

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUKLAR İLE
KARDEŞLERİNİN PERİFERİK DOLAŞIMDA NCAM-1, NRXN-1, NLGN-4, CDH-
2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYŞEGÜL TUĞBA HIRA SELEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUKLAR İLE
KARDEŞLERİNİN PERİFERİK DOLAŞIMDA NCAM-1, NRXN-1, NLGN-4, CDH-
2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYŞEGÜL TUĞBA HIRA SELEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. NECATİ UZUN

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tamamlanmasında ve değerlendirilmesinde büyük katkı sağlayan, bu mesleğe başladığımdan beri bilgi birikimlerini ve deneyimlerini cömertçe paylaşıp, desteğini esirgemeyen mentörüm, saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Necati Uzun'a,

Mesleki anlamda bana çok şey kazandıran, desteğini her zaman hissettiğim, bilgisini, zamanını paylaştan, her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Ömer Faruk Akça'ya,

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgilerini paylaştan Prof. Dr. Ayhan Bilgiç, Doç. Dr. Semih Erden, Dr. Öğrt. Üyesi Fatma Coşkun'a ve veri toplama sürecinde ve akademik anlamda desteklerini esirgemeyen Dr. Öğrt. Üyesi Hurşit Ferahkaya'ya,

Erişkin psikiyatri rotasyonum sırasında başta birlikte çalıştığım Prof. Dr. Faruk Uğuz olmak üzere tüm hocalarıma, Çocuk Nöroloji rotasyonum birlikte çalıştığım Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e,

Tezimin biyokimyasal analizlerinde yardımcı olan Dr. Öğrt. Üyesi İbrahim Kılınç'a, kontrol grubu almamıza yardımcı olan Doç. Dr. Ahmet Osman Kılıç'a,

Varlıkları ile asistanlık sürecimi anlamlandıran başta Uzm. Dr. Filiz Akın Kınay, Dr. Büşra Çelebi ve Dr. Hasibe Ağır olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm psikologlarımıza, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize, tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine,

Desteklerini her zaman hissettiren, bugünün mimarı olan kıymetli anneme, babama ve kıymetli abilerim Uzm. Dr. Hüseyin Hıra ve Uzm. Dr. İbrahim Hıra'ya,

Desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Hasan Bahattin Selen'e, ilk günden beri varlığı ile hayatımı güzelleştiren sevgili çocuklarım Eymen Deniz Selen ve Kerem Ege Selen'e,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül Tuğba Hıra Selen

ÖZET

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUKLAR İLE KARDEŞLERİNİN PERİFERİK DOLAŞIMDA NCAM-1, NRXN-1, NLGN-4, CDH- 2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AYŞEGÜL TUĞBA HIRA SELEN, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2024

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sinaptik fonksiyon ve plastisite ile bağlantılı olduğu ve bu süreçlerde hücre adezyon moleküllerinin (CAM) önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada OSB'li bireylerin, kardeşlerinin ve sağlıklı kontrollerin periferik dolaşımındaki NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca bu moleküllerin otizm şiddetini, davranış sorunlarını ve kardeşlerdeki otistik özellikleri nasıl etkilediğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Hasta grubunu DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı almış 18-72 aylık 41 çocuk ve OSB tanısı almış çocuğun 24-72 aylık 41 sağlıklı kardeşi (Kontrol Grubu 1) dahil edilmiştir. OSB tanısı konulan katılımcılarda OSB semptomlarının şiddeti Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ve Otizm Davranış Kontrol Listesi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kontrol Grubu 2'ye 18-72 aylık 41 çocuk dahil edilmiştir. Ebeveynler OSB tanısı konulan bireylerin kardeşi için Otizm Spektrum Tarama Ölçeği doldurulmuştur. Periferik kanda ELISA ile serum NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeyleri belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeyleri açısından araştırma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. OSB grubunda NCAM1 ve NRXN1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada, NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2'nin serum seviyeleri ile araştırma grupları arasında farklılık bulmamakla birlikte bu moleküllerin OSB etiyojisindeki potansiyel rolünü araştırarak yeni biyokimyasal ve genetik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, NCAM1, NRXN1, NLGN4, CDH2, Hücre Adezyon Molekülü.

ABSTRACT

EVALUATION OF NCAM-1, NRXN-1, NLGN-4, CDH-2 LEVELS IN PERIPHERAL CIRCULATION OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER AND THEIR SIBLINGS

AYŞEGÜL TUĞBA HIRA SELEN, THESIS, KONYA 2024

Objective: Autism spectrum disorder (ASD) is thought to be linked to synaptic function and plasticity, and cell adhesion molecules (CAM) play an important role in these processes. This study aimed to compare NCAM1, NRXN1, NLGN4, and CDH2 levels in the peripheral circulation of individuals with ASD, their siblings, and healthy controls. It was also aimed to evaluate how these molecules affect autism severity, behavioral problems, and autistic features in siblings.

Method: The patient group included 41 children aged 18-72 months diagnosed with ASD according to DSM-5 diagnostic criteria and 41 healthy siblings of children diagnosed with ASD aged 24-72 months (Control Group 1). The severity of ASD symptoms in participants diagnosed with ASD was assessed using the Childhood Autism Rating Scale and Autism Behavior Checklist. Control Group 2 included 41 children aged 18-72 months. Parents completed the Autism Spectrum Screening Scale for siblings of individuals diagnosed with ASD. ELISA determined Serum NCAM1, NRXN1, NLGN4, and CDH2 levels in peripheral blood.

Results: No statistically significant difference was found between the study groups regarding NCAM1, NRXN1, NLGN4, and CDH2 levels in this study. A statistically significant positive correlation was found between NCAM1 and NRXN1 levels in the ASD group.

Conclusion: Although we found no difference in serum levels of NCAM1, NRXN1, NLGN4, and CDH2 between the study groups in this study, we believe that new biochemical and genetic studies are needed to investigate the potential role of these molecules in the etiology of ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, NCAM1, NRXN1, NLGN4, CDH2, Cell Adhesion Molecule.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO VE ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
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. Etiyoloji.....	6
2.1.3.1. Genetik.....	6
2.1.3.2. Nöroanatomik Değişiklikler.....	7
2.1.3.3. Nörokimyasal Değişiklikler.....	7
2.1.3.4. Çevresel Etmenler.....	8
2.1.3.5. Nöropsikiyatrik Kuramlar.....	8
2.1.4. Eşlik Eden Psikiyatrik Durumlar.....	9
2.2. Hücre Adezyon Molekülleri.....	11
2.2.1. Nöral Hücre Adezyon Molekülü 1(NCAM)	12
2.2.2. Nöreksin 1 (NRXN1)	14
2.2.3. Nöroligin 4 (NLGN4)	16
2.2.4. Nöral Kadherin (CDH2, N-CAD)	17
2.3. Çalışmanın Hipotezleri.....	18

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	19
3.1. ÖRNEKLEM.....	19
3.2. YÖNTEM.....	21
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	21
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	21
3.3.2. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)	22
3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	22
3.3.4. 6-18 Yaş Aralığındaki Çocuklarda Otizm Spektrum Tarama Ölçeği.....	22
4. ETİK.....	24
5. UYGULAMA.....	25
5.1. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	25
5.1.1. Kan Örneklerinin Saklanması.....	25
5.1.2. Laboratuvar Analizleri.....	26
5.1.2.1. Serum Parametrelerinin Ölçümü.....	26
6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	28
7. BULGULAR.....	29
7.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri.....	29
7.2. Ölçek Puanlarının Analizi	31
7.3. OSB ve Kontrol Gruplarında Serum NCAM1, NCAD, NLGN4 ve NRXN1 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	33
7.4. Olguların NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4 Düzeylerinin Ölçek Puanları ile İlişkisi.....	34
8. TARTIŞMA.....	37
9. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
10. KAYNAKLAR.....	44

