

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI KÜÇÜK ÇOCUKLARDA İŞTAHI
DÜZENLEYEN HORMON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÇAĞLA ÇELİKKOL SADIÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI KÜÇÜK ÇOCUKLARDA İŞTAHI
DÜZENLEYEN HORMON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÇAĞLA ÇELİKKOL SADIÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. AYHAN BİLGİÇ

KONYA, 2019

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının tamamlanmasında ve değerlendirilmesinde büyük katkı sağlayan, her zaman bilgi ve tecrübelerini bize aktarmaktan çekinmeyen, çalışkanlığı ile bize örnek olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ayhan Bilgiç'e;

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç.Dr.Ömer Faruk AKÇA'ya ve Öğr. Üyesi Dr. Semih Erden'e;

Erişkin psikiyatri rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan başta birlikte birebir çalışma imkanı bulduğum Prof. Dr. Adem Aydın ve Doç. Dr. Mine Şahingözlüm üzere erişkin psikiyatrisi kliniğinde görev yapan tüm hocalarıma, Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında klinik ve akademik tecrübelerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e;

Çalışmamıza kontrol grubu almamızda tüm içtenliği ile yardımcı olan Prof. Dr. Tamer Baysal ve Doç. Dr. Mehmet Burhan Oflaz'a;

Tezimin biyokimya araştırmalarının tüm aşamalarında yardımcı olan Öğr. Üyesi Dr. İbrahim Kılıç'a

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm psikologlarımıza; hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize;

Tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine;

Hayatımın her anında yanımda olan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, hayata ve insanlara bakışları ile bana her zaman örnek olan, sabır ve sonsuz sevgileriyle bana her türlü konuda destek olan sevgili babam Adem Çelikkol'a, annem Şükran Çelikkol'a;

Tanıdığım günden beri desteği, içtenliği, sabrı ve sevgisi ile hep yanımda olan sevgili eşim Serkan Sadıç'a;

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Ağustos 2019

Dr. Çağla Çelikkol Sadıç

ÖZET

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI KÜÇÜK ÇOCUKLARDA İŞTAHI DÜZENLEYEN HORMON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇAĞLA ÇELİKKOL SADIÇ, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2019

Amaç: Bu çalışmada otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan küçük çocuklarda iştahı düzenleyen hormonların plazma düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve bu hormon düzeyleri ile OSB semptom şiddeti ve beslenme davranışı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya hasta grubu olarak Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) tanı ölçütlerine göre OSB tanısını almış 18-60 ay arası 44 çocuk alınmıştır. Hasta grubundaki olguların OSB semptom şiddeti Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ve Otizm Davranış Kontrol Listesi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu 18-60 ay arası, belirgin bir psikiyatrik bozukluğu ya da fiziksel hastalığı bulunmayan 44 çocuk ile oluşturulmuştur. Hem hasta hem de kontrol grubundan 8 saatlik açlık sonrası sabah 08.30-10.00 saatleri arasında yaklaşık 5 ml venöz kan alınmıştır. Katılımcıların boy ve kiloları kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların anne veya babaları çocukları için Çocuklarda Beslenme Davranışı Anketi'ni doldurmuşlardır.

Bulgular: OSB grubunda plazma leptin ve ghrelin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri açısından OSB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. OSB belirti düzeyi ve yeme sorunu şiddeti ile plazma leptin, ghrelin, nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Leptin ve ghrelinin OSB patogenezinde potansiyel bir rolü olabilir. İştahı düzenleyen hormonlar ile OSB arasındaki ilişki açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: otizm, leptin, ghrelin, nöropeptit Y, nesfatin-1, erken çocukluk.

ABSTRACT

EVALUATION OF APPETITE-REGULATING HORMONES IN YOUNG CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

ÇAĞLA ÇELİKKOL SADIÇ, THESIS, KONYA 2019

Objective: The aim of this study was to compare plasma levels of appetite-regulating hormones in children with autism spectrum disorder (ASD) and controls, and to investigate the relationships between plasma levels of these hormones in children with ASD and their ASD symptom severity of and eating behavior.

Method: The study group consisted of 44 children aged 18-60 months who were diagnosed with ASD according to DSM-5 diagnostic. Severity of ASD symptoms in the patient group was evaluated with Childhood Autism Rating Scale and Autism Behavior Checklist. The control group consisted of 44 children aged 18-60 months without a major psychiatric disorder or physical disease. Between 8:30 and 10:00 am, approximately 5 ml of venous blood was collected after 8 hours of fasting from both the patient and the control group, and the height and weight of the participants were recorded. The parents of the children completed the Children's Eating Behavior Questionnaire for their children.

Results: Plasma leptin and ghrelin levels were significantly higher in the OSB group than in the control group. However, no significant difference was detected between the groups for plasma neuropeptide Y and nesfatin-1 levels. No relation was found between the severity of ASD symptom, severity of eating problem and plasma levels of leptin, ghrelin, neuropeptide Y and nesfatin-1.

Conclusion: Leptin and ghrelin may have a potential role in the pathogenesis of ASD. Further investigations are needed for the relationship between appetite-regulating hormones and OSB.

Keywords: autism, leptin, ghrelin, neuropeptide Y, nesfatin-1, early childhood.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU.....	3
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etyoloji	7
2.1.4. Eşlik Eden Psikiyatrik Durumlar.....	14
2.2. NÖROPEPTİTLER.....	15
2.2.1. Leptin.....	15
2.2.2. Ghrelin.....	20
2.2.3. Nöropeptit Y.....	22
2.2.4. Nesfatin-1.....	24
2.3.ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ.....	25
3.YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	25
3.1. ÖRNEKLEM.....	25
3.2. YÖNTEM.....	27
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	27
3.4. UYGULAMA.....	28
3.5. HORMONAL İNCELEME.....	29
3.6. ETİK.....	30
3.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	30
4. BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ.....	48
7.KAYNAKLAR.....	49

TABLO VE ŐEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. OSB ve Kontrol Grubu Çocukların Cinsiyet Dağılımları

Tablo 2. OSB ve Kontrol Grubu Çocukların Yaş Dağılımları

Tablo 3. OSB ve Kontrol Grubu Anne Baba Eğitim Düzeyleri Dağılımı

Tablo 4. Anne, Babanın Yaşları ve Çocuk Sayısı Ortalama Değerleri

Tablo 5. OSB ve Kontrol Grubu Aile Yapısı Dağılımı

Tablo 6. OSB Tanılı Olgular ile Sağlıklı Kontrollerin Plazma Ghrelin, Leptin, Nesfatin-1, Nöropeptit Y Düzeyleri

Tablo7. OSB ve Kontrol Grubunda Plazma Ghrelin, Log-leptin, Log-nesfatin-1, Log-nöropeptit Y Düzeyleri

Table 8. OSB ve Kontrol Grubunda ÇBDA Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. OSB Olan Çocukların Ghrelin, Leptin, Nesfatin-1 ve Nöropeptit Y Düzeylerinin Beslenme Davranış Anketinin Alt Ölçekleri, ÇODÖ Toplam Puan ve ODKL Alt Ölçekleriyle Olan İlişkinin Araştırılması-Spearman Korelasyon

Şekil 1. OSB Tanılı Olgular ile Sağlıklı Kontrollerin Plazma Ghrelin, Leptin, Nesfatin-1, Nöropeptit Y Düzeyleri

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

AAP: Atipik Antipsikotik

AB: Asperger Bozukluğu

ACTH: Adenokortikotropik Hormon

AgRP: Agouti İlişkili Protein

AN: Anoreksiya Nervoza

BTA-YGB: Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk

CART: Kokain ve Amfetamin ile İlişkili Peptid

CO: Karbonmonoksit

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

ÇBDA: Çocuklarda Beslenme Davranışı Anketi

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DA: Dopamin

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı)

GABA: Gaba Amino Bütirik Asit

GH: Büyüme Hormonu

GHSR: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör

HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal

KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NO₂: Azot Dioksit

NPY: Nöropeptid Y

NUCB₂: Nükleobindin 2

OB: Otistik Bozukluk

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

O3: Ozon

PP: Pankreatik Polipeptit

POMC: Proopiomelanokortin

SDVF: Sosyodemografik Veri Formu

SF-1: Steroidojenik Faktör-1

SO2: Kükürtdioksit

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü)

TSC: Tuberoz Skleroz Kompleksi

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk

5-HT: Serotonin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), erken gelişim döneminde çocuğun sosyal iletişim ve etkileşiminde bozulma, kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış kalıplarının görüldüğü nörogelişimsel bir bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Derneği, 2013). Leo Kanner 1943'te, insanlardan uzaklaşan, rutinler ve aynılık konusunda ısrar eden, önemli gelişimsel bozuklukları olan çocukları içeren makalesinde, ilk kez infatil otizmin tanımını yapmıştır (Kanner, 1943).

OSB sıklığına ilişkin çalışmalar incelendiğinde, 2011 yılında 100 çocuktan birinin (%1) OSB tanısı aldığı; 2013 yılında bu oranın 88'de bir olacak şekilde kötüye gittiği; 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre 68 çocuktan birinin OSB olduğu belirtilmektedir (Zablotsky ve ark., 2015). OSB prevalansı erkeklerde kızlara göre yaklaşık 4,5 kat daha fazladır (Eckdahl, 2018). Ancak cinsiyet dağılımındaki farklılığın, entelektüel yetersizliğin (zeka geriliği) eşlik ettiği olgularda daha az olduğu belirtilmektedir (Werling ve Geschwind, 2013).

OSB'nin etyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da, yapılan çalışmalarda nörobiyolojik ve genetik temelini, risk faktörlerini belirleyen bazı sonuçlar elde edilmiştir (Lyall ve ark., 2017). Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler, OSB'nin genetik faktörlerin en fazla rol oynadığı psikiyatrik bozukluklar arasında yer aldığına işaret etmektedir. Monozigotik ikizlerde %70-90'lık bir konkordans oranı görülürken, dizigotik ikizlerde bu oran %0-10 arasındadır (Muhle ve ark., 2004). OSB patogenezinde, patojenler, antibiyotik kullanımı, ağır metaller, kimyasallar ve toksinler gibi olası çevresel nedenlerin de rolü olabileceği öne sürülmüştür (Goines ve Ashwood, 2013; Mezzelani ve ark., 2015).

OSB tanısı alan çocuklarda yeme problemlerinin normal gelişim gösteren çocuklara göre daha sık olduğu belirtilmektedir (Sharp ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada, OSB'si olan çocukların %90 kadarında beslenme sorunu olduğu belirtilmiştir (Kodak ve Piazza, 2008). Bu çocukların %70 kadarının 'seçici beslenen' grubu oluşturduğu bildirilmiştir (Twachtman-Reilly J ve ark., 2008). Bazı yazarlar erken çocukluk dönemindeki beslenme zorluklarının varlığının OSB'nin erken bir işareti olabileceğini öne sürmüşlerdir (Volker ve Vaz, 2010).

Leptin, temel olarak beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır ve beyinde enerji homeostazının düzenlenmesini sağlar (Park ve Ahima, 2015). Pozitif enerji dengesi ile ilişkilendirilen artmış yağ depoları, leptin üretimini ve dolaşımdaki seviyelerini yükseltir.

Bu durum genellikle beslenmeyi azaltan ve enerji harcanmasına teşvik eden bir yanıtı tetiklemektedir (Vaisse ve ark., 1996; Dodd ve ark., 2014). Leptin hormon ve sitokin olarak ikili bir role sahiptir. Hormon olarak, termoregülasyonu içeren mekanizmalar yoluyla enerji homeostazını modüle eder; sitokin olarak leptin, inflamatuvar cevabı artırır (La Cava, 2017). TNF-a, IL-6 ve IL-12 dahil olmak üzere çok sayıda inflamatuvar sitokin salgılanmasını düzenler (La Cava ve Matarese, 2004). Otizm tanısı alan çocuklarda immünolojik fonksiyon bozukluğu olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Ashwood ve ark., 2008). Bazı çalışmalar ise OSB'li çocuklarda proinflammatuar sitokin seviyelerinin artmış olduğunu, anti-inflammatuar sitokin seviyelerinin ise azalmış olduğunu göstermiştir (Ashwood ve ark., 2004; Jyonouchi ve ark., 2002). Leptin ve OSB arasında ilişki olabileceği düşünülerek yapılan bazı çalışmalarda, OSB olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre artmış leptin seviyesi olduğu gösterilmiştir (Ashwood ve ark., 2008; Bardi ve ark., 2010).

Ghrelinin, gıda alımını uyaran oreksijenik bir hormondur (Cheung ve Wu, 2013). Ghrelin seviyeleri açlık durumlarında ve yiyecek alımı beklentisi durumlarında artar ve sonrasında düşer (Cummings ve ark., 2001). OSB patogeneğinde yer alabileceği düşünülerek 2014 yılında yapılan bir çalışmada, ghrelin düzeyi OSB'li çocuklarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyede bulunmuştur (Al-Zaid ve ark., 2014).

Nöropeptid Y (NPY), memelilerdeki en güçlü oreksijenik ajanlardan biridir (Loh ve ark., 2015). NPY, beyinde yüksek miktarda bulunan nöropeptitlerden biridir (Sajdyk ve ark., 2004). NPY gıda alımı, enerji homeostazı, sirkadiyen ritim ve biliş gibi birçok fizyolojik fonksiyonda önemli bir role sahiptir (White, 1993; Morin, 2013). Nesfatin-1'in, anoreksijenik özelliği olduğu belirtilmektedir (Weibert ve ark., 2019). Hayvan çalışmalarında, merkezi ve daha az olmak üzere periferik uygulamadan sonra gıda alımını bastırıldığı ve ardından vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (Stengel, ve ark., 2013; Weibert ve Stengel, 2017). Literatürde bizim bilgilerimize göre, OSB ile NPY ve nesfatin-1 arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada OSB olan erken çocukluk dönemindeki çocuklarda plazma leptin, ghrelin, nöropeptid Y, nesfatin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve bu hormon düzeyleri ile OSB semptom şiddeti ve beslenme davranışı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

2.1.1.Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

Otizm Spektrum Bozukluğu, belirtileri erken çocuklukta başlayan, sosyal iletişim ve etkileşimde yetersizlikler, kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgiler ile karakterize olan nörogelişimsel bir bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Derneği, 2013). Sosyal iletişim eksikliklerine örnek olarak sosyal-duygusal karşılıklılıkta zorluklar, bozulmuş sözel olmayan iletişim becerileri ve başkalarıyla ilişki kurma ve sürdürmede güçlükler sayılabilir. OSB'li bireylerde gözlemlenebilecek kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlar arasında basmakalıp tekrarlayıcı hareketler, nesne kullanımı veya konuşma, katılık, sabitlenmiş ilgi alanı, fazla ya da az duygusal girdi yer almaktadır (Gardner ve ark., 2018).

Yunanca “autos” kelimesinden türetilen, çevresindeki etkileşimlerden kişinin kendisini uzak tuttuğu, izole kendilik anlamına gelen bir nöropsikiyatrik sendromdur (Bhat ve ark., 2014). “Otizm” kelimesi 1910'da İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler tarafından kullanılmış olup, şizofreni belirtilerinin bir kısmını tanımlamak için kullanmıştır. “Otizm” kelimesinin daha modern kavramı, Hans Asperger ve Leo Kanner'ın çalışmalarından köken almaktadır (Nicholls, 2018). Kanner ilk olarak 1943'te, insanlardan uzaklaşan, rutinler ve aynılık konusunda ısrar eden, önemli gelişimsel bozuklukları olan on bir çocuğu içeren makalesinde, infatil otizmin tanımını yapmıştır (Kanner, 1943). Hans Asperger ise 1944'te, Alman literatüründe yayımladığı makalesinde sosyal iletişimde bozulma gösteren, karmaşık dil becerilerine sahip olan ve sınırlı ilgi alanlarına sahip olan dört çocuğu tanımlamıştır (Asperger, 1944).

Elde edilen bilgi ve klinik deneyime rağmen, 1980 yılında “Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı-III” (DSM III) yayımlanana kadar otizm ve ilgili bozukluklar için herhangi bir tanı kategorisi oluşturulmamıştır (Amerikan Psikiyatri Derneği, 1980). O zamana kadar otizm, çocukluk çağı şizofrenisi olarak psikotik durumlar başlığı altında sınıflandırılmıştır (Zager, 2005). DSM-III'de çocukluk çağı şizofrenisi tanımından çıkarılmış ve ilk kez “İnfantil Otizm” tanı kategorisine dahil edilmiştir (Amerikan Psikiyatri Derneği, 1980). “İnfantil Otizm”, yaygın gelişimsel bozukluk kategorisine dahil edilmiş ve çocukluk başlangıçlı şizofreniden net olarak ayırt edilmiştir (Matson, 2016). DSM III-R'de tanı için erken başlangıç gerekliliği çıkarılmıştır ve “İnfantil Otizm” yerine, “Otistik Bozukluk” terimi getirilmiştir (Amerikan Psikiyatri

Derneği, 1987). Tanı ölçütleri karşılıklı sosyal etkileşimde niteliksel bozulma, sözel-sözel olmayan iletişimde bozulma, sınırlı aktivite ve ilgi alanı olarak üç kategoriye ayrılmıştır (Eckdahl, 2018). DSM IV'te "Otizm Spektrum Bozuklukları" terimi başlığı altında, "Otistik Bozukluk (OB)", "Asperger Bozukluğu (AB)" ve "Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (BTA-YGB)" tanısız olarak sınıflandırılmıştır (Eckdahl, 2018).

2013 yılında yayımlanan DSM-5'te kullanılan "Otizm Spektrum Bozukluğu" terimi, DSM-IV'teki "Otistik Bozukluk", "Asperger Sendromu" ve "Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" alt tanı başlıklarını kapsamıştır. (Eckdahl, 2018). DSM-5, OSB'nin tanı ölçütlerini sosyal iletişim ve etkileşimdeki eksiklikler ve davranışların, ilgi alanların, faaliyetlerin kısıtlı, tekrarlayıcı kalıpları olarak iki kategoriye ayırmıştır (Eckdahl, 2018).

DSM-5 Otizm Tanı Kapsamında Bozukluk Tanı Ölçütleri (Köroğlu, 2013)

A. O sırada ya da öyküden alınan bilgilere (ayrıntılılamaktan çok örnekleyen) göre, aşağıdakilerle kendini gösteren, değişik biçimleriyle toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde süregiden eksiklikler:

(1). Sözelimi, olağandışı toplumsal yaklaşım ve karşılıklı konuşamadan, ilgilerini, duygularını ya da duygulanımını paylaşamamaya, toplumsal etkileşimi başlatamamaya ya da toplumsal etkileşime girememeye dek değişen aralıkta toplumsal-duygusal karşılıklı eksikliği.

(2).Sözelimi, sözel ve sözel olmayan tümleşik etkileşim yetersizliğinden, göz iletişimi ve beden dilinde olağandışılıklara ya da el-kol devinimlerini anlama ve kullanma eksikliklerine, yüz ifadesinin ve sözel olmayan iletişimin hiç olmamasına dek değişen aralıkta, toplumsal iletişim için kullanılan sözel olmayan iletişim davranışlarında eksiklikler.

(3).Sözelimi, değişik toplumsal ortamlara göre davranışlarını ayarlama güçlüklerinden, imgesel oyunu paylaşma ya da arkadaş edinme güçlüklerine, yaşlılarına ilgi göstermemeye dek değişen aralıkta, ilişkiler kurma, ilişkilerini sürdürme ve ilişkileri anlama eksiklikleri.

