeşleri kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalarda GOF'un klinik prezentasyonunu açıklayabilecek veya ilişkili olabilecek sosyal bilişsel yeteneklerdeki[98], nörokognitif işlevsellikteki [103] ve biyolojik boyuttaki varyasyonları[104] tanımlamaya çalışılmıştır. GOF'un bebeklik dönemindeki erken belirteçleri halen araştırılmaktadır[105,106].

Aile öyküleri kullanılan erken GOF çalışmalarında otizmli probandların akrabalarında bilişsel, dil, öğrenme ve psikiyatrik problemlerin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Genellenebilir olmasa da, OSB tanısında olduğu gibi GOF özellikleri de erkek akrabalarda daha sık toplanma eğilimindedir [107]. GOF araştırmaları ilerledikçe, aile üyelerinde GOF'u karakterize eden spesifik kişilik ve bilişsel profillerin anlaşılmasının yanı sıra davranışsal ve nörofizyolojik belirteçlerin tanımlanmasına da odaklanılmıştır. Ayrıca GOF'un yakın zamanda geliştirilen kantitatif ölçümlerini kullanan çalışmalarda bu özelliklerin sürekli dağılım gösterdiği ve aile bireylerinden genel popülasyona uzandığını gösterilmiştir. Bu nedenle fenotipi daha iyi karakterize etmek amacıyla genel popülasyonda GOF'un değerlendirildiği çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu kantitatif ölçümler otizmin ve otistik özelliklerin davranışsal ve genetik çalışmalarının duyarlılığının artmasına olanak sağlamıştır ve artan sayıdaki genetik çalışmalar tasarımlarında GOF'u dikkate almaktadır[9].

OSB'nin aksine GOF için standardize tanı ölçütlerini bulunmamaktadır ve bu durum çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca

çalışmalarda farklı ölçüm araçları ve metodolojik yaklaşımların kullanılması GOF'un çekirdek özelliklerinin tanımlanmasını karmaşıklaştırmaktadır [9]. Bu zorluklara rağmen araştırmaların sonuçları birbirlerine yaklaşmakta ve çeşitli güncel derlemeler GOF'un benzer temel özelliklerini ileri sürmektedir[107–109].

2.3.1. Geniş otizm fenotipinin alanları

Araştırmalar GOF'un OSB'li bireylerde görülen bir takım özelliklerden oluştuğunu ancak daha az oranda olduğunu göstermektedir. Geniş otizm fenotipi gösteren bireylerin *sosyal işlevselliklerinde* yetersizlikler olduğuna dair kanıtlar vardır. Otizmli bireylerin infant kardeşleri de dahil olmak üzere akrabalarında karşılıklı sosyal etkileşim alanında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar otistik probandların özellikle erkek kardeşleri ve babalarında olmak üzere akrabalarında karşılıklı sosyal etkileşimde anlamlı bozulmalara işaret etmektedir ve GOF'un bu davranış özelliklerini içermesi için kanıtlar sunmaktadır[9,108].

GOF *dil işlevinde* hafif yetersizliklerle ilişkilidir. Yapılan birçok çalışmalarda otistik probandların ebeveynleri ve kardeşlerinde sosyal iletişim amacıyla dil kullanıımında (pragmatik) kontrol gruplarına göre zorlukların olduğu gösterilmiştir. Dilin sosyal kullanımındaki zorlukları GOF'un güvenilir bir özelliği olabilir ancak otizmlilerin akrabalarının kontrol gruplarına kıyasla dil ve iletişim becerilerinde zorlukları olduğuna dair belirgin bir fark bütün çalışmalarda gösterilememiştir. Dil gecikmesinin, sosyal-pragmatik problemlerin ve kendiliğinden anlatı söyleminin GOF'un potansiyel bileşenleri olabileceği hakkında fikir birliği bulunmaktadır. Bunlar arasında dil ve okumanın yapısal bileşenleri ile heceleme ve artikülasyon sorunlarının daha önemli olabileceği vurgulanmaktadır[108].

GOF'da *kısıtlı ve tekrarlayıcı ilgi alanları ve aktivitelerle* ilişkili az sayıda çalışma olmasına ve GOF profilinin bu yönü ile ilgili daha fazla kantitatif ve boyutsal çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen otizmlilerin infant kardeşlerinde tekrarlayan oyunların daha fazla olduğuna ve yetişkin akrabalarında da özel ilgi alanlarına dair bazı kanıtlar vardır[9,109].

Kişilik özellikleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda da GOF'lu bireylerin artmış rijiditesinin yanı sıra daha az dışadönüklük ve uyumluluk ile daha yüksek nevrotiklikle karakterize kişilik özelliği sergilediği gösterilmiştir. *Psikiyatrik profillerinin* değerlendirildiği çalışmalarda da GOF'lu kişilerde özellikle anksiyete ve depresyon olmak üzere duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve sosyal fobi gibi psikiyatrik bozuklukların daha daha yüksek oranda olduğuna dair kanıtlar vardır [9,109]. Bu artan psikiyatrik hastalık oranlarına, sadece klinik tanıları olan çocuklara bakmanın getirdiği stresin neden olmadığı, otizmle genetik bir bağlantısının olabileceği de yapılan bir metaanalizle desteklenmiştir [110].

2.3.2. GOF Bilişsel işlevler

Araştırmacılar bilişsel ve zihinsel yetersizliğin OSB'li bireylerde yaygın bir durum olduğunu düşünerek, genel bilişsel işlevsellik ile GOF arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Önceki çalışmalardan bazıları OSB'lilerin kardeşlerinin ortalamanın altında bilişsel işlevsellik göstediğini ileri sürmüştür [111]. Sonraki çalışmalarda bu sonuçlar tekrarlanmamış aksine [112] OSB'lilerin kardeşlerinde ve ebeveynlerinde zihinsel yeteneklerin ortalamanın üzerinde olduğu gösterilmiştir[113,114]**.** Kardeşlerle yapılan daha yeni araştırmalarda ise yüksek riskli OSB'li kardeşler ile tipik gelişim gösteren çocukların kardeşleri arasında genel bilişsel gelişim ve işleyiş açısından anlamlı fark bulunamamıştır [115,116]. GOF ile OSB'li bireylerin aile üyelerindeki genel zihinsel bozulma arasındaki ilişki için sınırlı kanıtlar göz önüne alınıp bu bağlantı genel popülasyonda değerlendirilmemiştir. Ancak mevcut literatüre dayanarak genel bilişsel yetenek ve GOF arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görünmektedir [9,108]. Bununla birlikte bazı çalışmalar daha özgül kognitif yetersizliklerin veya kognitif profillerin GOF ekspresyonunun bir parçası olduğunu öne sürmüştür. Bu alandaki araştrmaların çoğu OSB etyolojisi ile bağlantılı olan zayıf merkezi bütünleştirme, sosyal biliş yetersizlikleri ve yürütücü işlev bozuklukları gibi kognitif faktörleri keşfetmeye odaklanmıştır[117].

2.3.2.1. Zayıf merkezi bütünleştirme

Bazı araştırmacılar daha global perspektifteki işlemlerdense küçük detaylara odaklanma eğiliminin yani zayıf merkezi bütünleştirmenin, OSB'li bireylerde gözlenen kognitif işlemleme yetersizliğini açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir [107]. Bu nedenle, aynı zamanda subklinik otistik özellikler sergileyen bireylerde böyle bir kognitif işlemleme modeli incelenmiştir.

Bu ilişkinin ampirik değerlendirmelerden elde edilen bulguları karışıktır; az sayıdaki çalışmada OSB'li bireylerin aile üyelerinde merkezi bütünleştirme değerlendirmiştir ve OSB'li bireylerin kardeşlerinde değil ama ebeveynlerinde zayıf merkezi bütünleştirme eğilimi olduğunu desteklemiştir. Özellikle babalar olmak üzere OSB'li çocukların ebeveynleri, dislektik ve tipik gelişim gösteren çocukların ebeveynleriyle karşılaştırıldığında bütüncül gestalt işlemlemedense detay odaklı işlemlemenin tercih edildiği özgün bir kognitif profil sergilemişlerdir. Yapılan bir takip çalışmasında da sosyal olmayan aktiviteleri tercih eden OSB'li çocukların ebeveynlerinin detay odaklı bir işlemleme tarzına daha yatkın oldukları gösterilmiştir [9].

Bununla birlikte OSB'li bireylerle yapılan tüm çalışmalarda bu pozitif bulgular tekrar edilememiştir. Yapılan bir çalışmada, Saklı Figürler testi ve Küplerle Desen testi ile değerlendirilen zayıf merkezi bütünleştirmenin hem GOF özellikleri sergileyen ve sergilemeyen OSB'li bireylerin ebeveynlerini tutarlı biçimde birbirinden ayırt edemediğini hem de bu OSB'li bireylerin ebeveynleri ile sağlıklı kontrolleri ayıramadığı bulunmuştur[118].

Klinik olmayan örneklemde ZMB ile subklinik otistik özellikler arasındaki ilişkiyi araştıran araştırmalarda da karışık bulgular ortaya konulmuştur[117,119].

Mevcut literatürden elde edilen sonuçlar zayıf merkezi bütünleştirme ile GOF'un ekspresyonu arasındaki bağlantının gücünün belirsiz olduğunu göstermektedir.

2.3.1.2. Sosyal Biliş

Otizmli bireylerdeki sosyal bilişsel yetersizliğin yaygın olduğuna dair artan kanıtlar nedeniyle bazı araştırmacılar da OSB'li bireylerin aile

üyelerinde ve genel popülasyonda GOF'un ekspresyonu ile ilişkili olarak sosyal bilişi araştırmışlardır.

Bu araştırmaların çoğu zihin kuramı üzerine yoğunlaşmıştır. OSB'li bireylerin küçük kardeşleri ile tipik gelişim gösteren çocukların kardeşleri arasındaki zihin kuramı testlerinde fark bulunamamıştır. Ancak OSB'li bireylerin ebeveynleri ile yapılan çalışmalarda zihin kuramındaki güçlükler ile GOF'un ekspresyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [9,98,99]. OSB'lierin ebeveynler özellikle de yüzdeki sadece göz bölgesinden gelen bilgileri kullanarak karmaşık psikolojik durumları tanımlamaları istenen Gözlerden Zihin Okuma testi gibi zihin kuramı testlerinde daha düşük performans göstermiştir. Nitekim Gözlerden Akıl okuma testindeki performansa göre OSB'li bireylerin GOF+ ebeveynlerinin, GOF- ebeveynlerden ve kontrol grubundan ayırt edebildiği gösterilmiştir [118]. Klinik olmayan örneklemde yapılan GOF ile ToM arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıdaki çalışmada sonuçlar karışıktır [117,119].

GOF'un aile üyelerinde ekspresyonuna ilişkin olarak yüzlerden gelen bilgiyi işleme yeteneği gibi sosyal-bilişsel beceriler de araştırılmıştır. OSB'li bireylerin hem ebeveynleri hem kardeşleri kontrol grubuna kıyasla özellikle üzüntü ve iğrenme duygularında olmak üzere yüz ifadelerinden duygu tanıma testlerinde daha düşük performans sergilemiştir. Ayrıca OSB'li tek bir çocuğu olan ebeveynlere göre birden çok sayıda OSB'li çocuğu olan ebeveynlerin yüzden duygu tanıma becerilerinin daha zayıf olduğunu gösteren çalışmalar vardır[108].

Sosyal ipuçlarının işlenmesi ve GOF ekspresyonu arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Özellikle de bu araştırmaların çoğu OSB'li bireylerin akrabalarında bakış işlemlemeyi anlamaya odaklanmıştır. Otistik probandların babalarının kontrol grubuna göre sosyal ipuçlarına daha yavaş yanıt verdiği gösterilmiştir [108].

Ayrıca OSB'li bireylerin yetişkin akrabalarının doğrudan göze bakmaya daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir [120]. Yapılan başka çalışmada OSB'lilerin kardeşlerinde de benzer bir örüntü bulunmuştur; bu kişilerin kontrollere göre,

insan yüzü fotoğrafının göz bölgesine fiksasyon için daha az zaman harcadıkları bulunmuştur[121].

Çalışmalar şu anda sosyal bilişsel eksikliklerin GOF'a dahil edilmesi için güçlü destekler sağlamaktadır. Bunlar; yüz ifadelerinden duygu tanımlanmasındaki problemleri, gözlerden zihin okuma gibi üst düzey zihin kuramının güçlüklerini, insanların bakışlarının işlemlenmesi ve yüzlerin ayırt edilmesi/hatırlanmasındaki hafif zorlukları içerir. Sosyal bilişsel yetenekleri bu deneysel gruplar üzerinde inceleyen daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber otizmli çocukların kardeşlerindeki sosyal bilişsel yetersizlikler için daha az destekleyici çalışma bulunmaktadır[108].

2.3.1.3. Yürütücü İşlevler

Planlama, organizasyon ve bilişsel esneklik gibi yürütücü işlevlerle ilgili zorlukların OSB ile bağlantısı gösterilmiştir[8]. Bununla beraber yürütücü işlevlerde bozukluklar ile GOF ekspresyonu arasındaki ilişkiyi destekleyen ampirik bulgular karışıktır[108].

Yapılan bir çalışmada OSB'li çocukların ebeveynlerinin, tipik gelişim gösterenlerin ve öğrenme güçlüğü olan çocukların ebeveynlerine göre özellikle planlama becerisi ve bilişsel esneklik olmak üzere yürütücü işlevlerde bozukluğa daha fazla eğilimi olduğu gösterilmiştir[122]. OSB'li bireylerin etkilenmemiş kardeşlerinin ve ebeveynlerini Londra Kulesi testiyle değerlendirildiği çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre planlama becerisinde bozukluklar olduğu bulunmuştur[123,124]. Benzer şekilde, birden çok sayıda otizmli çocuğu olan ebeveynlerin Hanoi Kulesi testiyle değerlendirildiği bir çalışmada planlama ve bilişsel esneklikle becerilerinde yetersizlikler olduğu bulunmuştur [125]. Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalarda bu alanlardaki yetersizlikle ilgili pozitif bulgular tekrar gösterilememiştir. Örneğin OSB'li bireylerin ebeveynleriyle yapılan çalışmalarda planlama, bilişsel esneklik veya bilişsel kontrol açısından kontrol grubuyla fark olmadığı gösterilmiştir[118,126]. OSB'li çocukların kardeşlerinin; zihinsel yetersizliği olan çocukların ve gelişimsel dil gecikmesi olan çocukların kardeşleriyle kıyaslandığı bir çalışmada bilişsel esneklik ve planlama becerilerinde fark

bulunmamıştır[127]. OSB'li bireylerin akrabalarıyla yapılan bir çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla planlama ve inhibisyon becerilerinde anlamlı bir yetersizlik gösterilememişken üretkenlik testinde (fikir akıcılığı) daha düşük performans olduğu bulunmuştur[128].

GOF ile çalışma belleği, üretkenlik/akıcılık dahil diğer yürütücü işlevler için de karışık sonuçlar vardır [123,127–130]. Son dönemdeki çalışmalarda, araştırmacılar yüksek riskli OSB'li kardeşlerin özellikle işitsel dikkat, inhibisyon ve hızlı işlemleme gibi üst düzey yürütücü işlev testlerinde kontrol grubuna göre daha düşük performans sergilediklerini bulmuştur[115].

Genel popülasyonda, yürütücü işlevler ve GOF'un ekspresyonu arasındaki ilişki konusunda da karışık kanıtlar vardır. Japonya'da üniversite öğrencilerinin Wisconsin Kart Eşleme Testi ile değerlendirildiği bir çalışmada bilişsel esneklik ile Otizm Spektrum Anketi (Autism Spectrum Quotient (AQ)) puanları arasında anlamlı fark bulunamamıştır[119]. Buna karşılık, öğrenme bozukluğu olan ergenlerle yapılan bir çalışmada, otistik özellikler ile bilişsel esneklikte zorlanma arasında ilişki olduğu bulunmuştur[117]. Bu örnekte otistik özellikler ile yürütücü işlevler de dahil olmak üzere çeşitli kognitif alanlar arasında gözlenen ilişki, GOF ile ilgili kognitif bir profili yansıtmak yerine öğrenme problemleri olanlardaki bilişsel işlemleme tarzı nedeniyle de olabilir.

Sonuç olarak yürütücü işlev becerileri ve GOF karakteristikleri arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar kesin sonuçlar vermemektedir ve bu nedenle yürütücü işlevlerdeki bozukluklarının GOF'a özgü ve belirleyici olup olmadığı konusunda belirsizlik sürmektedir[9].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcıların Seçilimi

3.1.1. Olgu grubunun seçimi

Araştırmamız, Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde, araştırmaya gönüllü olan 10-14 yaşları arasındaki çocuklar, ergenler ve ebeveynleri ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı 09.2018.276 protokol no ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Ek-1).

Araştırmanın örneklemini, Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde OSB tanısı ile takip edilen hastaların 10-14 yaş aralığındaki kardeşleri ve çalışmaya katılmaya gönüllü anne/babaları oluşturmaktadır. Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların sözlü ve yazılı onamları alınmıştır (Ek-3)

Yapılan görüşmeler sonucunda 30 ebeveyn ile görüşülmüş ve 30 ebeveyn ve çocukları çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

Olgu Grubu için çalışmaya alınma ölçütleri:

1. OSB tanısı ile takip edilen kardeşinin olması
2. 10-14 yaşları arasında olmak
3. Çocuk ve ergenlerin ve anne/babalarının çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Olgu Grubu için çalışmadan çıkarılma ölçütleri:

1. Klinik olarak OSB ve/veya Zeka geriliği (IQ<70)
2. Kronik ve ciddi tıbbi hastalık
3. Tıbbi özgeçmişinde epilepsi, diğer nörolojik hastalıklar veya travmatik beyin hasarı hikayesi olanlar

4. Nöropsikolojik testleri etkileyebilecek ilaç kullanımı
5. Kognitif becerileri etkileyebilecek tıbbi rahatsızlıkların varlığı (görme bozukluğu, işitme engeli, bedensel engel vs.)
6. Anne veya babasında kronik psikiyatrik hastalık öyküsü olması

3.1.2. Kontrol grubunun seçimi

Çalışmanın kontrol grubunu Maltepe İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü'ne bağlı Güzin Dinçkök Ortaokulu'nda öğrenim görmekte olan 10-14 yaşları arasında yürütücü işlevleri etkileyebilecek kronik tıbbi veya psikiyatrik hastalığı bulunmayan ve gönüllü olan katılımcılar oluşturmaktadır (Ek-2)

Hastalarla yapılan yarı-yapılandırılmış görüşme formuna dayalı değerlendirme sonucunda herhangi bir yürütücü işlevleri bozabilecek psikiyatrik hastalık tanısı almayan çocuk ve ergenler çalışmaya dahil edilmiştir. olgu grubu ile cinsiyet açısından eşleştirilmiştir ve yaş açısından da benzer dağılım gösteren 30 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol Grubu için çalışmaya alınma ölçütleri

1. Çocuk/ergen ve ebeveynin çalışmaya katılmayı kabul etmesi
2. Birinci ve ikinci derece akrabalarda OSB öyküsünün olmaması
3. Anne veya babasında kronik psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaması

Kontrol Grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri

1. Klinik olarak OSB ve/veya Zeka geriliği (IQ<70)
2. Yapılan nöropsikolojik testleri etkileyebilecek DEHB, özel öğrenme güçlüğü gibi bozukluklar
2. Kronik ve ciddi tıbbi hastalıklar, kafa travması öyküsü, epilepsi ve diğer nörolojik hastalıklar
3. Kognitif becerileri etkileyebilecek tıbbi rahatsızlıkların varlığı (görme bozukluğu, işitme engeli, bedensel engel vs.)

3.2 Yöntem

Çalışmaya dahil edilen olgu ve kontrol grubuna genel psikiyatrik değerlendirme ve olası psikiyatrik tanıların saptanması amacıyla araştırmacı tarafından çocuk/ergen ve ebeveynlerine Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması yapılmıştır (KD-SADS). Yapılan görüşmelerde KD-SADS ile taranamayan bozuklukların tanıları araştırmacının DSM-5 tanı ölçütlerine dayalı klinik görüşü ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların zeka seviyesini tespit etmek amacıyla Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formunun (WISC-R) alt testleri uygulanmıştır. Ön değerlendirmesi tamamlanan katılımcılara yürütücü işlev testleri uygulanmış ve ebeveynlerine bazı ölçekler doldurtulmuştur.

İstatistiksel analizler yapılırken olgu grubu probandın (otizm tanılı kardeşin) klinik tanısı, mevcut klinik özellikleri, epilepsi ve stereotipi varlığı ve ABC toplam puanları göz önüne alınarak iki gruba ayrıldı. Probandların DSM-5'de önerildiği üzere destek gerektirenler "Hafif"; önemli düzeyde ve çok önemli düzeyde destek gerektirenler ise "Orta-Ağır" olarak sınıflandırıldı.

3.3 Değerlendirme Araçları

3.3.1. Sosyodemografik veri formu (Ek-4)

Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik form kullanılarak elde edilmiştir.