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1. OSB ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

Tablo 2. OSB ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı

Tablo 3. OSB ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 4. Hasta Grubu Ölçek Puanları

Tablo 5. Kontrol Grubu 1 Tarama Ölçek Puanları

Tablo 6. Otizm, Kardeş ve Kontrol Grubu Arasında NCAM1, NCAD, NLGN4, NRXN1 Düzeylerinin Kıyaslaması

Tablo 7. Otizm Grubunda NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4 un birbiri ile ölçeklerle olan korelasyonu

Tablo 8. Kardeş Grubunun NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4 Düzeylerinin Otizm Spektrum Tarama Ölçeği ile Korelasyonu

KISALTMALAR

ADDM: Otizm ve Gelişimsel Yetersizlik İzleme Ağı

AS: Asperger Sendromu

CAM: Hücre Adezyon Molekülü

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CDH: Kadherin

CNV: Kopya Sayısı Varyasyonları

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM-5: Ruhsal Bozuklukların Tanısal El Kitabı, Beşinci Baskısı

ECM: Hücre Dışı Matris

GABA: gamma-aminobutirik asit

ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

IG: İmmüoglobulin

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NCAM: Nöral Hücre Adezyon Molekülü

NEÜ: Necmettin Erbakan Üniversitesi

NLGN: Nöroligin

NRXN: Nöreksin

ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

OSTÖ: Otizm Spektrum Tarama Ölçeği

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PSA: Polisialik asit

SİB: Sosyal İletişim Bozukluğu

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk

YGB-BTA: Yaygın Gelişimsel Bozukluk- Başka Türli Adlandırılmayan

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), belirtilerin çocukluk döneminin erken evrelerinde başladığı, sosyal iletişim alanında ve etkileşim alanında yetersizliklerin olduğu, ilgi alanlarında kısıtlılığın ve basmakalıp davranışların olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur (Levy vd., 2009). OSB'nin toplumdaki sıklığını değerlendiren Otizm ve Gelişimsel Yetersizlik İzleme (ADDM) Ağı raporlarına göre; 2020 yılında sıklığı 1/36'dır (Maenner vd., 2023a).

OSB patogenezi tam anlaşılamamış olmakla birlikte çeşitli genetik faktörlerin önemli bir etkisinin olduğunu bilinmekte ve çok sayıda nörobiyolojik ve çevresel etmenin bozukluğun geliminde rol aldığı gösterilmiştir (Ashwood vd., 2006). OSB'de yapılan çalışmalarda spesifik bir gen bölgesi tanımlanmamış olmakla birlikte 1,2,3 ve 22. kromozomlardaki varyasyonların OSB ile ilişkisi saptanmıştır (Bergbaum & Ogilvie, 2016). OSB'de etkilenen genlere bağlı olarak transkripsiyonel düzenleme, hücrelerin proliferasyonu, sinaptik mimari ve işlevsellikte görev alan proteinleri kodladığı tespit edilmiştir (Masini vd., 2020).

Biyolojik süreçlerin bozulması, gelişmekte olan beyinde nöronal işlevlerde bozukluğa neden olmaktadır. Etkilenen hücre tipine ve nöron fonksiyonlarına bağlı olarak çok sayıda klinik durum ortaya çıkabilmektedir. Sinaptik çıkışı değiştiren herhangi bir proteinin fonksiyon kaybı veya kazanımı, nörolojik veya psikiyatrik etkilere neden olabilmektedir. Nörogörüntüleme araştırmalarından elde edilen bulgular göstermiştir ki; OSB'de yapısal ve işlevsel beyin bağlantılarında anormallik olduğu saptanmıştır (Minshew & Williams, 2007). Genetik ve nörobiyolojik çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular; genetik olarak aracılık edilen sinaptik olgunlaşma ve bağlantı anormalliklerine işaret etmektedir.

Yapılan çalışmalarda OSB ile bağlantılı nadir varyantların analizi, üç ortak biyolojik yolu işaret etmektedir. Bunlar kromatin yeniden şekillenmesi, sinaptik hücre adezyonu-sinaptik farklılaşma ve nöronal sinyalleşme ve gelişmeyi göstermektedir(Levy vd., 2009). Hücre adezyon molekülleri (CAM), iskele proteinleri, reseptörler ve hücre iskeleti proteinleri dahil olmak üzere sinaptik sonrası yoğunluk proteinleri (PSD), sinaptik iletim ve plastisite için temel proteinlerdir. Bu proteinlerdeki değişiklikler, OSB dahil birçok nörolojik bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Kaizuka & Takumi, 2018). Nöreksinler ve nöroliginler sinaptik

işlev için oldukça önemli proteinler olup OSB tanısı olan bireylerde NRXN1'deki işlev kaybı ile sonuçlanan varyantlar yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Kim vd., 2008).

Beyin bilgi işleme sürecinde, uygun motor cevapları üretmek için duyuşal girdileri birleştirir ve bu bilgileri işler. Nöral devrelerde bir araya getirilen sinaps basamakları, duyuşal girdileri dönüştürür ve motor çıktıları üretir. Beyindeki tüm bilgi işleme, sinapsları içerir ve beyin işlevindeki hemen hemen tüm anormallikler, doğrudan veya dolaylı olarak sinaptik işlevleri etkilemektedir. OSB'nin altında yatan biyolojik mekanizmalara ilişkin birleştirici bir kanıt; sinaptik disfonksiyona neden olan, nöroligin 4 (NLGN4X) ve nöroligin 3 (NLGN3) gibi sinaptik moleküllerdeki nadir mutasyonların varlığı gösterilmiştir (Minshew & Williams, 2007).

CAM'lar, hem gelişmekte olan sinir sisteminde hem de olgun sinir sistemlerinde hücre-hücre etkileşimlerine aracılık etmektedir. CAM'lar hücrelerin göçü, sinapsların oluşumu ve hedef yapıları tanımada rol oynamaktadırlar. CAM'daki düzensizlikler ve mutasyonlar çeşitli psikiyatrik durumlar ile ilişkisi ortaya koyulmuştur.

OSB ile CAM'lar arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar olmakla birlikte, OSB'li bireylerin sağlıklı kardeşlerini, OSB tanısı olan bireyler ve sağlıklı kontrol grubu ile periferik kandaki NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeyleri açasından karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeyleri erken çocukluk dönemindeki OSB tanılı bireyler ve OSB tanısı olan bireyin kardeşlerinin serum seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak incelenecektir. Ayrıca bu ölçülen seviyeler OSB şiddet düzeyi ve otistik trait ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

OSB, belirtileri erken çocukluk döneminden itibaren başlayan, sosyal iletişim alanında ve etkileşim alanında yetersizliğin olduğu, ilgi alanlarında sınırlılıklar ve basmakalıp davranışlarla karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur (Levy vd., 2009).

“Otizm” ifadesi ilk defa 1911’de İsveçli psikiyatrist Eugene Bleuler tarafından şizofreni hastalarının kendisini dış dünyadan soyutlamış, içine kapanık hallerini ifade etmek için kullanılmıştır (Fombonne vd., 1999). Otizm ve şizofreni kavramlarının birbirinden farklı olduğunu Leo Kanner 1943 yılında göstermiştir. Kanner tarafından “Duygusal Temasın Otistik Bozuklukları” isimli makalesinde bu kavramı açıklanmıştır. Yaşları 2 ile 11 arasında değişen 11 çocuğun incelendiği çalışmada insanlarla ilişki kurmada yetersizlik, ekolalik konuşma, tekrarlayıcı davranışlar benzeri belirtileri olan vakaları tanımlamış ve bu durum “infantil otizm” olarak belirtmiştir (Kanner, 1968).