B. O sırada ya da öyküden alınan bilgilere (ayrıntılılamaktan çok örnekleyen) göre, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, sınırlı, yineleyici davranış örüntüleri, ilgiler ya da etkinlikler:

(1). Basmakalıp ya da yineleyici devinsel (motor) eylemler, nesne kullanımları ya da konuşma (örn. yalın devinsel basmakalıp davranış örnekleri, oyuncakları ya da oynar nesnelere sıraya dizme, yankılama (ekolali), kendine özgü deyişler).

(2). Aynılık konusunda direnme, sıradanlık dışına esneklik göstermeme ya da törensel sözel ya da sözel olmayan davranışlar (örn. küçük değişiklikler karşısında aşırı sıkıntı duyma, geçişlerde güçlük yaşama, katı düşünce örüntüleri, törensel selamlama davranışları, her gün aynı yoldan gitmek ya da aynı yemeği yemek isteme).

(3). Yoğunluğu ya da odağı olağandışı olan, ileri derecede kısıtlı, değişkenlik göstermeyen ilgi alanları (örn. alışılmadık nesnelere aşırı bağlanma ya da bunlarla uğraşp durma, ileri derecede sınırlı ya da saplantılı ilgi alanları).

(4). Duyusal girdilere karşı çok yüksek ya da düşük düzeyde tepki gösterme ya da çevrenin duyusal yanlarına olağandışı bir ilgi gösterme (örn. ağrı/ısıya karşı aldırıssızlık, özgül bir takım seslere ya da dokulara karşı ters tepki gösterme, nesnelere aşırı koklama ya da nesnelere aşırı dokunma, ışıklardan ya da devinimlerden görsel büyülenme).

C. Belirtiler erken gelişim evresinde başlamış olmalıdır (toplumsal gerekler sınırlı yeterliğin üzerine çıkana dek tam olarak kendini göstermeyebilir ya da daha sonraki yıllarda, öğrenilen yöntemlerle maskelenebilir).

D. Belirtiler, toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik açıdan belirgin bir bozulmaya neden olur.

E. Bu bozukluklar, anlıksal yetiyitimi (anlıksal gelişimsel bozukluk) ya da genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz. Anlıksal yetiyitimi ve otizm açılımı kapsamında bozukluk sıklıkla bir arada ortaya çıkar. Otizm açılımı kapsamında bozukluk ve anlıksal yetiyitimi eştanı tanısı koymak için, toplumsal iletişim, genel gelişim düzeyine göre beklenenin altında olmalıdır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Victor Lotter 1961'de, otizmde yapılan ilk epidemiyolojik çalışmayı İngiltere'de tamamlamıştır. Yaptığı araştırma sonucunda, otizmin 10.000 çocukta 4,5 oranında görüldüğünü belirtmiştir (Lotter, 1966). 2007 yılında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, ABD'deki OSB prevalansının 1/150 olduğunu belirtmiştir (Eckdahl, 2018). 2013 yılında ise bu oran 1/88 olacak şekilde kötüye gitmiştir. 2014 yılında ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, 68 çocuktan birinin OSB olduğunu belirtmiştir. 2015 yılında ise bu oranın 1/45 olacak şekilde kötüye gittiği belirtilmiştir (Zablotsky ve ark., 2015). 2019 yılında yapılan çalışmaya göre 4 yaşında olan çocuklarda OSB prevalansı 2010 yılında 1000 çocukta 13.4, 2012 yılında 15.3 ve 2014 yılında 17 olarak belirtilmiştir (Christensen ve ark., 2019). OSB tanı yöntemlerinin iyileştirilmesinin, tanı ölçütlerinde gerçekleşen değişikliklerin, hem klinisyenlerin hem de toplumun OSB'ye yönelik farkındalığının artmasının OSB prevalansında gözlemlenen bu önemli artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Eckdahl, 2018).

OSB prevalansı erkeklerde kızlara göre yaklaşık 4,5 kat daha fazladır (Eckdahl, 2018). Ancak cinsiyet oranının, entelektüel yetersizlik ile birlikte azaldığı belirtilmektedir (Werling ve Geschwind, 2013). Örneğin, otizmin entelektüel becerilerini karşılaştıran çalışmalarda, zeka katsayısı (IQ) normal-yüksek aralıkta (genellikle "yüksek işlevli" olarak adlandırılır) olan olguların erkek-kız oranı 9:1 olduğu; entelektüel yetersizliği olan olgularda ise 1,6:1 gibi bir oranda düşük olduğu belirtilmiştir (Volkmar ve ark., 1993; De Giacomo ve Fombonne, 1998). Entelektüel becerilerin genel fenotipik şiddeti yansıttığı düşünüldüğünde, entelektüel becerilerin varlığı ya da yokluğu OSB tanı kriterlerinin bir parçası olmamasına rağmen, normal-yüksek IQ'lu otizm hastalardaki az sayıdaki kız örüntüsü, kızların risk faktörlerine karşı büyük ölçüde korunduğunu düşündürmektedir (Werling, 2016).

Simon Baron Cohen aşırı erkek beyin teorisini öne sürmüştür (Baron-Cohen, 2002). Bu teori, farklı cinsiyetlerin iki ana yeteneği olduğunu belirtmektedir. Kızların, empati kurma, başkalarının düşüncelerini, niyetlerini ve duygularını uygun bir şekilde algılama ve tepki vermede iyi olduklarını, erkeklerin ise sistematikleştirmede, matematik, fizik, harita, takvim, mekanik gibi olayların yapısını ve kurallarını gözleme ve anlamada daha iyi olduklarını belirtmişlerdir. Bu teoriye göre otizmlili bireylerin sistematikleştirmeye yatkınlıkları fazlayken, düşük düzeyde empati yetenekleri olduğu öne sürülmüştür (Werling, 2016).

2.1.3. Etyoloji

OSB'nin etyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da, yapılan çalışmalarda nörobiyolojik ve genetik temelini, risk faktörlerini belirleyen bazı sonuçlar elde edilmiştir (Lyll ve ark., 2017). OSB'de daha çok genetik faktörler etkili olmakla birlikte çevresel faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (Hallmayer ve ark., 2011). Çok sayıda kanıt, OSB'nin etiolojisinde prenatal faktörlerin etkili olduğunu da düşündürmektedir (Bauman ve Kemper, 2005).

2.1.3.1. Genetik

Monozigot, dizigot ikizlerin karşılaştırılması ve genlerin doğrudan değerlendirilmesiyle oluşan çalışmalar, otizme yönelik genetik çalışmalarının en büyük alt kümesini oluşturmaktadır (Crittenden, 2017). OSB etyolojisine genetik katkı, yapılan ikiz ve aile çalışmaları ile desteklenmektedir. ABD ve Avrupa'daki kalıtım ile ilgili tahmini oranlar %50 ile %95 arasında değişmektedir (Colvert ve ark.,2015; Hallmayer ve ark., 2011; Sandin ve ark., 2014). OSB, aile ve ikiz çalışmalarda elde edilen en güçlü kalıtsal bozukluklar arasında yer almaktadır. Monozigotik ikizlerde %70–90'lık bir konkordans oranı gösterirken, dizotik ikizlerde bu oran %0-10 arasındadır (Muhle ve ark., 2004). Yayımlanan aile çalışmaları, otizmlili çocuğa sahip olan ailelerde %2 ile %8 arasında değişen kardeş rekürrens riskinin varlığını ortaya koymuştur. Otizmde bozulmuş üç alandan bir yada ikisine sahip olan çocuklar ele alındığında bu oran %12-20'ye yükseldiği belirtilmektedir (Chaste P ve Leboyer M., 2012). Otizmle ilgili aile çalışmaları, otizmlili probandların kardeşlerinin %6 ile %24'ünün bilişsel bozukluklara (otizm, entellektüel yetersizlikve öğrenme güçlüğü) veya konuşma-dil bozukluklarına sahip olduğunu göstermektedir (Tsai, 1999).

Araştırmalar, tek gen bozuklukları, kopya sayısı değişkenliği (copy varyant number) ve poligenik mekanizmalar gibi çeşitli genetik mekanizmaların, OSB'nin etyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Caglayan, 2010). Genetik bozukluklardan Frajil X sendromu, tüberoz skleroz, nörofibromatozis, tedavi edilmemiş fenilketonüri ve Rett sendromunda otistik özellikler görülebilir (Persico ve Napolioni, 2013). Nedensel olarak en sık görülen tek gen hastalıkları, Frajil X sendromu (yaklaşık% 3-5) ve tüberoz sklerozdur (TSC1/ TSC2 - yaklaşık % 1) (Freitag ve ark., 2010). Bazı çalışmalarda, OSB ile ilişkili olduğu düşünülen neurologin, SHANK ve CNTNAP gibi genler tanımlamıştır (Talkowski ve ark., 2014).

Yüksek kalıtsallığa rağmen, OSB genetik anlamda karmaşık bir yapıya sahiptir ve altta yatan genetik yapı henüz tam olarak anlaşılammıştır (Ivanov ve ark., 2015).

2.1.3.2. Nöroanatomik Değişiklikler

Beyin anatomisindeki ve bağlantılarındaki farklılıkların, otizm semptomların başlangıcına ve insan yaşamı boyunca ilerleyişine neden olduğu konusunda görüş birliği vardır. Örneğin, nörogörüntüleme çalışmalarında, 2-4 yaş arasındaki OSB'li çocukların, normal gelişim gösteren çocukların beyinlerine göre toplam beyin hacminde artış olduğu gösterilmiştir (Courchesne, 2002; Hazlett ve ark., 2005). OSB tanılı çocukların beyinde oluşan erken büyümeye, baş çevresinde anlamlı bir artışın eşlik ettiği belirtilmektedir (Lainhart ve ark., 1997). Ancak bu durumun 5-6 yaşa kadar devam ettiği, daha sonrasında ise toplam beyin hacminde anlamlı bir artışın gözlemlenmediği öne sürülmektedir (Courchesne ve ark., 2001).

OSB'li bireylerin beyindeki nöroanatomik farklılıkların, yaşamın ilk 2 yılında, yani ilk semptomlar tipik olarak gözlemlenmeden önce ortaya çıktığını gösteren bazı nörogörüntüleme çalışmaları da vardır (Ecker, 2016). Örneğin, Hazlett ve arkadaşları yaklaşık 2 yaşında olan OSB'li ve normal gelişim gösteren çocuklara manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulamış ve yaklaşık iki yıl sonra MRG'yi tekrarlanmıştır. OSB'li çocuklarda genel beyin büyümesinin ilk iki yılda görüldüğünü belirtmişlerdir (Hazlett ve ark., 2011). Schumann ve arkadaşları 2010 yılında, OSB'si olan bir grup çocukta anormal derecede artmış kortikal büyüme hızı olduğunu rapor etmiştir (Schumann ve ark., 2010). Bu durum, OSB'deki erken beyin büyümesinin, bu dönemde artmış olan büyüme hızının eşlik ettiği nörogelişimsel süreci yansıttığını gösterebilir (Ecker, 2017). Yapılan bir MRG çalışmasında, 1-5 yaş arası OSB'li çocuklar kontrollerle karşılaştırıldığında, OSB tanısı konmuş olan çocuklarda sağ ve sol amigdalanın toplam beyin hacmine göre boyutlarının arttığı gösterilmiştir (Schumann ve ark., 2009). Courchesne ve arkadaşları yaptıkları büyük çaplı bir çalışmada, 1-50 yaş arasındaki OSB'li ve normal gelişim gösteren bireylerin beyinlerini incelemiştir. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, OSB vakalarında frontal kortekste erken aşırı büyümenin olduğunu ve bu durumu beyin boyutunda belirgin bir azalmanın takip ettiğini bildirmiştir (Courchesne ve ark., 2011).

Santral serebellar vermis lobüllerin (VI + VII) hipoplazisi, OSB hastalarının beyinlerinde saptanan ilk nöroanatomik değişikliktir (Courchesne ve ark., 1988). OSB'li bireylerin beyinlerinin postmortem analizinde gözlenen en tutarlı nöroanatomik

anormalliklerden biri, purkinje hücrelerinin büyüklüğünde ve sayısında önemli bir azalmanın olmasıdır (Fatemi ve ark., 2012). Casanova ve arkadaşları OSB postmortem çalışmalarında, dorsolateral prefrontal korteks III tabakası ve Brodman'ın alan 9'da (BA9) mikrocolomnlar arasındaki boşlukta azalma olduğunu bildirmişlerdir (Casanova ve ark., 2006). OSB olan kişilerde yapılan başka bir çalışmada daha geniş mikrocolomn varlığı bildirilmiştir. Bu durumun OSB'de olan anormal gelişim sürecine işaret ettiği belirtilmektedir (McKavanagh ve ark., 2015).

2.1.3.3. Nörokimyasal Değişiklikler

OSB'deki nörokimyasal araştırmalar, serotonin, dopamin (DA), norepinefrin, asetilkolin, oksitosin, endojen opioidler, kortizol, glutamat ve gama-aminobutirik asit (GABA) dahil olmak üzere birçok transmitter sistemini gözden geçirmiştir (Lam ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalarda, OSB gelişiminde olası bir etyolojik faktör olarak serotoninin (5-HT) erken nöral gelişimdeki rolü araştırılmıştır (Whitaker-Azimitia, 2001). Otizmde kan serotonin düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda, otizmi olan kişilerde anlamlı olarak serotonin düzeyinde yükseklik olduğu bulunmuştur (Lam ve ark., 2006). Bu yüksekliğin büyüklüğü genellikle tam kandaki 5-HT düzeyi olarak ifade edilmiştir ve tipik olarak normal seviyelerin yaklaşık %50 üzerinde bulunmuştur (McBride ve ark., 1998). Hayvan araştırmaları, hiperserotoneminin ayrılma anksiyetesini önleyerek sosyal bağlanma dürtüsünü azaltabileceğini göstermiştir (Chamberlain ve Herman, 1990). Bu durumun otizmi olan bireylerde sosyal ilişkilerdeki eksikliklerini açıklayabileceği düşünülmüştür (Lam ve ark., 2006).

Dopaminin (DA) otizmdeki rolüne olan ilgi, bazı DA blokerlerinin (örneğin, antipsikotiklerin) otizmin bazı yönlerinin tedavisinde etkili olduğunun gözlemlenmesiyle başlamıştır (Anderson ve Hoshino, 1997). Özellikle, antipsikotiklerin hiperaktivite, stereotipik hareket, saldırganlık ve kendine zarar verme üzerinde hafifletici etkisi olduğu görülmüştür (Young ve ark., 1982). Ek olarak, hayvan çalışmalarında stereotipilerin ve hiperaktivitenin, dopaminerjik işlevselliğin arttırılarak indüklenebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, dopaminerjik nöronların otizmde aşırı aktif olabileceğine işaret etmektedir (Lam ve ark., 2006).

Oksitosin sistemi anne davranışını, cinsel davranışı ve sosyal ilişkilerin gelişimini etkilemektedir (Insel ve ark., 1999; Insel, 1992). Sosyal bozukluğun otizm bozukluğunun

en önemli belirtilerinden biri olduğu göz önüne alındığında, araştırmacılar oksitosin sisteminin otizmi olan bireylerde işlevsiz olup olmadığını araştırmaya başlamıştır (Lam ve ark., 2006). Oksitosinle ilgili yapılan bir çalışmada, otizmlili çocuklarda kontrol grubuna göre kanda daha düşük oksitosin seviyesi bulunmuştur (Modahl ve ark., 1998).

GABA A reseptörünün $\beta 3$ (GABRB3) alt biriminin bir polimorfizmi bazı çalışmalarda otizmle ilişkilendirilmiştir (Veenstra-Vanderweele ve ark., 2003). Postmortem beş otizm olgusu ve sekiz kontrolü içeren bir çalışmada, GABA'nın sentezindeki hız sınırlayıcı adım olan beyin glutamik asit dekarboksilaz seviyeleri incelenmiştir (Fatemi ve ark., 2002). Bu enzimin, kontrollere kıyasla otizmi olan bireylerin parietal ve serebellar alanlarında %48-61 oranında azaldığı bulunmuştur. Mori ve arkadaşları OSB'li çocuklarda GABA A'nın önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir (Mori ve ark., 2012).

2.1.3.4. Çevresel Etmenler

Genetiğin OSB'de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir; ancak otizimli olanların sadece %16–17'si bilinen bir genetik varyantın taşıyıcılarıdır (Levy ve ark., 2009). Genetiğe ek olarak otizm patogeneğinde, patojenler, antibiyotik kullanımı, ağır metaller, kimyasallar ve toksinler gibi olası çevresel nedenlerin etkili olabileceği öne sürülmüştür (Goines ve Ashwood, 2013; Mezzelani ve ark., 2015).

OSB'ye kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) aşısının yapılmasının neden olabileceği hipotezi ilk kez 1998 yılında Wakefield ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür. Araştırmacılar yaptıkları bir çalışma sonucunda, MMR aşılması ile OSB'nin ilk görünümü ve gelişimsel regresyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Viral ensefalitin özellikle erken yaşlarda ortaya çıktığında otizme neden olabileceği, bu nedenle MMR aşısının yapılmasının da otizmle ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (Wakefield ve ark., 1998). Bununla birlikte, daha sonra yapılan araştırmalar bu varsayımı desteklememiştir (Taylor ve ark., 2014). Özellikle, yapılan geniş toplum temelli bir çalışmada nedensel bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir (Taylor ve ark., 1999). İzleyen yıllarda Wakefield ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bilimsel ve etik olmadığı belirlenmiş ve yayımdan geri çekilmiştir. Aşılar ile otizm arasındaki ilişki hakkında bir diğer varsayım ise aşılarda bulunan thimerosalin (etil civa) otizme yol açabileceği düşüncesidir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda, thimerosal içeren aşılar ile otizm arasında nedensel ilişki olmadığına dair bilimsel bir fikir birliğine ulaşılmıştır (Taylor ve ark., 2014).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, hamilelik sırasında ilaca maruz kalınmasının otizm riskini arttırabildiği bulunmuştur (Gardener ve ark., 2009). Özellikle gebeliğin ilk üç ayında valproat asit kullanımı OSB için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Gebelik sırasında valproik asite maruz kalan çocukların 8 kat artmış OSB riski olduğu öne sürülmüştür (Rasalam ve ark., 2005). Yapılan çalışmalarda gebelik sırasında selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI)'ne maruz kalma ile çocuklarda OSB gelişim riski arasında ilişki gösterilmiştir (Gidaya ve ark., 2014; Boukhris ve ark., 2016). Ancak bazı çalışmalarda bu sonuçlar desteklenmemiştir (Clements ve ark., 2015). 2017 yılında yapılan bir metaanalizde, gebelik sırasında herhangi bir zamanda SSRI'ya maruz kalma ve maternal psikiyatrik bozukluk olmasına rağmen hamilelik sırasında SSRI kullanım durumunun olmaması dahil olmak üzere her iki durumda da çocuklarda OSB riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kaplan ve ark., 2017).

Birçok çalışma, hava kirliliği ve OSB arasındaki ilişkiyi incelemiştir (Yang ve ark., 2017). Jung ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladıkları çalışmada, 1-4 yıl süresince ozon (O3), karbonmonoksit (CO), azot dioksit (NO2) ve kükürtdioksit (SO2)'e maruz kalınmasının OSB riskini arttırabileceğini öne sürmüşlerdir (Jung ve ark., 2013). Çalışmalarda trafiğe bağlı hava kirleticilerinden NO2, NO, O3, SO2, CO ve aerodinamik çapı 10 mm'den az olan partikül madde konsantrasyonlarına odaklanılmıştır. Trafığe bağlı hava kirleticileri ve otizm arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ancak çalışmaların çoğu, hava kirleticilerine maternal maruz kalma ile otizm arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Yang ve ark., 2017). Bununla birlikte bazı çalışmalar ise hava kirliliğine maruz kalma ile OSB arasında bir ilişki olmadığını öne sürmüştür (Yang ve ark., 2017).