Formda çocuğun/ergenin yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, ailede yaşayan kişi sayısı, doğum zamanı ve doğum kilosu, anne sütü alımı, gelişim basamakları, el tercihi, okul öncesi eğitimi ve bakım vereni, okuma-yazma öğrenme zamanı, tıbbi ve psikiyatrik özgeçmiş bilgileri değerlendirilmiştir.

Sosyodemografik formun anne-babaların bilgilerini değerlendiren

kısımda ise anne-babanın yaşı, eğitim durumu, birliktelik hali, tıbbi ve psikiyatrik öyküleri ve gelir düzeyi sorgulanmıştır.

Proband çocuğun/ergenin değerlendirildiği bölümde ise yaşı, cinsiyeti, tanı alma yaşı, konuşma ve iletişim becerileri, okul ve eğitim bilgileri, epilepsi ve diğer komorbid durumların varlığı ve OSB şiddeti değerlendirilmiştir.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (KD-SADS-PL) (*Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version)*

KDSADS-PL Kauffman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla geliştirilmiş, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur. Bu yarı-yapılandırılmış görüşme ile özgül öğrenme güçlüğü, otizm spektrum bozuklukları ve negatif belirtili şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu değerlendirilebilmektedir[131]. Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2004 yılında Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[132].

3.3.3. Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu (BRIEF) (Ek-5) (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function*)

BRIEF; yürütücü işlevleri; günlük hayattaki karmaşık problemleri çözme becerileri ve uyumsal davranışsal gözlemlere dayanarak değerlendirmektedir[133]. Ölçeğin Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır[134]. 5-18 yaş arası çocuk ve ergenlerin birincil bakım verenleri tarafından doldurulur.

86 maddeden oluşan üçlü likert tipi bir ölçektir. “Hayır”, “Bazen”, veya “Sık” olarak işaretlenen maddeler ve sırasıyla “1”, “2”, veya “3” olarak puanlanmaktadır

BRIEF ebeveyn formunda yer alan 86 soru çalışmalar ile desteklenmiş olan 8 adet klinik alt ölçeği içermektedir. Yönetici işlevlerin çeşitli boyutlarını ölçmeye yönelik geliştirilmiş olan bu ölçekler ve tanımladıkları davranışlar; bastırma (Inhibit), set değiştirme, emosyonel kontrol, başlatma (Initiate),

çalışma belleği, planlama / organize etme, düzenli olma (organization of materials), izleme (monitor) olmak üzere sekiz alt ölçeği vardır. Bastırma, set değiştirme, duygusal kontrol puanları toplanarak "Davranışsal düzenleme indeksi"; başlatma, çalışma belleği, planlama, düzenli olma ve izleme puanları toplanarak "Metakognisyon indeksi"; davranışsal düzenleme İndeksi ve metakognisyon indeksi toplanarak "Global yönetici puan" hesaplanır.

3.3.4. SNAP-IV Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi (Ek-6)

Swanson Nolan Pelham Anketi (Swanson, Nolan, Pelham Questionnaire, SNAP-IV) ilk olarak 1992'de DSM III tanı ölçütleri doğrultusunda DEHB için hazırlanmış bir tarama anketidir[135]. Sonrasında DSM-IV ölçütlerine göre SNAP-IV formu geliştirilmiştir.

SNAP-IV 18 maddeden oluşan likert tipi bir ölçektir. DEHB için DSM-IV tanı ölçütlerine göre düzenlenen SNAP-IV 9 adet dikkat eksikliği ve 9 adet hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere 18 maddeden oluşur. Ebeveynler ve öğretmenler tarafından doldurulur. Her bir madde için "Hiç yok", "Biraz", "Oldukça fazla" ve "Çok fazla" olmak üzere dört seçenek vardır. Seçenekler sırasıyla 0, 1, 2, 3 puan olarak puanlanır. Testin tamamlanmış olarak kabul edilebilmesi için en azından 16 maddeye cevap verilmiş olmalıdır. SNAP tanı ölçütü belirleme amacıyla kullanılıyorsa 2 ve üzeri puan verilen maddeler sayılır [136]. Toplam skorun madde sayısına bölünmesiyle elde edilen ortalama değer de karşılaştırma amacıyla kullanılmaktadır[137,138]. Çalışmamızda toplam skorlar hesaplanmıştır.

SNAP-IV'ün psikometrik özelliklerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada iç tutarlılık ve güvenirlik özellikleri güçlü bulunmuştur. Ebeveyn değerlendirmelerinde alfa katsayısı toplam skor için 0.94, dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt başlıkları için sırasıyla 0.90 ve 0.79 tespit edilmiştir[138].

SNAP-IV anketinin Türkçe uyarlamasının yayınlanmış bir geçerlilik güvenirlik çalışması bulunmamakla birlikte, Türk toplumunda gerçekleştirilen çok sayıda çalışmada kullanılmıştır. Güler ve arkadaşlarının DEHB için riskli

çocukları tespit etmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada ortalama toplam skor 1.5 ve 2.0 standart sapma eşik değerleri ebeveyn formlarında sırasıyla 1.2 ve 1.4, öğretmen formunda sırasıyla 1.7 ve 2.1 olarak saptanmıştır[137].

3.3.5. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC) (Ek-7) *(Autism Behaviour Checklist)*

Otizm Davranış Kontrol Listesi, Krug ve arkadaşları (1993) tarafından geliştirilmiştir. Pek çok ülkede otizmde tarama ve eğitimin değerlendirilmesi amacı ile sıklıkla kullanılan ölçekler arasındadır.

ABC; duyusal (9 madde), ilişki kurma (12 madde), beden ve nesne kullanımı (12 madde), dil becerileri (13 madde), sosyal ve öz bakım becerileri (11 madde) olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan 57 maddelik bu değerlendirme aracı bireydeki otistik belirtilerin düzeyini belirlemek için kullanılmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur. Ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış ve Türkçe formunun kesme puanı 39 olarak saptanmıştır[139].

3.3.6 Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R) (Wechsler *İntelligence Scale for Children-Revised)*

Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)); Wechsler tarafından 1949 yılında 6-16 yaş grubu, konuşma ve dil becerileri yeterli düzeyde olan çocukların zihinsel kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş ve 1974 yılında yeniden düzenlenerek WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) adını almıştır.

Ülkemiz için standardizasyon çalışmaları 1995 yılında yapılan WISC-R ölçeği Türk kültürüne uyarlanmıştır [140]. Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubuna WISC-R'ın sözel alt bölümünden *sözcük dağarcığı testi* ve performans alt bölümünden *küplerle desen* alt testi uygulanmıştır.

3.3.7. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi *(Controlled Verbal Fluency Test)*

Daha çok prefrontal korteks tarafından sürdürülen önemli yönetici işlevlerden birisi olan sözel akıcılığın değerlendirildiği Kelime Akıcılığı Testlerinden Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi ilk kez Benton ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Benton 1968). Bu testte denekten 60 saniye içerisinde verilen harfle başlayan olabildiğince çok sayıda özel isim ve eylem isimleri haricinde kelime türetilmesi istenmektedir. Özellikle sol frontal bölge hasarlarına duyarlı olduğu düşünülen ve dikkat kapasitesi, davranışı sürdürebilme ve çelinebilirlik gibi yönetici işlevlerin değerlendirildiği DEHB'li olgularda sıklıkla kullanılan bu testin orijinalinde denekten bir dakika içinde F, A ve S harfleriyle başlayan kelimeler bulması istenir[141]. Türkçe uyarlamasında F yerine K harfi kullanılmaktadır. Bir dakika içerisinde doğru söylenilen kelime sayısı toplam puanı vermektedir. Bireyin tekrar ettiği kelime sayısı da perseverasyon puanını oluşturmaktadır. Sözel ve fonemik akıcılığın ölçüldüğü bu testin test-tekrar test yöntemi kullanılarak Altınoğlu-Dikmeer ve arkadaşları tarafından yapılan çocuk örneklemi için standardizasyon çalışmasında tüm alt testler için perseverasyon ve yanlış sayısı puanları dışındaki tüm puanların güvenirlik katsayıları 40 ile 69 arasında ve anlamlı olarak bulunmuştur[142].

3.3.8. Stroop Renk ve Kelime Testi (SRKT)

Stroop testi ile ilgili çalışmalar, test performansının sol prefrontal lobla ilgili olduğunu, testin odaklanmış dikkat, seçici dikkat, tepki ketlenmesi, bozucu etkiye karşı koyma ve bilgi işlemleme gibi süreçleri ölçtüğünü göstermektedir. SRKT, birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülebilmesi işlevini, yani değişen isteklere karşı kişinin var olan algısal durumunu değiştirip değiştiremeyeceğini ölçmektedir [143,144]. Dikkati dağıtan uyaranların baskılanmasını (bozucu uyarana direnç) ve uygunsuz uyaranlara yanıtı bekletebilme gücünü değerlendirmede kullanılan bir testtir[145].

SRKT bataryası 4 farklı karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu

kartlar testin uyarıcı maddeleridir ve bu uyarıcılara deneğin tepki vermesi gerekmektedir. Testin puanları bu bölümlerin ayrı ayrı puanlanmasıyla elde edilmektedir. Birinci kartta beyaz zemin üzerinde siyah olarak basılmış renk isimleri, ikinci kartta sözcüğün ifade ettiği renkten farklı renkte basılmış renk isimleri, üçüncü kartta farklı renklerde basılmış daireler, dördüncü kartta ise farklı renklerde basılmış yansız sözcükler bulunmaktadır. İkinci kart tüm testin uyarıcısıdır ve bozucu etkinin ölçüldüğü bölümde kullanılmaktadır. Test dört kartın kullanıldığı sabit sırada sunulan beş bölümden oluşur. İlk iki bölümde kartlardaki sözcüklerin okunması, son üç bölümde ise sözcük veya şekillerin renklerinin adlandırılması istenir. İkinci kart ikinci bölümde okuma, beşinci bölümde renk söyleme amacıyla olmak üzere iki kez, diğer kartlar ise bir kez kullanılır. SRKT standart kayıt formuna beş bölümden elde edilen tepki süreleri, hata ve 27 düzeltme sayıları işlenir. Böylece beş bölümden beş ayrı tamamlama süresi, hata ve düzeltme puanı elde edilmiş olur[146].

Testin 6–11 yaş grubuna uyarlama çalışması 2002 yılında, yetişkinler için ülkemizdeki geçerlik ve güvenirlik çalışması ise 1999 yılında yapılmıştır[146,147].

5.Bölüm bozucu etkinin ortaya çıktığı kritik bölüm olup diğer bölümler okuma ve renk söylemedeki temel düzeylerin belirlendiği kontrol koşulları niteliğindedir. Yapılan çalışmalar, testin puanlanmasında basitçe tamamlama süresi puanlarını kullanmanın yeterli olduğunu göstermektedir [148].

3.3.9. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) *(Wisconsin Card Sorting Test)*

Berg tarafından 1948 yılında soyutlama ve kavramsallaştırma becerilerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ve Heaton tarafından standardizasyonu yapılmıştır [149,150]. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme, amaca yönelik hareketi planlama gibi frontal lobla ilişkili karmaşık sistemlerin değerlendirilmesinde yararlı bir testtir. Gerek soyutlama, akıl yürütme ve kavramsallaştırma becerisi, gerekse karmaşık dikkat (dikkati sürdürme, sebatlık, amaca yönelik davranışı sürdürme, çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme), daha

çok frontal lob tarafından düzenlenir. WCST dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yönetici işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir. Bir frontal lob testi olarak kullanılan WCST, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir[145].

WCST, 64'er adet tepki kartının meydana getirdiği iki kart destesinden ve 4 adet uyarıcı karttan oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk (mavi, kırmızı, sarı ve yeşil) ve miktarlarda (bir, iki, üç ve dört) şekiller (artı, daire, yıldız ve üçgen) bulunmaktadır. WCST'de deneğin yapması gereken görev, tepki kartlarını uygun gördüğü uyarıcı kartları ile eşleştirmektir. Uygun eşleme kategorisi renk, şekil, miktar, renk, şekil, miktar olarak sıralanmakta, art arda 10 doğru eşlemeden sonra bir sonraki kategoriye geçilmektedir.

WCST'de 12 puan hesaplanmaktadır: Toplam yanlış sayısı (WCST 3) ve toplam doğru sayısı (WCST 2), sırasıyla, doğru eşlemenin yapılmamış olduğu ve doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplamından oluşmaktadır. Bu iki değerin toplamı toplam tepki sayısını (WCST 1) oluşturmaktadır. Tamamlanan kategori sayısı (WCST 7), art arda 10 kez doğru tepkinin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir. Perseveratif tepki sayısı (WCST 4), ardışık 10 doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir yineleme ilkesine göre yinelenen tepkilerin toplamından oluşmaktadır. Perseveratif hata sayısı (WCST 6), yineleyici olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanlarıdır. Perseveratif olmayan hata sayısı (WCST 5), toplam hata sayısından yineleyici hata sayısı çıkarılarak elde edilmektedir. Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılması, perseveratif hata yüzdesini (WCST 8) vermektedir. İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısını (WCST 9) oluşturmaktadır. Kavramsal düzey tepki sayısı en az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır; bunun toplam cevap sayısına bölünerek 100 ile çarpılması ise kavramsal düzey tepki yüzdesini (WCST 10) oluşturmaktadır. Deneğin art arda 5–9 tepki verdiği ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısı, kurulumu sürdürmede

başarısızlık puanını (WCST 11) vermektedir. En az üç kategoriyi tamamlayan katılımcılarda hesaplanan öğrenmeyi öğrenme puanı (WCST 12) için, her bir kategorideki hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır[145,149,151].

Çalışmamızda testin bilgisayarlı versiyonu kullanılmıştır ve WCST puanlarından, toplam yanlış sayısı (WCST 3), toplam doğru sayısı (WCST 2), tamamlanan kategori sayısı (WCST 7), yineleyici tepki sayısı (WCST 4), yineleyici hata sayısı (WCST 6), yineleyici olmayan hata sayısı (WCST 5), yineleyici hata oranı (WCST 8), ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısı (WCST 9), kavramsal düzey tepki oranı (WCST 10) ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı (WCST 11) ve öğrenmeyi öğrenme skoru (WCST 12) hesaplanmıştır.

3.3.10. İz Sürme Testi A,B (TMT-A,B) *(Trail Making Test A,B)*

İz sürme testi (TMT) iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde (Bölüm A) sayfa üzerinde düzenli bir şekilde rastgele yer alan daire içindeki 25 rakamın sırasıyla birleştirilmesi, ikinci bölümde (Bölüm B) karışık sırada yuvarlak içindeki 25 rakam ve harfin sırasıyla çizilerek birleştirilmesi gerekir. İkinci bölümde deneğin bir harf bir sayı arasında set değiştirmesi gerekmektedir. (1-A, 2-B, vs.).

İz Sürme Testi; görsel kavramsallaştırma ve görsel-motor izleme, psiko-motor hız, karmaşık görsel tarama, basit motor beceriler, temel sıralama yetenekleri, görsel iz sürme, zihinsel esneklik, görsel dikkat, odaklanmış dikkat, görsel algısal yetenekler ve yönetici işlevler gibi işlevleri değerlendirmek için geliştirilmiş bir testtir [152,153]. Dorsolateral prefrontal korteks işlevlerine duyarlı olduğu ileri sürülen TMT'nin A ve B formları ile ilgili yapılan analizlerde, A Formunun görsel arama, tarama, dikkat ve motor fonksiyonla ilişkili olduğu; B Formunun ise daha çok zihinsel esneklikle, inhibisyon kontrolü, çalışma belleği, dikkati eş zamanlı olarak birden fazla uyarana yöneltme becerisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur[152,154].

6-15 yaş Türk Çocukları için standardizasyonu yapılmıştır ve TMT'nin test-tekrar test yöntemi kullanılarak yapılan güvenirlik belirleme çalışmasında, TMT-A ve TMT-B için yalnızca süre puanları anlamlı olmuştur. Güvenirlik katsayıları sırasıyla 0,65 ile 0,68'dir[155]. Çalışmamızda ayrıca TMT-B ve TMT-A süre farkları da hesaplanmıştır.

3.3.11 California Sözel Öğrenme Testi-Çocuk Versiyonu (CVLT-C)

(California Verbal Learning Test-Child Version)

Delis ve arkadaşları tarafından 1987 tarihinde yetişkinler için geliştirilen testin 1994 yılında çocuk versiyonunun standardizasyonu yapılmıştır[156]. Türkçe versiyonunun çevirisi Gürvit ve ark. tarafından yapılmıştır ve çeşitli araştırmalarda kullanılmıştır.

CVLT; anlık serbest hatırlama, kısa gecikmeli serbest hatırlama, kısa süreli ipucuyla hatırlama, uzun süreli serbest hatırlama, uzun süreli ipucuyla serbest hatırlama, uzun gecikmeli tanıma, doğru tanıma, eksik tanıma, yanlış tanıma, semantik kümelenme, sıra kümelenmesi, karıştırma, ayrımlanabilirlik, cevap eğilimi ve öğrenme eğimi hakkında bilgi veren bir kelime listesi öğrenme testidir.

Kısa gecikmeli hatırlamayı değerlendiren; "Pazartesi Alışveriş Listesi (A listesi)" adı verilen on beş kelimelik bir liste ile başlar, bu liste uygulanan çocuğa beş defa okunur ve her okumanın ardından çocuktan aklında kalanları tekrardan kaçınarak sayması istenir. Böylelikle pazartesi alışveriş listesi öğretilmiş olur. Daha sonra kişiye "Salı Alışveriş Listesi (B listesi)" okunur ve yine aklında kalanları tekrardan kaçınarak sayması istenir ve teste yirmi dakika ara verilir. Yirmi dakikalık aradan sonra uzun gecikmeli serbest hatırlama uygulamasına geçilir. Salı listesi (B listesi), Pazartesi listesine (A listesi) meyve kategorisi bakımından benzerlik gösterirken, yiyecek çeşitleri ve ev eşyalarını içeren iki kategori ile farklılık göstermektedir. On beş kelimelik iki alışveriş listesinin sunumuna ek olarak kısa gecikmeli ve uzun gecikmeli serbest hatırlama, geri çağırmayı kolaylaştıran kategori ipucu ile hatırlama, ayrıca tanıma denemesi için 45 kelimelik bir listenin okunmasını

içerir. Testör uygulama sırasında kişinin saydığı kelimeleri sıra, tekrar, karışma açısından değerlendirerek not eder [157].

CVLT testi yalnızca hatırlanan kelime sayısını değil, öğrenme ve hatırlama stratejilerini değerlendiren çok sayıda özelliğe sahiptir. Bu özellikler orijinal yönergesinde aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Semantik Kümelenme: Semantik kümelenme puanı, deneğin öğrenme stratejilerinin kalitesini, kelimeleri kategoriler halinde organize edebilme becerisini gösterir. Semantik kümelenme, öğrenme stratejisinin etkinliliğine işaret eder. Çünkü 15 kelime, 3 üst düzey semantik birimde toplanabilir. Ayrıca düşük semantik kümelenme puanı, bu testin diğer birçok boyutlarındaki düşük performans ile ilişkilidir.

Bölgelerden hatırlama sayıları: Denekler tipik olarak listenin ilk ve son bölgelerindeki kelimeleri daha iyi öğrenirler. İlk bölgedeki kelimelerin hatırlanması azalmışken son bölgedeki kelime hatırlama sayısı artmışsa bu pasif öğrenme tarzını gösterir [157]

CVLT'nde hatırlama hataları ise perseverasyonlar ve karışmalar şeklinde karşımıza çıkmaktadır:

Perseverasyonlar: Aynı denemede, deneğin söylediği kelimeyi tekrar söylemesidir. Perseverasyon iki nedenden dolayı ortaya çıkabilir; 1. Denek, söylemiş olduğu kelimeyi kısa bir aradan sonra tekrarlıyor olabilir. Bu durum tekrarlamayı engelleyememe sonucu görülür. 2. Denek kelimeyi, diğer kelimeleri söyledikten sonra, uzunca bir aradan sonra tekrarlıyor olabilir. Bu durum da dikkat ya da bellek bozukluğu olan hastalarda, kelimeyi söyleyip söylemediğini hatırlayamamaktan kaynaklanır.

Karışmalar: Karışmaların (hedef listesinde olmayan yanıtlar) sayısının fazla oluşu, konu ile ilgili olan ve ilgili olmayan yanıtların ayırt edilmesindeki zorlukları yansıtıyor olabilir. Karışma önceki cevapla aynı kategoride ise semantik işlemin sağlam olduğunu, fakat öğrenilmiş parçaların diğer kategori üyelerinden ayırt edilebilmesindeki bozukluğu gösterebilir [158].

Tanımanın değerlendirilmesindeki ölçütler ise aşağıdaki gibidir:

Yalancı pozitifler: Yalancı pozitif cevapların fazla sayıda olması, hedef kelimeleri hedef dışı kelimelerden ayırt etmede zorluğu, ya da "evet" cevabı verme yönündeki eğilimi gösteriyor olabilir. Her iki listede de bulunmayan kelimelerle verilmiş olan yalancı pozitif cevapların çok sayıda olması bozuk performansı gösterir. Buna karşın, birkaç tane B Listesindeki kelimelerle verilen yalancı pozitif cevap en bozuk performansı göstermektedir.