Hans Asperger 1944 yılında “otistik psikopatoloji” isimli makalesinde sözel olmayan iletişim becerilerinde ve sosyal becerilerde günlük yaşamakta olan çocukları tanımlamıştır. Lorna Wing ise 1981 yılında “Asperger Sendromu” olarak yeniden adlandırmıştır (Masi vd., 2017).

Otizm tanısı ile olarak ICD-8 ile tanılama sistemine dahil edilmiştir. ICD-8’de şizofreni alt gruplarından bir grupta yer almıştır. DSM-3’de “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)” adı altında, DSM-3-R’de “Erken bebeklik otizmi”, “Atipik yaygın gelişimsel bozukluklar” ve “Çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluklar” alt başlıkları yer almıştır. DSM-4’de YGB kısmında Çocukluk Otizmi, Asperger Sendromu (AS), Yaygın Gelişimsel Bozukluk- Başka Türü Adlandırılmayan (YGB-BTA), Rett Bozukluğu ve Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu şeklinde sınıflanmıştır.

2013 yılında DSM-5’de ise bozukluğun adı “Otizm Spektrum Bozuklukları” olarak tanı geniş bir bağlamı kapsayacak şekilde değiştirilmiştir ve nörogelişimsel bozukluklar tanı kategorisi altında yer almıştır. DSM-4’ te tanımlanan 5 alt gruptan Rett Sendromu tanısı çıkarılarak diğer dört alt gruba birden “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak isimlendirilmiştir. OSB tanı kriterleri üç ana alan yerine iki alana indirgenmiştir. Ayrıca, Toplumsal İletişim Bozukluğu (TİB) olarak isimlendirilen toplumsal iletişim ve etkileşimde sözel ve sözel olmayan iletişim eksikleri olan ancak stereotipik davranışları bulunmadığı için OSB grubuna uymayan çocuklar bu gruba dahil edilmiştir (Halfon & Kuo, 2013; Mahjouri & Lord, 2012).

DSM-5-TR Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Kriterleri: (Köroğlu, 2022)

A. Sosyal iletişim ve etkileşimde, birden fazla bağlamda aşağıdaki belirtilerden tümüyle kendini gösteren sürekli yetersizlikler

1. Sosyal karşılıklı ve duygusal karşılıklılıkta yetersizlikler, ilgi, duygu veya duyguların paylaşılmasında azalma; sosyal etkileşimlerde başlamada ya da yanıt vermede başarısızlık.
2. Sosyal etkileşim için kullanılan sözsüz iletişim davranış biçimlerinde yetersizlikler, örneğin, zayıf entegre edilmiş sözlü ve sözsüz iletişimden; göz teması ve beden dilinde anormalliklere veya jestlerin anlaşılması veya kullanılmasında yetersizliklere; yüz ifadeleri ve sözsüz iletişimde tam bir eksikliğe kadar.
3. İlişkiler geliştirme, sürdürme ve anlama konusunda yetersizlikler, örneğin, sosyal bağlamlara uyum sağlamakta zorluk çekmekten; hayali oyunları paylaşmada veya arkadaş edinmede zorluk çekmekten; akranlarla ilgisizlikten.

B. Aşağıdaki belirtilerden en az iki tanesi ile kendini gösteren, sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgi alanları veya aktiviteler

1. Stereotipik veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesnelerin kullanımı veya konuşma (örneğin, basit motor stereotipiler, oyuncakları sıraya dizme).
2. Aynılıkta ısrar, rutinelere esnek olmayan bağlılık veya ritüel haline gelen sözlü veya sözsüz davranış kalıpları (örneğin, küçük değişikliklerde aşırı sıkıntı,

geçişlerde zorluk, katı düşünce kalıpları, selamlaşma ritüelleri, aynı yiyeceği yeme ihtiyacı).

3. Aşırı sınırlı, sabit ilgi alanları, yoğunluk veya odak açısından anormal olanlar (örneğin, alışılmadık nesnelere güçlü bağlılık veya yoğun ilgi).
4. Duyusal girdiye aşırı veya az duyarlılık veya çevrenin duyusal yönlerine alışılmadık ilgi (örneğin, acıya/ısıya duyarsızlık, belirli ses veya dokuya aşırı tepki, nesnelere dokunma, ışık veya hareketle görsel büyülenme).

C. Belirtiler erken gelişim evrelerinde mevcut olmalı (ancak sınırlı kapasitelerin üzerinde sosyal talep olmadan tamamen belirgin olmayabilir veya daha sonraki yaşamda öğrenilmiş stratejilerle maskelenmiş olabilir).

D. Belirtiler sosyal, mesleki veya diğer önemli işlev alanlarında klinik olarak belirgin bozulmaya neden olmalıdır.

E. Bu bozukluklar, zihinsel gelişim bozukluğu (zihinsel engellilik) veya global gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz. Zihinsel gelişim bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu sık sık birlikte görülür; otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel gelişim bozukluğu eşlik eden tanıları yapıldığında, sosyal iletişim, genel gelişimsel seviyeye beklenenin altında olmalıdır.

Not: İyi tanımlanmış DSM-IV otistik bozukluk, Asperger bozukluğu veya başka türlü belirtilmeyen yaygın gelişimsel bozukluk tanısı olan bireylere otizm spektrum bozukluğu tanısı verilmelidir.

Ayrıca Belirtin:

- Zihinsel yetersizlik eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliği eşlik edip etmediğini,
- Bilinen genetik veya diğer tıbbi durum veya çevresel faktörler ile ilişkili olup olmadığını,
- Bir nörogelişimsel, mental veya davranışsal problem ile ilişkili olup olmadığını,
- Katatoni ile ilişkili olup olmadığını.

2.1.2. Epidemiyoloji

Victor Lotter tarafından yapılan 1966 da ilk epidemiyolojik çalışmada otizm sıklığı 4,5/10.000 olarak tespit edilmiştir (Lotter, 1966). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) otizm sıklığını belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmalarda bu oran 2006 yılında 1/150, 2012 yılında 1/69 iken 2018 yılında 1/44 olarak oran bildirilmiştir (Maenner vd., 2021). OSB prevalansında son dönemlerde artış gözlenmiştir. 2023 yılında OSB sıklığını değerlendiren bir çalışmada ise bu oran 1/36 olarak bildirilmiştir (Maenner vd., 2023b).

Cinsiyet dağılımına baktığımızda ise yapılan çalışmalarda OSB sıklığı erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha sık görülmekle birlikte bu oran klinik örnekleme 4-6 kat, toplum örnekleminde 2-3 kat erkek çocuklarda daha sık olduğu gözlenmiştir (Fombonne, 2005; Kadak & Meral, 2019).

2.1.3. Etiyoloji

OSB birçok genetik, çevresel ve nörobiyoloji gibi farklı etmenlerin sonucunda meydana gelen nörogelişimsel bozukluktur.

2.1.3.1. Genetik

OSB de kalıtılabilirlik oranının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (Hallmayer vd., 2011). Etiyolojiyi belirlemeye yönelik yapılan birçok farklı ikiz çalışmasında mozonigotik ikizler için bu oran %36-96 iken dizigotik ikizler için ise %0-24 olarak raporlanmıştır (Bohm vd., 2013). İkiz çalışmalarının meta-analizinde ise %64-91 oranında büyük bir kalıtım derecesi olduğu raporlanmıştır (Tick vd., 2016).