Epidemiyolojik çalışmalar, maternal enfeksiyon ile OSB gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. OSB, sadece viral değil aynı zamanda bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz ajan ile de ilişkilendirilmiştir (Patterson, 2011). Maternal inflamatuvar reaksiyona yanıt olarak fetal beyinde sitokin üretiminin olması, maternal enfeksiyon ile OSB arasındaki ilişkiyi destekleyen bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (Zaretsky ve ark., 2004). 2013 yılında Zerbo ve arkadaşları gebelik sırasında maternal ateşin, çocuklarda OSB ile ilişkili olabildiğini ve antipiretik ilaç alındığında otizm gelişme riskinin azaldığını öne sürmüştür (Zerbo ve ark., 2013)

Schmidt ve arkadaşları, OSB'li çocukların annelerinin hamileliğin ilk ayında ortalama folik asit alımının, tipik olarak gelişmekte olan çocukların annelerine göre anlamlı

derecede düşük olduğunu bildirmiştir. Çalışmada ayrıca ortalama günlük folik asit alımı arttıkça OSB riskinde azalma eğilimi olduğu tespit edilmiştir (Schmidt ve ark., 2012). Gebelik sırasında maternal sigara içme ve/veya içki içme ile OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar tutarsız ve yetersiz bulunmuştur. (Lyll ve ark., 2014).

Mevcut metaanaliz sonuçları, doğumda anne ve baba yaşının büyük olmasının yüksek otizm riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kolevzon ve ark., 2007). Ancak bu ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Anne yaşının, artmış yaşla birlikte yumurtalıklardaki kromozomal anormalliklerin oluşma riski ya da dengesiz trinükleotit tekrarlarının bir sonucu olarak otizm riskini arttırabileceği düşünülmektedir (Kolevzon ve ark., 2007).

2.1.3.5. Nöropsikiyatrik Kuramlar

Zihin Kuramı

Zihin kuramı istek, duygu ve inanç gibi zihinsel durumları tanıma ve bu zihinsel durumların davranışları etkilediğini bilme yeteneğini ifade eder (Baron-Cohen ve ark., 1985).

Başkalarının duygularını, motivasyonlarını ve inançlarını düşünebilme, kişinin kendi davranışını düzenlemeyi kolaylaştırır ve olumlu sosyal etkileşimini destekler. OSB'li bireyler genellikle bu alanlarda zorluklarla karşılaşmaktadırlar (Hamilton ve ark., 2016).

Zihin kuramı yeterliliği genel olarak, katılımcılardan başkalarının düşüncelerini veya duygularını tanımlamalarını isteyen testler kullanılarak değerlendirilir (Richman ve Bidshahri, 2018). OSB'li çocuklarda zihin kuramını araştırmak için yanlış inanç paradigmasının kullanıldığı bir çalışmada, bu terim ilk defa kullanılmıştır (Baron-Cohen ve ark., 1985). Diğer bir insanın durum ile ilgili yanlış inancı olabileceğini bilebilme, durumlara ve yüz ifadelerine dayanarak başkalarının nasıl hissettiğini belirleyebilme önemli zihin kuramı becerileridir (Richman ve Bidshahri, 2018). Zihin kuramının göz takibi, ortak dikkat oluşturma, taklit etme, sembolik oyun oynama ve duygu tanıma gibi çeşitli becerilerden oluşan gelişimsel bir içeriği kapsadığı düşünülmektedir (Fletcher-Watson ve McConachie, 2010).

Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler prefrontal korteks tarafından desteklenen bir dizi bilişsel kontrol sürecini içermektedir. Böylece amaca yönelik düzenleme yapabilmemizi, kararlar verebilmemizi ve riskleri değerlendirebilmemizi, gelecek için plan yapabilmemizi, eylemleri sıralayabilmemizi ve yeni durumlarla başa çıkabilmemizi sağlar (Miyake ve Friedman, 2012).

Yürütücü işlev bozukluğunun OSB'li çocuklardaki oyun oynama beceri eksikliklerine katkıda bulunduğu düşünülmüştür (Faja ve ark., 2016). Yürütücü işlev bozukluklarının günlük yaşamdaki etkilerine bakıldığında, entelektüel yetersizliği olmayan OSB'li bireylerin işleri planlanma, düzenlenme, takip etme ve izlemede önemli zorluklar yaşadığı gösterilmiştir (Rosenthal ve ark., 2013; Gilotty ve ark., 2002). Ek olarak, OSB'de tekrarlayıcı basmakalıp davranışlar ve kişinin yaratıcı oyunlar oluşturamamasıyla yürütücü işlev bozukluklarının ilişkili olduğu düşünülmektedir (Köseve ark., 2012).

Zayıf Merkezi Birleştirme

Frith 1989 yılında tipik olarak gelişmekte olan çocuklar ve yetişkinlerin bütünü algılama eğilimi olduğuna dikkat çekmiştir. Bu eğilim Frith tarafından 'merkezi birleştirme' olarak adlandırılmıştır (Happé ve Frith, 2006). OSB'li bireylerde "zayıf merkezi birleştirme" hipotezi ele alındığında, normal gelişim gösteren bireylerden farklı olarak günlük yaşamda ayrıntılar üzerinde daha çok durdukları, detaya odaklandıkları ve 'büyük resmi' göremedikleri öne sürülmüştür (Happé ve Frith, 2006). OSB'li bireyler bilgi parçacıklarını tutarlı bir şekilde bütünleştirmede yetersiz kalmaktadır. Bütünle ilgilenmek yerine detaya odaklanmanın OSB'li bireylerin bir özelliği olduğu öne sürülmüştür (Happé ve Booth, 2008).

Aşırı Erkek Beyni

OSB'nin erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmesine dayanarak, OSB'de cinsiyet farklılıklarının araştırılmasının bu rahatsızlığın anlaşılmasına yardımcı olacağı öne sürülmüştür (Baron-Cohen, 2010).

Kişinin sahip olduğu otizm özelliklerin cinsiyete bağlı bir biyolojik faktörle (genetik veya hormonal veya her ikisi de) bağlantılı olduğu düşünülmüştür (Baron-Cohen ve ark., 2004; Baron-Cohen ve ark., 2005). Örneğin, fetal testosteron (FT) maruziyetinin beyinde, hem klinik hem de klinik olmayan popülasyonlarda erkek-tipik biliş ve davranışa yol

açabildiğine yönelik kanıtlar vardır (Cohen-Bendahan ve ark., 2005; Hines, 2008). Aynı zamanda cinsiyet farklılığı ele alındığında, empati kurma erkeklerde daha kötü iken sistemleştirmede erkeklerin daha iyi olması OSB’de aşırı erkek beyni hipotezini kuvvetlendirmiştir (Baron-Cohen, 2010). Prenatal testosteronun tipik olarak gelişmekte olan bireylerdeki sosyal gelişim, dil gelişimi, sistematikleştirme, detaylara dikkat etme, empati kurma ve otistik özellikleri etkilediği belirtilerek, bu durumun OSB’de var olan erkek sıklığına ışık tutabileceği öne sürülmüştür (Baron- Cohen ve ark., 2011).

2.1.4. Eşlik Eden Psikiyatrik Durumlar

OSB olan gençlerin genel popülasyona göre daha yüksek psikiyatrik semptom oranlarına sahip olduğu bilinmektedir. OSB’li gençler arasında, %70-72’sinin en az bir eşlik eden psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Sık görülen komorbid durumlar arasında anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu yer almaktadır (Levy ve ark., 2010; Leyfer ve ark., 2006; Simonoff ve ark., 2008) .

Entelektüel yetersizlik ve OSB’nin heterojenitesinin yanı sıra, biyokimyasal ve moleküler olarak birbiriyle ilişkili olmaları oldukça muhtemeldir. OSB olan çocukların büyük bir kısmına entelektüel yetersizlik eşlik eder ve yaklaşık %75’i önemli sosyal ve eğitim desteği gerektiren yaşam boyu bir yetersizliğe sahiptir. Bu nedenle otizm ve entelektüel yetersizlik birlikteliği toplumda önemli bir sağlık sorununu temsil etmektedir (Mefford ve ark., 2012).

OSB’li gençlerde DEHB’nin popülasyona dayalı yaygınlığının %21–30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Levy ve ark., 2010; Simonoff ve ark., 2008). Gözden geçirilen 33 çalışmada, OSB’si olan çocuklarda DEHB semptom prevalansının %33-37 olduğu gösterilmiştir. Komorbid durum varlığı inhibisyon kontrolünde, dikkat ve çalışma hafızasında daha büyük eksikliklerin olmasına sebep olmaktadır. Benzer şekilde, DEHB’nin klinik özellikleri, OSB vakalarındaki sosyal bilişteki zorlukları arttırdığı gösterilmiştir (Berenguer-Fornerve ark., 2015) .

Anksiyete bozukluğu sıklıkla OSB tanısı ile birliktelik göstermektedir. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında OSB’li gençlerin %40’ının anksiyete bozukluğu tanısına sahip olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda anksiyete bozuklukları arasında en sık özgül

fobi (%29,8), OKB (%17,4) ve sosyal anksiyete bozukluğunun (%16,6) yer aldığı belirtilmiştir (van Steensel ve ark., 2011).

OSB olan çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk %0,9-29 arasında değişmekte olup, genel popülasyonda görülen depresyon sıklığından daha yüksektir (Leyfer ve ark., 2006; Simonoff ve ark., 2008; Stewart ve ark., 2006). Bu bulgular OSB'li bireylerin genel popülasyona göre depresyona daha yatkın olabileceğini göstermektedir (Rosen ve ark., 2018).

OSB'li çocuklarda yaşıtlarına göre beslenme sorunlarının daha sık görüldüğü belirtilmektedir (Sharp ve ark., 2013). OSB'li çocuklarda alışılmış olmayan yeme paterni, olağandışı beslenme düzenleri, gıda reddi ve yeni yemeklere karşı güçlü duygusal tepki gösterme gibi beslenme sorunları tanımlanmaktadır (Cornish, 1998; Ahearn ve ark., 2001).

Eşlik eden psikiyatrik durumlar artmış psikotrop ilaç kullanımı (Mandell ve ark., 2008), genel sağlık hizmeti kullanımında artış (Gurney ve ark., 2006) ve ayrıca OSB ile ilgili tedavilerin bırakılmasıyla ilişkili bulunmuştur (Croen ve ark., 2017). Bu nedenle, klinisyenlerin eşlik eden psikiyatrik durumları yeterince anlamaları ve ele almaları önemlidir (Rosen ve ark., 2018).

2.2. NÖROPEPTİTLER

2.2.1. Leptin

LEP geninden sentezlenen 167 amino asit içeren moleküler ağırlığı 16 kilodalton olan leptin, temel olarak beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır ve beyinde enerji homeostazını düzenlemesini sağlar (Park ve Ahima, 2015). Dolaşımdan salınan leptin miktarı, uzun vadeli enerji depolarının durumunu yansıtmakla birlikte, organizmadaki vücut yağ miktarı ile doğrudan orantılıdır (Schwartz ve ark., 1996).

Beyaz yağ dokusundan farklı olarak, plasenta, meme bezleri, yumurtalıklar, iskelet kası, mide, hipofiz bezi, lenfoid doku ve kahverengi adipoz dokusu gibi leptini salgılayabilecek başka dokular da vardır. Leptin, pulsatil bir şekilde salgılanır ve sirkadiyen bir ritim göstermektedir (Aragonès ve ark., 2016). Kalori alımındaki değişikliklere bağlı olarak seviyeleri değişmektedir. Açlık durumunda leptin seviyesi azalmakta, obezite ve tokluk durumlarında leptin seviyesi artmaktadır (Ahima ve ark., 1996).

1950'de "ob" olarak adlandırılan genetik bir mutasyon tanımlanmıştır ve ob/ob farelerinde ciddi obezite gözlemlendiğinden obezite ile ilişki kurulmuştur (Ingalls ve ark., 1950). Homozigot ob/ob fareleri bulimia, hiperinsülinizm, hiperglisemi, adipoz doku artışı, değişmiş termoregülasyon ve hipogonadizm gibi çeşitli semptomlarla ortaya çıkmıştır. 1994'te yapılan çalışmada ob gen mutasyonunun leptin geni üzerinde olduğu bulunmuştur (Zhang ve ark., 1994). Başka bir çalışmada ob/ob farelerin serebral ventriküllerine leptin uygulanması, kilo kaybına ve günlük gıda alımının azalmasına neden olmuştur (Campfield ve ark., 1995).

Pozitif enerji dengesi ile ilişkilendirilen artmış yağ depoları, leptin üretimini ve dolaşımdaki seviyelerini yükseltir. Bu durum genellikle beslenmeyi azaltan ve enerji harcanmasına teşvik eden bir yanıtı tetiklemektedir (Vaisse ve ark., 1996; Dodd ve ark., 2014). Aksine vücuttaki negatif enerji dengesi ile ilişkili dolaşımdaki leptin seviyelerinde oluşan düşüklük (kalori kısıtlaması ve/veya aşırı egzersiz sırasında olduğu gibi) yeme isteği ve enerji tasarrufu için güçlü bir motivasyonu tetiklemektedir (Leal-Cerro ve ark., 1998; Maffei ve ark., 1995).

Leptin, Proopiomelanokortin/Kokain ve Amfetamin İle İlişkili Peptid (POMC/CART) ekspresyonunu uyararak ve Agouti İlişkili Protein/Nöropeptid Y (AgRP/NPY) ekspresyonunu inhibe ederek gıda alımını azaltır ve enerji harcanması artar. Sonuç olarak leptin vücut ağırlığını azaltır. Leptin ayrıca, melanin konsantre edici hormon ve oreksinin lateral hipotalamik alanda ekspresyonunu azaltarak ve aynı zamanda ventro medial hipotalamusta beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve steroidojenik faktör-1 (SF-1)'in ekspresyonunu artırarak beslenmeyi azaltmaktadır (Kim ve ark., 2011).

Obeziteyi tanımlamada leptin direnci terimi kullanılmıştır. Leptin direncine yol açan mekanizmalar hala net değildir. Ancak leptin direncini açıklamak için kan beyin bariyerinde bozulmuş leptin taşınması ve spesifik beyin alanlarındaki nöronlarda leptin sinyalleme kaskadının bozulması öne sürülmüştür (Aragonès ve ark., 2016). Beyin omurilik sıvısındaki leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığına yönelik obez insanlar ve kemirgenler üzerine yapılan birkaç çalışma, leptin direncinin kan beyin bariyeri yoluyla leptin taşınmasında bir kusur ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Caro ve ark., 1996).

Leptin ayrıca glikoz ve lipid metabolizması, üreme ve cinsel olgunlaşma, termojenez, kalp atım hızı ve kan basıncı, hipotalamik-hipofiz-adrenal sistem, nöroendokrin

fonksiyonlar, tiroid ve büyüme hormonları, anjiyogenez ve trombosit agregasyonu, hematopoez, immün ve proinflamatuvar cevaplar ve kemik remodelingi gibi diğer fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Aragonès ve ark., 2016).

Kadınlar, leptin serum konsantrasyonunun artmasına sebep olan yüksek östrojen seviyeleri nedeniyle erkeklerden daha yüksek leptin seviyelerine sahiptir. Erkeklerdeki androjen düzeylerinin ise leptin serum seviyelerini baskıladığı belirtilmektedir (Meli ve ark., 2004). Seks steroidlerine ek olarak, dolaşımdaki leptin seviyeleri, katekolamin, insülin, glukokortikoidler ve sitokinler gibi diğer hormonlar tarafından da modüle edilmektedir (Saladin ve ark., 1995; Bornstein ve ark., 1998) .

Leptin, üreme sistemini ergenliğin başlangıcından hamileliğe kadar olumlu yönde etkiler ve enerji homeostazı ile doğurganlık arasında yakın bir bağlantı kurar. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları aşırı leptin salgılanmasının kadın doğurganlığı üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir (Catteau ve ark., 2016). Obez üreme çağındaki kadınlarda yapılan gözlemler kısmi olarak bu hipotezi doğrulamıştır. İnfertilite prevalansı bu alt grupta genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (Comminos ve ark., 2014) .

Leptin bağışıklık sisteminin, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde, üreme işlevinde ve kemik oluşumunda rol oynamaktadır (Cui ve ark., 2017). Örneğin, insanlarda ve kemirgen örneklerinde leptin eksikliği, bağışıklık sistemi cevabını azaltır, sempatik sinir sistemi aktivitesini ve kan basıncını azaltır, ergenliği geciktirir, kemik yoğunluğunu azaltmasının yanı sıra infertiliteye neden olabilir (Lago ve ark., 2008; Chen ve Yang, 2015, Cui ve ark., 2017) .

Leptin hormon ve sitokin olarak ikili bir role sahiptir. Hormon olarak, termoregülasyonu içeren mekanizmalar yoluyla enerji homeostazını modüle etmenin yanı sıra çoklu endokrin fonksiyonlarını ve kemik metabolizmasını etkiler. Bir sitokin olarak leptin, enflamatuar cevabı artırır (La Cava, 2017). Obez hastalarda dolaşımdaki yüksek leptin seviyeleri, düşük dereceli enflamatuar yanıt oluşturarak otoimmün hastalıklara ek olarak, kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet ve dejeneratif hastalıklar gelişimine katkıda bulunur (La Cava, 2012; Matarese ve ark., 2002). Genel olarak leptin, proinflamatuvar özelliklere ve diğer akut faz reaktanlarına benzer aktivitelere sahiptir. TNF- α , IL-6 ve IL-12 dahil olmak üzere çoklu enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını düzenler (La Cava ve Matarese, 2004). Leptin eksikliği olan hastalarda görülen immün sistem bozukluğu özellikleri arasında, dolaşımdaki CD4 + T hücrelerinde azalma, T hücre

çoğalmas, sitokin üretiminde bozulma ve Th1/Th2 oranlarında değişim yer alır. Leptin eksikliği olan kişilere leptin tedavisi uygulanmasının immün sistem bozukluklarını düzeltebileceği düşünölmektedir (Farooqi ve ark., 2002).

Leptinin psikopatolojideki rolüne dair kanıtlar büyük ölçüde, major depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk ve panik bozukluk gibi çok sayıda ruhsal hastalık ile obezite birlikteliğinden kaynaklanmaktadır (Simon ve ark., 2006). Leptin eksikliği olan insanlarda, leptin takviyesinin yapılmasının, duygu, dikkat ve motivasyonda rol oynayan ön singulat gyrus, inferior parietal lop ve beyincik gibi alanlarda gri madde konsantrasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Matochik ve ark., 2005).

Bir dizi klinik çalışma leptin ve depresyon arasındaki bağlantıyı araştırmıştır. Bununla birlikte, MDB ve leptin düzeylerinin ilişkisini araştıran bu çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (Ge ve ark., 2018). Yapılan bazı araştırmalarda, depresif hastalardaki leptin seviyesinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilmiştir (Kraus ve ark., 2001; Jow ve ark., 2006). Ek olarak, MDB'de daha yüksek leptin seviyeleri de bildirilmiştir (Ge ve ark., 2018).