Ayrımlanabilirlik: Hedef kelimelerin yalancı pozitifler arasından ayırt edilebilme yetisini göstermektedir. Belleği iyi olan bir denek yüksek ayrımlanabilirlik yüzdesine sahiptir.[158].

3.4 Verilerin Analizi

Veriler, Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences- SPSS for Windows, 20) kullanılarak analiz edilmiştir.

Öncelikle parametrik istatistiğin varsayımlarına yönelik ön analizler yapılmıştır. İlk olarak değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk testi) incelendi. Normal dağılım varsayımı karşılanmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan istatistik testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\overline{x}$±Ss) ile gösterildi.

İstatistiksel analiz için Ki-Kare, Mann-Whitney U, bağımsız gruplarda t testi, korelasyon analizi (Pearson ve Spearman) ve basit lineer regresyon analizi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile test edildi.

Tüm analizler için yanılma düzeyi 0,05 kabul edilmiştir. Bu değerden küçük p değerleri istatistiksel olarak önemli (anlamlı) şeklinde yorumlanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan olgu grubu OSB tanısı ile Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne ayaktan başvuran ve OSB tanısı ile takip edilen çocukların 10-14 yaşları arasındaki çalışmaya katılmayı kabul eden kardeşlerinden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise Mili Eğitim Bakanlığı'nın onay verdiği ortaokullardan olgu grubu ile benzer yaşta ve cinsiyette dağılım gösteren, yürütücü işlevleri etkileyebilecek herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik hastalığı olmayan çocuk ve ergenlerden oluşmaktadır.

4.1 Olgu Grubu, Kontrol Grubu ve Probandların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

Katılımcı grupların sosyodemografik değişkenler açısından karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları bu bölümde yer almaktadır. Niteliksel değişkenler için sıklık ve yüzde değerleri (%); niceliksel olanlar için ortanca, aritmetik ortalama ($\bar{x}$) ve standart sapma değerleri tablolarda sunulmuştur. OSB'li bireylerin kardeşleri (olgu grubu) ve kontrol grubu arasındaki farklar niteliksel değişkenler için Ki Kare (χ^2) testi; niceliksel değişkenler için Mann-Whitney U ve bağımsız gruplarda t testi (Student's t testi) ile analiz edildi.

Çalışmaya katılan OSB'li çocukların kardeşlerinin bulunduğu olgu grubundaki (n=30) ve kontrol grubundaki (n=30) kızların ve erkeklerin sayısı birbirine eşittir (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arası cinsiyet dağılımı

	Olgu Grubu		**Kontrol Grubu**		
	N	%	n	%	**p**
Kız	15	50	15	50	1,0
Erkek	15	50	15	50	

χ^2 testi

OSB'li çocukların kardeşlerinin yaş ortalaması 11,74±1,47 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 11,76±1,28 yıldır ve her iki grubun yaş dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arası yaş ortalamaları

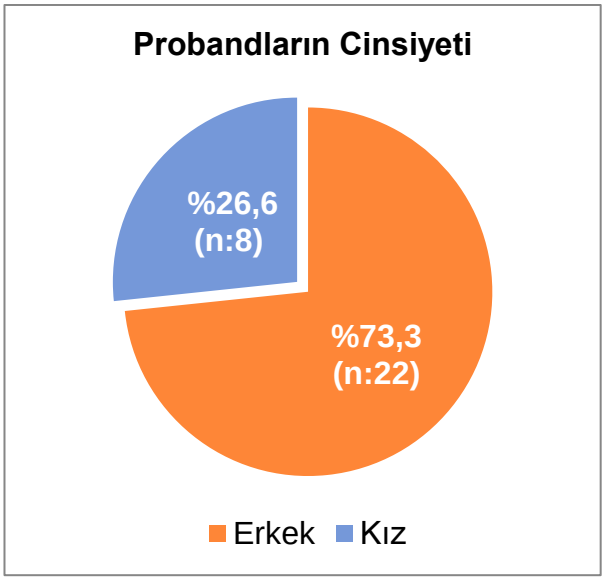
	Olgu Grubu (n=30)		**Kontrol Grubu** (n=30)		
	x̄±Ss.	Ortanca	x̄±Ss.	Ortanca	**p**
Yaş	11,74±1,47	11,42	11,76±1,28	11,42	0,944

Student's t testi

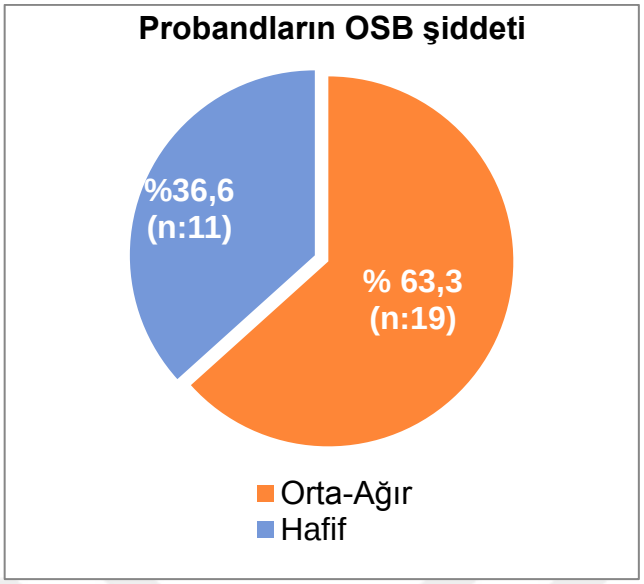
Olgu grubunun proband kardeşlerinin cinsiyet dağılımında %73,3'ü (n=22) erkek, %26,6'sı (n=8) kızdır (Şekil 2). OSB şiddeti açısından ise %63,3'ü (n=19) "Orta-Ağır" ve %36,6'sı (n=11) "Hafif" olarak gruplandırılmıştır (Şekil 3) (Tablo 4).

Tablo 4. Probandların OSB şiddeti ve cinsiyet dağılımı

		Proband OSB şiddeti		
		Orta-Ağır	Hafif	Toplam
Probandın cinsiyeti	Erkek	15	7	22
	Kız	4	4	8
	Toplam	**19**	**11**	30



Şekil 2. Probandların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 3. Probandların OSB şiddetine göre dağılımı

Proband çocukların (n=30) yaş ortalamaları 8,38±4,25'dir ve çalışmaya dahil edilen olgu grubunun %76,7'si probanddan büyüktür (n=23) ve bir kişi de probandın ikizidir (Tablo 5).

Probandların (n=30) OSB tanısı alma yaşı ortalamasının 2,89 (±1,09) yıl olduğu bulunmuştur ve bu çocukların tanı alma yaşları OSB şiddetine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 5. OSB'li çocukların kardeşlerinin probandla yaş ilişkisi

		Olgu Grubu	
		n	%
Probandla yaş ilişkisi	Probanddan büyük	23	76,7
	Probanddan küçük	6	20,0
	Probandın ikizi	1	3,3

Tablo 6. Proband çocukların OSB tanısı alma yaşı

	Proband OSB şiddeti		
	Orta-Ağır	**Hafif**	**P**
Probandın Tanı alma yaşı	$\bar{x}$ ± Ss.	$\bar{x}$ ± Ss.	
	2,72 ± 0,91	3,18 ±1,35	0,373

p<0,05 Mann-Whitney U test

Probandın OSB şiddetine göre Orta-Ağır ve Hafif olarak ayrılan grupları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Bu iki grup probandın konuşma becerisi açısından kıyaslandığında ise çok anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. OSB şiddetine göre gruplandırılan probandların cinsiyet, konuşma becerisi ve epilepsi varlığı açısından tanımlayıcı özellikleri ve karşılaştırılması

		Proband OSB şiddeti				
		Orta-Ağır		**Hafif**		
		N	%	n	%	**p**
Proband Cinsiyet	Erkek	15	78,9	7	63,6	
	Kız	4	21,1	4	36,4	0,417*
Proband Konuşma	Kelime yok	9	47,4	0	0,0	
	Kelime var, cümle yok	7	36,8	3	27,3	**0,001****
	Cümle kurabiliyor	3	15,8	8	72,7	
Proband Epilepsi	Var	4	25	0	0	
	Yok	12	75	9	100	

*p<0,05 *Fisher's Exact test **Mann-Whitney U test*

Olgu grubu ve kontrol grubu doğum kilosu ve doğum zamanı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Bu iki grup yürüme zamanı ve tuvalet eğitimi zamanı açısından kıyaslandığında da anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05). İlk kelimeyi söyleme zamanı ve ilk cümleyi kurma zamanı açısından değerlendirildiğinde olgu grubunun kontrol grubuna göre daha erken dönemde konuşmaya başladığı ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla p<0,05 ve p<0,01). (Tablo 8)

Tablo 8. Olgu grubu ve kontrol grubunun doğum kilosu, doğum zamanı ve gelişim basamakları zamanı değerlendirmeleri

	Olgu Grubu	**Kontrol Grubu**	
	$\bar{x}$ ±Ss. Ortanca	**$\bar{x}$ ±Ss. Ortanca**	***p***
Doğum kilosu (gr)	3200 (±661)	3293 (±453)	0,530*
Doğum haftası	38,33 (±2,32) 39,00	38,43 (±1,22) 38,00	0,366**
İlk kelime (ay)	13,36 (±5,37) 12,00	10,96 (±2,18) 12,00	**0,026****
İlk cümle (ay)	21,93 (±6,60) 20,00	18,23 (±5,19) 18,00	**0,005****
Yürüme (ay)	12,03 (±1,84) 12,00	12,15 (±2,55) 12,00	0,650**
Tuvalet eğitimi (ay)	24,60 (±5,53) 24,00	24,93 (±5,65) 24,00	0,956**

p<*0,05 *Student's t testi **Mann-Whitney U testi*

Olgu ve kontrol grubu kardeş sayısı ve ailede yaşayan kişi sayısı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Olgu ve kontrol grubunun kardeş sayısı ve ailede yaşayan kişi sayısı

		Olgu Grubu		**Kontrol Grubu**		
		n	**%**	**n**	**%**	***p***
Kardeş sayısı	Yok	0	0	3	10	0,248
	1 kardeş	15	50	17	56,7	
	2 kardeş	13	43,3	9	30	
	3 kardeş	2	6,7	1	3,3	
Ailede yaşayan kişi sayısı	3 kişi	1	3,3	3	10	0,066
	4 kişi	12	40	19	63,3	
	5 kişi	15	50	6	20	
	6 kişi	2	6,7	2	6,7	

p<0,05 χ^2 testi

Gruplar, anne ve baba yaşları ve ebeveynlerin doğum sırasındaki yaşları açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ebeveynlerin yaş ortalamalarının daha yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu (p<0,05). Olgu grubundaki çocukların annelerinin eğitim düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p<0,05), babalarının eğitim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Ebeveynlerin birliktelik durumu her iki grupta da benzerdi (p>0,05) (Tablo 10)

Tablo 10. Grupların ailelerine ait demografik özellikler

		Olgu Grubu		**Kontrol Grubu**		
		x̄ / n	**Ss. / %**	**x̄ / n**	**Ss. / %**	***p***
Anne yaşı		36,63	4,06	39,90	5,58	**0,012***
Annenin doğum sırasındaki yaşı		24,88	3,82	28,13	5,81	**0,014***
Anne Eğitim	Okur-yazar değil	2	6,7	0	0	**0,036****
	İlkokul	14	46,7	10	33,3	
	Ortaokul	7	23,3	4	13,3	
	Lise	4	13,3	11	36,7	
	Üniversite	3	10	5	16,7	
Baba yaşı		40,96	5,07	43,48	5,07	**0,047***
Babanın doğum sırasındaki yaşı		29,16	4,25	31,80	5,20	**0,039***
Baba Eğitim	Okur-yazar değil	0	0	0	0	0,403**
	İlkokul	8	27,6	7	23,3	
	Ortaokul	6	20,7	4	13,3	
	Lise	11	37,9	13	43,3	
	Üniversite	4	13,8	6	20	
Ebeveynleri birlikte olanlar		28	93,3	29	96,7	1,0***

p<0,05 **Student's t testi **Mann-Whitney U testi ***Fisher's Exact test*

Probandın doğumu sırasında annenin yaş ortalaması 28,25 (±0,93), babanın yaş ortalaması ise 32,72 (±1,17) olarak bulunmuştur.

Ailelerinde kişi başı düşen gelir miktarı karşılaştırıldığında iki grubun gelir düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Ailelerde kişi başı düşen gelir miktarı (TL)

	Olgu Grubu (n=24)		**Kontrol Grubu** (n=26)		**p**
	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	
Ailede kişi başı gelir (TL)	747,92 (±471,92)	550,00	842,30 (±527,57)	750,00	0,35

p<0,05 *Mann-Whitney U testi*

Olgu grubu ve kontrol grubu tıbbi özgeçmişleri açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Olgu Grubu ve Kontrol Grubu tıbbi özgeçmiş özellikleri

		Olgu Grubu		**Kontrol Grubu**		**p**
		N	%	n	%	
Tıbbi Hastalık öyküsü	Yok	25	83,3	21	70,0	0,215
	Alerji / Astım	3	10,0	6	20,0	
	Kalp Hastalığı	0	0	1	3,3	
	Skolyoz	0	0,0	2	6,7	
	Mesane disfonksiyonu	1	3,3	0	0,0	
	Puberte prekoks	1	3,3	0	0,0	

p<0,05 χ^2 testi

Her iki grubun anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Olgu grubu ve kontrol grubu anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı

	Olgu Grubu		**Kontrol Grubu**		**p**
	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	
Anne sütü (ay)	17,83 (±9,53)	18,50	18,03 (±8,85)	19,00	0,93*
Ek gıdaya geçiş (ay)	5,88 (±2,00)	6,00	6,10 (±2,17)	6,00	0,97**

p<0,05 **t testi **Mann-Whitney U testi*

Olgu ve kontrol grubu okul öncesi bakım verenleri açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Olgu ve kontrol grubundaki bireylere okul öncesi bakım verenler

		Olgu Grubu		**Kontrol Grubu**		
		N	%	n	%	**p**
Okul öncesi bakım vereni	Anne	29	96,7	22	73,3	0,073
	Akraba	0	0,0	3	10	
	Anne ve akraba	1	3,3	3	10	
	Anne ve bakıcı	0	0,0	2	6,7	

p<0,05 χ^2 testi

İki grup okuma yazmayı öğrenme açısından karşılaştırıldığında OSB'li çocukların kardeşlerinin kontrol grubuna kıyasla okuma yazmayı daha geç öğrendiği görülmektedir ve istatistiksel açıdan da ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır (p<0,01) (Tablo 15).

Tablo 15. Olgu ve kontrol grubu okuma yazma öğrenme zamanı

		Olgu Grubu		**Kontrol gubu**		**p**
		n	%	n	%	
Okuma yazma öğrenme zamanı	1.sınıf 1.dönem	18	60,0	28	93,3	**0,002**
	1.sınıf 2.dönem	8	26,7	2	6,7	
	2.sınıf	4	13,3	0	0,0	

p<0,01 *Mann-Whitney U testi*

Gruplardaki çocukların psikiyatri hekimine başvuru durumları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Daha önce psikiyatri başvurusu olan olgu grubundaki çocuklardan 4 tanesine DEHB, birine kekemelik tanısı ve kontrol grubundaki bir çocuğa da tik bozukluğu tanısı konulmuştur ancak çocuklardan hiçbiri herhangi bir medikal tedavi almamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Olgu ve kontrol grubunun psikiyatri başvuru durumu

		Olgu Grubu		Kontrol Grubu		p
		N	%	n	%	
Psikiyatrik başvuru	Hayır	25	83,3	27	90,0	0,706
	Evet	5	16,7	3	10,0	

p<0,05 Fisher's Exact test

Yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sonucuna göre olgu grubunda daha fazla oranda komorbid psikiyatrik eş tanı görülmekte ve iki grup arasında psikopatoloji varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 17). Kontrol grubunda işlevselliği bozacak ve tedavi gerektirecek düzeyde psikopatoloji saptanmamakla beraber KD-SADS yarı yapılandırılmış görüşme sonucuna göre her iki grupta görülen psikopatoloji dağılımı Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 17. Olgu ve Kontrol Grubu yarı yapılandırılmış görüşme sonucuna göre bozukluk durumu

		Olgu Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	**%**	**n**	**%**	
KD-SADS sonucunda bozukluk	Var	17	56,7	9	30,0	**0,037**
	Yok	13	43,3	21	70,0	

p<0,05 χ^2 testi

Tablo 18. Grupların KD-SADS sonucuna göre bozukluk dağılımı

	Olgu Grubu		Kontrol Grubu	
KD-SADS	**n**	**%**	**n**	**%**
DEHB	9	30,0	0	0
Tik bozukluğu	1	3,3	1	3,3
Özgül Fobi	6	20,0	5	16,7
Anksiyete bozuklukları	1	3,3	2	6,7
Özel Öğrenme Güçlüğü	2	6,6	0	0
Obsesif Kompulsif Bozukluk	2	6,6	1	3,3

4.2 Olgu ve Kontrol Gruplarında Zeka Puanlarının Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu arasında WISC-R sözel puan, performans puan, toplam puan ve küplerle desen ham puanına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 19'da gösterilmiştir. Gruplar arasında test puanlarına ilişkin farklar bağımsız gruplar t testi ile incelenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p<0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Olgu ve Kontrol Gruplarında WISC-R puanlarının karşılaştırılması

	Olgu Gubu		**Kontrol Grubu**		
	$\bar{x}$	Ss	$\bar{x}$	Ss.	**p**
WISCR: Küplerle Desen	11,77	2,97	12,33	2,80	0,45
WISCR: Sözel Puan	102,83	15,99	110,37	15,38	0,07
WISCR: Performans Puan	111,20	19,98	116,33	19,95	0,32
WISCR: Toplam Puan	108,14	14,46	114,40	16,30	0,12

p<*0,05 *Student's t testi*

4.3 Gruplar arası Ölçeklere Ait Tanımlamalar ve Karşılaştırmalar

4.3.1. Grupların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi (SNAP-IV) puanlarının değerlendirilmesi

Ebeveyn bildirimine dayanan SNAP-IV anketi formu dikkat eksikliği alt puanı, hiperaktivite/dürtüsellik alt puanı ve toplam puan olarak hesaplanmıştır.

Olgu ve kontrol grubu arasındaki farklar ve olgu grubunun KD-SADS yarı yapılandırılmış görüşme sonucunda DEHB varlığına göre ayrılmış grupları arasındaki farklar parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak incelenmiştir ve ilgili puanlara ilişkin aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca ve p değerleri Tablo 20'de sunulmuştur.

Olgu grubunun SNAP-IV tüm puan türlerindeki ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak hiçbir puan türünde anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 20).

Olgu grubunun KD-SADS yarı yapılandırılmış görüşmesinde DEHB varlığına göre gruplara ayrılıp farklar incelendiğinde tüm puan türlerinde yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmıştır (p<0,01 ve p<0,001) (Tablo 21).

Tablo 20. Olgu ve Kontrol Grubunun SNAP-IV puanlarının karşılaştırılması

	Olgu Grubu		**Kontrol Grubu**		
	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	**p**
Dikkat Eksikliği	6,23 ±6,28	4,50	3,47 ±3,17	2,50	0,266
Hiperaktivite	5,40 ±4,90	5,00	5,00 ±4,15	4,50	0,917
Toplam	11,63 ±10,35	8,50	8,47 ±6,09	7,00	0,433

p<0,05 *Mann-Whitney U testi*

Tablo 21. OSB'li bireylerin kardeşlerinin DEHB varlığına göre gruplandırılıp SNAP-IV puanlarının karşılaştırılması

SNAP-IV	**DEHB+** (n=9)		**DEHB-** (n=21)		
	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	$\bar{x}$ ±Ss.	Ortanca	**p**
Dikkat eksikliği	14,33 ± 3,04	13	2,76 ± 3,36	2	**0,000**
Hiperaktivite	9,44 ± 5,32	9	3,67 ± 3,61	2	**0,004**
Toplam	23,78 ±7,12	23	6,43 ± 6,34	5	**0,000**

p<0,01 *Mann-Whitney U testi*

4.3.2. Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu

Olgu ve kontrol gruplarında BRIEF puanlarına ilişkin farklar bağımsız gruplarda t testi ve Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Tablo 22'de testin ilgili puanlarına ilişkin ortanca, aritmetik ortalama, standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir.