Otizmi olan kişilerde %10-37 seviyesinde kromozomal anomali olduğu tespit edilmiştir (Gillberg C & Coleman M, 2000; Rutter vd., 1999). En sık görülen kromozomal ilişkili durumlar Frajil X Sendromu, Nörofibromatozis Tip 1, Tuberoskleroz, Timothy sendromu, Phelan-McDermid sendromu, Hamartoma tümör sendromu, Prader-Willi ve Angelman sendromları ve birkaç başka sendromdur (Ornoy vd., 2016). 1,2,3,7,15,16,17 ve 22.kromozomlardaki varyasyonların OSB ile ilişkisi bildirilmiştir (Bergbaum & Ogilvie, 2016). Otizmde etkilenen genler

hücrelerin proliferasyonunda, kromatinin yeniden şekillenmesinde görev almaktadır (Masini vd., 2020). Sinaptik fonksiyonlarda Nöroksinler (NRXN) ve Nöroliginler (NLGN) önemli rol oynayan proteinlerdir (Kim vd., 2008).

2.1.3.2. Nöroanatomik Değişiklikler

OSB etiolojisine nöroanatomik açıdan bakıldığında, beyin yapısal ve işlevsel farklılıkları rol almaktadır. Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında, OSB tanılı bireylerin erken çocukluk döneminde beyin hacminde belirgin artışlar tespit edilmiştir. Sosyal etkileşim, dil becerileri ve iletişim becerileri ile ilişkili olan frontal lob ve temporal lob gibi beyin bölgelerinde gösterilmiştir. Postmortem yapılan çalışmalarda ve manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında frontal lobu, amigdalyayı ve serebellumu vurgulamıştır (Amaral vd., 2008).

OSB'li bireylerin sosyal iletişim ve sosyal etkileşimdeki güçlükleri, yürütücü işlevler, sosyal davranışlar ve dil işleme gibi bilişsel süreçlerde etkin rol oynayan frontal lobun yapısal anomalileri ile bağlantılı olabilir. Yapılan bir çalışmada, frontal lobta kortikal kalınlıkta artış saptanırken orbitofrontal korteks ve posterior singulumda azalmış yüzey alanı gösterilmiş olup bu farklılıkların altında yatan nöroanatomik nedenleri düşündürmüştür (Ecker vd., 2013).

Otistik bireylerin postmortem beyin çalışmalarında serebellar hemisferlerin posterolateral neoserebellar korteksinde ve arşiserebellar korteksinde purkinje hücrelerinin miktarında ciddi düzeyde bir azalma olduğu raporlanmıştır (Bauman ML & Kemper TL, 2005; Fatemi vd., 2012).

2.1.3.3. Nörokimyasal Değişiklikler

Serotonin, glutamat, oksitosin, gamma-aminobutirik asit (GABA) ve dopamin OSB ile ilişkili nörotransmitterlerdir.

Kan serotonin düzeylerinde yükseklik, OSB çalışmalarında tanımlanan ilk moleküllerden birisidir. Yirmi iki çalışmayı içeren bir meta analiz sonucuna göre OSB tanılı hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde daha yüksek seviyede hem tam kanda hem de trombositten zengin plazmada serotonin seviyeleri tespit edilmiştir (Gabriele vd., 2014). Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile OSB

tanılı bireylerde yapılan bir araştırmada serotonin taşıyıcı daha düşük tespit edilmiş olup ön ve arka singulat korteksin azalması sosyal bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nakamura vd., 2010).

PET kullanılarak yapılan bir çalışmada OSB'li bireylerde orbitofrontal kortekste dopamin taşıyıcı yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Nakamura vd., 2010). Birçok çalışmada dopamin düzeylerindeki dengesizliklerin otistik davranışlara neden olabileceğini düşünölmüştür (Dichter vd., 2012).

2.1.3.4. Çevresel Etmenler

Çevresel faktörlerin otizm üzerine etkisi prenatal dönem, perinatal dönem ve/veya postnatal dönemde olabilmektedir.

Prenatal dönemde maternal enfeksiyona bağlı maternal immün aktivasyonun OSB riskini artırabileceği gösterilmiştir (Estes & McAllister, 2016). Kırk yaş ve üstü anne yaşı, elli yaş ve üstü baba yaşı, 24 aydan az gebelik yaşı OSB gelişimi riskinin artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lyll vd., 2017; Zerbo vd., 2015).

Perinatal dönemdeki risk faktörlerini içeren bir meta analiz sonuçlarına göre düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyon, düşük 5 dakika Apgar skoru, beslenme zorlukları, mekonyum aspirasyonu, yaz doğum, neonatal anemi, maternal hemoraji, fetal sıkıntı, doğum yaralanması veya doğum travması, çoklu doğum OSB riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Gardener vd., 2011).

Postnatal dönemdeki risk faktörlerini değerlendiren çalışmalar azdır. 2019 yılında yapılan bir meta analiz verilerine göre emzirmenin OSB'ye karşı koruma sağlayabileceğine dair veri sunmuştur (Tseng vd., 2019).

2.1.3.5. Nöropsikiyatrik Kuramlar

Zihin kuramı, kişinin kendinin ve diğerlerinin isteklerini, inançlarını, duygularını algılayabilme ve bu durumları kendi zihninde temsil oluşturabilme yeteneği olarak ifade edilmiştir (Hıra Selen & Uzun, 2023). Normal gelişimsel dönemde dört yaş civarında zihin kuramı becerilerinin geliştiği kabul edilmektedir (Çocukların vd., t.y.). OSB'li olan kişilerde ise niyet ve duyguların karşılaştırılması bozulmuştur (Boucher, 2012).

2.1.4. Eşlik Eden Psikiyatrik Durumlar

OSB'ye sıklıkla ek diğer psikiyatrik durumlar eşlik edebilmekte, bu durum kişilerin yaşam kalitelerini ve işlevselliklerini etkileyebilmektedir.

Anksiyete Bozuklukları

OSB olan çocuk ve gençlerle 2011 yılında yapılan bir meta-analizin sonuçlarına göre %39.6 oranında komorbid anksiyete bozukluğu tanısı tespit edilmiştir. En sık görülen anksiyete bozukluğu ise %29.8 ile spesifik fobi, %17.4 obsesif kompulsif bozukluk (OKB), %16.6 sosyal anksiyete bozukluğu olduğu raporlanmıştır (van Steensel vd., 2011). 2020 yılında yayınlanan başka bir incelemenin sonuçlarına göre eşlik eden anksiyete bozukluğu prevalansı %1.47- %54 arasında raporlanmıştır (Hossain vd., 2020).

Depresif Bozukluklar

OSB tanılı bireylerde komorbid depresyon prevalansı %2.5-%47.1 olarak raporlanmıştır (Hossain vd., 2020). Bilişsel düzeyi zayıf OSB'li olgularda kendine zarar verme davranışlarında artış ve adaptasyon yeteneğinde azalma önemli depresyon belirtileri olarak bilinmektedir (Gotham vd., 2015; Magnuson & Constantino, 2011). Kişinin önceki seviyesine göre sosyal içe çekilmede artış gözlenmesi, sinirlenme, ajitasyon hali, obsesyonların karakterinde ve yoğunluğunda artış olası depresif belirtiler arasındadır (Gotham vd., 2015).