Leptinin depresyondaki rolünün cinsiyetlere göre değişim gösterebileceği öngörülmektedir. Kadınlarda serum leptin konsantrasyonları normal fizyolojik koşullar altında erkeklerden daha yüksektir (Ma ve ark., 1996) ve kadınlarda erkeklerden daha yüksek depresyon oranları vardır (Hankin ve ark., 1998; Sowa ve Lustman, 1984). Esel ve meslektaşları, MDB'li kadın hastaların, depresif olmayan kadınlardan daha yüksek serum leptin seviyeleri olduğunu belirtmiştir. Erkeklerde ise depresyon tanısı olsun ya da olmasın, leptin düzeylerinin etkilenmediği ve düşük leptin seviyesine sahip oldukları bildirilmiştir (Esel ve ark., 2005).

Gecici ve arkadaşları leptin ile depresif bozukluğun farklı klinik alt tipleri arasındaki ilişkiyi incelemiş ve atipik semptomları olan depresif hastaların serum leptin düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Gecici ve ark., 2005). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, atipik semptomlarına sahip major depresif bozukluğu olan hastalarda leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu, bu hastalarda belirgin kilo alımı ve yeme isteğinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Milaneschi ve ark., 2017) .

Depresyon şiddeti ile leptin seviyeleri arasında pozitif ilişki gözlemlenmiştir. Orta ile şiddetli depresyonlu hastalarda serum leptin düzeyleri hafif veya minimal depresyonda olan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Morris ve ark., 2012). MDB'de

adipokinleri karşılaştıran çalışmaların yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde, periferik leptin düzeyi ile MDB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Carvalho ve ark., 2014). Bu nedenle, mevcut sonuçlara dayanarak leptin, depresyon veya diğer duygudurum bozukluklarının tanısında biyobelirteç olarak kullanılamamaktadır.

Anksiyete bozuklukları kortizol ve adenokortikotropik hormon (ACTH) salımını arttıran hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aktivasyonu ile ilişkilidir (Graeff, 2007). Leptin reseptörleri HPA eksenini boyunca yaygın olduğu için, leptin seviyeleri ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkinin önemli olduğu düşünülmektedir (Valleau ve Sullivan, 2014). Erkek bir popülasyonda, yüksek leptin seviyeleri, algılanan psikolojik stres ile ilişkili bulunmuştur (Otsuka ve ark., 2006). Liao ve arkadaşları, büyük bir depremden sonra eşik altı travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olanlarda yüksek leptin düzeyleri olduğunu, anksiyete düzeylerinin leptin ile pozitif olarak ilişki olduğunu göstermiştir (Liao ve ark., 2004). Her ne kadar anksiyete bozuklukları ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda insan çalışması olsa da, mevcut çalışmalarda yüksek leptin düzeyleri artan anksiyete ile ilişkilendirilmektedir (Valleau ve Sullivan, 2014).

Söz konusu insan çalışmaları, leptinin anksiyete üzerindeki etkisini inceleyen hayvan çalışmaları ile çelişmektedir (Valleau ve Sullivan, 2014). Bir fare çalışmasında leptin, kortikotropin salgılatıcı hormonu (CRH) inhibe ederek HPA ekseninin strese bağlı aktivasyonunu azaltmıştır (Heiman ve ark., 1997). Kortikotropin salgılatıcı hormonun fazla salınmasının, depresyon ve anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Arborelius ve ark., 1999). Leptin tedavisinin ayrıca leptin eksikliği bulunan ob/ob farelerde anksiyeteyi azalttığı da bilinmektedir (Asakawa ve ark., 2003). Ob/Ob fareleri normal farelere göre daha yüksek kortikosteron seviyelerine sahip olduklarından, leptinin, kaygıyı hafifletmek için HPA eksenine etki ettiğini göstermektedir. Bir dişi makak maymun modelinde, leptinin kronik uygulamasının, HPA ekseninin aktivasyonunu azalttığı bulunmuştur (Wilson ve ark., 2005).

Kraus ve arkadaşları, şizofreni hastalarında leptin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden ve depresyon hastalarından daha düşük olduğunu bulmuşlardır (Kraus ve ark., 2001). Başka bir çalışmada, özellikle daha önce intihar girişiminde bulunan, ilaç kullanımı olmayan şizofrenik hastalar ile düşük leptin seviyelerinin ilişkili olduğu bulunmuştur (Atmaca ve ark., 2003). Antipsikotik kullanımı olmayan grup ve olanzapin ile tedavi edilen grubu içeren bir çalışmada, ciddi pozitif semptomları olan şizofreni hastalar ile düşük leptin seviyelerinin ilişkili olduğunu tanımlanmıştır (Takayanagi ve ark., 2013). Öte

yandan, Jow ve arkadaşları, son 4 hafta içerisinde psikotropik ilaç tedavisi almış olanları dışladıktan sonra şizofreni hastalarında yüksek düzeyde leptin gözlemlenmiştir (Jow ve ark., 2006). Başka bir çalışmada, antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarında leptinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tsai ve ark., 2011).

Anoreksiya nervoza (AN) tanısı olan amenoreik kadınlarda düşük yağ kitlesi ile birlikte ortalama serum leptin düzeyleri düşük bulunmuştur (Grinspoon ve ark., 1996). Bazal plazma (ve beyin omurilik sıvısı) leptin seviyeleri, yetersiz beslenen ve zayıf anorektik hastalarda vücut kitle indeksi ile ilişkili olarak belirgin şekilde azalır. Bu durum, leptinin adipoz doku depoları tarafından fizyolojik düzenlenmesinin, çok düşük vücut yağ oranında bile korunduğunu göstermektedir (Grinspoon ve ark., 1996; Balligand ve ark., 1998). Yeniden besleme ve ağırlık restorasyonu ile AN'de leptin konsantrasyonunun normalleşmesi sağlanmaktadır (Casanueva ve ark., 1997).

OSB tanısı konmuş 2 ile 15 yaş aralığındaki 70 çocuk ve 99 kontrol grubuna sahip bir çalışmada, otizmde leptin düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (Ashwood ve ark., 2008). Başka bir çalışmada, komorbid bozukluğu olmayan ortalama yaş 14 ± 5.4 olan otizmlilerde, kontrollere göre daha yüksek leptin düzeyleri gözlemlenmiş ve otizm hastalarında bir yıl süre sonrasında da leptin seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (Blardi ve ark., 2010). Beyin dokusu ile yapılan bir çalışmada, otizmlilerde hastaların anterior singulat girusunda kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda proinflamatuvar ve modülatör sitokinler ve leptin düzeyi olduğu gösterilmiştir (Vargas ve ark., 2005).

2.2.2. GHRELİN

Ghrelin doz bağımlı bir şekilde gıda alımını uyarıcı bir oreksijenik hormondur (Cheung ve Wu, 2013). Ghrelin 1999'da keşfedilmiştir (Kojima ve ark., 1999). Oreksijenik etkisini hipotalamik reseptörleri ile olan ilişkisi üzerinden göstermektedir. Büyüme hormonunun (GH) salınmasını uyarıcı reseptörlerin endojen bir ligandı olan 28 amino asitten oluşan bir peptittir (Cheung ve Wu, 2013) .

Ghrelin öncelikle gastrik nöroendokrin hücreler tarafından sentezlenir. Ancak, ek olarak bağırsaklar, böbrek, tiroid, akciğer, lenfatik doku, plasenta, hipotalamus ve hipofiz de dahil olmak üzere çeşitli başka organlarda da tanımlanmıştır (Gnanapavan ve ark., 2002).

Ghrelin, daha önce keşfedilmiş olan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHSR) için endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır (Howard ve ark., 1996). Sonuç olarak, ghrelin, büyüme hormonu salınımını tetiklemektedir (Takaya ve ark., 2000). Ek olarak, ghrelin hipotalamik-hipofiz adrenal eksenini uyarmaktadır. Hipotalamusta, ghrelinin hem kortikotropin salgılayan hormonun gen ekspresyonunu (Cabral ve ark., 2012) hem de CRH salınımını arttırdığı gösterilmiştir (Mozid ve ark., 2003).

Pulsatil bir şekilde salınan Ghrelin (Nataluccive ark., 2005), asetillenmiş (AG) ve desasetillenmiş (DAG) bir formda bulunmaktadır (Kojima ve ark., 1999). Asetile edilmiş form, ghrelinin biyolojik aktivitesi için önemlidir (Shi ve ark., 2017). Ghrelin, oreksijenik peptid olan nöropeptid Y ve agouti ile ilişkili protein içeren hipotalamik nöronları uyurarak gıda alımının artmasına neden olur (Kamegai ve ark., 2001). Ghrelin seviyeleri açlık durumlarında ve yiyecek alımı beklentisi durumlarında artar ve sonrasında düşer (Cummings ve ark., 2001). Ayrıca, ghrelin, glikoz homeostazı, insülin ve glukagonun düzenlenmesinde rol aldığı gastroenterik sistemde aktiftir (Dezaki, 2013).

Ghrelin, hem metabolik ihtiyaç nedeniyle oluşan homeostatik beslenmeyi başlatarak hem de homeostatik olmayan beslenmeyle, merkezi olarak hareket eder. Ödül, hafıza ve motive edici beslenme davranışının modülasyonunu etkileyerek iştahı artırır (Monteleone and Maj, 2013) .

GH salınımı ve metabolizma üzerindeki etkilerinin yanı sıra, ghrelin duygu durum, uyku, öğrenme ve hafıza, gastrointestinal hareketlilik, gastrik asit sekresyonu, kemik metabolizması ve kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Müller ve ark., 2015) .

Ghrelinin uyku (Kluge ve ark., 2008), biliş (Andrews, 2011), duygu durum (Chuang ve Zigman, 2010) ve ödül (Jerlhag ve ark., 2009) gibi merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.

Ghrelin düzeylerini şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde karşılaştıran iki çalışmada, şizofreni hastalarında ghrelin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Birkás ve ark., 2005; Palik, ve ark., 2005). Başka bir çalışmada ise serum ghrelin düzeylerinde azalma saptanmıştır (Togo ve ark., 2004). Antipsikotik ilaçların ghrelin düzeylerine etkisini değerlendiren birçok çalışma vardır. Bu konuda sonuçlar birbirinden farklıdır. Bazı çalışmalar, atipik antipsikotik (AAP) tedaviye yanıt

olarak ghrelin artışı olduğunu gösterirken, diğerleri ghrelin düzeylerinde bir fark olmadığını ya da azalma olduğunu göstermiştir (Wittekind ve Kluge, 2015).

Ghrelinin anksiyete ve anksiyete benzeri davranışları hafifletip hafifletmediği konusunda fikir birliği yoktur (Wittekind ve Kluge, 2015). Ghrelinin anksiyolitik etkilerini destekleyen en geniş çaplı araştırmalardan biri Lutter ve arkadaşlarına aittir. Yazarlar, ghrelinin yüksek stres zamanlarında meydana gelen kaygı benzeri davranışları önleyebileceği sonucuna varmıştır (Lutter ve ark., 2008). Başka bir çalışmada, OKB'li hastalar, OKB'li hasta ve majör depresif bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı kontrollerin plazma ghrelin düzeyi karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında bir farklılık bulunamamıştır (Emül ve ark, 2007).

İnsanlarda ghrelin ve depresyon verileri sınırlıdır ve tutarlı değildir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda, MDB'li hastalarda ghrelin plazma veya serum düzeylerinin daha düşük, daha yüksek veya eşit olabileceği bulunmuştur (Wittekind ve Kluge, 2015).

Sağlıklı kontrollere kıyasla anorexia nervozada plazma ghrelin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Monteleone ve ark, 2008). Kasıtlı olarak istenenden az yeme durumlarında serum ghrelin düzeyleri artmaktadır (Schur et al., 2008). Yapısal olarak zayıf olan kadınlarla karşılaştırıldığında, AN hastalarının benzer beden kitle indeksi (BKİ) olmasına rağmen, AN'lilerin daha az vücut yağları varken, daha yüksek ghrelin serum konsantrasyonları olduğu gösterilmiştir (Tolle ve ark., 2003).

OSB tanısı alan 3-8 yaş arası çocuklarla yapılan bir çalışmada, OSB'li çocuklarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük ghrelin seviyesi olduğu gösterilmiştir (Al-Zaid ve ark., 2014).

2.2.3. NÖROPEPTİT Y

Nöropeptid Y, peptid YY ve pankreatik polipeptit (PP) ile birlikte, NPY ailesine aittir. 36-amino asitlik bir peptit yapısına sahiptir (Holzer ve ark., 2012). NPY, memelilerdeki en güçlü oreksijenik ajanlardan biridir (Loh ve ark., 2015).

Başlangıçta NPY, beyinden (Tatemoto ve ark., 1982) izole edilmiştir ve beyinde en çok miktarda bulunan nöropeptitlerden biridir (Sajdyk ve ark., 2004). NPY, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde NPY, hipotalamus, serebral korteks ve beyin sapı gibi bölgelerde eksprese edilmektedir (Baraban, 1998; Lin ve ark., 2005). Homeostatik gıda alımına aracılık eden beyin bölgesi, NPY'nin ana kaynağı olan arkuat nükleusun bulunduğu hipotalamustur. Burada başka bir

oreksijenik faktör olan agouti ilişkili protein ile birlikte eksprese edilmektedir (Broberger ve ark., 1998). Kemirgenlerde, merkezi NPY enjeksiyonunun beslenme davranışını, gıda alımını ve vücut ağırlığı artışını uyardığı gösterilmiştir (Clark ve ark., 1984).

Periferde NPY, beyaz adipoz doku ve özellikle osteoblastların olduğu kemik hücrelerini içeren (Baldock ve ark., 2007; Yang ve ark., 2008) periferik dokularda bulunur. Bu durum, NPY'nin enerji homeostazını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan fizyolojik fonksiyonları kontrol etmedeki rolünü göstermektedir (Loh ve ark., 2015).

NPY, gıda alımı, enerji homeostazı, sirkadiyen ritim ve biliş gibi birçok fizyolojik fonksiyonda önemli bir role sahiptir (White, 1993; Morin, 2013). Preklinik ve klinik çalışmalarda, travma sonrası stres bozukluğu, depresif bozukluk, madde kullanım bozukluğu, epilepsi gibi nörolojik bozuklukların NPY ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur (Brothers ve Wahlestedt, 2010)

Ek olarak, NPY'nin stres yanıtında anksiyolitik özelliklere sahip anahtar bir bileşen olduğu öne sürülmüştür (Sajdyk ve ark., 2004; Heilig, 2004). NPY'nin merkezi uygulamasının, farelerdeki kaygı benzeri davranışlar üzerinde güçlü anksiyolitik etkileri olduğu belirtilmektedir (Wu ve ark., 2011).

Son yıllarda yürütülen preklinik ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, TSSB'nin patofizyolojisinde NPY'de işlevsel bozukluk olduğu düşüncesini desteklemektedir (Schmeltzer ve ark., 2016). Preklinik kanıtlara dayanarak, TSSB hastalarında beyin omurilik sıvısında (BOS) NPY konsantrasyonlarının azaldığı düşünülmüştür. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında savaşla ilişkili TSSB'si olan Vietnam gazilerinde beyin omurilik sıvısında NPY düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (Sah ve ark., 2009). Bir takip çalışmasında, Irak/Afganistan'da, savaşa maruz kalan ve TSSB gelişen savaş gazilerinde, savaşa maruz kalan ancak TSSB gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında, beyin-omurilik sıvısında azalmış NPY konsantrasyonu tespit edilmiştir (Sah ve ark., 2014). Bu durum, beyin-omurilik sıvısında azalmış NPY konsantrasyonunun, TSSB'nin patofizyolojik bir özelliği olduğunu ve tek başına savaşa maruz kalmaya bağlı olmadığını düşündürmektedir (Schmeltzer ve ark., 2016).

Çok sayıda hayvan çalışması, bozulmuş NPYerjik sistemin, depresyon benzeri davranışlarla ilişkili olduğunu ve bunun aksine, artan NPY'nin, antidepresan benzeri etkilere sebep olduğunu göstermiştir (Wu ve ark., 2011). Depresyon hastalarında beyin-omurilik sıvısında NPY seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Widerlov ve ark., 1988).

2.2.4. NESFATİN-1

Nesfatin-1, 2006'da fare hipotalamusunda keşfedilen, nükleobindin 2 (NUCB2)'den türetilen 82-amino-asit yapısında bir peptittir (Oh-I ve ark., 2006). Nesfatinin 3 formu bulunmaktadır; nesfatin-1, nesfatin-2, nesfatin-3. Nesfatin-1, gıda kısıtlamasında biyolojik olarak aktif olan peptittir. Beyin sapındaki paraventriküler, supraoptik ve arkuat çekirdekler, lateral hipotalamik bölge ve nükleus traktus solitarius dahil olmak üzere hipotalamik çekirdeklerde üretilmektedir (Foo ve ark, 2008; Stengel ve Tache', 2010).

Nesfatin-1 için tanımlanan ilk etki, anoreksijenik özelliğidir (Weibert ve ark., 2019). Hayvan çalışmalarında, merkezi ve daha az olmak üzere periferik uygulamadan sonra gıda alımını bastırıldığı ve ardından vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (Stengel, ve ark., 2013; Weibert ve Stengel, 2017).

Ayrıca, intraserebroventriküler nesfatin-1 enjeksiyonunun, mide boşalmasında gecikmeye (Stengel ve ark., 2009) ve gastrointestinal hareketliliğin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (Atsuchi, ve ark., 2010; Xu, ve ark., 2015). Bu olası etkilerin iştahın azalmasına katkıda bulunduğu öne sürülmektedir.

Ayrıca, nesfatin-1, glikozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu ve hassasiyetini artıran glukoz homeostazına etki etmektedir (Gonzalez ve ark., 2011; Li ve ark., 2013). Ek olarak, lipid metabolizmasında nesfatin-1 uygulamasının, kan lipid konsantrasyonlarını düşürerek ve lipogenezisi bastırarak metabolik profilin iyileşmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Yin ve ark., 2015).

Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, nesfatin-1'in rolünün sadece metabolik fonksiyonlarla sınırlı olmadığını göstermiştir (Weibert ve ark., 2019). Nesfatin-1'in depresyon ve anksiyete gibi psikopatolojik koşulların düzenlenmesinde yer aldığı öne sürülmüştür (Emmerzaal ve Kozicz, 2013).

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) tanısı konulan normal kilolu erkek hastalarda yapılan bir çalışmada, bu hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollere göre %45 oranında daha düşük NUCB2/nesfatin-1 plazma seviyeleri olduğu bildirilmiştir (Gunay ve ark., 2012). Başka bir çalışmada, sağlıklı bir kontrol grubuna kıyasla, panik bozukluğu olan normal kilolu popülasyonda NUCB2/nesfatin-1 plazma seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, NUCB2/nesfatin-1 ile panik bozukluğun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Bez ve ark., 2010).

Major depresif bozukluğu olan normal kilolu hastalardan oluşan ve her iki cinsiyeti de içeren bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla major depresyon tanılı hastalarda iki kat daha yüksek ortalama NUCB2/nesfatin-1 plazma seviyeleri tespit edilmiştir (Ari ve ark., 2011). Orta ya da şiddetli majör depresyon tanısı konmuş popülasyonda, NUCB2/nesfatin-1 plazma seviyeleri, tüm depresif hastalarda, sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Algul ve Ozcelik, 2018).

Yapılan bir çalışmada, plazma nesfatin-1 düzeyleri, kısıtlayıcı tip anoreksiya nervoza (AN-R) grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Ogiso ve ark., 2011).