İki grup arasında ölçek alt puanlarından düzenli olma ve izleme alt türlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Davranışsal düzenleme index puanı, metakognisyon index puanı ve global yönetici puanlarında olgu grubunun ortalama puanları kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 22)

Tablo 22. Olgu ve Kontrol grubunda BRIEF puanlarının karşılaştırılması

	Olgu Grubu (n=28)		**Kontrol Grubu** (n=28)		
BRIEF Puanları	$\bar{x}$ ±Ss	Ortanca	$\bar{x}$ ±Ss	Ortanca	**p**
Bastırma	13,93 ± 4,66	12	12,61 ±2,10	12	0,75*
Set değiştirme	13,00 ± 3,29	12,5	13,21 ±2,57	14	0,78**
Emosyonel kontrol	17,14 ± 5,01	15,5	16,54 ±3,61	16,5	0,75*
Başlatma	13,75 ± 3,69	13	12,29 ±2,81	12	0,10**
Çalışma belleği	16,43 ± 5,43	16,5	14,79 ±3,24	14,5	0,51*
Planlama	19,00 ± 6,08	18	16,96 ±3,98	15,5	0,40*
Düzenli olma	10,79 ± 3,37	9,5	8,64 ± 1,93	8	**0,02***
İzleme	13,61 ± 4,38	12	11,54 ±2,67	11	**0,03****
Davranışsal düz.	44,07 ± 11,89	40,5	42,32 ± 6,91	43	0,50**
Metakognisyon	73,57± 21,44	70	64,25± 12,60	60,5	0,054**
Global Yönetici puan	117,61 ± 2,22	110,5	106,57± 8,60	106,5	0,12**

p<0,05 **Mann-Whitney U testi **Student's t testi*

4.3.3. Otizm Davranış Kontrol Listesi

Olgu grubunun probandın OSB şiddetine göre Orta-Ağır ve Hafif olarak ayrıldığı iki alt grubun ABC puanlarının ortanca, ortalama, standart sapma ve p değerleri Tablo 23'de sunulmuştur. İki grup parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

ABC puan alt türlerinden dil becerileri ile sosyal ve öz bakım becerileri puanlarında Orta-Ağır grubunun puan ortalamaları (sırasıyla 14,22 (±4,94) ve 13,94 (±4,39)) hafif gruba göre (sırasıyla 10,89 (±6,21) ve 11,11 (±3,41)) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Alt puan türlerinden duyusal ile beden ve nesne kullanımı puan türlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). İlişki kurma ve ABC toplam puanları bu iki grup arasında karşılaştırıldığında ileri düzeyde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 23). Probandların (n=27) ABC toplam puan ortalamasının 65,8 (±25,1) olduğu bulunmuştur. Ayrıca epilepsisi olan probandların (n=4) ABC puan ortalamasının 74,5 (±12,3) olduğu görülmektedir.

Tablo 23. Olgu Grubunun alt gruplarında probandların ABC puan türlerinin karşılaştırılması

ABC Puanları	**Orta-Ağır** (n=18)		**Hafif** (n=9)		**p**
	$\bar{x}$ ±Ss	Ortanca	$\bar{x}$ ±Ss	Ortanca	
Duyusal	9,33 ± 5,93	9	3,44 ± 3,84	3	**0,012**
İlişki	24,06 ± 8,09	22	9,22 ± 3,93	10	**0,00**
Beden nesne	15,83 ± 9,19	14	8,22 ± 5,80	6	**0,023**
Dil	14,22 ± 4,94	12,5	10,89 ± 6,21	10	0,127
Sosyal Özbakım	13,94 ± 4,39	13	11,11 ± 3,41	11	0,097
Toplam Puan	77,39 ± 21,87	73,5	42,89 ± 12,29	44	**0,00**

p<0,05 *Mann-Whitney U testi*

4.4 Olgu ve Kontrol Gruplarında Nörobilişsel Test Puanları ve Karşılaştırılmaları

4.4.1. Stroop Renk ve Kelime Testi

Olgu ve kontrol gruplarının Stroop Renk ve Kelime Testi puanlarına dair ilişkiler Mann-Whitney U testi ve bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılmıştır. Betimsel istatistik verileri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 24'de sunulmaktadır.

Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarında Stroop 1 süresinde iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$); Stroop 2 ve Stroop 3 sürelerinde de bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Stroop 5 süre ve hata puanı açısından olgu grubu daha kötü performans göstermesine rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Olgu ve Kontrol Gruplarında Stroop test sonuçlarına ilişkin betimsel veriler ve grupların karşılaştırılması

	Grup	$\bar{x}$	Ss.	p
Stroop1 süre (sn)	Olgu	11,903	3,17	**0,008****
	Kontrol	9,800	1,73	
Stroop1 hata	Olgu	0,10	0,40	0,544*
	Kontrol	0,033	0,18	
Stroop1 düzeltme	Olgu	0,033	0,18	0,317*
	Kontrol	0,000	0,00	
Stroop2 süre (sn)	Olgu	12,00	3,92	**0,031***
	Kontrol	9,73	1,86	
Stroop2 hata	Olgu	0,300	0,79	0,909*
	Kontrol	0,166	0,37	
Stroop2 düzeltme	Olgu	0,200	0,61	0,765*
	Kontrol	0,166	0,38	
Stroop3 süre (sn)	Olgu	16,93	4,10	**0,032****
	Kontrol	14,66	3,91	
Stroop3 hata	Olgu	1,03	0,10	0,090*
	Kontrol	0,63	0,89	
Stroop3 düzeltme	Olgu	0,90	0,84	0,114*
	Kontrol	0,60	0,86	
Stroop4 süre (sn)	Olgu	23,90	10,16	0,216*
	Kontrol	20,68	6,14	
Stroop4 hata	Olgu	1,37	1,45	0,246*
	Kontrol	0,83	0,75	
Stroop4 düzeltme	Olgu	1,10	1,30	0,765*
	Kontrol	0,83	0,75	
Stroop5 süre (sn)	Olgu	33,68	10,79	0,251*
	Kontrol	30,25	9,51	
Stroop5 hata	Olgu	3,46	2,78	0,451*
	Kontrol	2,57	1,70	
Stroop5 düzeltme	Olgu	2,63	1,57	0,331*
	Kontrol	2,13	1,28	

p<0,05 **Mann-Whitney U testi **Student's t testi*

4.4.2. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi

Olgu ve kontrol grupları arasında kontrollü kelime akıcılığı testi puanlarına ilişkin farklar parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile incelendi.

İstatistiksel analiz sonuçlarına göre S, A, K harfleri ve toplam harf sayısında olgu grubunun ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 25).

Tablo 25. Olgu ve kontrol gruplarında kontrollü kelime akıcılık testi puanlarına ilişkin değerler

		$\bar{x}$	Ss.	Ortanca	p
S harfi	Olgu	8,00	3,35	8,0	0,778
	Kontrol	9,00	5,13	8,0	
A harfi	Olgu	7,72	3,69	7,0	0,478
	Kontrol	8,10	3,78	8,0	
K harfi	Olgu	10,45	4,11	10,0	0,294
	Kontrol	11,50	4,37	12,0	
SAK: toplam	Olgu	26,17	9,93	25,0	0,305
	Kontrol	28,63	11,79	28,5	

p<0,05 **Mann-Whitney U testi*

4.4.3. İz Sürme Testi A,B

Olgu ve kontrol grupların arasında iz sürme testi puanlarına ilişkin farklar parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel veriler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 26'da sunulmuştur.

TMT-A süresi ve TMT-B süresi olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05). TMT-B düzeltme sayısı da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark gözlenmiştir (p<0,05) (Tablo 26).

Tablo 26. Olgu ve kontrol grubu TMT-A ve TMT-B test değişkenlerine ilişkin

		$\bar{x}$	Ss.	Ortanca	p
TMT-A:süre(sn)	Olgu	46,60	22,20	40,5	**0,025**
	Kontrol	33,97	10,41	33	
TMT-A:hata	Olgu	0,37	0,56	,00	0,360
	Kontrol	0,23	0,43	,00	
TMT-A: düzeltme	Olgu	0,23	0,50	,00	0,949
	Kontrol	0,20	0,41	,00	
TMT-B: süre(sn)	Olgu	119,77	66,94	97	**0,047**
	Kontrol	84,45	25,46	83,5	
TMT-B: hata	Olgu	1,43	2,21	1	0,140
	Kontrol	0,63	0,89	,00	
TMT-B: düzeltme	Olgu	0,23	0,68	,00	**0,040**
	Kontrol	,00	,00	,00	
TMT B-TMT A (sn)	Olgu	73,17	59,63	51	0,158
	Kontrol	50,48	23,78	50	

p<0,05 **Mann-Whitney U testi*

4.4.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Olgu ve kontrol grupları arasındaki WCST puanlarına dair farklar parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Tablo 27'de ilgili puanlara ilişkin aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca ve p değerleri sunuldu.

Analiz sonuçlarına göre olgu grubunun WCST3: Toplam yanlış sayısı, WCST4: Perseveratif yanıt sayısı, WCST5: Perseveratif olmayan hata sayısı, WCST6: Perseveratif hata sayısı ve WCST8: Perseveratif hata oranı değerlerinin ortalamalarının kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

WCST7: Tamamlanan kategori sayısının ve WCST10: Kavramsal düzey yanıt oranının ortalamaları kontrol grubunda olgu grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 27).

Tablo 27. Olgu ve Kontrol grupları WCST puanlarının betimlenmesi ve karşılaştırılması

		$\bar{x}$	Ss.	Ortanca	p
WCST2: Toplam doğru sayısı	Olgu	83,47	17,41	87	
	Kontrol	89,63	11,15	91,5	0,237
WCST3: Toplam yanlış sayısı	Olgu	44,53	17,41	41	
	Kontrol	38,20	11,28	36,5	0,206
WCST4: Perseveratif yanıt sayısı	Olgu	26,83	19,77	23,5	
	Kontrol	22,83	11,30	18	0,314
WCST5: Perseveratif olmayan hata sayısı	Olgu	20,67	11,04	20	
	Kontrol	17,40	4,98	16,5	0,213
WCST6: Perseveratif hata sayısı	Olgu	23,87	14,77	22,5	
	Kontrol	20,80	9,13	17,5	0,367
WCST7 Tamamlanan kategori sayısı	Olgu	3,90	1,83	4	
	Kontrol	4,77	1,87	5	0,136
WCST8: Perseveratif hata oranı (%)	Olgu	18,65	11,54	17,58	
	Kontrol	15,97	7,19	13,28	0,261
WCST9: İlk kategoriyi tamamlamada yanıt	Olgu	16,15	11,55	12	
	Kontrol	16,43	9,00	11	0,559
WCST10: Kavramsal düzey yanıt oranı (%)	Olgu	53,91	18,77	57,81	
	Kontrol	61,63	12,07	62,89	0,110
WCST11:Kurulumu sürdürmede başarısızlık	Olgu	2,73	1,96	2	
	Kontrol	2,47	1,46	2	0,706
WCST12: Öğrenmeyi öğrenme skoru	Olgu	-4,27	7,26	-4,42	0,870
	Kontrol	-5,61	7,70	-3,90	

$p<0,05$ **Mann-Whitney U testi*

4.4.5. California Sözel Öğrenme Testi-Çocuk Versiyonu

Olgu ve kontrol grupları arasında CVLT-C puanlarına dair farklar bağımsız gruplarda t testi ve parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Skorlara dair betimsel ve analitik istatistik sonuçları Tablo 28'de sunulmuştur.

Analiz sonuçlarına göre olgu grubunda; B listesi hatırlama sayısı, tanıma sayısı, semantik kümelenme sayısı ve ilk bölüm hatırlama oranlarının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Olgu grubunda perseverasyon sayısının ise kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Olgu ve Kontrol Grubu (KG) CVLT-C puanlarına ilişkin istatistik değerleri

		$\bar{x}$	Ss.	Ortanca	p
CVLT-C A listesi 1	Olgu	6,20	1,47	6	
	KG	6,43	1,52	6,5	0,617*
CVLT-C A listesi 5	Olgu	10,50	2,18	10	
	KG	10,60	2,18	10	0,859**
CVLT-C A listesi 1-5	Olgu	43,53	7,79	45	
	KG	46,20	6,73	46,5	0,161**
CVLT-C B listesi	Olgu	4,93	1,20	5	
	KG	5,70	1,74	6	**0,032***
CVLT-C KGSH	Olgu	9,17	2,18	9	
	KG	9,43	2,03	9	0,626**
CVLT-C KSİH	Olgu	9,10	2,44	9	
	KG	9,83	2,00	10	0,207*
CVLT-C USSH	Olgu	9,80	2,19	10	
	KG	9,90	2,25	10	0,862**
CVLT-C USİH	Olgu	9,80	2,07	10	
	KG	10,33	2,09	10,5	0,325**
CVLT-C Tanıma	Olgu	13,27	1,60	14	
	KG	14,20	0,92	14	**0,016***
CVLT-C Yanlış tanıma	Olgu	0,67	1,56	0	
	KG	0,63	1,00	0	0,598*
CVLT-C Perseverasyon	Olgu	6,63	4,92	5,5	
	KG	4,33	3,61	3	**0,037***
CVLT-C Karışma	Olgu	1,57	1,59	1	
	KG	1,93	2,38	1	0,897*
CVLT-C Semantik kümelenme	Olgu	12,63	5,80	12	
	KG	16,73	6,42	16	**0,007***
CVLT-C Sıra kümesi	Olgu	5,67	4,04	4	
	KG	5,27	3,48	5	0,801*
CVLT-C ayrımlanabilirlik	Olgu	94,66	4,94	95,55	
	KG	96,89	3,27	97,77	0,053*
CVLT-C Öğrenme eğilimi	Olgu	1,09	0,60	1,05	
	KG	0,93	0,64	0,9	0,342*
CVLT-C İlk bölüm (%)	Olgu	34,49	3,42	34,74	
	KG	37,06	5,67	36,47	**0,039****
CVLT-C Orta bölüm (%)	Olgu	32,54	6,81	32,52	
	KG	30,35	5,16	30,86	0,166**
CVLT-C Son bölüm (%)	Olgu	33,18	6,15	33,33	0,355*
	KG	32,45	6,86	32,49	

p<0,05 **Mann-Whitney U testi **Student's t testi*

4.5. Olgu Grubunda İlişkililik Durumunun Belirlenmesine Yönelik Korelasyon Analizleri

4.5.1. Olgu grubunda ABC ilişki kurma ve toplam puanı ile yürütücü işlevleri ölçen testler arasındaki Pearson testi korelasyonları

ABC ilişki kurma alt puanı ile CVLT-C'nin ilgili skorları arasında anlamlı, negatif ve orta derecede korelasyon bulunmaktadır (R=-,432 ila R=-,599 ve p<0,05 ila p<0,01) (Tablo 29).

ABC toplam puanı ile CVLT-C A5 listesi puanı arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmaktadır (R= -,399 ve p<0,05). ABC toplam puanı ile CVLT-C öğrenme eğimi arasında ise orta düzeyde, anlamlı ve negatif korelasyon bulunmaktadır (R= -,382 ve p<0,05) (Tablo 29).

Hesaplanan bu korelasyonlara göre ABC toplam puanı ve ilişkii kurma alt puanı arttıkça CVLT-C ilgili skorları azalmaktadır.

Tablo 29. Olgu grubunda ABC test puanları ile CVLT-C test skorları arasındaki Pearson korelasyon katsayıları

		ABC: Toplam	ABC: İlişki Kurma
CVLT-C: A5 listesi	R	-,399*	-,599**
CVLT-C: A listesi toplam	R	-,196	-,432*
CVLT-C: Öğrenme Eğimi	R	-,466*	-,543**

*p<0,05 **p<0,01

4.5.2. Olgu ve kontrol grubunda CVLT-C semantik kümelenme puanı ile hatırlama test puanları arasındaki korelasyonlar

CVLT-C: Semantik kümeleme ve CVLT-C iligili alt testleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilirken olgu grubu Spearman sıra farkı korelasyon testi ile değerlendirilirken, kontrol grubu ve tüm grup Pearsonn korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Olgu grubunda CVLT-C semantik kümelenme alt puanı CVLT-C A5 listesi toplam puanları arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır (r_s =,567 ve p<0,01) (Tablo 30)

Kontrol grubunda CVLT-C semantik kümelenme alt puanı CVLT-C A5 listesi toplam, kısa gecikmeli ve uzun gecikmeli serbest hatırlama puanları arasında anlamlı yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulunmaktadır (R=,626 ila R=,681 ve p<0,01) (Tablo 30).

Çalışmadaki tüm bireylerin CVLT-C semantik kümelenme alt puanı CVLT-C A5 listesi toplam, kısa gecikmeli ve uzun gecikmeli serbest hatırlama puanları arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmaktadır (r_s=,435 ila r_s =,607 ve p<0,01) (Tablo 30)

Tablo 30. Gruplardaki CVLT-C semantik kümelenme puanı ile hatırlama test puanları arasındaki korelasyon katsayıları

		CVLT-C: Semantik kümeleme puanı		
		Olgu Grubu (n=30)	**Kontrol Grubu** (n=30)	**Toplam kişi** (n=60)
CVLT-C: A toplam	R	,567*	,675*	,607*
CVLT-C: KGSH	R	,318	,626*	,442*
CVLT-C: UGSH	R	,332	,681*	,435*

*p<0,01

4.5.3. Olgu grubunda SNAP-IV puanları ile yürütücü işlevleri ölçen testler arasındaki Spearman sıra farkı korelasyonları

Korelasyon analizi sonuçlarına göre SNAP-IV toplam puanı ve alt puanları ile Stroop test süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur (Stroop testleri 1-5 süre; r_s=,389 ila r_s=,581 ve p<0,05 ila p<0,01) (Tablo 31).

SNAP-IV puanları ile TMT-B süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmaktadır (r_s=,424 ila r_s=,513 ve p<0,05 ila p<0,01) (Tablo 31).

SNAP-IV dikkat eksikliği alt puanı ile CVLT-C testinin A5 skoru (r_s=-,477), A bölümü toplam puanı (r_s=-,436), B listesi (r_s=-,490), KGSH (r_s=-,428), KSİH (r_s=-,518) ve USİH (r_s=-,446) arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur (p<0,05 ila p<0,01) (Tablo 31).

Tablo 31. Olgu grubunda SNAP-IV puanları ile Stroop, TMT-B ve CVLT-C testlerinin skorları arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

		SNAP-IV toplam	SNAP-IV dikkat eks.	SNAP-IV hiperaktivite
Stroop-1: süre	r_s	,464**	,450*	,349
Stroop-2: süre	r_s	,555**	,545**	,426*
Stroop-3: süre	r_s	,520**	,581**	,350
Stroop-4: süre	r_s	,529**	,558**	,389*
Stroop-5: süre	r_s	,494**	,445*	,433*
TMT-B: süre	r_s	,513**	,506**	,424*
CVLT-C A5	r_s	-,338	-,477**	-,139
CVLT-C: A1-A5 toplam	r_s	-,323	-,436*	-,115
CVLT-C: B listesi	r_s	-,420*	-,490**	-,264
CVLT-C: KGSH	r_s	-,312	-,428*	-,171
CVLT-C: KSİH	r_s	-,327	-,518**	-,107
CVLT-C: USİH	r_s	-,252	-,446*	-,025

*p<0,05 **p<0,01

4.5.3. Olgu grubunda BRIEF puanları ile yürütücü işlevleri ölçen testler arasındaki Spearman sıra farkı korelasyonları

Spearman testi ile hesaplanan sonuçlara göre BRIEF toplam ve alt puanları ile Stroop testi süreleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Stroop testleri 1-5 süre; r_s=,396 ila r_s=,566 ve p<0,05 ila p<0,01) (Tablo 32).

BRIEF toplam yönetici ile TMT-B süresi (r_s=,429, p<0,05) ve metakognisyon indexi ile TMT-A,B süreleri arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon vardır (TMT-A; r_s=,395, TMT-B r_s=,448 ve p<0,05) (Tablo 32).

Tablo 32. Olgu grubunda BRIEF puanları ile Stroop ve TMT-A,B testlerinin süreleri arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

		BRIEF Global yönetici toplam	BRIEF Metakognisyon	BRIEF Davranışsal düzenleme
Stroop-1: süre	r_s	,396*	,399*	,288
Stroop-2: süre	r_s	,532**	,529**	,418*
Stroop-3: süre	r_s	,524**	,566**	,346
Stroop-4: süre	r_s	,517**	,530**	,390*
Stroop-5: süre	r_s	,554**	,547**	,459*
TMT-A: süre	r_s	,346	,395*	,261
TMT-B: süre	r_s	,429*	,448*	,300

*p<0,05 **p<0,01

4.6. Olgu Grubunda CVLT-C Skorlarının ABC Puanları Tarafından Yordanabilirliği

ABC toplam ve ilişki kurma puanlarından CVLT-C ilgili skorlarının yordanabilirliğini test etmek amacıyla doğrusal regresyon analizleri kullanılmıştır ve söz konusu analizlerde "Enter" metodu kullanılmıştır.

Yapılan analiz sonucunda ABC ilişki kurma alt puanından CVLT-C öğrenme eğimi (R=-,543, R^2=,294 ve p<0,01) ve A listesi toplam (R=-,432, R^2=,187 ve p<0,05) puanları anlamlı olarak yordanabilmiştir (Tablo 33).