Bipolar Bozukluk ve Diğer Duygudurum Bozuklukları

OSB'ye eşlik eden komorbid bipolar bozukluk olgularının sistematik incelemesinde bipolar bozukluk prevalansı %6 ile %21.4 arasında tespit edilmiştir (Vannucchi vd., 2014). Selden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da OSB'li olgularda bipolar bozukluk riskinin önemli ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir (Selden vd., 2015).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Özellikle okul öncesi evrede OSB'li kişilerin %30 ile %50'si dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri göstermektedir (Davis & Kollins, 2012). OSB'ye eşlik eden komorbid DEHB durumunda kişilerin yaşam kalitesinde düşme ve adaptasyon becerilerinde azalma olduğu düşünülmüştür (Leitner, 2014). Toplumdan üretilmiş bir kohort çalışmasında %28.2 oranında DEHB eşlik ettiği tespit edilmiştir (Simonoff vd., 2008).

Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar

OSB'li bireylerde eşlik eden komorbid şizofreni ve psikotik bozuklukların prevalansı %4 ile %67 arasında bildirilmiştir (Hossain vd., 2020). Otistik semptomların ve psikotik belirtilerin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada otistik belirtilerin pozitif belirtiler ile %14 oranında birlikte bulunduğu tespit edilirken, dezorganize belirtiler ile %13-19 oranında eşlik ettiği tespit edilmiştir (Barneveld vd., 2011). Sosyal etkileşim ve karşılıklı iletişimdeki yetersizlikler, dezorganize davranışlar, eksitasyon her iki bozukluğun doğasında gözlenmektedir ve ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir (Ayırıcı Tanısı vd., t.y.).

Uyku ve Davranış Problemleri

OSB'li çocuklara %40 ile %80 arasında uyku bozuklukları eşlik etmektedir (Souders vd., 2009). Krakowiak ve arkadaşlarının yaptığı nüfus temelli bir çalışmada OSB'li bireylerin %53'ünün en az bir uyku problemi yaşadığını, bu problemler uykuya dalmada zorluk ve gece uyanmaları olarak kendini göstermiştir (Krakowiak vd., 2008). OSB'li kişilerdeki kendine zarar verme davranışı, stereotipi ve tekrarlayıcı davranışlar, saldırganlık, duyuşal hassasiyetler ile uyku problemleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (Schreck & Richdale, 2020).

Yeme davranışlarını karşılaştıran çalışmalara bakıldığında OSB'li bireylerde tipik olarak gelişen çocuklara göre daha seçici yeme alışkanlıklarına sahip olduğu gösterilmiştir (Evans vd., 2012). Başka bir çalışmada yeme bozukluklarının komorbid oranının %80 oranında olduğu bildirilmiştir (Nadon vd., 2011).

2.2. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Sinir sisteminin normal bir şekilde fonksiyon görmesi, gelişim esnasında uygun sinaptik bağlantıların oluşturulmasına bağlıdır. Nöronlar ve hedefleri arasındaki iletişimin gerçekleştiği yer olan sinapslar, aktif alan etrafında küme oluşturmuş sinaptik veziküllerden oluşan presinaptik bir alan ve nörotransmitter reseptörleri içeren postsinaptik bir bölmeden oluşan bağlantılardır (Fu & Vicini, 2009). Sinaptogenez esnasında ilk olarak aksonel büyüme konisi ve hedef hücre arasında ilk fiziksel temas oluşur, ikincil olarak presinaptik ve postsinaptik proteinlerin spesifik alımı, ilk temas yerinde işlevsel bir sinapsın olgunlaşmasını sağlamaktadır (Brose, 1999; Serafini, 1999; Yamagata vd., 2003). Sinaptik olarak lokalize bulunan CAM presinaptik ve postsinaptik alanları etkinleştirerek ilk transsinaptik bağlantıları meydana getirir ve yeni oluşan sinapsların olgunlaşmasını düzenleyerek sinaptogenezde önemli bir yer almaktadır (Yamagata vd., 2003).

CAM hem gelişmekte olan sinir hücrelerinde hem de matur sinir hücrelerinde hücre-hücre etkileşimlerine aracılık etmekte ve hücre göçü, sinaps oluşumunda görev almaktadır. Hücrelerin dokuların gelişimi için dışsal girdilerin hücresele düzeyde hızlı ve girdiye uygun yanıtlar verebilmesi bu bağlamda önemlidir. CAM'lar hücre-hücre ve hücre- ekstrasellüler matriks arasındaki bu etkileşimlerde rol oynamaktadır.

Sinapta, veziküler trafiğe özelleşmiş presinaptik zarlar, sinyal iletimine özelleşmiş postsinaptik zarlara bağlıdır. Sinaptik bağlantıların özgülüğü; akson yolu seçimi, hedef alan seçimi, sinaptogenez ve sinaps stabilizasyonu ve modülasyonunu içeren dört temel alanı içermektedir (Goodman & Shatz, 1993). Sinaptik tanıma ve sinaps oluşumu adımlarının CAM'lar arasındaki etkileşimleri içerdiği düşünülmektedir (Song vd., 1999a). Bu homofilik ve heterofilik etkileşimler aracılığı ile presinaptik bölgeler ve postsinaptik bölgeler birbirine bağlanmakta ve sinaps gelişimi, sinaps işlevi ve esnekliği sağlanmış olmaktadır.

CAM'ların nörogelişimde önemli fonksiyonları vardır. Sinaptik bağlantıların gelişimi ve sürdürülmesi CAM sayesinde gerçekleşmekte olup beyin ağlarının uygun bir şekilde gelişmesi ve devamlılığı sağlanır. Bu sebepten dolayı, nöronların entegrasyonu ve verimli ve etkili bir şekilde nörotransmisyonunu sağlamak için nöron-nöron ve nöron- astrosit adezyonu uygun bir şekilde gerçekleşmelidir (Kohl vd., 2015). CAM'lar

- a) İntegrinler,
- b) Selektinler,
- c) Kaderinler,
- d) İmmünoglobulin süper ailesine ait adezyon molekülleri ve fonksiyonel açıdan adezyon işlevi gören ama yukarıda bahsedilen gruplar içerisinde yer almayan adezyon moleküllerinden oluşmaktadır (Messina vd., 2023).

Sinaps kaybı, sinaps sinyallemesinde anormallikler, dentritik dikenlerin anormal yoğunlukları ve anormal morfolojileri, plastisiteyi içeren sinaptik bağlantıların işlevsel ve yapısal değişiklikleri psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Blanpied & Ehlers, 2004). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, yaşamın erken dönemlerinde strese maruz kalmanın hipokampüste NLGN2 geninin aşırı ekspresyonunun saldırganlık ve bozulmuş sosyal biliş gibi davranış problemleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Kohl vd., 2015).

2.2.1. Nöral Hücre Adezyon Molekülü 1 (NCAM1)

Nöral Hücre Adezyon Molekülü1 (NCAM1) hücre adezyon moleküllerinin immünoglobulin (Ig) süper ailesine ait bir hücre yüzey glikoproteinidir. NCAM beyinde 180 kDa ağırlığında NCAM180, 140 kDa ağırlığında NCAM140, 120 kDa ağırlığında NCAM120 molekül ağırlığına sahip 3 ana izoform olarak bulunmaktadır. NCAM moleküllerinin hücre dışı alanları aynı ancak hücre içi alanlarının boyutunda farklılıklar gözlenebilmektedir (Edelman vd., 1983; Leshchyn'ska & Sytnyk, 2015). NCAM, homofilik ve heterofilik etkileşimler yolu ile Ca^{+2} bağımsız hücre-hücre ve hücre- substrat yapışmasına katkı sağlamaktadır (Soroka vd., 2003).