2.3. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ

Bu çalışmanın araştırılması hedeflenen hipotezler şunlardır:

1. OSB tanılı 18-60 ay arası çocuklar ile kontrol grubunun periferik dolaşımdaki leptin, ghrelin, nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeylerinde farklılık görülmektedir.
2. OSB tanılı 18-60 ay arası çocuklarda OSB semptom şiddeti ve beslenme davranışı ile plazma leptin, ghrelin, nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır.

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. ÖRNEKLEM

Hasta grubu Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği'ne başvurup değerlendirilen, DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı konulan 18-60 ay arası 44 çocuk ile oluşturulmuştur.

Kontrol grubu olarak NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 18-60 ay arası olup OSB, zihinsel, bedensel gelişim geriliği ve belirgin kardiyolojik problemi bulunmayan 44 çocuk, ebeveynlerinin çalışmaya katılmayı kabul etmesi üzerine çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar için belirlenen çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda yer almaktadır.

Hasta Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-60 ay aralığında olması,
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) -5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı almış olması,
3. Hastanın anne ya da baba ile görüşmeye gelmiş olması,
4. Ebeveynden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması,
5. Ebeveynlerin en az ilkokul mezunu olması ve klinik olarak ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması.

Hasta Grubu için Araştırma Dışlama Kriterleri:

1. Kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar veya nörolojik hastalık hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi vb.),
2. Şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarının olması,
3. Daha önce herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almış olması.

Kontrol Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-60 ay aralığında olması,
2. DSM-5'e göre OSB tanısı almaması,
3. Ebeveyn ile görüşmeye gelmiş olması,
4. Ebeveynden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınması,
5. Anne veya baba ile birlikte kalıyor olması.
6. Ebeveynlerin en az ilkokul mezunu olması ve ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması.

Kontrol Grubu için Araştırma Dışlama Kriterleri:

1. Kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar veya nörolojik hastalık hastalığının olması, (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi vb.)
2. Şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarının olması,
3. Mental kapasitenin klinik olarak normal sınırlarda olmaması,

4. Klinik olarak belirgin bir dil bozukluğu olması
5. Anne, baba ya da kardeşlerde OSB olması.

3.2. YÖNTEM

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı konulan 18-60 ay arası çocuklar değerlendirilmiştir. Çocukların muayeneleri sırasında klinisyen tarafından Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ve Otizm Davranış Kontrol Listesi uygulanmıştır. Kontrol grubu Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 18-60 ay arası OSB, zihinsel, bedensel gelişim geriliği ve belirgin kardiyolojik problemi bulunmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerin çocuklarından oluşturulmuştur. Çalışma için dahil edilme ölçütlerini karşılayan olguların ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilerek, gönüllü olan ailelerinden imzalı onam formu alınmıştır. Muayeneyi takiben klinisyen tarafından hasta ile ilgili sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Çalışmaya katılan her iki gruptaki çocukların anne veya babaları çocukları için Çocuklarda Beslenme Davranışı Anketi (ÇBDA)'ni doldurmuşlardır. Her iki gruptaki çocukların boy ve kiloları ölçülerek gelişimleri değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocuklardan 8 saatlik açlık sonrasında sabah 08.30-10.00 saatleri arası projenin amacını oluşturan iştahı düzenleyen hormonların düzeyinin belirlenebilmesi için venöz kan numuneleri alınmıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1.Sosyodemografik veri formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form aracılığı ile çocuğun yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, aile yapısı gibi sosyodemografik özellikler ve boy, kilo gibi klinik özellikler belirlenmiştir.

3.3.2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Schopler ve arkadaşlarının 1971 yılında geliştirdiği bu ölçek otizm şüphesi olan iki yaşından büyük çocukların değerlendirilmesinde ve otistik çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde kullanılır (Schopler ve ark., 1980). Ölçek herbiri birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşur ve her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik (1;1,5;2;2,5;3;3,5;4) puanlama ile puanlanır. Ülkemizde geçerlilik ve

güvenilirliği Sucuoğlu ve ark. ve İncekaş ve ark. tarafından yapılmıştır (Sucuoğlu ve ark., 1996; İncekaş ve ark. 2016).

3.3.3. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)

Otizm Davranış Kontrol Listesi, ilk olarak okul çağı çocuklarında otistik belirtilerin şiddetini ve sıklığını tanımlamak için kullanılmıştır (Krug ve ark., 1980); ancak küçük çocuklarda da yararlı olduğu gösterilmiştir. Otizm Davranış Kontrol Listesi, 57 maddeden oluşup 5 alt ölçeği (duygusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve özbakım becerileri) içermektedir. Otizm Davranış Kontrol Listesinin geçerlilik ve güvenilirliği 2007 yılında Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Yılmaz ve ark., 2007).

3.3.3.4. Çocuklarda Beslenme Davranışı Anketi (ÇBDA)

Wardle ve ark. tarafından geliştirilen her bir maddenin 5 puan üzerinden değerlendirildiği 35 maddelik bir ölçektir. Gıda heveslisi, duygusal aşırı yeme, gıdadan keyif alma, içme tutkusu, tokluk heveslisi, yavaş yeme, duygusal az yeme ve yemek seçiciliği alt boyutları vardır (Wardle ve ark., 2001). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yılmaz ve ark. tarafından yapılmıştır (Yılmaz ve ark., 2011).

3.4. Uygulama

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran çalışma için dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olguların ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve gönüllü olan ailelerden imzalı onam formu alınmıştır. Her iki gruptaki çocukların boy ve kiloları ölçülerek gelişimleri değerlendirilmiştir. OSB'li çocukların muayeneleri sırasında klinisyen tarafından Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ve Otizm Davranış Kontrol Listesi uygulanmış, anne ya da babaları tarafından Çocuklarda Beslenme Davranışı Anketi doldurulmuştur. Muayeneyi takiben her iki grup için de klinisyen tarafından hasta ile ilgili sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Psikometrik değerlendirmenin yapılacağı gün sabahı 8 saatlik açlık sonrası 08.30-10.00 saatleri arası katılımcılardan yaklaşık 5 ml venöz kan alınmış, alınan numune düz ve aprotinin içeren EDTA'lı cam tüpler içerisine konulmuştur. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 1.000 g 10 dakika santrifüj edilip, plazma örneklerine ayrılmıştır. Ayrılan

örnekler analiz gününe kadar -80C° de depolanmıştır. Ghrelin (Appetite regulating hormon), leptin, nesfatin-1 ve neuropeptid Y düzeyleri çalışılincaya kadar plazma örnekleri -80 °C’ de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklandı. Hastaların 8 saat açlık sonrası alınan kanlarında ghrelin, leptin, nesfatin-1 ve neuropeptid Y düzeyleri NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı’nda Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

3.5. Hormonal inceleme

3.5.1. Plazma Appetite Regulating Hormon (Ghrelin Hormonu) Düzeyinin Ölçümü

Plazma appetite regulating hormon düzeyinin ölçümü için EIAab Human Appetite Regulating Hormon ELISA (Wuhan EIAab Science Co., Ltd., Wuhan, China) kiti (lot no: E2142h) kullanıldı. İnsan appetite regulating hormon düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre appetite regulating hormon sonuçları “**ng/ml**” olarak hesaplanmıştır.

3.5.2. Plazma Leptin Düzeyinin Ölçümü

Plazma leptin düzeyinin ölçümü için EIAab Human Leptin ELISA (Wuhan EIAab Science Co., Ltd., Wuhan, China) kiti (lot no: E0084h) kullanıldı. İnsan leptin düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre leptin sonuçları “**ng/ml**” olarak hesaplanmıştır.

3.5.3. Plazma Nesfatin-1 Düzeyinin Ölçümü

Plazma nesfatin-1 düzeyinin ölçümü için BT Laboratory Human Nesfatin-1 ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) kiti (lot no: E3820hu) kullanıldı. İnsan nesfatin-1 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate

yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre nesfatin-1 sonuçları “**ng/ml**” olarak hesaplanmıştır.

3.5.4. Plazma Neuropeptid Y Düzeyinin Ölçümü

Plazma neuropeptid Y düzeyinin ölçümü için BT Laboratory Human Neuropeptid Y ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) kiti (lot no: E1285hu) kullanıldı. İnsan neuropeptid Y düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre neuropeptid Y sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplanmıştır.

3.6. Etik

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihazı Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2018/1250 numaralı karar ile onay almıştır. Araştırmanın örnekleme alınan bireylere ve ebeveynlerine, değerlendirme ölçekleri uygulanmadan önce araştırmanın amacı sözlü ve yazılı olarak anlatılmış, ardından yazılı onamları alınmıştır. Çalışmada kullanılan ghrelin, leptin, nöropeptid Y, nesfatin-1 kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Projeleri Birimi tarafından 181518012 nolu proje kapsamında sağlanmıştır.

3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar (OSB ve kontrol) arasındaki cinsiyet farklılıkları ki-kare testi analizi kullanılarak test edildi. Bütün değişkenler dağılımın normal olup olmadığının tespiti için Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve biyokimyasal parametreleri dağılım özelliklerine göre Student-t testi ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Çok sayıda değişkenin karşılaştırılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek Tip-2 hatadan kaçınmak için çok değişkenli analizlerin yapılması planlandı. Çok değişkenli analizler öncesinde normal dağılım göstermeyen leptin, nöropeptit Y, nesfatin-1 düzeyleri parametrik analiz için logaritmik transforme edildi. Cinsiyet, yaş ve BKİ persentili kovaryant olarak alınarak grupların plazma ghrelin, log-leptin, log-nöropeptit Y, log-nesfatin-1 düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldı. Ayrıca hasta grubunda plazma ghrelin, leptin, nöropeptit Y, nesfatin-1 düzey değerleri ile klinik değişkenler (ÇODÖ toplam puan, ODKL duygusal, ODKL ilişki kurma, ODKL beden ve nesne kullanımı, ODKL dil becerileri ve ODKL sosyal ve öz bakım, ÇBDA gıda heveslisi, ÇBDA duygusal aşırı yeme, ÇBDA gıdadan keyif alma, ÇBDA içme tutkusu, ÇBDA tokluk heveslisi, ÇBDA yavaş yeme, ÇBDA duygusal az yeme, ÇBDA yemek seçiciliği) arasındaki korelasyon değerlendirildi. Parametrik değerler için Pearson korelasyon, parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon testi yapıldı. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 44 OSB tanılı olgu (38 erkek, 6 kız) ve 44 kontrol (35 erkek, 9 kız) olmak üzere toplam 88 çocuk dahil edilmiştir. Cinsiyet bakımından her iki grup için yapılan analizlerde gruplar arası anlamlı fark tespit edilmemiştir ($\chi^2 = 0,723$; $p = 0,395$). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Cinsiyet	Otizm Spektrum Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	χ^2	p
Kız	6	9	0,723	0,395
Erkek	38	35		

Pearson Ki-Kare Testi, n= olgu sayısı

Katılımcıların ay olarak ortalama yaşları OSB grubunda $34,32 \pm 10,52$, kontrol grubunda $36,43 \pm 11,73$ olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($z = -0,701$, $p = 0,483$). Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

	Otizm Spektrum Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	Z	P
Yaş (ay) Ortalama \pm SS	$34,32 \pm 10,52$	$36,43 \pm 11,73$	-0,701	0,483

SS: Standart Sapma Mann Whitney-U testi

Anne ve babanın eğitim düzeyleri temel alınarak yapılan analizlerde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2 = 5,786$, $p = 0,122$; $\chi^2 = 2,325$, $p = 0,508$). Hasta ve kontrol grubunun ebeveyn eğitim düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Ailesel Özellikler		Olgu		x ²	p
		Otizm Spektrum Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)		
Anne eğitim	İlkokul	13	19	5,786	0,122
	Ortaokul	7	6		
	Lise	9	13		
	Üniversite	15	6		
Baba Eğitim	İlkokul	10	13	2,325	0,508
	Ortaokul	7	11		
	Lise	11	8		
	Üniversite	16	12		

Pearson Ki-Kare Testi

Anne, babanın yaşları ve çocuk sayısı bakımından her iki grup için yapılan analizlerde gruplar arası anlamlı fark tespit edilmemiştir ($z = -0,201$, $p = 0,841$; $t = 0,302$, $p = 0,763$; $z = -0,795$, $p = 0,426$). Ancak beden kitle indeksi (BKİ) persentili OSB olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($z = -2,216$, $p = 0,027$). Anne, babanın yaşları, çocuk sayısı ve BKİ persentili Tablo 4'te gösterilmiştir.

Ortalama değerler ± SS	Otizm Spektrum Bozukluğu	Kontrol	t/z	p
Anne Yaş	31,59±6,293	31,48±5,724	-0,201 ^b	0,841
Baba Yaş	35,16±5,131	34,77±6,775	0,302 ^a	0,763
Çocuk Sayısı	2,11±1,104	2,25±1,037	-0,795 ^b	0,426
BKİ Persentil	44,57±29,04	31,25±27,602	-2,216 ^b	0,027

^aBağımsız Örneklem T Test, ^bMann-Whitney U Test

Aile yapısı temel alınarak yapılan analizlerde de gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,068$, $p = 0,356$). Hasta ve kontrol grubu aile yapısı dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Aile Yapısı	Otizm Spektrum Bozukluğu (n:44)	Kontrol (n:44)	χ^2	p
Çekirdek	33	34	2,068	0,356
Geniş	9	10		
Boşanmış	2	0		

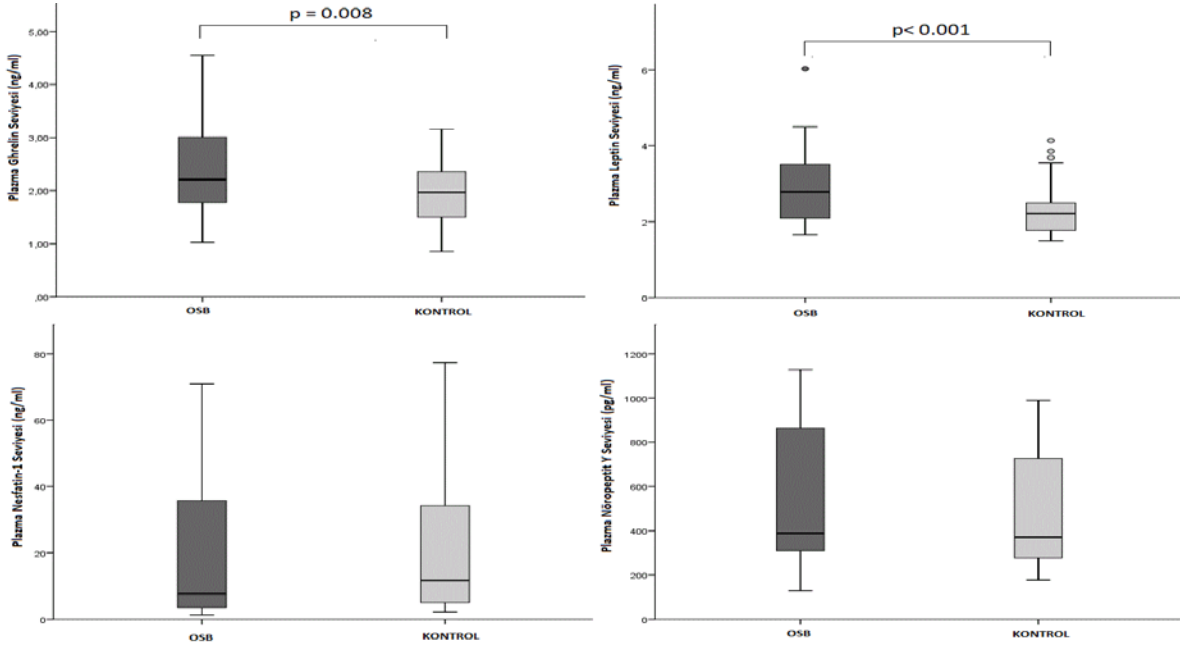
Pearson Ki-Kare Testi

Ghrelin, leptin, nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında OSB grubunda kontrol grubuna göre ghrelin ve leptin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($t = 2,727$, $p = 0,008$; $z = -3,484$, $p < 0,001$, sırasıyla). Ancak nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri açısından OSB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($z = -1,064$, $p = 0,287$; $z = -0,772$, $p = 0,440$). OSB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin plazma leptin, ghrelin, nöropeptit Y, nesfatin-1 düzeyleri Tablo 6 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

	Otizm Spektrum Bozukluğu	Kontrol	t/z	p
Ghrelin (ng/ml)	2,425 ± 0,882	1,988 ± 0,593	2,727 ^a	0,008 ^a
Leptin (ng/ml)	2,912 ± 0,941	2,274 ± 0,657	-3,484 ^b	< 0,001 ^b
Nesfatin-1 (ng/ml)	19,218 ± 21,159	22,627 ± 22,683	-1,064 ^b	0,287 ^b
Nöropeptit Y (pg/ml)	538,64 ± 323,256	487,48 ± 262,926	-0,772 ^b	0,440 ^b

^aBağımsız Örneklem T Test, ^bMann-Whitney U Test

Şekil 1. OSB Tanılı Olgular İle Sağlıklı Kontrollerin Plazma Ghrelin, Leptin, Nesfatin-1, Nöropeptit Y düzeyleri



Çok sayıda analiz yapılmasına bağlı oluşabilecek tip 2 hatadan kaçınmak için leptin, ghrelin, nöropeptit Y, nesfatin-1 değerleri MANCOVA analizi ile tekrar karşılaştırıldı. Analiz öncesinde leptin, nöropeptit Y, nesfatin-1 değerleri normal dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (Pillai's trace $V = 0,363$, $F(4,81) = 11,549$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,363$).

Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını saptamak üzere yapılan ANOVA analizi sonucunda plazma ghrelin ($F(1,84): 8,318$, $p = 0,005$, $\eta_p^2 = 0,090$) ve plazma log-leptin ($F(1,84): 15,753$, $p < 0,001$, $\eta_p^2: 0,158$) düzeylerinin OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Ancak diğer hormonal değişkenler açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Leptin, nöropeptit Y, nesfatin-1 logaritmik değerlerinin ve ghrelin düzeylerinin ortalamaları Tablo 7'de verilmiştir.

Cinsiyet, yaş, BKİ persentil kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi ile tekrar karşılaştırılmıştır. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık devamlılık göstermiştir (Pillai's trace $V = 0,325$, $F(4,80) = 9,648$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,325$).

Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını saptamak üzere yapılan ANCOVA analizinde aynı değişkenler kovaryant olarak alındı. Sonuçların değişmediği ve plazma ghrelin ($F(1,83) = 5,542$, $p = 0,021$, $\eta_p^2 = 0,063$) ve plazma log-leptin ($F(1,83) = 10,981$, $p = 0,001$, $\eta_p^2 = 0,117$) düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Diğer hormonal değişkenler açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Cinsiyet, yaş, BKİ kontrol edildikten sonraki ghrelin ile leptin, nöropeptit Y ve nesfatin-1 logaritmik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. OSB ve Kontrol Grubunda Plazma Ghrelin, Log-leptin, Log-nesfatin-1, Log-Nöropeptit Y Düzeyleri

	OSB		Kontrol		ANOVA			ANCOVA ^a		
	Mean	SD	Mean	SD	F(1,84)	P	η_p^2	F(1,83)	P	η_p^2
Ghrelin	2,425	0,8826	1,988	0,5318	8,318	0,005	0,090	5,542	0,021	0,063
Log-leptin	0,44	0,13	0,34	0,11	15,753	<0,001	0,158	10,981	0,001	0,117
Log-nesfatin-1	0,984	0,54	1,11	0,482	2,468	0,120	0,029	1,673	0,199	0,020
Log-nöropeptit Y	2,64	0,28	2,62	0,23	0,001	0,999	0,001	0,015	0,904	0,001

Kovaryantlar^a cinsiyet, yaş, BKİ persentil

Leptin, nöropeptit Y, nesfatin-1 değerleri analiz öncesi log-tranforme edilmiştir.