Tablo 33. ABC ilişki kurma alt puanının yordayıcı, CVLT-C skorlarının yordanan olarak ele alındığı basit lineer regresyon analizi sonuçları

Yordanan Değişken	**Yordayıcı Değişken**	**B**	**Standart hata**	***β***	**t**	**R^2**	**p**
CVLT-C Öğrenme eğimi	ABC: ilişki kurma	1,714	,206		8,336		
		-,031	,010	-,543	-3,23	,294	,003
CVLT-C A listesi toplam	ABC: ilişki kurma	49,607	3,11		15,952		
		-,348	,145	-,432	-2,398	,187	,024

Yapılan basit doğrusal regresyon analizi sonucunda ABC toplam puanından CVLT-C öğrenme eğimi puanı (R=-,466, R^2,=217 ve p<0,05) ve anlamlı olarak yordanabilmiştir (Tablo 34).

Tablo 34. ABC toplam puanının yordayıcı, CVLT-C öğrenme eğimi ve A5 listesi puanlarının yordanan olarak ele alındığı basit lineer regresyon analizi sonuçları

Yordanan Değişken	Yordayıcı Değişken	B	Standart hata	β	t	R^2	p
CVLT-C Öğrenme eğimi	ABC: toplam	1,812	,280		6,475		
		-,010	,004	-,466	-2,633	,217	,014

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde OSB tanısı ile takip edilen çocukların 10-14 yaşları arasındaki kardeşleri alındı. Bu grup ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş ve yaş açısından da benzer dağılım gösteren kontrol grubu alındı. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, zeka düzeyleri, yürütücü işlev becerileri ve probandların otizm şiddetleri değerlendirildi ve gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı. Olgu grubu da probandın özelliklerine göre iki gruba ayrılarak bazı açılardan birbirleri ile kıyaslandı. Elde edilen veriler mevcut literatür doğrultusunda tartışıldı.

Olgu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Olgu grubunda yaş ortalaması 11,74 yıl olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da eşit sayıda kız ve erkek bulunmaktadır.

Katılımcıların doğum kilosu, doğum zamanı ve gelişim basamakları incelendiğinde her iki gruptaki ortalamaların normal sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir. İlk anlamlı kelimeyi söyleme ve ilk cümleyi kurma zamanları açısından ise iki grup karşılaştırıldığında olgu grubunun kontrole kıyasla istatistiksel açıdan da anlamlı derecede daha geç konuşmaya başladığı görülmektedir. Otistik probandların akrabalarında dil gelişiminde gecikme ile ilgili yazında görüş ayrılıkları bulunsa da probandların kardeşlerinde dil gelişiminde gecikmenin daha sık görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir ve dil gecikmesinin GOF'un potansiyel bir bileşeni olabileceğine dair görüş birliği bulunmaktadır ve bizim çalışmamız da bu görüşü desteklemektedir[108,159,160].

Çalışmamızda probandların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerin kızlara oranının yaklaşık üç civarında olduğu görülmektedir. Yazındaki epidemiyolojik verilerde de benzer oranda dağılım olduğu görülmektedir ve OSB'nin erkeklerde kızlardan yaklaşık 3-4 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir [10,57]. OSB'li çocuk/ergenlerdeki epilepsi varlığının yaklaşık

%5-30 arasında görüldüğü ve normal popülasyona göre çok daha sık olduğu bilinmektedir. Ayrıca çalışmalarda epilepsisi olan OSB'lilerin dil becerilerinde, gelişimsel özelliklerinde, bilişsel yetilerinde ve adaptif becerilerinde daha fazla zorlandıkları görülmektedir [161,162]. Bizim çalışmamızda probandların yaklaşık %13'ünde epilepsi tanısının olduğunu ve bu kişilerin çalışmamızda otizmin şiddetini değerlendiren ABC puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Anne sütü alma süresi, ek gıdaya geçiş zamanı ve okul öncesi çocuğun bakım vereninin kim olduğu açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tıbbi özgeçmiş ve psikiyatrik başvuru durumları arasında da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından gruplar kıyaslandığında olgu grubunun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan da anlamlı düzeyde daha geç öğrendiği gözlenmiştir. Literatürde OSB'li bireylerin akrabalarının okuma becerileri ile ilgili farklı görüşler olsa da bazı çalışmalarda otizmli bireylerin akrabalarının daha düşük performans gösterdiği bildirilmektedir[112,125].

Olgu ve kontrol gruplarında kardeş sayısı, evde yaşayan kişi sayısı, ebeveynlerin birliktelik durumu, kişi başı gelir düzeyi ve baba eğitim düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Anne eğitim düzeyi ve ebeveynlerin yaşı kontrol grubunda olgu grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Yapılan çalışmalarda OSB'lilerin ebeveynlerinde ve kardeşlerinde özellikle OKB, anksiyete bozuklukları, tik bozuklukları ve duygudurum bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların daha fazla kümelendiği ve görülme riskinin arttığı gösterilmiştir [163–165]. Bizim çalışmamızda KD-SADS ve DSM-5'e dayalı görüşmeler sonunda olgu grubunda %56,7 gibi yüksek oranda psikopatoloji bulunmuştur. En sık görülen psikopatoloji ise %30 oranında DEHB'ydi ve iki kişide ÖÖG, iki kişide OKB mevcuttu. İki grup arasında SNAP-IV puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunamamış olsa da OSB'li bireylerin kardeşlerinde dikkat eksikliği alt puanı, hiperaktivite/dürtüsellik alt puanı ve toplam puanın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bilindiği üzere yürütücü disfonksiyon kuramı OSB ve DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarda umut vadeden bir endofenotip adayıdır. OSB'nin ve DEHB'nin çekirdek semptom tanımlarında önemli farklılıkları olmasına rağmen klinikleri, ortak biyolojik ve biyolojik olmayan risk faktörleri ve nörogörüntüleme çalışmaları birlikteliklerini desteklemektedir [166–168]. Aile ve ikiz çalışmaları OSB ve DEHB'nin kısmen benzer ailesel / genetik faktörlerden kaynaklandığı görüşünü desteklemektedir. Her iki hastalığa da katkıda bulunan genetik faktörlerin yaklaşık %50-72'sinin örtüştüğü gösterilmiştir[169]. Bu ortak ve nörobiyolojik temeller aynı hasta ve ailede her iki hastalığın neden bu kadar sık meydana geldiğinin bir açıklaması olabilir.

Son dönemde yapılan birçok çalışmada OSB'li bireylerin kardeşlerinde ve ebeveynlerinde genel bilişsel beceriler ve işlevsellik açısından farklılık olmadığını göstermiştir[113,115,117] ve çalışmaların çoğunda OSB'li bireylerin kardeşleri ve kontrol grubu arasında IQ seviyeleri arasında da farklılık olmadığı bulunmuştur[127,170,171]. Mevcut çalışmaların sonuçları ve otizm ile zihinsel yetersizliğin sınırlı genetik ilişkisi nedeniyle genel kognitif becerilerin GOF'da major rol oynamadığı ileri sürülmektedir[108]. Bizim çalışmamızda da mevcut literatüre benzer şekilde OSB'li bireylerin kardeşleri ve kontrol grubunun sözel, performans ve toplam zeka puanları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ebeveynler tarafından doldurulan BRIEF envanterinin izleme ve düzenli olma alt skorları olgu grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Davranışsal düzenleme indeksi, metakognisyon indeksi ve global yönetici puanları da olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki yürütücü işlevleri ölçen bazı testlerde yetersizlikler olmasına rağmen BRIEF skorlarında anlamlı fark gösterilememesinin birçok nedeni olabilir. Örneğin

yapılan yürütücü işlev testleri, entegre olarak çalışan yürütücü işlevleri parçalara ayırarak kısıtlı zamanda ölçmeyi hedefler ve bu yüzden gerçek hayatta olduğu gibi çok yönlü, bütünleştirici ve karar vermede öncelik sırasına dayalı değillerdir. BRIEF ise son 6 aylık gerçek yaşam gözlemine dayalı olarak yürütücü işlevlerin davranışsal yönünü değerlendiren ve birçok farklı işlevin bütünüyle ilgili ölçüm yapan bir ölçektir. Bu nedenle testlerde görülen bazı yetersizlikler BRIEF skorların bozacak düzeyde sonuca yansımamış olabilir. Çalışmamızdakine benzer şekilde literatürde yürütücü işlevleri değerlendiren testler ve ölçekler arasında tutarsızlıkların olduğu birçok çalışma bulunmaktadır[172–174]. Bu durumun diğer bir olası sebebi de yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin ve ölçeklerin dorsolateral prefrontal korteks ile ilişkili olan soğuk fonksiyonlar ve ventromedial veya orbitofrontal prefrontal korteksle ilişkili olan sıcak fonksiyonlar gibi ayrı işlevleri ölçmesiyle ilgili olabilir. Daha ziyade klasik testlerle değerlendirilen soğuk yürütücü işlevler çalışma belleği, dikkat ve planlama gibi fonksiyonları içerir ve doğası gereği daha kognitif olarak tanımlanırken sıcak yürütücü işlevler dürtü kontrolü, cevap inhibisyonu ve sosyal kognisyon gibi fonksiyonları içerir. BRIEF gibi davranışsal ölçekler, yapılan yürütücü işlev testlerine kıyasla daha çok sıcak fonksiyonları ölçmektedir ve anlamlı farklılık gösterilecek düzeyde etkilenmemiş olabilir[175,176]. BRIEF sonucu ile nöropsikolojik testlerin sonuçları arasındaki tutarsızlığın bir diğer açıklaması da “ölçeği dolduran kişinin etkisi (informant effect)” denilen yanlılık nedeniyle olabilir. Örneğin ebeveynler bu çocukların atipik davranışlarını farkında olmadan çok daha yoğun davranış problemleri olan proband çocuklarıyla kıyaslayıp önemsiz görebilirler (informant contrast effect) ya da ailelerdeki belirli özelliklerinin araştırıldığı bizim çalışmamız gibi çalışmalarda; formu dolduran kişi zaten kendisinde veya ailenin diğer üyelerinde görülen atipik davranışların yeteri kadar farkında olmayabilir veya önemsemeyebilirler[177]. Bunun gibi nedenlerle olgu grubundaki bireylerin BRIEF puanları olduğundan düşük bulunmuş ve gruplar arasında günlük yaşamı etkileyen davranışsal farklılıklar gösterilememiş olabilir.

Çalışmamızda yürütücü işlev becerilerinin inhibisyon bileşenini değerlendirmek amacıyla Stroop Renk ve Kelime testi kullanılmıştır. İnhibisyon; uygun olmayan, artık gerekmeyen, alakasız bir eylemi durdurabilme veya bastırma yeteneğidir [71]. Stroop testinde 1. .test okuma hızı, 3. test renk söyleme hızı ile ilişkiliyken, 5. test bozucu etkiye karşı koyma (interference control) yani inhibisyon becerisi ile ilişkili olan kısımdır [148]. Çalışmamızda otizmli çocukların kardeşlerinde Stroop 1, 2 ve 3. testlerin sürelerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Büyük ölçüde inhibisyon becerilerini değerlendiren 5.testin ilgili skorları olgu grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bazı araştırmalarda OSB'li bireylerde inhibisyon becerilerini ölçen testlerde bozukluklar bildirilmiş olsa da [64,67,178] birçok çalışmada OSB'li bireyler ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır [5,66,69,72,179,180]. OSB'li grubun akrabaları ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmektedir. Örneğin Wong ve ark yaptığı çalışmada OSB'li bireylerin hem kardeşlerinde hem de ebeveynlerinde inhibisyon kontrolünde bir yetersizlik olmadığı gösterilirken [128], Eylen ve ark yaptığı bir çalışmada probandların ve probandların akrabalarının inibisyon, bilişsel esneklik ve üretkenlik becerilerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede bozukluk olduğu gösterilmiştir [181]. Ancak yazındaki çalışmaların çoğunda OSB'li bireylerin kardeşlerinde ve ebeveynlerinde inhibisyon becerileri açısından farklılık olmadığı görülmektedir [128,130,171,179]. Çalışmalardaki bu tutarsız sonuçlar kullanılan farklı inhibisyon testlerinin farklı inhibisyon becerileri ölçmesiyle de ilgili olabilir. Örneğin; Christ ve ark. yaptığı OSB'li çocukların, bu çocukların etkilenmemiş kardeşlerinin ve tipik gelişim gösteren sağlıklı çocukların değerlendirildiği bir çalışmada Yap-Yapma testi, Flanker testi ve Stroop testi ile çocuklar değerlendirilmiştir. Probandlarla diğer gruplar arasında ilk iki testte anlamlı farklılık bulunmuşken Stroop testinde farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç yapılan inhibisyon testlerinin inhibisyon becerisinin farklı yönlerini ölçmesiyle ilişkili olabilir [179]. Bizim çalışmamızda Stroop testi ile değerlendirilen inhibisyon becerisinde anlamlı farklılık gösterilmemesi; inhibisyonun becerisinin OSB'de nispeten

korunmuş bir alan olduğu yönündeki proband ve akraba çalışmalarını destekler niteliktir. Ancak yaptığımız ölçümün inhibisyon becerisinin tümünü değil ancak spesifik bir yönünü değerlendirdiğini ve bunun da inhibisyon becerisini bütünüyle yansıtamayabileceği şeklinde de yorumlayabilriz.

Çalışmamızda OSB'li bireylerin kardeşleri Sözel Akıcılık Testi'nin alt testi olan Kontrollü Kelime Akıcılık Testi ile kontrol grubuyla kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. Yazına baktığımızda OSB'li bireylerle çeşitli kontrol gruplarının karşılaştırıldığı sözel akıcılık testlerinin değerlendirildiği çalışmalarda karışık sonuçlar olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar OSB'li kişilerin kelime ya da kategori akıcılık testlerinde kontrollere kıyasla daha az toplam kelime ürettiğini göstermektedir [72,73,75,76,178]. Bununla birlikte bazı çalışmalarda da OSB'li grup ile kontrol grubunun benzer performans sergilediği bulunmuştur[64,67,182].

Benzer şekilde GOF'un değerlendirildiği çalışmalarda da sözel akıcılık performansı ile ilgili çelişkili bulgular gözlenmiştir. OSB'li bireylerin akrabalarının sözel akıcılık testlerinde daha düşük performans sergilediğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte [69,103], bizim çalışmamızda da olduğu gibi birçok çalışmada OSB'li bireylerin akrabalarının kontrol grubuyla benzer performans sergilediği görülmektedir [101,123,127,130,183,184]. Örneğin Kawakubo ve ark'nın yaptığı OSB'li bireylerin, onların etkilenmemiş kardeşlerinin ve sağlıklı bireylerin kelime akıcılık testi esnasında prefrontal korteks aktivasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada gruplar arasında kelime akıcılık testi sonuçlarında farklılık bulunmamıştır ve bunun yanı sıra bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasına benzer olan çocuk ve ergen grubundaki ölçümlerde prefrontal kortekste oksi-hemoglobin ve deoksi-hemoglobin konsantrasyonu değişikliklerinde gruplar arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir[184].

Turner; akıcılık testleri ile değerlendirilen üretkenliği sözel akıcılık, desen akıcılığı ve fikir akıcılığı olmak üzere üç gruba ayırmıştır. [75]. Yazın bilgisinde üretkenlik konusunda yapılan çalışmaların sonuçlarında farklılığın çalışmada üretkenliği değerlendiren akıcılık testlerinin tipine bağlı olabileceği

görülmektedir. Genel olarak, OSB'lilerin akrabaları ile yapılan çalışmalara baktığımızda sözel akıcılığın ve desen akıcılığının genellikle sağlam olduğu bulunurken daha ziyade fikir akıcılığında bozukluklar olduğu görülmektedir ancak bunun tersi yönde olan çalışmalar da bulunmaktadır [181]. Sözel akıcılık testleri depolanmış bilgiye ulaşma becerisi ile ilişkiliyken fikir akıcılık testi bu becerinin yanında yeni ve yaratıcı yanıtlar üretebilme becerisi de gerektirmektedir [75]. Çalışmamızda da kelime akıcılık testinde farklılık bulunmaması üretkenliğin sadece kısıtlı bir yönüne dair fikir vermektedir ve GOF'a özgü üretkenlik becerisinin tanımlanabilmesi için değişik beceriler gerektiren farklı akıcılık biçimlerinin de incelenmesi gerekmektedir.

California Sözel Öğrenme testi yürütücü işlevleri yansıttığı düşünülen, strateji kullanımının da değerlendirildiği sözel öğrenme ve belleği ölçen nöropsikolojik bir testtir [185]. Çalışmamızda da OSB'li bireylerin kardeşlerinin karıştırıcı liste (interference list) olan B listesinde daha az sayıda kelime hatırladığı, tanıma (recognition) bölümünde daha az sayıda doğru bildiği, A listesi testlerinde ilk bölümden daha az oranda kelime hatırladığı, hatırlanan kelimelerin de daha az sayıda semantik kümelenme gösterdiği ve daha fazla perseverasyon hatası yaptığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda olgu grubunun CVLT-C'de ilk bölgeden daha az oranda kelime hatırlaması Boucher'in (1981) yaptığı otizmli çocukların kontrol grubuna göre ilk bölgeden daha az oranda ve son bölgeden de daha fazla oranda kelime hatırladığını bulduğu çalışmasıyla [186] benzerlik göstermektedir ancak bizim çalışmamızda diğer çalışmanın aksine son bölgeden kelime hatırlama oranı iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Yapılan diğer bir çalışmada ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde B listesinden daha az kelime hatırlandığı ancak A listesine dair tüm hatırlama testlerinde kontrol grubuyla benzer performans sergilediği bulunmuştur ve çalışmada CVLT-C testinin 33 değişkeninden 27'sinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ancak gruplar arasında değişkenlerin sadece yönüne bakıldığında kontrol grubunun 30 değişkeninde OSB'li gruptan daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Yazarlar bu sonuçların genel bir bellek yetersizliğinden ziyade sözel bellekteki hafif yetersizliği yansıtabileceğini öne

sürmüşlerdir [187]. Bizim çalışmamızda da olgu grubunda tanıma puanları ve A listesi 1, A listesi 5, A listesi toplam, B listesi, kısa ve uzun süreli serbest ve ipucu ile hatırlama testleri gibi tüm hatırlama testleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen (B listesi ve doğru tanıma hariç ($p<0,05$)) daha düşük olduğu bulunmuştur ve benzer şekilde yorumlanabilir.

Öğrenme/hatırlama stratejileri yönünden grupları karşılaştırdığımızda ise olgu grubunda semantik kümelemenin anlamlı düzeyde daha az olduğu görülmektedir. CVLT-C testinde art arda iki veya daha fazla sayıda aynı kategoriden kelimenin hatırlanması ile değerlendirilen semantik kümeleme; etkili, yukarıdan-aşağıya (*top-down*), daha kolay hatırlatıcı (*mnemonic*) bir strateji olarak kabul edilir ve CVLT-C hatırlama testlerindeki performans ile yakından ilişkilidir. Semantik kümeleme stratejisi yeni verinin geçmiş bilgiye dayalı olarak kategorik organizasyonu, öğrenilmesini ve hatırlanmasını sağlar. Yukarıdan-aşağıya veya bilgiye dayalı yaklaşımların tipik olarak yürütücü işlevleri yansıttığı düşünülmektedir [185]. Bizim çalışmamızdaki hatırlama testlerinin ortalamasının genel olarak olgu grubunda daha düşük olması, semantik kümeleme stratejisinin olgu grubunda daha az kullanılmasıyla ilişkili olabilir. Yapılan korelasyon analizi sonuçlarında da semantik kümelenme puanı ile A listesi toplam puanı, kısa süreli ve uzun süreli serbest hatırlama puanları ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterilmesi bu görüşü destekleyebilir. Yapılan bir çalışmada benzer şekilde hem OSB grubu hem kontrol grubunda semantik kümeleme ve hatırlama arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur [188]. OSB'li bireylerin kontrol grubuna göre daha düşük semantik kümeleme skorlarının olması, bu bireylerin etkili hatırlatıcı stratejileri spontan olarak kullanmalarında zorluk yaşamalarıyla ilgili olduğu düşünülmektedir[189].

CVLT-C'de hatırlama hatalarının değerlendirildiği bölümde ise olgu grubundakilerin anlamlı olarak daha fazla sayıda perseveratif hata yaptığı bulunmuştur. Benzer şekilde yüksek işlevli otizmli bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada CVLT-C testinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla perseveratif hata yaptığı gösterilmiştir[190].