NCAM, hücrelerin diğer hücrelere ve hücre dışı matrisin (ECM) bileşenlerine adezyonuna yardımcı olmaktadır. NCAM bağlanması, nöronal bağlantıların düzenlenmesi, farklılaşması, büyümesi, hayatta kalması gibi hücre içi sinyalleme sistemlerinin aktive olduğu bir süreçte rol oynamaktadır (Covault & Sanes, 1985; Soroka vd., 2003; Tomasiewicz vd., 1993).

Bu süreçlerdeki rolüne bağlı sinir sisteminin gelişmesinde ve plastisitesinde önemli rolü bulunmaktadır (Soroka vd., 2003; Tomasiewicz vd., 1993). Ayrıca prefrontal korteksin gelişiminde (Cox vd., 2009), dopaminerjik yolların

düzenlenmesinde (Xiao vd., 2009), strese cevapta önemli rolleri bulunmaktadır (Bisaz vd., 2011).

NCAM, nöronların hücre yüzeyinde birikir ve buradaki gelişmekte olan nöronların hücre dışı ortam ile etkileşimlerini düzenler. NCAM hücre adezyonu, hücre göçü, nöral farklılaşma, sinaps oluşumu ve sinaptik plastisitede görev alır (Chernyshova vd., 2011a; KIRYUSHKO vd., 2004). Bu moleküllerin hücre dışı ortamda uygun ligandlarına bağlanması nöritlerin büyümesi ve dallanmasına, gen ifadesinde değişikliklere, sitoskeletonun yeniden şekillenmesine ve büyüyen nöritlerin hücre yüzeyine membran bileşenlerinin iletimine aracılık etmektedir (Chernyshova vd., 2011b; Hansen vd., 2008; Li vd., 2013; Maness & Schachner, 2007; Poplawski vd., 2012; Westphal vd., 2010). Nörit büyümesi, hücre yüzeyine hücre içi organeller sayesinde iletilen sürekli olarak yeni plazma membranı oluşum süreçlerini içerir (Shea & Sapirstein, 1988).

Hücre adezyon moleküllerine bağlı aşırı adezyon, nörit büyümesini engelleyebilir (Jakovcevski vd., 2007). NCAM'ın hücre dışı alanında polisialik asit (PSA) bulunur ve negatif yüklü karbonhidrat yapısı NCAM aracılı adezyonu azaltır. Gelişen beyinde aktif nöronal büyüme esnasında yüksek oranda polisialileştirilir ancak matur beyinde NCAM'ın polisialiasyonu azalır ve böylece nöronlar arasında sinapsların oluşumunda ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynar (Cremer vd., 1998; Dityatev vd., 2004; Leshchyn'ska & Sytnyk, 2015; Puchkov vd., 2011; Rutishauser, 2008; Shetty vd., 2013; Sytnyk vd., 2002, 2006).

Yapılan bazı çalışmalara göre sinaptik plastisitenin düzensizliği ile OSB arasındaki ilişki gösterilmiştir (Hansel, 2019). NCAM1'in işlevinin devre dışı bırakıldığı farelerle yapılan bir çalışmada ise yüksek anksiyete, azalmış keşfetme davranışı, anormal stres tepkisi, mekansal öğrenmede yetersizlikler, erkekler arası saldırganlıkta artış gibi OSB hastalarının davranışlarını sergiledikleri gösterilmiştir (Stork vd., 1999; Yang vd., 2019). Valproik asite maruz bırakılan otistik fare deneylerinde farelerin hipokampüsünde düşük PSA-NCAM1 ekspresyonu rapor edilmiştir (Codagnone vd., 2015).

Yang ve arkadaşlarının OSB olan çocuklar ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ise plazma NCAM1 seviyeleri kontrol grubundan belirgin düzeyde düşük saptanmıştır. NCAM1 seviyeleri ile sosyal motivasyon, sosyal iletişim ve kaba motor

beceriler ile ilişkili olduğu saptanmış olup; cinsiyetler arasında fark gözlenmemiştir (Yang vd., 2019). Plioplys ve arkadaşlarının (1990) yaptığı çalışmada da serum NCAM1 molekülü otizmlili bireylerde belirgin düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (“Expression of a neural cell adhesion molecule serum fragment is depressed in autism”, 1990). Otistik postmortem beyin örneklerinde yapılan başka bir çalışmada ise NCAM1 seviyelerinin ve en uzun izoform olan NCAM-180’in azaldığı ancak NCAM mRNA düzeylerinin değişmediği rapor edilmiştir (Purcell vd., 2001). OSB tanısı olan çocuklarda yapılan diğer bir çalışmada ise NCAM1 genindeki SNP’leri araştırmış ve SNP’lerden ikisi otizmde anne ve babanın gebelik yaşı ile ilişkili bulunmuştur (Zhang vd., 2014).

NCAM düzeyleri OSB haricinde diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda da araştırılmıştır. Kammen ve arkadaşları şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısında (BOS) NCAM düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada kontrol grubuna göre NCAM düzeylerinde artış saptamışlardır (van Kammen vd., 1998). Bipolar duygudurum bozukluğu tip 1 ve tekrarlayan unipolar majör depresyonu olan hastaların BOS örneğinde NCAM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (Poltorak vd., 1996). An ve arkadaşlarının 2018 yılında şizofreni hastaları ile yaptıkları çalışmada serum NCAM seviyeleri daha düşük saptanmış olup NCAM konsantrasyonu ile bilişsel eksiklikle arasında korelasyon saptanmıştır (An vd., 2018). Yakın tarihli şizofreni hastalarındaki anti-NCAM1 otoantikoları ile farelerde yapılan bir çalışmada bu otoantikoların sinaptik değişikliğe ve şizofreniyle alakalı davranışa sebep olduğu saptanmıştır (Shiwaku vd., 2022).

Bipolar bozukluk, depresyon, Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalıkta NCAM1 araştırılmıştır. Yakın tarihli depresif belirtileri olan sağlıklı bireylerin beyinlerindeki değişiklikler ile NCAM1 gen seti arasında ilişki tespit edilmiştir (Petrovska vd., 2017). Alzheimer hastalığı olan kişilerle yapılan çalışmada NCAM düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Chen vd., 2022).

2.2.2. Nöreksin 1

Nöreksin’ler (NRXN), nöronal hücre yüzeyi reseptörü olarak işlev gören presinaptik büyük bir protein ailesidir. İnsanlar NRXN1, NRXN2 ve NRXN3 olmak üzere üç NRXN genine sahiptir. NRXN1, merkezi sinir sisteminin (MSS)

sinapslarında nöreksin nöoligin kompleksi oluşturmak için NLGN'ye bağlanır. Bu kompleks nörotransmisyonunda ve sinaptik etkileşimlerde kritik rol oynamaktadır (Reissner vd., 2008; Viñas-Jornet vd., 2014).

Geni devre dışı bırakılmış fare çalışmaları ve hücre kültürü çalışmaları sonucuna göre, NRXN ve NLGN molekülleri sinaps işlevi için gerekli olup ancak sinaps oluşumu için gerekli olmadığı gösterilmiştir. Sinaptik iletimi transsinaptik aktivasyon aracılığı ile etkilemekte olup işlev bozukluklarının sinapsların özelliklerinde bozulmalar olduğu ve sinaptik iletimi tamamen ortadan kaldırmadan sinir ağlarını bozduğu saptanmıştır (Kirov vd., 2009).