ÇBDA alt ölçekleri, OSB ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında, OSB grubunda kontrol grubuna göre ÇBDA yavaş yeme alt ölçeği anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur ($z = -3,751$, $p < 0,001$). Ancak diğer ÇBDA alt ölçekleri açısından OSB

grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur. OSB ve kontrol grubunda ÇBDA alt ölçeklerinin karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Table 8. OSB ve Kontrol Grubunda ÇBDA Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması				
	Otizm Spektrum Bozukluğu (mean)	Kontrol (SD)	t/z	p
ÇBDA gıda heveslisi	9,7557+3,43	10,0+6,77	.1,534 ^b	0,125 ^b
ÇBDA duygusal aşırı yeme	5,847+2,09	6,55+2,521	-1,272 ^b	0,203 ^b
ÇBDA gıdadan keyif alma	17,06+7,67	14,6+6,38	-1,942 ^b	0,052 ^b
ÇBDA içme tutkusu	8,34+3,43	8,75+3,88	-0,505 ^b	0,613 ^b
ÇBDA tokluk heveslisi	20,968+5,26	22,2+5,81	-1,006 ^a	0,317
ÇBDA yavaş yeme	8,75+3,48	12,01+3,84	-3,751 ^b	<0,001 ^b
ÇBDA duygusal az yeme	11,52+3,63	11,78+3,375	-0,547 ^b	0,584 ^b
ÇBDA yemek seçiciliği	6,82+2,79	7,12+2,57	-0,650 ^b	0,516 ^b

^aBağımsız Örneklem T Test, ^bMann-Whitney U Test

Leptin, ghrelin, nöropepit Y ve nesfain-1’in ÇODÖ toplam puan, ODKL duygusal, ODKL ilişki kurma, ODKL beden ve nesne kullanımı, ODKL dil becerileri ve ODKL sosyal ve öz bakım, ÇBDA gıda heveslisi, ÇBDA duygusal aşırı yeme, ÇBDA gıdadan keyif alma, ÇBDA içme tutkusu, ÇBDA tokluk heveslisi, ÇBDA yavaş yeme, ÇBDA duygusal az yeme, ÇBDA yemek seçiciliği arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Spearman korelasyon analizinde ghrelin ile ÇBDA gıda heveslisi (p = 0,026), ÇBDA içme tutkusu (p = 0,027) arasında, nöropepit Y ve nesfatin-1 ile ODKL ilişki kurma (p = 0,029; p = 0,037) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer değişkenler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Sonuçlar Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. OSB Olan Çocukların Ghrelin, Leptin, Nesfatin-1 ve Nöropeptit Y Düzeylerinin Beslenme Davranış Anketinin Alt Ölçekleri, ÇODÖ Toplam Puan ve ODKL Alt Ölçekleriyle Olan İlişkinin Araştırılması

	Ghrelin		Leptin		Nesfatin-1		NöropeptitY	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ÇBDA gıda heveslisi	0,336	0,026	-0,203	0,187	0,027	0,863	-0,009	0,995
ÇBDA duyuşal aşırı yeme	0,201	0,191	-0,133	0,388	0,103	0,508	0,067	0,663
ÇBDA gıdadan keyif alma	0,127	0,412	-0,011	0,942	0,118	0,446	0,131	0,398
ÇBDA içme tutkusu	0,334	0,027	-0,169	0,272	-0,179	0,245	-159	0,302
ÇBDA tokluk heveslisi	-0,032	0,839	0,084	0,588	-0,189	0,219	0,146	0,344
ÇBDA yavaş yeme	-0,253	0,097	-0,078	0,617	-0,216	0,160	-0,189	0,218
ÇBDA duyuşal az yeme	-0,023	0,880	-0,172	0,265	0,052	0,740	0,166	0,282
ÇBDA yemek seçiciliği	0,070	0,654	0,002	0,990	0,139	0,369	0,058	0,708
ÇODÖ toplam puan	0,000	1,00	-0,003	0,982	0,070	0,650	0,098	0,526
ODKL duyuşal	-0,031	0,844	-0,141	0,362	0,081	0,603	0,036	0,816
ODKL ilişki kurma	-0,113	0,464	-0,146	0,345	0,315	0,037	0,330	0,029
ODKL beden ve nesne kullanımı	0,025	0,871	0,269	0,077	0,070	0,653	-0,009	0,953
ODKL dil becerileri	0,091	0,559	-0,130	0,398	0,102	0,510	0,179	0,245
ODKL sosyal ve öz bakım	0,050	0,747	0,114	0,459	-0,202	0,189	-0,187	0,225

Spearman Korelasyon, ODKL: Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi , ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği, ÇBDA: Çocuklarda Beslenme Davranış Anketi

Yapılan bazı çalışmalarda, CARS'ın alt ölçeklerinden DSM-5'in iki faktörlü tanı ölçütüne göre uygun bir model oluşturulmuştur. Çalışmamızda CARS'ın alt ölçekleri kullanılarak belirlenen sosyal iletişim ve etkileşim (insanlarla ilişki, taklit, duygusal tepki, sözel iletişim ve sözel olmayan iletişim) ve sınırlı tekrarlayıcı davranışlar (vücut kullanımı, nesne kullanımı, değişikliklere uyum sağlama, görsel tepki, dinleme tepkisi, korku veya ürkeklik, etkinlik düzeyi, entellektüel yanıtın düzeyi ve uygunluğu, genel izlenimler) ile ghrelin, leptin, nöropeptit Y, nesfatin-1 düzeylerini karşılaştırılmıştır. Ancak değişkenler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada OSB tanısı alan 18-60 ay arası çocuklarda plazma leptin, ghrelin, nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı kontroller ile farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi ve bu düzeylerin OSB tanısı konan çocukların OSB belirti şiddeti ve beslenme davranışı ile korelasyon gösterip göstermediğinin ortaya konulması amaçlanmıştır. OSB tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre cinsiyet, yaş ve BKİ persentilinden bağımsız olarak plazma leptin ve ghrelin düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı. Buna karşın nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri açısından OSB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Çalışmamızda leptin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Leptinin otizmin patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğine yönelik literatürde kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, karbamazepin kullanımı dışlanmamış, ortalama yaşı 14.1 ± 5.4 olan OSB tanısı almış olgularda kontrollere kıyasla plazma leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bir yıl sonra kontrol edildiğinde de bu yüksekliğin artarak devam ettiği bulunmuştur (Blardi ve ark., 2010). 2014'de yayımlanan medikal ilaç kullanımı dışlanmamış olan OSB tanısı konmuş çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre leptin düzeyi yüksek bulunmuştur (Rodrigues ve ark., 2014). Yapılan başka bir çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde, 3-8 yaş arası OSB'li çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek leptin seviyesi bulunmuştur (Al-Zaid ve ark., 2014). Ashwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2-15 yaş arasındaki OSB'li çocuklarda yüksek plazma leptin seviyeleri saptanmıştır (Ashwood ve ark., 2008). Bu çalışmada leptin seviyesindeki farklılığın BKİ ve yaş bağımlı olmadığı belirtilmiştir. 2018'de yapılan bir kohort çalışması, OSB tanısı almadan önce erken çocukluk çağında ölçülen yüksek leptin seviyelerinin çocukluk çağında artmış OSB riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmanın OSB tanısının elektronik tıbbi kayıtlara göre belirlenmesi, salınımı sirkadiyen

ritim gösteren leptinin açlık tokluk durumundan etkilenebilmesi göz önüne alındığında kan alımının rasgele bir zaman diliminde yapılması gibi sınırlılıkları bulunmaktadır (Raghavan ve ark., 2018). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, OSB tanısı almış 3-10 yaş arası erkek çocuklarda leptin düzeyi kontrol grubuna göre diğer çalışmalara benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur (Castro ve ark., 2019). Periferik kan leptin düzeyi ile OSB arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalara ek olarak otizm ve leptin kodlanması arasında genetik bir korelasyon olduğu küçük bir hasta grubunda gösterilmiştir (Bochukova ve ark., 2010). Çalışmamızın sonuçları diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemekle birlikte sirkadiyen ritim göstermesi nedeniyle açlık kan alımı gözetilerek değerlendirilen leptin düzeyinin yaş, cinsiyet, BKİ persentilinden bağımsız olarak erken çocukluk döneminde yüksek olduğunu gösteren ilk çalışma olması ve hastaların klinisyen tarafından otizm değerlendirmesine yönelik ölçekler ile değerlendirilmiş olması açısından önemlidir.

Bu zamana kadar OSB ve leptin arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlardan bir tanesi OSB ve leptinin immün sistem ile olan bağlantısıdır. Literatürde otizm tanısı alan çocuklarda immünolojik fonksiyon bozukluğu olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Ashwood ve ark., 2008). Bazı çalışmalar, OSB tanısı alan çocuklarda merkezi sinir sistemi proteinlerine karşı otoantikör miktarında artış olduğunu göstermiştir (Singh ve Rivas, 2004). Bazı çalışmalar ise OSB olan çocuklarda proinflammatuar sitokin seviyelerinin artmış olduğunu, anti-inflammatuar sitokin seviyelerinin ise azalmış olduğunu göstermiştir (Ashwood ve ark., 2004; Jyonouchi ve ark., 2002). OSB’de artmış kemokin RANTES, MCP-1, MIP-1 α ve eotaksin düzeyleri bildirilmiştir ve bu kemokinler ile anormal davranışların korele olduğu bildirilmiştir (Ashwood ve ark., 2011). Bu durumlara ek olarak, leptinin, IL-6 ve IL-12’de dahil olmak üzere bazı sitokinler ile yapısal ve fonksiyonel benzerliklerinin olduğu belirtilmiştir (Zhang ve ark., 1994). Leptinin ana kaynağı adiposit iken, lenfositler tarafından da üretildiği gösterilmiştir (Sanna ve ark., 2003). Çeşitli çalışmalar, leptinin immün modülasyonda rol oynadığını göstermektedir. Leptinden yoksun farelerin, bozulmuş hücrel ve humoral bağışıklığa sahip olduğu belirtilmiştir (Chandra., 1980). Benzer şekilde konjenital leptin yetersizliği olan bireylerin, çocukluk çağında ölümcül enfeksiyonlara karşı daha hassas olduğu bildirilmiştir (Ozata ve ark., 1999). Değişen immüntenin, nöroendokrin ve sinir sistemi de dahil olmak üzere birçok biyolojik sistemi etkileyebildiği ve bu durumun tersinin de söz konusu olabildiği bilinmektedir (Ashwood ve ark., 2008). Bu bulgular, OSB

tanısı alan çocuklarda gelişebilecek olan immün fonksiyon bozukluğu nedeniyle, immün modülasyonda rol oynayan leptin düzeyinde değişikliklerin görülebileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında, diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da OSB'li hastaların leptin seviyesinde gözlemlenen yükseklik hastalardaki bağışıklık sistemindeki değişikliği yansıtıyor olabilir.

OSB ve leptin arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik bir diğer teori ise OSB ve leptinin gıda alımı ile olan ilişkisidir. Başlangıçta vücut ağırlığının düzenleyicisi olarak keşfedilen leptinin beslenme davranışına ve termojeneze aracılık ettiği bildirilmiştir (Ashwood ve ark., 2008). Esas olarak yağ dokusundan salgılanan bir peptid hormonu olan leptin, hipotalamik seviyede etki ederek vücut ağırlığının ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Blardi ve ark., 2010). Leptin, gıda alımını azaltmakta ve anoreksijenik faktörleri indükleyerek enerji tüketimini artırmaktadır (Lago ve ark., 2007). Bu durumlara ek olarak, OSB'li çocukların sağlıklı çocuklara göre daha sık beslenme bozukluklarına sahip oldukları bildirilmektedir (Sharp ve ark., 2013). Bu bilgiler, OSB olan çocuklarda daha sık beslenme sorununun olmasının bu çocuklarda leptin düzeylerinde sağlıklı çocuklara göre farklılıkların görülmesine neden olabileceğini ya da OSB olan çocuklarda gelişimsel olarak var olan leptin düzeyindeki farklılıkların çocuklarda beslenme sorunlarının oluşmasına yol açabileceğini düşündürmektedir. OSB de dahil olmak üzere, gelişimsel yetersizlikleri olan çocukların obezite için yüksek risk altında olduğu bildirilmektedir (Must ve ark., 2017). Curtin ve arkadaşları 3-17 yaşları arasındaki OSB'li çocukların obezite prevalansını % 30, OSB olmayan çocukların ise % 24 olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda OSB'li çocukların OSB olmayan çocuklara göre obez olma ihtimalinin % 40 daha fazla olduğunu tahmin ettiklerini belirtmişlerdir (Curtin ve ark., 2010). Bu duruma ek olarak, serum leptin düzeyinin BKİ ile pozitif korele olduğu göz önüne alındığında, serum total ve serbest leptin seviyeleri obezlerde normal ağırlıkta olanlara göre daha yüksek bulunmaktadır (Considine ve ark., 1995; Maffei ve ark., 1995). Yakın zamanda yapılan OSB tanısı alan hastaları ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada, plazma leptin düzeyi ile vücut yağ kitlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Castro ve ark., 2019). Bu bilgiler ışığında, OSB'li çocukların obez olma ihtimallerinin sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olması, OSB'li çocuklarda leptin seviyesinin daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda OSB tanılı küçük çocuklarda yaş, cinsiyet, BKİ persentilinden bağımsız olarak leptin düzeyinin yüksek bulunması ilerleyen yaşlarda bu çocukların obeziteye daha yatkın olmasında yüksek leptin seviyesinin

etken olabileceğini düşündürmektedir. Raghavan ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımının ve OSB tanısı konmadan önce erken çocukluk çağında ölçülen yüksek leptin seviyelerinin çocukluk çağında artmış OSB riski ile ilişkili olduğunu göstermesi çalışmamızın hipotezini destekler niteliktedir. Aynı zamanda leptinin gıda alımını azaltıcı etkisi göz önüne alındığında, obez hastalarda leptin artışının olmasına rağmen, leptin artışı bu hastalarda gıda alımının kontrolünü ve vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlayamamaktadır. Bu gözlemler, obez hastalarda leptin direnç mekanizmalarının mevcut olduğunu düşündürmektedir (Catteau ve ark., 2016). Bu bilgiler, OSB olan çocukların obeziteye olan yatkınlıklarının, bu çocuklarda leptin direncinin oluşmasından kaynaklandığını düşündürebilir. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde OSB’li çocuklarda leptin direncine yönelik yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda erken çocukluk dönemindeki beslenme zorluklarının varlığının OSB’nin erken bir işareti olabileceği öne sürülmüştür (Volker ve Vaz, 2010). Bu bilgilere ek olarak, çalışmamızda erken çocukluk döneminde OSB olan çocuklarda leptin düzeyini diğer çalışmalara benzer olarak yüksek bulunması, pediatrik popülasyonda OSB açısından periferik kanda bakılan leptinin bir belirteç olarak kullanılabilmesi hususunu destekler niteliktedir. Ancak, OSB ve leptin arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, ghrelin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde OSB ve ghrelin arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2014 yılında yapılan 3-8 yaş arası OSB’li ve sağlıklı çocukları içeren bir çalışmada, ghrelin düzeyi OSB’li çocuklarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyede bulunmuştur (Al-Zaid ve ark., 2014). Al-Zaid ve arkadaşları çalışmalarında buldukları plazma ghrelin düzeyi düşüklüğünün nedeni olarak, gastrointestinal problemlerin OSB’de sık görüldüğünü ve bu problemlerin mide mukoza bütünlüğünü etkilediğini ve böylece ghrelin salgılamada düşüklüğe yol açmış olabileceğini öne sürmüşlerdir (Al-Zaid ve ark., 2014). Yakın zamanda OSB ve sağlıklı çocukların venöz kan kültürü alınarak yapılan bir çalışmada ise, immün fonksiyon bozukluğu ve enflamasyon gözlemlenen OSB olan hastaların bir alt grubunda ghrelinin olumlu terapötik faydası olduğu gösterilmiştir (Yamashita ve ark., 2019). Ghrelinin çeşitli fizyolojik ve biyolojik fonksiyonlara sahip olması otizmin patogenezinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Literatürde ghrelinin fonksiyonlarına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar ışığında, OSB ve ghrelin arasındaki ilişkiyi