Yürütücü işlev becerilerinden bilişsel esneklik/kurulum değiştirme (*set shifting*) OSB'li bireylerde üzerinde en çok çalışılan alanlardandır ve çalışmalarda birçok testle değerlendirilmesine rağmen en çok kullanılan test WCST olmuştur. OSB'li bireylerle yapılan birçok çalışmada [5,68–70] bilişsel esneklik alanında yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda bilişsel esneklik becerisini değerlendirmek için WCST perseverasyon puanları ve TMT-B süresini kullandık. WCST'de perseveratif hataların bilişsel esneklikte zorlanmaları yansıttığı düşünülmektedir ve OSB çalışmalarında da en yüksek tutarlılıkla gösterilen artmış perseverasyonlardır [191]. Çalışmamızda TMT-A ve TMT-B sürelerinin olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmişken WCST'de perseveratif yanıt sayısı, perseveratif hata sayısı ve perseveratif hata oranını olgu grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. WCST'deki performans bilişsel esnekliği yansıtsada, bilişsel esnekliği ölçmeyi amaçlayan diğer testlerle WCST arasında tutarsızlıklar olabileceği vurgulanmaktadır [191]. Olgu grubunun CVLT-C testinde anlamlı olarak daha fazla perseveratif hata yapması, TMT-B süresinin anlamlı olarak daha yüksek olması ve WCST testinde anlamlı farklılık gösterilmesede daha fazla perseveratif hata puanlarının olması bilişsel esneklikteki zorlanmaya işaret ediyor olabilir. Yazına baktığımızda başlangıçta WCST'de ebeveynlerle[114] veya kardeşlerle[171] kontrol grupları arasında farklılık bulunmaması bu bireylerin akrabalarında sağlam bilişsel esneklik olduğunu düşündürtmüştür. Ancak bu beceriyi başka testlerle değerlendiren sonraki çalışmalarda probandların hem ebeveynlerinde hem kardeşlerinde bu alanda zorlanmanın olduğu ortaya koyulmuştur[103,122]. Farklı testlerle yapılan birçok çalışmada OSB'li bireylerin akrabaları ile kontrol gruplarının bu alanda benzer performans sergilediği bulunmuşken[118,119,123,124,126], probandların akrabalarında bu beceride bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [128,181]. Örneğin Wong ve ark. (2006)'nın IDED testi ile OSB'li bireylerin ebeveynleri ve kardeşlerinin bilişsel esnekliklerini değerlendiren bir çalışmada; probandların babalarının bu alanda daha düşük performans sergilediğini ancak bu farkın kardeşlerde gösterilemediği bulunmuştur. Bu

farklılığı ise bilişsel esnekliği değerlendiren testlerin doğası gereği oldukça yapılandırılmış olduğundan kardeşlerdeki hafif bozuklukları gizleyebileceği şeklinde yorumlamıştır [128]. Gerçekten de Eylen ve ark (2016)'da WCST-WCTS (with controlled task switching) gibi daha açık uçlu bir testle yapılan çalışmada OSB'li bireylerin akrabalarında bilişsel esneklikte bozulmaların olduğu bulunmuş ve daha açık uçlu test kullanmanın grup farklılıklarını daha hassas biçimde ortaya koyabileceğini vurgulamıştır [181]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da bilişsel esneklik performansını değerlendiren bazı test puanlarında bu beceri yetersiz bulunurken WCST'de gösterilmemesi testler arasındaki tutarsızlıklarla veya testlerin aynı zamanda farklı bilişsel becerilerin gerektirmesi nedeniyle de olabilir. Bazı çalışmalarda bilişsel esneklkte zorlanmanın gösterilmemesi çalışmalardaki kontrol grubunun sağlıklı kişilerden seçilmemesi ve/veya orta etki büyüklüğündeki grup farklılıklarını göstermek için örneklemin küçük olması ile de ilgili olabilir.

OSB'li bireylerin ebeveynlerinin, kardeşlerinin ve sağlıklı bireylerin yürütücü işlevler açısından karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada genetik incelemelerle OSB yatkınlığını artırdığı bilinen CNV'lerde de novo mutasyonu olan probandların akrabaları çalışmadan çıkartılmış ve böylece OSB'li bireylerin akrabalarında paylaşılan genetik risk varyantlarının ve ilişkili endofenotiplerin bulunma olasılığı arttırılmıştır. Probandların ebeveynleri ve kardeşlerinde WCST'de daha fazla perseveratif hatalar yapması ve Detay ve Esneklik Ölçeği'nde (Dfex) sonuçlarının daha fazla bilişsel katılıkla ilişkili olması nedeniyle bilişsel esneklik alanında bozukluk olduğu bulunmuştur. Ayrıca probandlardaki etki boyutunun akrabalarına kıyasla daha geniş olduğu, ailede birden çok OSB'li bireyin bulunduğu ailelerin de (multiplex families) tüm örnekleme kıyasla etki boyutunun daha geniş olduğu bulunmuştur [181]. Beklediğimiz gibi genetik yatkınlığın daha fazla olduğunu düşündüğümüz multiplex ailelerde simplex ailelere kıyasla daha fazla OSB benzeri bilişsel özelliklerin olması şaşırtıcı değildir. Bizim çalışmamızda da genetik testlerle probandlardaki de novo mutasyonları saptayıp daha homojen bir grup alabilseydik bilişsel esneklik alanında ve diğer alanlardaki farklılıkları muhtemelen daha tutarlı biçimde gösterebilirdik.

Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde de OSB semptom şiddetini yansıtması amacıyla kullandığımız ABC puanları ile CVLT-C A5 listesi toplam puanı ve öğrenme eğimi arasında negatif yönlü bir ilişki bulunduğunu saptadık yani probanddaki OSB şiddeti artmasının; etkilenmemiş kardeşinin hatırlama ve öğrenme becerilerini olumsuz yönde etkilediğini bulduk. Sonrasında yaptığımız basit doğrusal regresyon analizinde de probanddaki OSB şiddetinin, kardeşteki öğrenme ve hatırlama becerilerini yansıtan ilgili değerleri yordayabileceğini gösterdik. OSB'li bireylerdeki semptom şiddeti ile bilişsel alanlardaki bazı bozuklukların ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[114,192]. İnsan genomundaki en yaygın yapısal varyasyon türü olan kopya sayı varyasyonunun (CNV) genetik heterojeniteye katkıda bulunduğu ve ayrıca fenotipik heterojenite kaynaklarını tanımlamak için önemli bir araç sağlayabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Merikangas ve ark'nın (2015) yaptığı bir çalışmada OSB'deki CNV'lerin; bozukluğun spesifik özellikleri, komorbid durumları ve klinik ilişkilerini de içeren farklı subfenotipik görünümleri incelenmiştir ve CNV'lerin hem OSB'nin spesifik bileşenlerinde hem de şiddetinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [193]. Genetik faktörlerin etyopatogenezde büyük oranda etkili olduğu düşünülen OSB'nin genetik mimarisinin karmaşıklığı düşünüldüğünde OSB şiddeti ile genetik faktörlerin ilişkili olabileceği düşünülebilir. Yüksek oranda kalıtsal olduğu bilinen otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olan bazı genetik özelliklerin ailenin diğer bireylerinde de görülmesi beklenmektedir. Tanı almayan kardeşlerdeki fenotipik özellikleri araştırdığımız çalışmamızda da etkilenmemiş kardeşlerdeki ölçülebilir fenotipik özelliklerin şiddeti ile probandlardaki OSB semptom şiddeti arasındaki ilişkinin gösterilmesi olası endofenotipleri belirlemeye yardımcı olarak GOF'un özelliklerinin daha iyi tanımlanmasına ve genetik temelin daha iyi araştırılması için genetik çalışmalara ışık tutabilir.

.

6. SONUÇLAR

6.1.Sonuçlar ve Öneriler

Çalışmamızda 10-14 yaşları arasında OSB tanılı çocukların kardeşleri ile benzer yaş ve cinsiyette olan sağlıklı çocuk/ergenler OSB'nin kognitif endofenotiplerinin belirlenmesine katkıda bulunmak amacıyla bazı yürütücü işlev becerileri ve bu becerilerin davranışsal izdüşümleri açısından karşılaştırılmıştır.

OSB'li bireylerin kardeşlerinin daha geç konuşmaya başladığı ve okuma-yazmayı daha geç öğrendiği gösterilmiştir. Bu bireylerin yarısından çoğunda en az bir adet psikopatoloji olduğu ve en sık DEHB'nin eşlik ettiği bulunmuştur.

OSB'li bireylerin kardeşleri ile sağlıklı çocuklar arasında zeka puanı açısından bir fark bulunmazken, yürütücü işlevleri değerlendiren bazı testlerde daha düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir. İnhibisyon becerileri ve sözel akıcılıkla testi ile değerlendirilen üretkenliğin kısmen korunmuş olabileceğini ancak bilişsel esneklik alanında ve öğrenme stratejisi anlamında zorlandıkları gösterilmiştir. Nöropsikolojik testler uygulanarak saptanan bu becerilerdeki bozulmalar ebeveynler tarafından doldurulan, davranışsal gözlemlere dayanan BRIEF ölçeğinde saptanmamıştır.

Probandın otizm şiddetini değerlendirdiğimiz ABC ölçeği puanları ile CVLT-C hatırlama A5 listesi puanı ve öğrenme eğimi arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bir başka deyişle, probandların OSB şiddeti arttıkça olgu grubundaki kardeşlerde öğrenme ve hatırlama becerilerinin daha fazla bozulduğu saptanmıştır.

Bu alanda yapılacak daha sonraki araştırmalar için şunlar önerilebilir:

Çalışmaya dahil edilecek kişilerin genetik testlerle değerlendirilerek OSB yatkınlığın daha fazla görüldüğü daha homojen gruplar oluşturulması veya kalıtılan genetik varyantların daha fazla olacağı düşünülerek bireylerin birden fazla OSB vakasının görüldüğü için ailelerden seçilmesi bilişsel endofenotip çalışmalar için daha tutarlı sonuçlar verebilir. Ayrıca

değerlendirilecek yürütücü işlev bileşenin farklı testlerle çok yönlü olarak değerlendirilmesi önerilir.

6.2. Kısıtlılıklar

10-14 yaşları arasında etkilenmemiş kardeşleri olan OSB tanısı ile takip edilen çocuğu bulunan ebeveynlerin detaylı bilgilendirme yapılmasına rağmen etkilenmemiş çocuklarını çalışmaya katmak istememesi hedeflediğimiz örneklem grubu sayısına ulaşmamıza engel olmuştur. Bu nedenle gruplar arasındaki hafif farklılıkların gösterilemediği düşünülmektedir. Örneklem sayısının yetersizliği ve testlerdeki bazı tavan-taban etkileri nedeniyle normal dağılıma uymayan değişkenler parametrik olmayan yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirmeyi planladığımız bazı yürütücü işlev becerilerini ölçen testlerin o beceriyi bütünüyle değerlendirmemesi ve zaman problemi nedeniyle daha fazla sayıda test yapılamaması bazı becerilerin sadece belirli yönlerinin değerlendirilmesine yol açmıştır.

Çalışmamızda OSB tanılı çocuğu takip eden doktorundan klinik özellikleri ile ilgili detaylı bilgi alınmıştır ve ebeveynleri ile de görüşülerek OSB'li çocuğun öyküsü ve klinik özelliklerine dair bilgiler alınmıştır. Ancak proband çocuğun semptom şiddetini değerlendirmek için ailenin gözlemine dayanan ABC ölçeğini kullanmak yerine klinik gözlem ve görüşmeye dayanan Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (CARS) gibi bir ölçeğin kullanılması klinik şiddetin ölçümü açısından daha hassas bilgi verebilirdi.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. *DSM V*.; 2013.
2. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis - UpToDate. Published 2018. Accessed December 15, 2018.
3. Lind SE, Williams DM. Behavioural, Biopsychosocial, and Cognitive Models of Autism Spectrum Disorders. In: *International Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. New York, NY: Springer New York;
4. Köse S. Otizm Spektrum Bozukluğunda Nörobilişsel Süreçlerin Nedensel Rolü. *Turkiye Klin Child Psychiatry - Spec Top*. 2015;1(2):17-29. Accessed December 26, 2018.
5. Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Dev Rev*. 2004;24(2):189-233.
6. Ruparelia K, Manji K, Abubakar A, Newton CR. Investigating the Evidence of Behavioral, Cognitive, and Psychiatric Endophenotypes in Autism: A Systematic Review. *Autism Res Treat*. 2017;2017:1-17.
7. Billeci L, Calderoni S, Conti E, et al. The Broad Autism (Endo)Phenotype: Neurostructural and neurofunctional correlates in parents of individuals with autism spectrum disorders. *Front Neurosci*. 2016;10(JUL):1-15.
8. Rajendran G, Mitchell P. Cognitive theories of autism. *Dev Rev*. 2007;27(2):224-260.
9. Ingersoll B, Wainer A. The Broader Autism Phenotype. In: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014:28-56.
10. Le Couteur A, Szatmari P. Autism spectrum disorder. In: *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015:661-682.
11. World Health Organization. *International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)*.; 2018.

12. Mukaddes NM, Dursun OB. Otizm Spektrum Bozukluklarında Tanım, Prevalans ve Klinik Özellikler. In: Mukaddes NM, Ercan ES, eds. *Nörogelişimsel Bozukluklar*. ; 2018:261-284.
13. Fombonne E, Psych FRC. Epidemiology of Autistic Disorder and Other PDDs. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(suppl 10):3-8.
14. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med*. 1999;29(4):769-786.
15. Hill AP, Zuckerman KE, Eric F. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. In: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 4th ed. ; 2014:57-96.
16. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011.
17. Mukaddes N. *Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
18. CDC. Data and Statistics | Autism Spectrum Disorder (ASD) | NCBDDD | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published 2018. Accessed December 8, 2018.
19. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009;65(6):591-598.
20. Troyb E. Phenomenology of ASD: Definition, Syndrome, and Major Features. In: Fein D, ed. *The Neuropsychology of Autism*. New York : Oxford University Press, ©2011.; 2011:9-34.
21. Tanıdır C, Mukaddes NM. Otizm Spektrum Bozuklukları. *Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatr Derneği Yayınları*. 2016.
22. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happé F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(8):788-797.
23. Baykara HB. Otizm Spektrum Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik ve Epigenetik Etkenlerin Rolü. *Turkiye Klin J Child Psychiatry-Special Top*. 2015;1(2):11-16.

24. Fuentes J, Bakare M, Munir K. Autism Spectrum Disorder. In: *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*; 2014:1-35.
25. Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatrics*. 2011.
26. M. Rutter AT. Genetics of Autism Spectrum Disorders. In: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition*. 4th ed; 2014:411-423.
27. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*.; 2015.
28. Bohm H V, Stewart MG, Healy AM. On the Autistic Spectrum Disorder concordance rates of twins and non-twin siblings. *Med Hypotheses*. 2013;81(5):789-791.
29. Demirkaya SK. Otizm Spektrum Bozukluklarında Etiyopatogenez. In: Mukaddes NM, Ercan ES, eds. *Nörogelişimsel Bozukluklar*; 2018:317-334.
30. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: Review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):169-178.
31. Schumann CM, Noctor SC, Amaral DG. Neuropathology of Autism Spectrum Disorders: Postmortem Studies. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011:539-565.
32. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002;58(3):428-432.
33. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*. 2006;112(3):287-303.
34. Casanova MF, El-Baz A, Vanbogaert E, Narahari P, Switala A. A topographic study of minicolumnar core width by lamina comparison between autistic subjects and controls: Possible minicolumnar disruption due to an anatomical element in-common to multiple laminae. *Brain Pathol*. 2010;20(2):451-458.

35. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*. 2001;57(2):245-254.
36. Lombardo M V, Baron-Cohen S, Belmonte MK, Chakrabarti B. *Neural Endophenotypes of Social Behavior in Autism Spectrum Conditions.*; 2011.
37. Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):901-942.
38. Wolff J, Gu H, Gerig G, et al. Differences in White Matter Fiber Tract Development Present From 6 to 24 Months in Infants With Autism. *Am J Psychiatry*. 2012;169:589-600.
39. Minshew NJ, Keller TA. The nature of brain dysfunction in autism: Functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):124-130.
40. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2016;57(3):271-292.
41. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):7-14.
42. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344-355.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum. *Autism Child young people*. 2011.
44. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(3):287-300.

45. Hisle-Gorman E, Susi A, Stokes T, Gorman G, Erdie-Lalena C, Nylund CM. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatr Res*. 2018;84(2):190-198.
46. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci*. 2018;(0123456789).
47. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(2):219-225.
48. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1254-1265.
49. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: New evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1203-1212.
50. Hertz-Picciotto I. Environmental Risk Factors in Autism: Results from Large-Scale Epidemiologic Studies. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011:827-862.
51. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: A review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(5):477-486.e1.
52. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2015;21(5):693-700.
53. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017;8(1):1-16.
54. Corrales MA, Herbert MR. Autism and Environmental Genomics: Synergistic Systems Approaches to Autism Complexity. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH, eds. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011:875-892.

55. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SCR. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000.
56. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3 SPEC. ISS.):125-141.
57. Volkmar FR, Schalkwyk GIV, Wyk B Van Der. Autism Spectrum Disorder. In: Martin A, Bloch MH, Volkmar FR, eds. *LEWIS'S CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY A Comprehensive Textbook*. Fifth. Wolters Kluwer; 2018:1164-1195.
58. Iacoboni M. Neurobiology of imitation. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;19(6):661-665.
59. Perkins T, Stokes M, McGillivray J, Bittar R. Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J Clin Neurosci*. 2010;17(10):1239-1243.
60. Iacoboni M. Neurobiology of imitation in autism. In: *Autism Imaging and Devices*. Taylor & Francis Group, 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742: CRC Press; 2016:75-94.
61. Iacoboni M. The Mirror Neuron System and Imitation. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH, eds. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011:999-1009.
62. Korkmaz B. Theory of Mind and Neurodevelopmental Disorders of Childhood. *Pediatr Res*. 2011;69(5).
63. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2006;16(1):17-42.
64. Corbett BA, Constantine LJ, Hendreen R, Rocke D, Ozonoff S. Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Res*. 2009;166(916):210-222.
65. Turner M. Repetitive behaviour in autism: A review of psychological research. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 1999;40(6):839-849.
66. Lai CLE, Lau Z, Lui SSY, et al. Meta-analysis of neuropsychological measures of executive functioning in children and adolescents with

high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2016;10(5):911-939.

67. Robinson S, Goddard L, Dritschel B, Wisley M, Howlin P. Executive functions in children with Autism Spectrum Disorders. *Brain Cogn*. 2009;71(3):362-368.
68. Ozonoff S, South M, Provencal S. Executive functions. In: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Vol 1. ; 2005:606-627.
69. Kilinçaslan A, Motavalli Mukaddes N, Sözen Küçükyazici G, Gürvit H. [Assessment of executive/attentional performance in Asperger's disorder]. *Turkish J psychiatry*. 2010;21(4):289-299.
70. Van Eylen L, Boets B, Steyaert J, Wagemans J, Noens I. Executive functioning in autism spectrum disorders: influence of task and sample characteristics and relation to symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(11):1399-1417.
71. Geurts HM, van den Bergh SFWM, Ruzzano L. Prepotent response inhibition and interference control in autism spectrum disorders: Two Meta-Analyses. *Autism Res*. 2014;7(4):407-420.
72. Ambery FZ, Russell AJ, Perry K, Morris R, Murphy DGM. Neuropsychological functioning in adults with Asperger syndrome. *Autism*. 2006;10(6):551-564.
73. Kleinhans N, Akshoomoff NA, Delis DC. Executive Functions in Autism and Asperger ' s Disorder : Flexibility , Fluency , and Inhibition. *Dev Neuropsychol*. 2005;27(3):379-401.
74. Wang Y, Zhang Y bing, Liu L lu, et al. A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychol Rev*. 2017;27(1):46-61.
75. Turner M a, Turner K. Generating novel ideas: Fluency performance in high-functioning and learning disabled individuals with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(2):189-201.
76. Verté S, Geurts HM, Roeyers H, Oosterlaan J, Sergeant JA. Executive functioning in children with an autism spectrum disorder: Can we differentiate within the spectrum? *J Autism Dev Disord*.

2006;36(3):351-372.

77. Dichter GS, Lam KSL, Turner-Brown LM, Holtzclaw TN, Bodfish JW. Generativity abilities predict communication deficits but not repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(9):1298-1304.
78. Bishop DVM, Norbury CF. Executive functions in children with communication impairments, in relation to autistic symptomatology. I: Generativity. *Autism*. 2005;9(1):7-27.
79. Kenworthy L, Black DO, Harrison B, Della Rosa A, Wallace GL. Are executive control functions related to autism symptoms in high-functioning children? *Child Neuropsychol*. 2009;15(5):425-440.
80. Happé F, Booth R, Charlton R, Hughes C. Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: Examining profiles across domains and ages. *Brain Cogn*. 2006;61(1):25-39.
81. Köse S, Özbaran B, Erermiş S. Otizm yelpaze bozukluklarinda nöropsikolojik profil. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2012;19(2):103-115.
82. Happé F, Frith U. The weak coherence account: Detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(1):5-25.
83. Bölte S, Holtmann M, Poustka F, Scheurich A, Schmidt L. Gestalt perception and local-global processing in high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(8):1493-1504.
84. Caron MJ, Mottron L, Berthiaume C, Dawson M. Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain*. 2006;129(7):1789-1802.
85. Pellicano E, Murray M, Durkin K, Maley A. Multiple cognitive capabilities/deficits in children with an autism spectrum disorder: “Weak” central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Dev Psychopathol*. 2006;18(1):77-98.