Psikiyatri alanında yapılan çalışmalar incelendiğinde NRXN1'i içeren heterozigot intragenik mikrodelesyonlar çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. OSB (Marshall vd., 2008; Viñas-Jornet vd., 2014), DEHB (Wiśniowiecka-Kowalnik vd., 2010), zihinsel yetersizlik (Zahir vd., 2008), epilepsi (Gregor vd., 2011; Møller vd., 2013) ve şizofreni (Kirov vd., 2014; Vrijenhoek vd., 2008) ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, kardeşlerden birinin WEST Sendromu ile diğer kardeşin OSB tanısı ile başvuran hastanın homozigot ekzonik ve intragenik NRXN1 delesyonu saptanmıştır ve aynı aile içinde değişken bir fenotip ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (Aksu Uzunhan & Ayaz, 2022).

Kirov ve arkadaşları şizofreni hastalarında NRXN1 delesyonlarını bildiren çalışmaları ortak analizinde; oldukça anlamlı sonuç elde etmiş olup bu bulgular NRXN1 delesyonlarının şizofreni riskinde önemli bir artışa yol açtığına dair güçlü kanıtlar sunan önceki çalışmaları desteklemektedir (Kirov vd., 2009). Sinaptik fonksiyon bozuklukları ile NRXN1 genindeki mutasyonlar arasında önemli bağlantılar tespit edilmiştir. NRXN1 ekson 6-24 delesyonlarının yüksek penetrasyona sahip olduğu ve çoğunlukla entelektüel yetersizlik ve şizofreni ile ilişkili olduğu; buna karşın ekson 1-5 delesyonlarının daha düşük penetrasyona sahip olduğu ve daha çeşitli fenotipik sonuçlar verdiği saptanmıştır (Cosemans vd., 2020). OSB hastalarının NRXN1 geninin alfa izoformu bulunan kişilerden indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden elde edilen nöronların artan uyarılabilirlik gösterdiği saptanmış olup bu durum NRXN1 delesyonlarının sinaptik fonksiyonları bozarak, nöronal aşırı uyarılabilirliğe neden olabileceği gösterilmiştir (Avazzadeh vd., 2021).

2.2.3. Nöroligin 4

Nöroligin 4 (NLGN), postsinaptik nöronlarda yer alan adezyon molekülüdür (Song vd., 1999b). Postsinaptik nöronlarda bulunan NLGN'ler presinaptik nöronlarda bulunan NRXN'ler ile etkileşime girerler (Boucard vd., 2005; Jamain vd., 2003). NLGN, büyük bir ekstrasellüler katalitik olmayan asetilkolinesteraz alanı, transmembran alanı ve postsinaptik yoğunluklu büyük bir zona okludens-1 bağlanma alanına sahip kısa bir stoplazmik kuyruktan meydana gelmektedir (Song vd., 1999b).

NRXN-NLGN etkileşimi sinaptik fonksiyonda, oluşumda ve stabilizasyonda görev aldığı düşünülmüştür (Jamain vd., 2003). İnsan genomunda NLGN proteinlerini kodlayan NLGN1, NLGN2, NLGN3, NLGN4X ve NLGN4Y genleri tespit edilmiştir (BOLLIGER vd., 2001). Eksitator glutamaterjik aksonlarda NLGN1, NLGN3 ve NLGN4 bulunmakta iken inhibitör gama aminobütirik asit (GABA) aksonlarında NLGN2 bulunmaktadır (Arons vd., 2012; Jamain vd., 2003).

OSB olan hastalar ve kardeşleri ile yapılan bir çalışmada NLGN3 ve NLGN4'ü kodlayan X'e bağlı gen mutasyonu olduğu bildirilmiştir. NLGN4'de çerçeve kayma mutasyonu, NLGN3 de ise yanlış anlamlı mutasyon tespit edilmiş olup bu mutasyon annede de nova olarak gözlenmiş ve Asperger sendromlu diğer erkek kardeşte de gözlenmiş ancak normal bir erkek kardeşin de tespit edilmemiştir. Bu mutasyonlar sinapstaki CAM'ları etkileyebilmekte ve sinaptogenezdeki hataların OSB ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Jamain vd., 2003).

Laumonier ve arkadaşlarının X'e bağlı entelektüel yetersizliği olan 10 erkek, OSB tanısı olan 2 erkek ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan 1 erkek hasta ile yaptıkları çalışmada NLGN4 geninde aynı çerçeve kayma mutasyonu tespit edilmiştir. Meydana gelen mutasyona bağlı olarak NRXN'ler ile düzgün hücre-hücre etkileşimi baskılanmakta ve NLGN'ler çoğunlukla eksitator sinapslarda bulunduğundan; NLGN eksikliğine bağlı olarak sinaptik yapılar anormal gelişebilmekte olup sinaptogenezdeki bir kusurun bilişsel gelişim süreçlerinde eksikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu durum NLGN4 geninin hem OSB hem de zihinsel gerilikler ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (Laumonier vd., 2004). Başka bir çalışmada da NLGN4 geninde mutasyon tespit edilmiştir (Yan vd., 2005).

Yakın tarihli OSB'li çocuklarla yapılan plazma NLGN4 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada, plazma NLGN4 düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada bildirilen daha yüksek NLGN4 düzeyleri, OSB ile ilişkili sinaptik disfonksiyonun bir sonucu olabileceği veya sinaptogenezde yer alan diğer bileşenlerdeki değişikliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Al-Ayadhi vd., 2020). Ayrıca X kromozomu üzerinde yer alan NLGN4 ile zihinsel yetersizlik ilişkisi gösterilmiştir (Nguyen vd., 2020).

2.2.4. Nöral Kadherin

Nöral Kadherin (N-Kadherin, CDH2, NCAD), insanlarda CDH2 geni tarafından kodlanan, hücreler arasındaki Ca^{+2} bağımlı homofilik etkileşimlere aracılık eden ve sitoplazmik proteinlerle etkileşime girerek sinyalleri taşıyan hücre-hücre adezyon molekülü Kadherin'lerin bir üyesidir. Hipokampüste hem nöral kadherinin hem epitel kadherinin sinaptik alanlarda bulunduğu ve sinaptik fonksiyonlarda görev aldığı gösterilmiştir (Tang vd., 1998).

CDH2, glutamaterjik sinapsların hem presinaptik hem postsinaptik membranında bulunmaktadır ve hem presinaptik vezikül oluşumunda hem de postsinaptik diken oluşumunda görev almaktadır. Asimetrik, seçici postsinaptik CDH2 ekspresyonu bozulmuş sinaps fonksiyonlarına ve sinaps eliminasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (Pielarski vd., 2013). CDH2 ve hücre içi bağlanma bölgeleri olan α ve β katenin, sinaptik veziküllerde ve postsinaptik bölgede parasinaptik olarak eksprese edilir. Yapılan bir çalışmada nöronlar arası sinaptik bağlantıların nörotransmitter salınım bölgesi ve katenin aracılı adezyon bölgesi olmak üzere iki alt bölgeye ayrıldığı gösterilmiştir. Bu Kadherin-Katenin kompleksinin sinaptik bağlantıların oluşumunda ve devam ettirilmesinde önemli olabileceği ile ilişkili bulunmuştur (Uchida vd., 1996). Sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Inoue & Sanes, 1997; Tang vd., 1998).