açıklayabilecek bazı teoriler öne sürülmektedir. Ghrelinin periferik metabolizma ile biliş arasındaki moleküler bir bağı temsil ettiği bildirilmektedir. Merkezi sinir sisteminde ghrelin için temel etki hedefi olan, hafıza ve öğrenmede önemli bir rol oynayan hipokampusun otizmde etkilendiği öne sürülmektedir (Sato ve ark., 2005; DeLong, 1992). Ghrelinin, özellikle hipokampal bölgede, sinaptogenezde önemli bir rol oynadığı ve otizmde bu alanda anormal sinaptogenez olduğu bildirilmiştir (Diano ve ark., 2006; Bourgeron, 2009). Ghrelinin, özellikle oksijen/glukoz yoksunluğunda, merkezi sinir sisteminde proliferatif ve anti-apoptotik etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, ghrelinin hipotalamusu, otizmle bağlantılı olan reaktif oksijen türlerine karşı koruyabileceği düşünülmektedir (Adams ve ark., 2011). Ayrıca ghrelinin, otistik çocuklarda artan bir amino asid olan glutamatın indüklediği apoptozisten kortikal nöronları koruduğu düşünülmektedir (Shimmura ve ark., 2011; Al-Zaid ve ark., 2014). Bu bilgiler ışığında, OSB'li hastalarda, bu hastaların merkezi sinir sisteminde oluşabilecek artmış reaktif oksijen türleri, artmış apoptozis gibi durumların modüle edilebilmesi için çalışmamızda olduğu gibi ghrelin düzeyinin artmış olabileceği düşünülebilir. Bu durumlara ek olarak, ghrelin fizyolojik etkileri arasında uyku uyanıklık döngüsünü etkilemesi yer almaktadır. Sağlıklı bireylerde uykunun ilk saatlerinde ghrelin düzeyi artmaktadır (Dzaja ve ark., 2004). OSB'li çocuklarda uyku sorunlarının sık görülmesi, OSB'li çocuklar ile sağlıklı çocukların ghrelin düzeylerinde farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda ghrelinin en güçlü oreksijenik peptit olarak bilinmesi ve OSB olan çocuklarda daha sık beslenme sorununun olması, bu çocuklarda ghrelin düzeylerinde sağlıklı çocuklara göre farklılıkların görülmesine neden olabileceği düşünülebilir. Ek olarak, OSB ile ghrelin arasındaki ilişki immün sistem üzerinden açıklanabilir. Ghrelinin, insanların T lenfositlerinden ve monositlerinden IL-1b, IL-6 ve TNF-a gibi proinflammatuar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Dixit ve ark., 2004). Bir çalışmada ghrelin uygulanmasının proinflammatuar sitokin IL-1b'nin azalmasına yol açarak sıçanlarda pankreas hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (Dembinski ve ark., 2003). Bu çalışmalar ek olarak, OSB olan çocuklarda proinflammatuar sitokin seviyelerinin artmış olduğu, anti-inflammatuar sitokin seviyelerinin ise azalmış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Ashwood ve ark., 2004; Jyonouchi ve ark., 2002). Bu bulgular, OSB'li çocuklardaki artmış ghrelin düzeyinin, OSB hastalarındaki olası artmış proinflammatuar sitokin seviyesini düzenlemeye ikincil gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim bilgilerimize göre, bu çalışma erken çocukluk döneminde psikofarmakolojik ilaç tedavisi almayan OSB olgularında yaş, cinsiyet, BKİ percentilinden bağımsız olarak plazma ghrelin düzeyinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın bu sonucunun, otizmin patofizyolojisindeki hormonal düzensizliğin anlaşılmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız, OSB ve ghrelin arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha çok çalışmanın yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında nesfatin-1 düzeyi açısından farklılık tespit edilmemiştir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma OSB ile nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in gıda alımını düzenlemesindeki önemine odaklanılmıştır ve nesfatin-1 için tanımlanan ilk etki, anoreksijenik özelliğidir (Gunay ve ark., 2012; Weibert ve ark., 2019). Hayvan çalışmalarında, merkezi ve daha az olmak üzere periferik uygulamadan sonra gıda alımını bastırıldığı ve ardından vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (Stengel, ve ark., 2013; Weibert ve Stengel, 2017). Açlık koşulları altında hipotalamik paraventriküler çekirdekte ekspresyonu azalmaktadır. İntraserebroventriküler nesfatin-1 enjeksiyonu sonrasında gıda alımı doza bağlı bir şekilde azalırken, nesfatin-1'i nötrleştirici bir antikorun enjeksiyonu sonrasında ise gıda alımı artmaktadır (Stengel ve ark., 2009; Atsuchi ve ark., 2010). OSB olan çocukların yeme bozukluğunu normal gelişim gösteren çocuklara göre daha sık yaşantıladıkları belirtilmektedir (Sharp ve ark., 2013). Bu duruma ek olarak erken çocukluk döneminde beslenme zorluklarının varlığının OSB'nin erken bir işareti olabileceği öne sürülmüştür (Volker ve Vaz, 2010). Bu bilgiler, OSB ile nesfatin-1 arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda OSB ve kontrol grubu arasında nöropeptit Y düzeyi açısından farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma OSB ile nöropeptit Y düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Literatürde nöropeptit Y'nin yiyecek alımı ve uyku kalitesini etkileyebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Brothers ve Wahlestedt, 2010). NPY'nin, oreksijenik etkisi iyi bilinmektedir (Loh ve ark., 2015). Merkezi NPY enjeksiyonundan sonra kemirgenlerde beslenme davranışının ve gıda alımının arttığı gösterilmiştir (Clark ve ark., 1984). Uyku ve iştahsızlığın otizmlili çocuklarda sıklıkla karşılaşılan sorunlardan biri olduğu bilinmektedir (Al-Zaid ve ark., 2014). İntrahippokampal NPY infüzyonunun hafıza üzerine etkisi hakkında da anlamlı sonuçlar yayımlanmıştır (Beck ve Pourié, 2013). Hipokampusun rostral kısmına NPY

enjeksiyonundan sonra hafıza performansında bir iyileşme gözlemlendiği ve anti-NPY antikorunun enjeksiyonu ile bu durumun tersine çevrildiği bildirilmiştir (Flood ve ark., 1989). Nöropeptit Y reseptörlerinin aktivasyonunun, eksitotoksik ajanlara karşı hipokampal nöronların nöroproteksiyonunda rol oynadığı belirtilmektedir (Silva ve ark., 2003). Bazı çalışmalar, eksitotoksisite, oksidatif stres ve bozulmuş mitokondriyal fonksiyonun otistik hastalardaki nöronal disfonksiyonun önde gelen nedeni olduğunu göstermektedir (Essa ve ark., 2013). OSB’de, hafıza ve öğrenmede ön planda olan hipokampus etkilenmektedir (Sato ve ark., 2005; DeLong, 1992). Nöropeptit Y’nin hipokampusu, otizmle bağlantılı olan eksitotoksisiteye karşı koruyabileceği düşünülebilir. Bu bilgiler, OSB ile nöropeptit Y ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmaların artması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ÇODÖ toplam puanı temel alındığında OSB belirti şiddeti ile leptin, ghrelin, nesfatin-1, nöropeptit Y düzeyleri arasındaki herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bardi ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada ve Ashwood ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada, OSB ve kontrol grubu arasındaki leptin düzeyi incelenmiş, ancak OSB belirti şiddeti ile leptin düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirilmemiştir. 2014 yılında Al-Zaid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OSB ve kontrol grubu arasındaki ghrelin ve leptin düzeyi incelenmiş, ancak OSB belirti şiddeti ile bu hormon düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde OSB belirti şiddeti ile leptin, ghrelin, nesfatin-1 ve nöropeptit Y arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma, OSB belirti şiddeti ile leptin, ghrelin, nesfatin-1 ve nöropeptit Y düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

OSB olan çocukların yeme bozukluğunu, normal gelişim gösteren çocuklara göre daha sık yaşadıkları belirtilmektedir (Sharp ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada, OSB’si olan çocukların %90 kadarında beslenme sorunu olduğu belirtilmiştir (Kodak ve Piazza, 2008). Bu çocukların %70 kadarının ‘seçici beslenen’ grubu oluşturduğu bildirilmiştir (Twachtman-Reilly J ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda OSB ve kontrol grubunda ÇBDA alt ölçekleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda OSB grubuna göre ÇBDA yavaş yeme alt ölçeği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu duruma ek olarak, adolesanlarla yapılmış bir çalışmada sık aile yemeği yemeyen, ailesiyle birlikte iyi vakit geçirmeyen çocuklarda kilo kontrolü gibi daha sık beslenme bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (Neumark-Sztainer ve ark., 2004). Yani aile yemeklerinin, iyi aile içi

iletişimin beslenme bozukluğunu azalttığı düşünülebilir. Çalışmamızda OSB tanıılı çocuklarda yemek yeme süresinin sağlıklı çocuklardan kısa olmasının nedeni, OSB tanıılı çocuklarda görülen ilişki kurma eksikliğinin muhtemelen getirdiği iyi aile ilişkisinin geliştirilememesi, aile yemeklerinin olumlu geçmemesi ya da yapılamamasından kaynaklı olduğu düşünülebilir. Birçok çalışmada, OSB tanısı olan çocuklarda seçici yeme davranışı gözlemlenmiş olmakla birlikte, çalışmamızda ÇBDA yemek seçiciliği alt ölçeği hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda hasta grubunda yavaş yeme alt ölçeğinin anlamlı bulunmasının önceki çalışmalarda olduğu gibi OSB'li çocuklarda beslenme bozukluğunun varlığını desteklemesi açısından önemli olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda ghrelin ile ÇBDA gıda heveslisi, ÇBDA içme tutkusu alt ölçekleri arasında, nöropeptit Y ve nesfatin-1 ile ODKL ilişki kurma alt ölçekleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ghrelinin gıda alımını uyaran oreksijenik bir hormon olması göz önüne alındığında çalışmamızda ghrelin düzeyi ile ÇBDA gıda heveslisi ve ÇBDA içme tutkusu gibi gıda alımının artışı ile ilgili alt ölçekler arasında pozitif korelasyonun bulunmasının beklenen bir sonuç olduğu düşünülebilir. Literatürde bildiğimiz kadarıyla ÇBDA ve ODKL alt ölçekleri ile iştahı düzenleyen hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda birçok analiz yapılmasından dolayı oluşabilecek tip 2 hatadan dolayı bu korelasyon ilişkilerinin desteklenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Örneklem sayısının az olması ve kesitsel bir çalışma olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) ve ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) gibi OSB tanısını koymada yapılandırılmış araçlar kullanılabilir. Ancak ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları henüz yapılmadığından dolayı çalışmamızda kullanılmamıştır. Bu durum çalışmamızın önemli bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. Çalışmamızın sınırlılıklarının yanı sıra güçlü yönleri de bulunmaktadır. Çocukluk çağı OSB'si için leptin, ghrelin düzeyleri daha önce ölçülmüş olmasına rağmen erken çocukluk dönemine ait 8 saatlik açlık sonrası plazma düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ek olarak, çocukluk çağı OSB'sinde nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri incelenmemiştir. Leptin, ghrelin, nöropeptit Y ve nesfatin-1'in periferik kan düzeyini etkileyebileceği düşünülerek plazma düzeyleri cinsiyet, yaş ve BKİ persentilinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda hasta grubundaki plazma leptin, ghrelin, nöropeptit Y ve nesfatin-1

düzeylei ile beslenme davranışı arasındaki ilişki incelenmiştir. Olguların beslenme davranışları ebeveynlerin doldurduğu ölçekle, klinik belirti şiddetleri ise klinisyen tarafından uygulanan ölçeklerle değerlendirilmiştir. Ayrıca leptin, ghrelin, nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeylerini etkileme ihtimali olduğundan psikofarmakolojik ajan kullanılması da dışlanmıştır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda OSB grubunda plazma leptin ve ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Nöropeptit Y ve nesfatin-1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yüksek plazma leptin ve ghrelin düzeylerinin çocukluk çağı OSB'si etyopatogenezindeki potansiyel rolleri ve bu parametrelerin çocukluk çağı OSB'si için hormonal bir belirteç olup olmadığı ile ilgili daha fazla veriye gereksinim duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8; 8 (1): 34.
- Ahearn WH, Castine T, Nault K, Green G. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder—Not otherwise specified. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2001; 31 (5): 505-11.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*.1996; 18; 382 (6588): 250-2.
- Algul S, Ozcelik O. Evaluating the levels of nesfatin-1 and ghrelin hormones in patients with moderate and severe major depressive disorders. *Psychiatry Investig*. 2018; 15(2):214-218.
- Al-Zaid FS, Alhader AA, Al-Ayadhi LY. Altered ghrelin levels in boys with autism: a novel finding associated with hormonal dysregulation. *Scientific Rep*. 2014; 26; 4: 6478.
- Amerikan Psikiyatri Derneği. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third Edition (DSM III). Washington DG: American Psychiatric Association. 1980.
- Amerikan Psikiyatri Derneği. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third Edition, Text Revised (DSM-III-R). Washington DG: American Psychiatric Association. 1987.
- Amerikan Psikiyatri Derneği. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5). American Psychiatric Association. 2013.
- Anderson GM, Hoshino Y. Neurochemical studies of autism. In: Cohen DC, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: Wiley; 1997.p. 325–343.
- Andrews ZB. The extra-hypothalamic actions of ghrelin on neuronal function. *Trends Neurosci*. 2011; 34(1):31-40.
- Aragones G, Ardid-Ruiz A, Ibars M, Suarez M, Blade C. Modulation of leptin resistance by food compounds. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(8):1789-803.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *The Journal of endocrinology*. 1999; 160:1-12.
- Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011; 30;35(2):497-500.
- Asakawa A, Inui A, Inui T, Katsuura G, Fujino MA, Kasuga M. Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2003; 17: 105–107.
- Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *Journal of Clinical Immunology*. 2004; 24, 664–673.

- Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, Van de Water J. Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders. *J Neuroimmunol*. 2011; 232(1-2):196-9.
- Ashwood P, Kwong C, Hansen R, Hertz-Picciotto I, Croen L, Krakowiak P, et al. Brief report: plasma leptin levels are elevated in autism: association with early onset phenotype? *Journal of autism and developmental disorders*. 2008; 38: 169–175.
- Asperger H. Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter. *Archives Psychiatr Nervenkr*. 1944; 117,76-136.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2003; 108:208–214.
- Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport*. 2010; 21, 1008–1011.
- Baldock PA, Allison SJ, Lundberg P, Lee NJ, Slack K, Lin EJ et al. Novel role of Y1 receptors in the coordinated regulation of bone and energy homeostasis. *J. Biol. Chem*. 2007; 282, 19092– 19102.
- Balligand JL, Brichard SM, Brichard V, Desager JP, Lambert M. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythm and unresponsiveness to short-term refeeding. *Eur J Endocrinol*. 1998; 138: 415–420.
- Baraban SC. Neuropeptide Y and limbic seizures. *Rev. Neurosci*. 1998; 9, 117–128
- Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*. 2002; 6: 248–54.
- Baron-Cohen S. Empathizing, systemizing, and the extreme male brain theory of autism. *Prog Brain Res*. 2010; 186:167-75.
- Baron-Cohen S, Auyeung B, Ashwin E, Knickmeyer R, Lombardo M, Chakrabarti B. The extreme male brain theory of autism, the role of fetal androgen. *Autism spectrum disorders*. 2011; 991-998.
- Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: Implications for explaining autism. *Science*. 2005; 310, 819–823.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*. 1985; 21(1):37-46.
- Baron-Cohen S, Lutchmaya S, Knickmeyer R. Prenatal testosterone in mind: Amniotic fluid studies. Cambridge, USA: MIT/Bradford Books. 2004.
- Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2005; 23: 183–87.
- Beck B and Pourie G. Ghrelin, neuropeptide Y, and other feeding-regulatory peptides active in the hippocampus: role in learning and memory. *Nutrition Reviews*. 2013, 71, 541–561.

- Berenguer-Forner C, Miranda-Casas A1, Pastor-Cerezuela G, Rosello-Miranda R. Comorbidity of autism spectrum disorder and attention deficit with hyperactivity. A review study. *Rev Neurol*. 2015; 25; 60 Suppl 1: S37-43.
- Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y, Sogut S. Plasma nesfatin-1 level may be associated with disease severity in patients with panic disorder. *Bull. Clin. Psychopharmacol*. 2010; 20, 288–292.
- Bhat S, Acharya UR, Adeli H, Bairy GM, Adeli A. Autism: cause factors, early diagnosis and therapies. *Rev Neurosci*. 2014; 25(6): 841-50.
- Birkas Kovats D, Palik E, Faludi G, Cseh K. Possible connection between ghrelin, resistin and TNF-alpha levels and the metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacol. Hung*. 2005; 7, 132-139.
- Blardi P, de Lalla A, Ceccatelli L, Vanessa G, Auteri A, Hayek J. Variations of plasma leptin and adiponectin levels in autistic patients. *Neuroscience letters*. 2010; 479: 54–57.
- Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature*. 2010; 4; 463 (7281): 666-70.
- Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998; 83, 280–283.
- Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr*. 2016; 170: 117–24.
- Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Curr Opin Neurobiol*. 2009; 19 (2): 231-4.
- Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hökfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 8; 95 (25): 15043-8.
- Brothers SP, Wahlestedt C. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Mol Med*. 2010; 2: 429-39.
- Cabral A, Suescun O, Zigman JM, Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e31462.
- Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52 (2): 130-8.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995; 269: 546–549.
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996; 348, 159–161.

- Carvalho AF, Rocha DQ, McIntyre RS, Mesquita LM, Köhler CA, Hyphantis TN, et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2014; 59: 28–37.
- Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol.* 2006; 112, 287–303.
- Casanueva FF, Dieguez C, Popovic V, Peino R, Considine RV, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochem Mol Med.* 1997; 60: 116–120.
- Castro K, Facciolib LS, Perryb IS, Riesgo RS. Leptin and adiponectin correlations with body composition and lipid profile in children with Autism Spectrum Disorder. *BioRxiv.* 2019; 28.
- Catteau A, Caillon H, Barriere P, Denis MG, Masson D, Freour T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update.* 2016; 22 (3): 320-41.
- Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biological Psychiatry.* 1990; 28, 773–793.
- Chandra RK. Cell-mediated immunity in genetically obese C57BL/6J ob/ob) mice. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1980; 33, 13–16.
- Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012; 14 (3): 281-92.
- Chen XX, Yang T. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. *J. Bone Miner. Metab.* 2015; 33, 474–485.
- Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver.* 2013; 7 (5): 505-512.
- Christensen DL, Maenner MJ, Bilder D, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years - Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2019; 12; 68 (2): 1-19.
- Chuang JC, Zigman JM. Ghrelin's Roles in Stress, Mood, and Anxiety Regulation. *Int J Pept.* 2010; 2010. pii: 460549.
- Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology.* 1984; 115 (1): 427-9.
- Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry.* 2015; 20: 727–734.
- Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA. (2005). Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 29, 353–384.

- Colvert E, Tick B, McEwen F, Stewart C, Curran SR, Woodhouse E, et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: 415–23.
- Comminos AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 153–174.
- Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995; 95: 2986–2988.
- Cornish E. A balanced approach towards healthy eating in autism. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 1998; 11, 501–509.
- Courchesne E. Abnormal early brain development in autism. *Mol Psychiatry*. 2002; 7 Suppl 2: S21-3.
- Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001; 57 (2): 245–254.
- Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*. 2011; 1380, 138–145
- Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med*. 1988; 318, 1349–1354.
- Crittenden PM. Formulating autism systemically: Part 1 – A review of the published literature and case assessments. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2017; 22 (3): 378-389.
- Croen LA, Shankute N, Davignon M, Massolo ML, Yoshida C. Demographic and clinical characteristics associated with engagement in behavioral health treatment among children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017; 47, 3347–3357.
- Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13 (6): 338-351.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001; 50, 1714—1719.
- Curtin C, Anderson SE, Must A, Bandini L. The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. *BMC Pediatr*. 2010; 23; 10:11.
- De Giacomo A, Fombonne E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1998; 7 (3): 131-6.
- DeLong GR. Autism, amnesia, hippocampus, and learning. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 1992; 16, 63-70.
- Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Tomaszewska R, Stachura J, Konturek SJ, et al. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat. *J Physiol Pharmacol*. 2003; 54 (4): 561-73

- Dezaki K. Ghrelin function in insulin release and glucose metabolism. *Endocr. Dev.* 2013; 25, 135-143.
- Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci.* 2006; 9 (3): 381-8.
- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest.* 2004; 114 (1): 57-66.
- Dodd GT, Worth AA, Nunn N, Korpak AK, Bechtold DA, Allison MB, et al. The thermogenic effect of leptin is dependent on a distinct population of prolactin releasing peptide neurons in the dorsomedial hypothalamus. *Cell Metab.* 2004; 20, 639-649.
- Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmächer T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286 (6): E963-7.
- Eckdahl TT. *Autism Spectrum Disorder: He Prefers to Play Alone.* First edition. 2018. 2-3 p.
- Ecker C. The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. *Autism.* 2017; 21 (1): 18-28.
- Emmerzaal TL, Kozicz T. Nesfatin-1; implication in stress and stress-associated anxiety and depression. *Curr. Pharm.* 2013; 19, 6941-6948.
- Emül HM, Serteser M, Kurt E, Ozbulut O, Guler O, Gecici O. Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31, 1270-1274.
- Esel E, Ozsoy S, Tutus A, Sofuoglu S, Kartalci S, Bayram F, et al. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005; 29: 565-570.
- Essa MM, Braidy N, Vijayan KR, Subash S, Guillemin GJ. Excitotoxicity in the pathogenesis of autism. *Neurotox Res.* 2013; 23 (4): 393-400.
- Faja S, Dawson G, Sullivan K, Meltzoff AN, Estes A, Bernier R. Executive function predicts the development of play skills for verbal preschoolers with autism spectrum disorders. *Autism Res.* 2016; 9 (12): 1274- 1284.
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.* 2002; 110, 1093-1103.
- Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, Bauman ML, Blaha CD, Blatt GJ, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum.* 2012; 11 (3): 777-807.

- Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 & 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal & cerebellar cortices. *Biological Psychiatry*. 2002; 52, 805–810
- Fletcher-Watson S, McConachie H. Interventions based on the Theory of Mind cognitive model for autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; 21; (3): CD008785.
- Flood JF, Baker ML, Hernandez EN, Morley JE. Modulation of memory processing by neuropeptide Y varies with brain injection site. *Brain Res*. 1989; 27; 503 (1): 73-82.
- Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience*. 2008; 15; 156 (3): 563-79.
- Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19: 169-78.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009; 195: 7-14.
- Gardner LM, Campbell JM, Keisling B, Murphy L. Correlates of DSM-5 Autism Spectrum Disorder Levels of Support Ratings in a Clinical Sample. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48 (10): 3513-3523.
- Ge T, Fan J, Yang W, Cui R, Li B. Leptin in depression: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis*. 2018; 26; 9 (11): 1096.
- Gecici O, Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan AE, Tunckol H, Emül HM, et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2005; 59: 736–738.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44: 2558–2567.
- Gilotty L, Kenworthy L, Sirian L, Black DO, Wagner AE. Adaptive skills and executive function in autism spectrum disorders. *Child Neuropsychol*. 2002; 8 (4): 241-8.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87, 2988.
- Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*. 2013; 36: 67–81.
- Gonzalez R, Perry RL, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Ceddia RB, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology*. 2011; 152, 3628–3637.
- Graeff FG. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007; 29: s3–s6.
- Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (11): 3861-3.

- Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37, 1949–1953.
- Gurney JG, McPheeters ML, Davis MM. Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2006; 160, 825–830.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011; 68: 1095–102
- Hamilton K, Hoogenhout M, Malcolm-Smith S. Neurocognitive considerations when assessing Theory of Mind in Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Ment Health*. 2016; 28 (3): 233-241.
- Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE. Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J. Abnorm. Psychol*. 1998; 107: 128–140.
- Happé F, Frith U. The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006; 36 (1), 5–25.
- Happé FG, Booth RD. The Power of the Positive: Revisiting Weak Coherence in Autism Spectrum Disorders. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2008; 61(1), 50–63.
- Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Archives of General Psychiatry*. 2005; 62 (12): 1366–1376.
- Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Styner M, Chappell C, Smith RG, et al. Early brain overgrowth in autism associated with an increase in cortical surface area before age 2 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68 (5): 467–476.
- Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides*. 2004; 38 (4): 213–224.
- Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schonert B, Stephens TW, Flier JS. Leptin Inhibition of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Response to Stress. *Endocrinology*. 1997; 138: 3859– 3863.
- Hines M. Early androgen influences on human neural and behavioral development. *Early Human Development*. 2008; 84, 805–807.
- Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides*. 2012; 46 (6): 261–274.
- Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996; 273, 974—977.
- Ingalls A, Dickie M, Snell G. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*. 1950; 41: 317–318.

- Insel TR. Oxytocin: a neuropeptide for affiliation B evidence form behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology*. 1992; 17, 3–35.
- Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF. Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biological Psychiatry*. 1999; 45, 145–157.
- Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. *Folia Med (Plovdiv)*. 2015; 57 (1): 19-28.
- İncekas Gassaloglu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2016; 27: 1–10.
- Jerlhag E, Egecioglu E, Landgren S, Salomé N, Heilig M, Moechars D, et al. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106, 11318—11323.
- Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 2006; 90: 21–27.
- Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e75510–e75510.
- Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46, 76–84.
- Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001; 50, 2438—2443
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2, 217–250.
- Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83 (12): 2798-2806.
- Ki Woo Kim, Jong-Woo Sohn, Daisuke Kohno, Yong Xu, Kevin Williams, Joel K Elmquist. SF-1 in the ventral medial hypothalamic nucleus: a key regulator of homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2011; 336, 219–223.
- Kim YS, Leventhal BL. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2015; 1; 77 (1): 66-74.
- Kluge M, Schüssler P, Bleninger P, Kleyer S, Uhr M, Weikel JC, et al. Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33, 497—506.
- Kodak T, Piazza CC. Assessment and behavioral treatment of feeding and sleeping disorders in children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008; 17 (4): 887-905.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402, 656—660.

- Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161 (4): 326-33.
- Köroğlu, E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Çeviri. İstanbul: Hekimler yayın birliği. 2013.
- Köse S, Özbaran B, Eremiş S. Otizm Yelpaze Bozukluklarında Nöropsikolojik Profil. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2012; 19 (2), 103-110.
- Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology.* 2001; 73: 243–247.
- Krug DA, Arick JR, Almond PJ. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines.* 1980; 21, 221–229.
- La Cava A. Proinflammatory activities of leptin in non-autoimmune conditions. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012; 1; 11(4): 298-302.
- La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017; 98: 51-58.
- La Cava A, Matarese G. (2004). The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol.* May; 4(5): 371-9.
- Lago R, Gómez R, Lago F, Gómez-Reino J, Gualillo O. Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol.* 2008; 252 (1-2): 139-45.
- Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo SL, Coon H, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36 (2): 282-90.
- Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil.* 2006; 27 (3): 254-89.
- Leal-Cerro A, Garcia-Luna PP, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C, et al. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83, 2376–2379.
- Levy SE, Giarelli E, Lee LC, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics.* 2010; 31, 267-275.
- Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet.* 2009; 374: 1627–38.
- Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2006; 36, 849-861.
- Li Z, Gao L, Tang H, Yin Y, Xiang X, Li Y, et al. Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis. *PLoS One.* 2013; 8, e71513.

- Liao SC, Lee MB, Lee YJ, Huang TS. Hyperleptinemia in Subjects With Persistent Partial Posttraumatic Stress Disorder After a Major Earthquake. *Psychosomatic medicine*. 2004; 66: 23-28.
- Lin S, Boey D, Couzens M, Lee N, Sainsbury A, Herzog H. Compensatory changes in [125I]-PYY binding in Y receptor knockout mice suggest the potential existence of further Y receptor(s). *Neuropeptides*. 2005; 39 (1): 21-8.
- Loh K, Herzog H, Shi YC. Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26 (3): 125-35.
- Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat. Neurosci*. 2008; 11, 752-753.
- Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social Psychiatry*. 1966; 124–137.
- Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017; 20; 38: 81-102.
- Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol*. 2014; 43 (2): 443-64.
- Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin. Chem*. 1996; 42: 942–946.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med*. 1995; 1, 1155–1161 .
- Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler R, Fontana S, et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol*. 2002; 23 (4): 182-7.
- Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008; 121, e441–e448.
- Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, et al. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005; 90: 2851–2854.
- Matson JL. *Handbook of Assessment and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder*. Baton Rouge, LA, USA, 2016. 6 p.
- McKavanagh R, Buckley E, Chance SA. Wider minicolumns in autism: a neural basis for altered processing? *Brain*. 2015; 138, 2034–2045.
- McBride PA, Anderson GM, Hertzig ME, Snow ME, Thompson SM, Khait VD, et al. Effects of diagnosis, race, and puberty of platelet serotonin levels in autism and mental retardation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1998; 37, 767–776.
- Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability and autism. *N Engl J Med*. 2012; 23; 366 (8): 733-43.

- Meli R, Pacilio M, Raso GM, Esposito E, Coppola A, Nasti A, et al. Estrogen and raloxifene modulate leptin and its receptor in hypothalamus and adipose tissue from ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2004; 145, 3115–3121.
- Mezzelani A, Landini M, Facchiano F, Raggi ME, Villa L, Molteni M, et al. Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: a translational hypothesis for regressive autism pathogenesis. *Nutr Neurosci*. 2015; 18 (4): 145-61.
- Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BW. Leptin dysregulation is specifically associated with major depression with atypical features: evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biol. Psychiatry*. 2017; 81: 807–814.
- Miyake A, Friedman NP. The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Curr Dir Psychol Sci*. 2012; 21 (1): 8–14.
- Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*. 1998; 43, 270–277.
- Monteleone P, Maj M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(3): 312-330.
- Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Scognamiglio P, Maj M. Plasma obestatin, ghrelin, and ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008; 93, 4418-4421.
- Mori T, Mori K, Fujii E, Toda Y, Miyazaki M, Harada M, et al. Evaluation of the GABAergic nervous system in autistic brain: (123) I-iodoamphetamine SPECT study. *Brain Dev*. 2012. 34, 648-654.
- Morin LP. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Exp Neurol*. 2013; 243:4-20.
- Morris AA, Ahmed Y, Stoyanova N, Hooper WC, De Staerke C, Gibbons G, et al. The association between depression and leptin is mediated by adiposity. *Psychosom. Med*. 2012; 74: 483–488.
- Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm. Metab. Res*. 2003; 35, 455-459.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004; 113: e472–86.
- Must A, Eliasziw M, Phillips SM, Curtin C, Kral TV, Segal M, et al. The Effect of Age on the Prevalence of Obesity among US Youth with Autism Spectrum Disorder. *Child Obes*. 2017; 13 (1): 25-35.
- Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015; 21; 4 (6): 437-60.

- Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152, 845-850.
- Neumark-Sztainer D1, Wall M, Story M, Fulkerson JA. Are family meal patterns associated with disordered eating behaviors among adolescents? *J Adolesc Health.* 2004; 35 (5): 350-9.
- Nicholls CJ. *Neurodevelopmental Disorders in Children and Adolescents A Guide to Evaluation and Treatment.* New York: 2018. 119 p.
- Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides.* 2011; 32, 150-153.
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006; 443: 709–712.
- Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Wada K, Toyoshima H. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity.* 2006; 14: 1832–1838.
- Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1999; 84, 3686–3695.
- Palik E, Birkás KD, Faludi G, Karádi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 68 (Suppl. 1), S60—S64.
- Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015; 64, 24–34.
- Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med.* 2011; 17 (7): 389-94.
- Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. *Behavioural Brain.* 2013; 251: 95-112.
- Pfluger PT, Kirchner H, Günnel S, Schrott B, Perez-Tilve D, Fu S, et al. Simultaneous deletion of ghrelin and its receptor increases motor activity and energy expenditure. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 294, G610-G618.
- Raghavan R, Zuckerman B, Hong X, Wang G, Ji Y, Paige D, et al. Fetal and Infancy Growth Pattern, Cord and Early Childhood Plasma Leptin, and Development of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort. *Autism Res.* 2018; 11 (10): 1416-1431.
- Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47: 551-555.
- Richman KA, Bidshahri R. Autism, theory of mind, and the reactive attitudes. *Bioethics.* 2018; 32 (1): 43-49.

- Rodrigues DH, Rocha NP, Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Changes in adipokine levels in autism spectrum disorders. *Neuropsychobiology*. 2014; 69 (1): 6-10.
- Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2018; 30 (1): 40-61.
- Rosenthal M, Wallace GL, Lawson R, Wills MC, Dixon E, Yerys BE, et al. Impairments in real-world executive function increase from childhood to adolescence in autism spectrum disorders. *Neuropsychology*. 2013; 27 (1): 13-8.
- Sah R, Ekhtor NN, Jefferson-Wilson L, Horn PS, Geraciotti TD Jr. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 4, 277–283.
- Sah R, Ekhtor NN, Strawn JR, Sallee FR, Baker DG, Horn PS, et al. Low cerebrospinal fluid neuropeptide Y concentrations in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2009; 66 (7), 705–707.
- Sajdyk TJ, Shekhar A, Gehlert DR. Interactions between NPY and CRF in the amygdala to regulate emotionality. *Neuropeptides*. 2004; 38(4): 225–234.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*. 1995; 377, 527– 529.
- Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014; 311: 1770–77.
- Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, et al. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 111, 241–250.
- Sato T, Fukue Y, Teranishi H, Yoshida Y, Kojima M. Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-d-glucose administration. *Endocrinology*. 2005; 146, 2510–2516.
- Schmeltzer SN, Herman JP1, Sah R. Neuropeptide Y (NPY) and posttraumatic stress disorder (PTSD): A translational update. *Exp Neurol*. 2016; 284 (Pt B): 196-210.
- Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96 (1): 80-9.
- Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980; 10 (1): 91–103.
- Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry*. 2009; 66, 942–949.

- Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 2010; 24; 30 (12): 4419-27.
- Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat. Med*. 1996; 2, 589– 593.
- Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43 (9): 2159-73.
- Shi L, Du X, Jiang H, Xie J. Ghrelin and Neurodegenerative Disorders-a Review. *Mol Neurobiol*. 2017; 54 (2): 1144-1155.
- Shimmura C, Suda S, Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Ohno K, Matsuzaki H, et al. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One*. 2011; 6, e25340.
- Silva AP, Pinheiro PS, Carvalho AP, Carvalho CM, Jakobsen B, Zimmer J, et al. Activation of neuropeptide Y receptors is neuroprotective against excitotoxicity in organotypic hippocampal slice cultures. *FASEB J*. 2003; 17 (9): 1118-20.
- Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. 2006; 63 (7): 824-30.
- Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008; 47, 921–929.
- Singh VK, Rivas WH. Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neurosci Lett*. 2004; 23; 355 (1-2): 53-6.
- Sowa CJ, Lustman PJ. Gender differences in rating stressful events, depression, and depressive cognition. *J. Clin. Psychol*. 1984; 40: 1334–1337.
- Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor. *Endocrinology*. 2009; 150, 4911–4919.
- Stengel A, Mori M, Tache Y. The role of nesfatin body weight: recent developments and future endeavors. *Obes. Rev*. 2013; 14, 859–870. -1 in the regul
- Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1--role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept*. 2010; 9; 163 (1-3): 18-23.
- Stewart ME, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G. Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. *Autism*. 2006; 10, 103–116.
- Sucuoğlu B, Öktem F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *Psikiyatr Psikoloji, Psikofarmakol*. 1996; 4: 21–117.

- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85, 4908—4911.
- Takayanagi Y, Cascella NG, Santora D, Gregory PE, Sawa A, Eaton WW. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neuroscience research.* 2013; 77 (1-2): 97-101.
- Talkowski ME, Minikel EV, Gusella JF. Autism spectrum disorder genetics: diverse genes with diverse clinical outcomes. *Harv Rev Psychiatry.* 2014; 22 (2): 65-75.
- Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature.* 1982; 15; 296 (5858): 659–660.
- Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet.* 1999; 12; 353 (9169): 2026-9.
- Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* 2014; 17; 32 (29): 3623-9.
- Togo T, Hasegawa K, Miura S, Hosojima H, Kojima K, Shoji M, et al. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology (Berl).* 2004; 172, 230-232.
- Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88, 109-116.
- Tsai LY. Recent neurobiological research in autism. In: D. Berkell-Zager, (Ed.), *Autism: Identification, education, & treatment.* 2nd ed. NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 1999. pp. 63-95.
- Tsai MC, Chang CM, Liu CY, Chang PY, Huang TL. Association of serum levels of leptin, ghrelin, and adiponectin in schizophrenic patients and healthy controls. *International journal of psychiatry in clinical practice.* 2011; 15: 106-111.
- Twachtman-Reilly J, Amaral SC, Zebrowski PP. Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: physiological and behavioral issues. *Lang Speech Hear Serv Sch.* 2008; 39 (2): 261-72.
- Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat. Genet.* 1996; 14, 95-97.
- Valleau JC, Sullivan EL. The Impact of Leptin on Perinatal Development and Psychopathology. *J Chem Neuroanat.* 2014; 61-62: 221-32.
- van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: A meta-analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review.* 2011; 14, 302–317.

- Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of neurology*. 2005; 57: 67–81.
- Veenstra-Vanderweele J, Cook E Jr, Lombroso PJ. Genetics of childhood disorders: XLVI. Autism, part 5: genetics of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42 (1): 116-8.
- Volkert VM, Vaz PC. Recent studies on feeding problems in children with autism. *J Appl Behav Anal*. 2010; 43 (1): 155-9.
- Volkmar FR, Szatmari P, Sparrow SS. Sex differences in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1993; 23 (4): 579-591.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998; 28; 351 (9103): 637-41.
- Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the children's eating behaviour questionnaire. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2001; 42 (7), 963-970.
- Weibert E, Hofmann T, Stengel A. Role of nesfatin-1 in anxiety, depression and the response to stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 100: 58-66.
- Weibert E, Stengel A. The X/A-like cell revisited - spotlight on the peripheral effects of NUCB2/nesfatin-1 and ghrelin. *J. Physiol. Pharmacol*. 2017; 68, 497–520.
- Werling DM. The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder. *Biol Sex Differ* 2016; 16; 7: 58.
- Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr. Opin. Neurol*. 2013; 26: 146–53.
- Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: Role in human developmental diseases. *Brain Research Bulletin*. 2001; 56, 479–485.
- White JD. Neuropeptide Y: a central regulator of energy homeostasis. *Regul Pept*. 1993; 10; 49 (2): 93–107.
- Widerlöv E, Lindström LH, Wahlestedt C, Ekman R. Neuropeptide Y and peptide YY as possible cerebrospinal fluid markers for major depression and schizophrenia, respectively. *J Psychiatr Res*. 1998; 22: 69-79 .
- Wilson ME, Fisher J, Brown J. Chronic subcutaneous leptin infusion diminishes the responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in female rhesus monkeys. *Physiol Behav*. 2005; 84: 449–458.
- Wittekind DA, Kluge M. Ghrelin in psychiatric disorders - A review. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 52: 176-94.
- Wu G, Feder A, Wegener G, Bailey C, Saxena S, Charney D, et al. Central functions of neuropeptide Y in mood and anxiety disorders. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2011; 15 (11), 1317–1331.
- Xu L, Wang Q, Guo F, Pang M, Sun X, Gao S, et al. Nesfatin-1 signaling in the basomedial amygdala modulates the gastric distension-sensitive neurons discharge and

- decreases gastric motility via melanocortin 3/4 receptors and modified by the arcuate nucleus. *Eur J Pharmacol.* 2015; 5; 764: 164-72.
- Yamashita Y, Makinodan M, Toritsuka M, Yamauchi T, Ikawa D, Kimoto S, et al. Anti-inflammatory Effect of Ghrelin in Lymphoblastoid Cell Lines From Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry.* 2019; 26; 10: 152.
- Yang K, Guan H, Arany E, Hill DJ, Cao X. Neuropeptide Y is produced in visceral adipose tissue and promotes proliferation of adipocyte precursor cells via the Y1 receptor. *FASEB J.* 2008; 22, 2452–2464.
- Yang C, Zhao W, Deng K, Zhou V, Zhou X, Hou Y. The association between air pollutants and autism spectrum disorders. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017; 24 (19): 15949-15958.
- Yilmaz-Irmak T, Tekinsav-Sutcu WS, Aydin A, Sorias O. Otizm Davranış, Kontrol Listesinin (ODKL) Geçerlik ve Güvenirliğinin _ İncelenmesi (An investigation of validity and reliability of autism behavior checklist (ODKL). *Turk J Child Adolesc Ment Health.* 2007; 14 (1): 13–23.
- Yilmaz R, Haluk E, Erkorkmaz U. Adaptation study of the Turkish children's eating behavior questionnaire. *Anatolian Journal of Psychiatry.* 2011; 12 (4), 287-294.
- Yin Y, Li Z, Gao L, Li Y, Zhao J, Zhang W. AMPK-dependent modulation of hepatic lipid metabolism by nesfatin-1. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 417, 20–26.
- Young JG, Kavanagh ME, Anderson GM, Shaywitz BA, Cohen DJ. Clinical neurochemistry of autism and associated disorders. *J Autism Dev Disord.* 1982; 12 (2): 147-65.
- Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *National Health Statistics Report.* 2015; (87):1–21.
- Zager D. *Autism Spectrum Disorders: Identification, Education, and Treatment.* Third Edition. London. 2005; 6-68 p.
- Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (3): 546-50.
- Zerbo O, Iosif AM, Walker C, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (CHILDhood Autism Risks from Genetics and Environment) study. *J Autism Dev Disord.* 2013; 43 (1): 25-33.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425–432.