86. Jarrold C, Gilchrist ID, Bender A. Embedded figures detection in autism and typical development: Preliminary evidence of a double dissociation in relationships with visual search. *Dev Sci*. 2005;8(4):344-351.
87. Edgin JO, Pennington BF. Spatial cognition in autism spectrum disorders: Superior, impaired, or just intact? *J Autism Dev Disord*. 2005;35(6):729-745.
88. Schlooz WAJM, Hulstijn W, Van Den Broek PJA, et al. Fragmented visuospatial processing in children with pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(8):1025-1037.
89. Kaland N, Mortensen EL, Smith L. Disembedding performance in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Autism*. 2007;11(1):81-92.
90. Muth A, Hönekopp J, Falter CM. Visuo-Spatial Performance in Autism: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(12):3245-3263.
91. Teunisse JP, Cools AR, Van Spaendonck KPM, Aerts FHTM, Berger HJC. Cognitive Styles in High-Functioning Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(1):55-66.
92. South M, Ozonoff S, Mcmahon WM. The relationship between executive functioning, central coherence, and repetitive behaviors in the high-functioning autism spectrum. *Autism*. 2007;11(5):437-451.
93. Stewart ME, Watson J, Allcock AJ, Yaqoob T. Autistic traits predict performance on the block design. *Autism*. 2009;13(2):133-142.
94. Bishop DVM. Developmental cognitive genetics: How psychology can inform genetics and vice versa. *Q J Exp Psychol*. 2006;59(7):1153-1168.
95. Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity – a revolutionary concept for autism and psychiatry. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2017;58(6):744-747.
96. Mehtar M. Otizmle İlgili Kuramsal Yaklaşımlar. In: Motavalli Mukaddes N, Ercan ES, eds. *Nörogelişimsel Bozukluklar*. ; 2018:285-316.
97. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence

autism families. *Am J Psychiatry*. 1997;154(2):185-190.

98. Baron-Cohen S, Hammer J. Parents of Children with Asperger Syndrome: What is the Cognitive Phenotype? *J Cogn Neurosci*. 1997;9:548-554.
99. Di Michele V, Mazza M, Cerbo R, Roncone R, Casacchia M. Deficits in Pragmatic Conversation as Manifestation of Genetic Liability in Autism . 2007;4(4):144-151.
100. Szatmari P, Georgiades S, Duku E, Zwaigenbaum L, Goldberg J, Bennett T. Alexithymia in parents of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(10):1859-1865.
101. Schmidt GL, Kimel LK, Winterrowd E, Pennington BF, Hepburn SL, Rojas DC. Impairments in phonological processing and nonverbal intellectual function in parents of children with autism. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30(5):557-567.
102. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-645.
103. Hughes C, Plumet MH, Leboyer M. Towards a cognitive phenotype for autism: increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*.1999;40(5):705-718.
104. Elder LM, Dawson G, Toth K, Fein D, Munson J. Head circumference as an early predictor of autism symptoms in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(6):1104-1111.
105. Christensen L, Hutman T, Rozga A, et al. Play and Developmental Outcomes in Infant Siblings of Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(8):946-957.
106. Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, et al. Clinical Assessment and Management of Toddlers With Suspected Autism Spectrum Disorder: Insights From Studies of High-Risk Infants. *Pediatrics*. 2009;123(5):1383-1391.

107. Gerdts J, Bernier R. The Broader Autism Phenotype and Its Implications on the Etiology and Treatment of Autism Spectrum Disorders. *Autism Res Treat*. 2011;2011:1-19.
108. Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. Autistic traits below the clinical threshold: Re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(4):360-389.
109. Losh M, Adolphs R, Piven J. The Broad Autism Phenotype. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011:457-476.
110. Yirmiya N, Shaked M. Psychiatric disorders in parents of children with autism: A meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2005;46(1):69-83.
111. Minton J, Ph D, Campbell M, Green WH, Jennings S. Cognitive Assessment of Siblings of Autistic Children. 1982;21(3):256-261.
112. Fombonne E, Bolton P, Prior J, Jordan H, Rutter M. A family study of autism: Cognitive patterns and levels in parents and siblings. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 1997;38(6):667-683.
113. Dawson G, Estes ÆA, Munson ÆJ. Quantitative Assessment of Autism Symptom-related Traits in Probands and Parents : Broader Phenotype Autism Symptom Scale. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:523-536.
114. Szatmari P, Jones MB, Tuff L, Bartolucci G, Fishman S, Mahoney W. Lack of Cognitive Impairment in First-Degree Relatives of Children with Pervasive Developmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(6):1264-1273.
115. Warren ZE, Foss-Feig JH, Malesa EE, et al. Neurocognitive and Behavioral Outcomes of Younger Siblings of Children with Autism Spectrum Disorder at Age Five. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(3):409-418.
116. Yirmiya N, Gamliel I, Shaked M, Sigman M. Cognitive and Verbal Abilities of 24- to 36-month-old Siblings of Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(2):218-229.

117. Best CS, Moffat VJ, Power MJ, Owens DGC, Johnstone EC. The Boundaries of the Cognitive Phenotype of Autism : Theory of Mind , Central Coherence and Ambiguous Figure Perception in Young People with Autistic Traits. *J autism*. 2008;38(5):840-847.
118. Losh M, Adolphs R, Poe MD, et al. Neuropsychological Profile of Autism and the Broad Autism Phenotype. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(5):518-526.
119. Kunihira Y, Senju A, Dairoku H, Wakabayashi A, Hasegawa T. ' Autistic ' Traits in Non-Autistic Japanese Populations : Relationships with Personality Traits and Cognitive Ability. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(4):553-566.
120. Wallace S, Sebastian C, Pellicano E, Parr J, Bailey A. Face processing abilities in relatives of individuals with ASD. *Autism Res*. 2010;3(6):345-349.
121. Dalton KM, Nacewicz BM, Alexander AL, Davidson RJ. Gaze-Fixation, Brain Activation, and Amygdala Volume in Unaffected Siblings of Individuals with Autism. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):512-520.
122. Hughes C, Leboyer M, Bouvard M. Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med*. 1997;27(1):209-220.
123. Delorme R, Goussé V, Roy I, et al. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22(1):32-38.
124. Nydén A, Hagberg B, Goussé V, Rastam M. A cognitive endophenotype of autism in families with multiple incidence. *Res Autism Spectr Disord*. 2011;5(1):191-200.
125. Piven J, Palmer P. Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 1997;38(8):1011-1021.
126. Bölte S, Poustka F. The broader cognitive phenotype of autism in parents: How specific is the tendency for local processing and executive dysfunction? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2006;47(6):639-645.

127. Pilowsky T, Yirmiya N, Gross-Tsur V, Shalev RS. Neuropsychological Functioning of Siblings of Children with Autism, Siblings of Children with Developmental language Delay, and Siblings of Children with Mental Retardation of Unknown Genetic Etiology. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(3):537-552.
128. Wong D, Maybery M, Bishop DVM, Maley A, Hallmayer J. Profiles of executive function in parents and siblings of individuals with autism spectrum disorders. *Genes, Brain Behav*. 2006;5(8):561-576.
129. Noland JS, Steven Reznick J, Stone WL, Walden T, Sheridan EH. Better working memory for non-social targets in infant siblings of children with Autism Spectrum Disorder. *Dev Sci*. 2010;13(1):244-251.
130. Gokcen S, Bora E, Erermis S, Kesikci H, Aydin C. Theory of mind and verbal working memory deficits in parents of autistic children. *Psychiatry Res*. 2009;166(1):46-53.
131. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;36(7):980-988.
132. Gökler B, Ünal F PB ve ark. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2004;11(3):109-116.
133. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychol*. 2000;6(3):235-238.
134. Bakar EE, Taner YI, Soysal AS, Karakas S, Turgay A. Behavioral Rating Inventory and Laboratory Tests Measure Different Aspects of Executive Functioning in Boys: A Validity Study. *Klin Psikofarmakol Bülteni-Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2011;21(4):302-316.
135. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical Relevance of the Primary Findings of the MTA : Success Rates Based on Severity of ADHD and ODD Symptoms at the End of Treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):168-179.

136. Sprafkin J, Gadow KD, Salisbury H, Schneider J, Loney J. Further Evidence of Reliability and Validity of the Child Symptom Inventory-4: Parent Checklist in Clinically Referred Boys. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2002;31(4):513-524.
137. Güler A, Scahill L, Jeon S, et al. Use of Multiple Informants to Identify Children at High Risk for ADHD in Turkish School-Age Children. *J Atten Disord*. 2014;21
138. Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment*. 2008;15(3):317-328.
139. Irmak TY, Sütçü ST, Aydin A, Sorias O. Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. 2007;14(1):13-23.
140. Savaşır I, Şahin N. *Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı*. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 1995.
141. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. 1968;6(1):53-60.
142. Altınoğlu Dikmeer İ, Irak M, Aközel AŞ, Erol N, Akçakın M. *İlköğretim Çağı Çocuklarında Kullanılan Yönetici İşlev Testlerinden Kelime Akıcılığı Testi'nin Norm Değerlerinin Belirlenmesi ve Güvenirlik Çalışması*.; 2006.
143. Stroop JR. Studies in interference in serial verbal reactions. J Exp Psychology. *J Exp Psychol*. 1935;8(6):643-662.
144. Golden CJ. Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses. *Chicago: Stoelting*. 1978.
145. Weintraub S. Neuropsychological assessment of mental state. In: *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2nd ed. ; 2000:121-173.
146. Kılıç BG, Koçkar Aİ, Irak M, Şener Ş, Karakaş S. Stroop Testi TBAG Formunun 6-11 yaş grubu çocuklarda standardizasyon çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi› Derg*. 2002;9(2):86-99.

147. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmalan, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klin Psikiyatr Derg*. 1999;2(2):75-88.
148. Karakaş S, Dinçer ED. *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler Için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları BİLNOT- Çocuk (Cilt I-II)*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.
149. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*. 1948;39(1):15-22.
150. Heaton RK. Wisconsin card sorting test: Computer version 2. *Odessa Psychol Assess Resour*. 1993.
151. Karakaş S. *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler Için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. Ankara: Dizayn Ofset; 2004.
152. Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. 2nd. Oxford University Press.; 1998.
153. Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*. Second. Oxford University Press; 2005.
154. Sánchez-Cubillo I, Periáñez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(3):438-450.
155. Şahin Aközel A, Irak M, Altınoğlu Dikmeer İ, Erol N, Akçakın M. *İlköğretim Çağı Çocuklarında Kullanılan Yönetici İşlev Testlerinden İz Sürme Testi'nin Norm Değerlerinin Belirlenmesi ve Güvenirlik Çalışması*. Ankara; 2006.
156. Reilly B, Bernier R. California Verbal Learning Test, Children's Version (CVLT-C). In: Volkmar FR, ed. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York, NY: Springer New York; 2013:493-498.
157. Akgül GY. Psikoz için ailesel risk grubundaki ergenlerde nörobilişsel yetiler ve sosyal biliş. 2018.

158. Mollahasanoğlu A. Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi. 2002.
159. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11):1349-1356.
160. Lindgren KA, Folstein SE, Tomblin JB, Tager-Flusberg H. Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific language impairment and their first-degree relatives. *Autism Res*. 2009;2(1):22-38.
161. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, et al. Clinical Characteristics of Children with Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Epilepsy. *PLoS One*. 2013;8(7):1-11.
162. Besag FMC. Epilepsy in patients with autism: Links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1-10.
163. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: Evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*. 1999;156(4):557-563.
164. Micali N, Chakrabarti S, Fombonne E. The Broad Autism Phenotype. *Autism*. 2004;8(1):21-37.
165. Bolton PF, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med*. 1998;28(2):385-395.
166. Craig F, Margari F, Legrottaglie A, Palumbi R, De Giambattista C, Margari L. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016:1191.
167. Rommelse NNJ, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):281-295.
168. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*.

2008;49(5):535-542.

169. Leitner Y. The Co-Occurrence of Autism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children â€“ What Do We Know? *Front Hum Neurosci*. 2014;8(April):1-8.
170. Folstein SE, Santangelo SL, Gilman SE, et al. Predictors of cognitive test patterns in autism families. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 1999;40(7):1117-1128.
171. Ozonoff S, Rogers SJ, Farnham JM, Pennington BF. Can Standard Measures Identify Subclinical Markers of Autism. *J Autism Dev Disord*. 1993;23(3):429-441.
172. Anderson VA, Anderson P, Northam E, Jacobs R, Mikiewicz O. Relationships Between Cognitive and Behavioral Measures of Executive Function in Children With Brain Disease. *Child Neuropsychol*. 2002;8(4):231-240.
173. Gioia G, Isquith P, D Retzlaff P, Espy K. Confirmatory Factor Analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a Clinical Sample. *Child Neuropsychol*. 2002;8:249-257.
174. Toplak ME, Bucciarelli SM, Jain U, Tannock R. Executive Functions: Performance-Based Measures and the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Child Neuropsychol*. 2008;15(1):53-72.
175. Chan RCK, Shum D, Toulopoulou T, Chen EYH. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(2):201-216.
176. Payne JM, Hyman SL, Shores EA, North KN. Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: Relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychol*. 2011;17(4):313-329.
177. De la Marche W, Noens I, Kuppens S, Spilt JL, Boets B, Steyaert J. Measuring quantitative autism traits in families: informant effect or intergenerational transmission? *Eur Child Adolesc Psychiatry*.

2015;24(4):385-395.

178. Geurts HM, Verte S, Oosterlaan J, Roeyers H, Sergeant JA. How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism ? *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;4:836-854.
179. Christ SE, Holt ÆDD. Inhibitory Control in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2007;(37):1155-1165.
180. Christ SE, Kester LE, Bodner KE, Miles JH. Evidence for Selective Inhibitory Impairment in Individuals With Autism Spectrum Disorder. *Am Psychol Assoc*. 2011;25(6):690-701.
181. Eylen L Van, Boets B, Cosemans N, et al. Executive functioning and local-global visual processing : candidate endophenotypes for autism spectrum disorder ? *J Child Psychol Psychiatry*. 2016.
182. Hill EL, Bird CM. Executive processes in Asperger syndrome: Patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*. 2006;44(14):2822-2835.
183. Brunsdon VEA, Colvert E, Ames C, et al. Exploring the cognitive features in children with autism spectrum disorder, their co-twins, and typically developing children within a population-based sample. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2014;56(8):893-902.
184. Kawakubo Y, Kuwabara H, Watanabe KI, et al. Impaired prefrontal hemodynamic maturationin autism and unaffected siblings. *PLoS One*. 2009;4(9):6-13.
185. Phelan HL, Filliter JH, Johnson SA. Brief report: Memory performance on the california verbal learning test - Children's version in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(4):518-523.
186. Boucher J. Immediate free recall in early childhood autism: Another point of behavioural similarity with the amnesic syndrome. *Br J Psychol*. 1981;72(2):211-215.
187. Minshew NJ, Goldstein G. Is autism an amnesic disorder? Evidence from the. *Calif Verbal Learn Test Neuropsychol*. 1993;7(2):209-216.
188. Bowler DM, Gaigg SB, Gardiner JM. Multiple list learning in adults with

autism spectrum disorder: Parallels with frontal lobe damage or further evidence of diminished relational processing? *J Autism Dev Disord*. 2010;40(2):179-187.

189. Gaigg SB, Gardiner JM, Bowler DM. Free recall in autism spectrum disorder: The role of relational and item-specific encoding. *Neuropsychologia*. 2008;46(4):983-992.
190. Tyson K, Kelley E, Fein D, et al. Language and Verbal Memory in Individuals with a History of Autism Spectrum Disorders Who Have Achieved Optimal Outcomes. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(3):648-663.
191. Landry O, Al-Taie S. A Meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Task in Autism. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1220-1235.
192. Rosa M, Puig O, Lázaro L, et al. Broad Cognitive Profile in Children and Adolescents with HF- ASD and in Their Siblings : Widespread Underperformance and its Clinical and Adaptive Correlates. *J Autism Dev Disord*. 2017.
193. Merikangas AK, Segurado R, Heron EA, et al. The phenotypic manifestations of rare genic CNVs in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;20(11):1366-1372.

8. EKLER

Ek-1: Araştırma Etik Kurul Onayı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2018.276**
	PROJE ADI	Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocukların OSB olmayan kardeşlerinde yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr.Neşe Perdahlı FİŞ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 06.04.2018
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

Ek-2: İl ve İlçe Milli Eğitim Araştırma İzin Formu

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Millî Eğitim Müdürlüğü

Sayı : 59090411-20-E.1136360 16/01/2019
Konu :Anket ve Araştırma İzin Talebi

VALİLİK MAKAMINA

İlgi: a) 04.12.2018 tarihli ve 23272725 Gelen Evrak No'lu dilekçe.
b) MEB. Yen. ve Eğ. Tk. Gn. Md. 22.08.2017 tarih ve 12607291/ 2017/25 No'lu Gen.
c) Milli Eğitim Müdürlüğü Araştırma ve Anket Komisyonunun 28.12.2018 tarihli tutanağı.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyartisti Anabilim Dalı uzmanlık programı öğrencisi Eray FADILOĞLU'nun **"Otizm Spektrumu Bozukluğu Tanılı Çocukların Otizm Sprektrum Bozukluğu Olmayan Kardeşlerinde Yürütücü İşlevlerin Değerlendirmesi"** konulu tezi kapsamında, ilimiz Maltepe ilçesinde bulunan özel/resmi ortaokullarda öğrenim gören öğrencilere; yürütücü işlevlerin davranışsal değerlendirmesi ölçeği, dikkat eksikli ve hiperaktif bozukluğu değerlendirme ölçeği, sosyodemografik bilgi formu ve yürütücü işlev testlerini uygulama istemi hakkındaki ilgi (a) dilekçe ve ekleri Müdürlüğümüzce incelenmiştir.

Araştırmacının söz konusu talebi; bilimsel amaç dışında kullanılmaması, **uygulama sırasında bir örneği müdürlüğümüzde muhafaza edilen mühürlü ve imzalı veri toplama araçlarının kurumlarımıza araştırmacı tarafından ulaştırılarak uygulanılması, katılımcıların gönüllülük esasına göre seçilmesi, araştırma sonuç raporunun müdürlüğümüzden izin alınmadan kamuoyuyla paylaşılmaması koşuluyla, okul idarelerinin denetim, gözetim ve sorumluluğunda, eğitim-öğretimi aksatmayacak şekilde ilgi (b) Bakanlık emri esasları dâhilinde uygulanması, sonuçtan Müdürlüğümüze rapor halinde (CD formatında) bilgi verilmesi kaydıyla** Müdürlüğümüzce uygun görülmektedir.

Makamlarınızca da uygun görülmesi halinde olurlarınıza arz ederim.

Levent YAZICI
İl Milli Eğitim Müdürü

Ek:
1- Genelge.
2- Komisyon Tutanağı.

OLUR
16/01/2019

Ahmet Hamdi USTA
Vali a.
Vali Yardımcısı

İl Milli Eğitim Müdürlüğü Binbirdirek M. İmran Öktem Cad. No:1 Eski Adliye Binası Sultanahmet Fatih/İstanbul
E-Posta: sgb34@meb.gov.tr
A. BALTA VHKİ
Tel: (0 212) 455 04 00-239
Faks: (0 212)455 06 52

Bu evrak güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. https://evraksorgu.meb.gov.tr adresinden a56a-d2f2-3dde-9396-f531 kodu ile teyit edilebilir.

T.C.
MALTEPE KAYMAKAMLIĞI
İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü

Sayı : 39356928-774.01.01-E.5318895 13.03.2019
Konu : Anket ve Araştırma.

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : İstanbul Valiliğinin 16.01.2019 tarihli ve 1136360 sayılı Onayı.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatristi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı öğrencisi Eray FADILOĞLU'nun ilçemiz okullarında "Otizm Spektrumu Bozukluğu" konulu uygulama istemi hakkındaki Valilik Onay'ı ekte verilmiş olup, eğitim-öğretimi aksatmayacak şekilde okul idaresinin, denetim, gözetim ve sorumluluğunda yapılması hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Hamit İYİGÜN
Müdür a.
Şube Müdürü

Ek: İlgi Onay (1 Sayfa)

Adres: Altayçeşme mahallesi Oba Çıkmazı Sokak No:8 Maltepe
Kaymakamlığı Kat:6 Temel Eğitim Şubesi
Elektronik Ağ: maltepe.meb.gov.tr
e-posta: maltepe34@meb.gov.tr

Bilgi için: M.KARAKUŞ Şef
Tel: 0 (216) 366 94 32
Faks: 0 (216) 417 69 59

Bu evrak güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. https://evraksorgu.meb.gov.tr adresinden a94c-8db1-3b1c-9457-1272 kodu ile teyit edilebilir.

Ek-3: Hasta Bilgilendirme ve Onay Formu

ARAŞTIRMANIN ADI:

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocukların OSB olmayan kardeşlerinde yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR ?

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), kişiler arası etkileşim ve iletişimde süreğen yetersizlikler ve tekrarlayıcı, kısıtlı, basmakalıp davranış ve ilgilerin varlığı ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB olgularında görülen davranışsal belirtilerin anlaşılmasına yönelik en çok çalışılan kuramlardan biri de yürütücü işlevlerin (Eylem planı yapabilme, sorun çözme stratejileri oluşturabilme, uygun olmayan uyaranı durdurabilme veya erteleyebilme, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, çalışma belleği, üretkenlik/üretebilirlik ve kendini gözlemleme/izleme gibi yetiler) yetersizliği ile ilgili kuramdır. OSB'nin güçlü genetik zemini olduğu ileri sürülmektedir ve bu bireylerin etkilenmeyen akrabalarında da benzer özellikleri yansıtan bir dizi davranışsal ve bilişsel hafif otistik özellikler bulunabildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda OSB tanılı çocukların kardeşlerinden ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan iki grup arasında yürütücü işlevlerin araştırılması planlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek verilerin OSB olan çocukların kardeşlerinin bilişsel beceriler açısından değerlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Araştırma sürecinde, araştırmayı sürdüren hekim tarafından size verilen bazı formları doldurmanız istenecektir. Bu formlarla ilgili ayrıntılı bilgi araştırmacılar tarafından verilecektir. Ayrıca araştırmayı sürdüren hekim sizinle ayrıntılı bir psikiyatrik değerlendirme yapacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. İsteğe bağlı olarak değerlendirme sonrasında size bilgi verilebilir. Böyle bir arzunuz varsa iletişim bilgilerinizi verebilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çalışmaya katılmanın hiçbir yan etki, risk veya rahatsızlıkları yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Çocuğunuzun genel gelişimi değerlendirilecek, istenildiği takdirde bir problem görülmesi halinde erkenden size bilgi verilerek yönlendirme yapılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Herhangi bir maliyeti bulunmamaktadır.

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:

Zeka ile ilgili veya muhakeme yeteneğinizi bozacak düzeyde psikiyatrik rahatsızlığınızın olması durumunda çalışmadan ayrılmanız gerektirecektir**.**

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

KATILIMCININ BEYANI:

Sayın Dr. Eray Fadıloğlu tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi A.B.'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Eray Fadıloğlu'na Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. Mimar Sinan Caddesi Fevzi Çakmak Mahallesi No: 41 Üst Kaynarca. / Pendik adresinden ve 0216 625 45 45 telefon numarasından ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının Adı Soyadı: İmzası:

EBEVEYN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI:

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocukların OSB olmayan kardeşlerinde yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi

Bir araştırma çalışmasına çocuğunuzun katılması istenmektedir. Katılmasını isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz.

ÇOCUĞUM BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MI?

Çocuğunuzun çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çocuğunuzun çalışmaya katılmamasına karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmasına karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum çocuğunuzun aldığı tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu çalışmaya çocuğunuzun katılımıyla ilgili olarak hekiminiz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), kişiler arası etkileşim ve iletişimde süreğen yetersizlikler ve tekrarlayıcı, kısıtlı, basmakalıp davranış ve ilgilerin varlığı ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB olgularında görülen davranışsal belirtilerin anlaşılmasına yönelik en çok çalışılan kuramlardan biri de yürütücü işlevlerin (Eylem planı yapabilme, sorun çözme stratejileri oluşturabilme, uygun olmayan uyaranı durdurabilme veya erteleyebilme, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, çalışma belleği, üretkenlik/üretebilirlik ve kendini gözlemleme/izleme gibi yetiler) yetersizliği ile ilgili kuramdır. OSB'nin güçlü genetik zemini olduğu ileri sürülmektedir ve bu bireylerin etkilenmeyen akrabalarında da benzer özellikleri yansıtan bir dizi davranışsal ve bilişsel hafif otistik özellikler bulunabildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda OSB tanılı çocukların kardeşlerinden ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan iki grup arasında yürütücü işlevlerin araştırılması planlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek verilerin OSB olan çocukların kardeşlerinin bilişsel beceriler açısından değerlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Araştırma sürecinde, araştırmayı sürdüren hekim tarafından size verilen bazı formları doldurmanız istenecektir. Bu formlarla ilgili ayrıntılı bilgi araştırmacılar tarafından verilecektir. Ayrıca araştırmayı sürdüren hekim sizinle ayrıntılı bir psikiyatrik değerlendirme yapacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. İsteğe bağlı olarak değerlendirme sonrasında size bilgi verilebilir. Böyle bir arzunuz varsa iletişim bilgilerinizi verebilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMASININ NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çocuğunuzun çalışmaya katılmasının hiçbir yan etki, risk veya rahatsızlıkları yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMASININ OLASI YARARLARI NELERDİR?

Çocuğunuzun genel gelişimi değerlendirilecek, istenildiği takdirde bir problem görülmesi halinde erkenden size bilgi verilerek yönlendirme yapılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMASININ MALİYETİ NEDİR?

Herhangi bir maliyeti bulunmamaktadır.

ÇALIŞMADAN AYRILMASINI GEREKTİRECEK DURUMLAR:

Zeka ile ilgili veya muhakeme yeteneğini bozacak düzeyde psikiyatrik rahatsızlığının olması durumunda çalışmadan ayrılması gerektirecektir**.**

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜNÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

KATILIMCININ BEYANI:

Dr. Eray Fadıloğlu tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi A.B.'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğumun "katılımcı" olması için davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsak hekim ile aramızda kalması gereken bana ve çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Eray Fadıloğlu'na Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. Mimar Sinan Caddesi Fevzi Çakmak Mahallesi No: 41 Üst Kaynarca. / Pendik adresinden ve 0216 625 45 45 telefon numarasından ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Ebeveyn Adı Soyadı: İmzası:

EBEVEYN ONAY FORMU

Yukarıda araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun katılmasını kabul ediyorum.

Ebeveynin;

Adı-soyadı:

Adresi: (varsa telefon no.)

İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının;

Adı-soyadı: Eray Fadıloğlu

İmza:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

Ek 4: Sosyodemografik Veri Formu

Görüşme tarihi:
Dosya no:
Ev telefon no:
Cep telefon no:

Çocuğun:Adı-Soyadı **Doğum Tarihi: :**

Cinsiyet:
Sınıf:
El tercihi:

Annenin
Adı:
Yaşı:
Eğitim durumu:
1)okuryazar değil
2) ilkokul
3)ortaokul
4)lise
5)üniversite
Özgeçmişte Hastalık:

Babanın
Adı:
Yaşı:
Eğitim durumu:
1)okuryazar değil
2)ilkokul
3)ortaokul
4)lise
5)üniversite
Özgeçmişte Hastalık:

Anne-Baba birlikteliği: 1)Birlikte 2)Ayrı

Kardeşler: (sıralı şekilde) İsim, yaş, cinsiyet, hastalık(OSB tanılı kardeş)
1)
2)
3)
4)

Proband Adı-Soyadı:
Doğum Tarihi:
Cinsiyet:
Tanı alma yaşı:
Konuşma:
Okul-sınıf-özel alt sınıf:

Evde yaşayan kişi sayısı:

Ailede kişi başına düşen gelir miktarı:

Ailede Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) hastalık öyküsü:

1. Ailede OSB hastalık öyküsü yok.
2. 1. Derece yakınlarında OSB hastalık öyküsü
3. 2. Derece yakınlarında OSB hastalık öyküsü
4. 1. ve 2. derece yakınlarında OSB hastalık öyküsü

Doğum kilosu:
Doğum haftası:
Çocuğun Gelişim Basamakları:

- İlk kelimeyi söylediği ay:
- İlk cümleyi söylediği ay:
- Desteksiz Yürümeyi öğrendiği ay:
- Tuvalet eğitimini aldığı ay:

Yuva-kreş eğitimi: 1.aldı 2.almadı
Tıbbi Özgeçmiş:
1.Epilepsi: 2. Kalp hastalığı: 3.Allerji/Astım: 4.DM:
5.Diğer

Çocuğun okul öncesi bakım vereni kimdi?
1.Anne 2.Baba 3.Akraba
4.Bakıcı

Yeme Alışkanlığı
Anne Sütü:
Ek gıdaya geçiş süresi:

Çocuğunuz okuma yazmayı ne zaman öğrendi?
1.sınıf 1.dönem
1.sınıf 2. Dönem
2.snıf
Diğer

Çocuğunuz için daha önce psikiyatriye başvurdunuz mu?
Hayır Evet

Cevabınız Evet ise:
Kaç yaşında: Başvuru yeri:
Hangi şikayetle: Tedavi:

Ek-5: Yürütücü işlevlerin Davranışsal Değerlendirmesi Ölçeği (BRIEF)

Aşağıdaki cümleleri çocuğunuz için uygun olacak şekilde (**1**:Hiçbir zaman,**2**:Bazen, **3**:Her zaman, sıklıkla) rakamla belirtiniz.

		Hiçbir Zaman	Bazen	Her Zaman
1	Küçük sorunlara aşırı tepkiler verir			
2	Yapması için üç şey istendiğinde sadece ilkini ya da sonuncusunu hatırlar			
3	Kendi başına bir işe başlayamaz			
4	Oyun odasını dağınık bırakır			
5	Okul ödevleri, arkadaşları, günlük ev işleri…vb. ile ilgili sorunlarda farklı bir çözüm yolunu kabul etmekte direnir ya da zorlanır			
6	Yeni ortamlarda tedirgin olur			
7	Ani sinir patlamaları yaşar			
8	İşe yaramasa da bir problemi çözmek için aynı çözüm yolunu deneyip durur, değiştiremez			
9	Dikkat süresi kısadır			
10	İstekli bile olsa, bir görevi yapmak için bunun ona söylenmesine ihtiyaç duyar			
11	Ev ödevlerini, imzalanması gereken kâğıtları, araç-gereçleri eve getirmez			
12	Planlarda bir değişiklik olduğunda rahatsız olur			
13	Öğretmen ya da sınıf değişikliğinden rahatsızlık duyar			
14	Yaptığı işlerde hata olup olmadığını kontrol etmez.			
15	Güzel fikirleri vardır ancak bu fikirleri kağıda dökemez			
16	Oyun zamanlarında veya boş zamanlarında ne yapacağı konusunda kendine ait fikirler bulmakta zorluk çeker			

17	Okul ödevlerine ve günlük işlere konsantre olmakta güçlük çeker			
18	O günün ödevini yapmakla alacağı not arasında bir bağlantı kuramaz			
19	Gürültü, hareket ya da görüntülerden ötürü dikkati kolayca dağılır			
20	Gözleri hemen dolar			
21	Dikkatsizlikten kaynaklanan hatalar yapar			
22	Ödevlerini yapmış olsa bile teslim etmeyi unutur			
23	Günlük işler, yiyecekler, mekan…vb. ile ilgili değişiklilere karşı direnç gösterir			
24	Birden fazla aşaması olan günlük işleri ve görevleri yerine getirmekte güçlük çeker			
25	Küçük bir sebepten dolayı sinir patlamaları yaşar			
26	Duygu durumu sık sık değişir			
27	Bir görevi yapmayı sürdürebilmek için bir yetişkinin yardımına ihtiyaç duyar			
28	Ayrıntılara takılır kalır, geneli göremez			
29	Odasını dağınık bırakır			
30	Yeni durumlara (derslikler, gruplar, arkadaşlar) alışmakta güçlük çeker			
31	El yazısı kötüdür			
32	Ne yapmakta olduğunu unutur			
33	Bir şey almaya gönderildiğinde ne alması gerektiğini unutur			
34	Hareketlerinin diğerlerini nasıl etkilediğinin ya da sıkıntıya soktuğunun farkında değildir			
35	Güzel fikirleri vardır ancak uygulamaya koymaz (işin sonunu getirmez)			
36	Geniş kapsamlı ödevlerden bunalır			
37	Görevlerini (günlük işler, ev ödevleri) bitirmekte güçlük çeker			
38	Grup içerisinde diğerlerine göre daha hiddetli ve saçma davranışlar sergiler			

39	Aynı konu üzerinde çok fazla düşünür			
40	Kendisine verilen görevleri yerine getirmek için gereken zamanı gereğince ayarlayamaz			
41	Başkalarının sözünü keser			
42	Davranışlarının olumsuz tepkilere neden olduğunu fark etmez			
43	Uygun olmayan zamanlarda yerinden kalkar			
44	Arkadaşlarına nazaran daha çok kontrolden çıkar			
45	Diğer çocuklara nazaran olaylara daha sert tepkiler verir			
46	Verilen görevlere ya da günlük işlere en son dakikada başlar			
47	Ev ödevlerine ve günlük işlere başlamada güçlük çeker			
48	Arkadaşları ile birlikte etkinlik organize etmekte güçlük çeker			
49	Söylememesi gereken şeyleri ağzından kaçırır			
50	Duygu durumu o anki durumdan hemen etkilenir			
51	Okul ödevlerine başlamadan önce plan yapmaz			
52	Güçlü ve zayıf yönlerini anlama yetisi zayıftır			
53	Yazılı ödevleri pek düzenli değildir			
54	Aşırı asi ve kontrolden çıkmış davranışlar sergiler			
55	Hareketlerini frenlemekte güçlük çeker			
56	Bir yetişkin tarafından yol gösterilmediğinde başını derde sokar			
57	Bir kaç dakika için bile olsa bazı şeyleri hatırlamakta güçlük çeker			
58	Amaçlara (özel bir şey için para biriktirmek, iyi bir not alabilmek için ders çalışmak) ulaşmak için gerekli olan eylemleri yerine getirmekte güçlük çeker			
59	Çok budalaca davranışlar sergiler			
60	İşleri baştan savma yapar			
61	Girişken değildir			
62	Sinir ya da ağlama krizleri şiddetlidir ancak aniden bitiverir			
63	Belirli davranışlarının diğerlerini rahatsız ettiğinin farkına varmaz			

64	Önemsiz olaylar büyük tepkileri tetikler			
65	Uygun olmayan zamanlarda konuşur			
66	Yapacak hiçbir şey olmadığından şikayet eder			
67	Odasında ya da okuldaki sırasında bazı şeyleri bulamaz			
68	Her nereye gitse eşyalarının bir kısmını gittiği yerde unutur			
69	Başkalarının düzenlemesini gerektirecek boyutta dağınıklık yaratır			
70	Çok kolay üzülür			
71	Evde çok zaman geçirir (“çoğunlukla da televizyon izler”)			
72	Elbise dolabı darmadağındır			
73	Sırasını beklemekte güçlük çeker			
74	Beslenme çantasını, parasını, izin belgesini, ödevlerini…vb. kaybeder			
75	Kıyafetlerini, gözlüğünü, ayakkabılarını, oyuncaklarını, kitaplarını, kalemlerini…vb. bulamaz			
76	Doğru cevapları bilse dahi testlerde başarısız olur			
77	Uzun süreli projeleri bitirmez			
78	Sıkı bir şekilde gözetlenmelidir			
79	Bir şey yapmadan önce düşünmez			
80	Bir etkinlikten bir diğerine geçmekte güçlük çeker			
81	Yerinde duramaz			
82	Fevri hareket eder			
83	Aynı konu üzerinde uzun süre konuşamaz			
84	Tek bir etkinliğe ya da konuya takılıp kalır			
85	Aynı şeyleri söyleyip durur			
86	Sabahları okula gitmek için hazırlanmakta güçlük çeker			

Ek-6: SNAP IV (DEHB değerlendirmesi için belirti listesi)

	Hiç Yok	Çok az	Oldukça fazla	Çok fazla
1) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez; okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.				
2) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oyunlarda dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.				
3) Onunla konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.				
4) Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işlerini veya işyerindeki görevlerini tamamlayamaz. (karşıt olma bozukluğuna veya yönergeleri anlamaya bağlı değildir.)				
5) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.				
6) Çoğu zaman uzun süreli zihinsel uğraş gerektiren etkinliklerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.				
7) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikler için gerekliolan şeyleri kaybeder. (Ör: Oyuncaklar, okul ödevleri, kalemleri vb)				
8) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.				
9) Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkandır.				
10) Çoğu zaman elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır durur.				
11) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.				
12) Çoğu zaman aşırı düzeyde koşuşturup durur ya da tırmanır.				

13) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanlarını geçirme, etkinliklere katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.				
14) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor takılmış gibi davranır.				
15) Çoğu zaman çok konuşur.				
16) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.				
17) Çoğu zaman sırasını beklemekte güçlük çeker.				
18) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer.				

Ek-7: Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC)

Aşağıdaki cümlelere çocuğunuzun durumuna göre "EVET" veya "HAYIR" cevabını işaretleyin.

	Evet	Hayır
1. Kendi etrafında dakikalarca döner.		
2. Basit bir işi öğrenir ama çabuk unutur.		
3. Sosyal ve çevresel uyaranlara (sesler, ışık, insanlar, konuşmalar, seslenme gibi) sıklıkla cevap vermez.		
4. Verilen basit emirlere uymaz. (Örn: otur, buraya gel, ayağa kalk)		
5. Oyuncakları amacına uygun kullanmaz (Örn: arabayı ters çevirip tekerleklerini döndürerek seyreder)		
6. Oyuncağın rengi, şekli veya boyutları gibi bir özelliğine takılır, aşırı ilgilenir.		
7. Karşılıklı olarak anlamlı gülümsemesi yoktur.		
8. Konuşurken "ben" yerine "sen" kelimesini kullanır.		
9. Bazı eşyaları yanında taşımakta ısrar eder.		
10. İşitme kaybını düşündürecek şekilde duymuyormuş gibi hareket eder		
11. Konuşması ritmik değildir, belirli bir tonu yoktur.		
12. Dakikalarca ileri geri sallanır.		
13. Ona doğru uzanıldığında kollarını uzatmaz. (Bu durum bebeklik döneminde de olmuş olabilir)		
14. Çevrenin ve günlük faaliyetlerdeki düzenin değişikliğine aşırı tepki gösterir.		
15. Kendi ismi bir kaç başka isimle beraber söylendiğinde cevap vermez.		
16. Sık sık ani sıçramaları ve zıplamaları vardır, parmak uçlarında yürür, dönme hareketleri vardır.		
17. İnsanların yüz ifadeleri ve duygularına karşı tepkisizdir.		
18. Nadir olarak "ben" veya "evet" der.		
19. Belirli konulardaki özel yetenekleri dikkat çekicidir.		
20. "Topu kutunun üstüne koy, topu kutunun içine koy" gibi yer bildiren emirleri uygulayamaz		
21. Yüksek sesleri duyduğunda irkilmez. (Sanki işitmiyor gibidir.)		
22. Ellerini amaçsızca sallar.		
23. Büyük öfke nöbetleri ya da sık-sık küçük öfke nöbetleri geçirir.		
24. Göz göze gelmekten kaçınır		
25. Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar.		
26. Vücudunda yaralar, darbeler, yanmalar olduğunda yardım istemez.		
27. Bebeklik döneminde veya şu anda kucakta tutulması zor çocuktur.		
28. Kucağa alındığında cansız gibidir. (Sarılmaz, tutunmaz)		
29. Belirli bir yüz ifadesi takınarak istediği eşyayı alır.		

30. Parmak ucunda yürür.		
31. Başkalarını ısırarak, vurarak, tekmeleyerek incitir.		
32. Bazı kelimeleri sık sık tekrarlar.		
33. Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez.		
34. Gözüne ışık girdiğinde gözlerini kırpmaz.		
35. Başını vurarak, ellerini ısırarak kendine zarar verir.		
36. İsteklerinin hemen karşılanmasını ister, ihtiyaçlarının belirli bir surede karşılanmasını bekleyemez.		
37. Almak istediği şeyi parmağı ile göstererek veya bakarak isteyemez.		
38. Arkadaşı yoktur.		
39. Bir çok sesli uyarana kulaklarını tıkayarak tepki verir.		
40. Eşyaları çevirir, dönmesini seyreder veya yere vurur.		
41. Tuvalet eğitimi sorunludur.		
42. İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da 1 ile 5 arası kelime kullanır.		
43. Genellikle ürkek ve sıkıntılıdır.		
44. Normal ışıkta bile gözlerini kısar ve kaşlarını çatar.		
45. Yardım almadan kendi kendine giyinemez.		
46. Sesleri veya kelimeleri sık sık tekrarlar.		
47. Bakışları insanı delip geçiyormuş gibidir. (Baktığı kişi kendisine bakılıyor gibi hissetmez)		
48. Başkalarının sorularını ya da cümlelerini tekrarlar.		
49. Çevresinde olup bitenin genellikle farkında değildir ve tehlikeli durumlarda kendini koruyamayabilir.		
50. Nesnelerle uğraşmayı ve zaman geçirmeyi tercih eder.		
51. Eşyaları ağzına götürür, koklar.		
52. Ortama yeni bir kişi katıldığında onunla ilgilenmez.		
53. Eşyaları sıraya dizmek gibi tekrarlayıcı hareketleri vardır.		
54. Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar.		
55. 30. aydan önce gelişimi geriliği saptanmıştır.		
56. 15 ile 30 arasındaki kelimeyi günlük konuşmada kullanır.		
57. Uzun süreler boşluğa bakar.		