Psikiyatri alanında yapılan çalışmalar incelendiğinde CDH2 mutasyonunun DEHB ve sinaptik işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Halperin vd., 2021). Bir kohort araştırmasında CDH2 genindeki polimorfizmler OKB ile ilişkili olduğu saptanmıştır (McGregor vd., 2016). Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyinlerinde CDH2 düzeylerinin azaldığı (Ando vd., 2011), postmortem beyin

çalışmalarında ise CDH2'nin C Terminal parçasının arttığı saptanmıştır olup CDH2 fonksiyonunun amiloid-beta ile tetiklenen sinaps bozulmasıyla bağlantılı olduğu saptanmıştır (Andreyeva vd., 2012). Yakın tarihli başka bir Alzheimer hastalığı olan bireylerde yapılan çalışmada ise BOS da parçalanmış CDH2 seviyelerinde artış ve plazma sıvısında CDH2 seviyelerinde artış, postmortem beyin çalışmalarında parçalanmış CDH2 seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu durum sinaptik disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (Choi vd., 2020). Kadherinlerin genom çapı ilişkilendirme çalışmalarına göre OSB ile CDH9/10, DH5, CDH11; şizofreni ile CDH8, CDH23, CDH12/18; depresyon ile CDH13, CDH18, CDH28; bipolar bozukluk ile CDH7 ilişkilendirilmiştir (Hawi vd., 2018). Hem insanda hem farelerde CDH2 kodlayan CDH2'deki yanlış anlamlı mutasyon protein olgunlaşmasını etkileyip DEHB'ye neden olduğu saptanmıştır (Halperin vd., 2021). İki tam ekzon dizileme çalışması ile Tourette Sendromu ve CDH2 arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (Moya vd., 2013; Nazaryan vd., 2015). Ayrıca diğer nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıklar olan ACOG Sendromu, Peter Anomalisi, Warburg Mikro Sendromu, Miller-Dieker Sendromu, Demans, Alzheimer Hastalığı ve Huntington Hastalığı gibi hastalıklarla CDH2 ilişkisi ortaya konulmuştur (László & Lele, 2022).

2.3. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ

- 1.** OSB tanısı olan çocukların dolaşımlarındaki NCAM1, NRXN1, NLGN4, CDH2 düzeyleri OSB tanılı bireylerin kardeşlerinden ve sağlıklı kontrol grubundan farklıdır.
- 2.** OSB tanısı olan bireylerin dolaşımlarındaki NCAM1, NRXN1, NLGN4, CDH2 düzeyleri OSB şiddeti ile ilişkilidir.
- 3.** OSB tanısı olan bireylerin dolaşımlarındaki NCAM1, NRXN1, NLGN4, CDH2 düzeyleri, davranış problemleri ile ilişkilidir.
- 4.** OSB'li bireylerin kardeşlerinin dolaşımlarındaki NCAM1, NRXN1, NLGN4, CDH2 düzeyleri, otistik özellikler ile ilişkilidir.

3.YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmanın hasta grubunu Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine ayaktan başvurup değerlendirilen, DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı konulan olgulardan yaşları 18 ay ile 72 ay arasında olan 41 çocuk ile çalışmanın hasta grubu oluşturulmuştur.

Çalışmanın kontrol grubunu ise NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 18 ay ile 72 ay arası olup OSB, zihinsel gelişim geriliği, bedensel gelişim geriliği veya başka herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan ya da fiziksel hastalık tanısı bulunmayan 41 çocuk (Kontrol Grubu 2) ve OSB tanılı bireyin yaşları 24 ay ile 72 ay arası olan kardeşlerinden oluşan 41 çocuk (Kontrol Grubu 1) ebeveynlerinin yapılacak olan çalışmaya katılmayı kabul etmeleri üzerine dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılacak olan katılımcılar için belirlenmiş olan çalışmaya dahil edilme kriterleri ve dışlama kriterleri aşağıda gösterilmiştir.

Çalışma Grubu 1 Dahil Edilme Kriterleri:

1. Katılımcıların yaşlarının 18-72 ay aralığında olması,
2. Ruhsal Bozuklukların Tanısal El Kitabı, Beşinci Baskısı (DSM-5) tanı kriterlerine göre OSB tanısı konması,
3. Hastanın annesinin ya da babasının görüşmeye gelmiş olması,
4. Ebeveyninden çalışmaya katılmayı onayladığına dair sözel onam alınması ve yazılı onam alınmış olması gerekmektedir.

Çalışma Grubu 1 Dışlama Kriterleri:

1. Kronik bir bedensel hastalık, metabolik hastalık, genetik hastalık ve respiratuar veya nörolojik hastalığının olması (örneğin Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Serebral Palsi, Epilepsi, vb.),
2. Şiddetli kafa travmasının olması ya da organik beyin hasarı varlığı,
3. Son 6 ayda veya halihazırda herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanması.

Kontrol Grubu 1 Dahil Edilme Kriterleri (OSB'li çocukların kardeşleri):

1. 24 ay ile 72 ay arasında olması,
2. DSM-5'e göre OSB tanısı olan bireyin kardeşi olması,
3. Bireyin annesinin ya da babasının görüşmeye gelmiş olması,
4. Ebeveyninden çalışmaya katılmayı onayladığına dair sözel onam alınması ve yazılı onam alınmış olması gerekmektedir.

Kontrol Grubu 1 Dışlama Kriterleri:

1. Şiddetli kafa travması varlığı ya da organik beyin hasarı varlığı,
2. OSB tanısı varlığı,
3. Kronik bir bedensel hastalık, metabolik hastalık, genetik hastalık ve respiratuar veya nörolojik hastalığının olması (örneğin Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi vb.),
4. Son 6 ay içinde herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almış olması,
5. Yaşının 24 aydan küçük veya 72 aydan büyük olması.

Kontrol Grubu 2 Dahil Edilme Kriterleri:

1. Yaşlarının 18-72 ay aralığında olması,
2. DSM-5'e göre herhangi bir OSB tanısının olmaması,
3. Ebeveyni ile birlikte görüşmeye gelmesi,
4. Ebeveyninden çalışmaya katılmak için sözel onam veya yazılı onam alınması.

Kontrol Grubu 2 Dışlama Kriterleri:

1. Kronik bir bedensel hastalık, metabolik hastalık, genetik hastalık ve respiratuar veya nörolojik hastalığının olması, aktif enfeksiyon olması (örneğin Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Serebral Palsi, Epilepsi vb.),
2. Şiddetli kafa travması varlığı ya da organik beyin hasarı varlığı,
3. Herhangi bir psikiyatrik bozukluk varlığı veya son 6 ay içinde psikiyatrik ilaç kullanımı
4. Kendisinde, anne, baba veya kardeşlerden herhangi birisinde OSB tanısı olması

3.2. YÖNTEM

NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine ayaktan başvuran DSM-5 e göre OSB tanısı konulan yaşları 18 ile 72 ay arası olan çocuklardan hasta grubu oluşturulmuştur. Muayene esnasında değerlendiren klinisyen OSB tanısı olan gruba, Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ve Otizm Davranış Kontrol Listesi ölçeğini uygulanmıştır. Sağlıklı kontrollerden oluşan 2. Kontrol grubu ise NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne ayaktan başvuran; yaşları 18 ay ile 72 ay arasında olan OSB, zihinsel gelişim geriliği, bedensel gelişim geriliği, başka bir psikiyatrik bozukluğu, son 6 ay içinde psikiyatrik ilaç kullanımı, aktif enfeksiyonu ya da fiziksel hastalığı olmayan, ebeveynlerin çalışmaya katılmayı kabul etmesi üzerine çocukları çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan vakaların ailelerine çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve gönüllü olan ailelerden imzalı onam formu alınmıştır. Ardından klinisyen tarafından tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formunu doldurulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 1. kontrol grubunda yer alan çocukların anne veya babaları OSB'li çocuğun kardeşi için 6-18 Yaş Aralığındaki Çocuklarda Otizm Spektrum Tarama Ölçeğini doldurmuşlardır.

Katılımcılardan venöz kan numuneleri saat, açlık tokluk gibi değişkenler dikkat edilmeden toplanmıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışma için araştırmacılar tarafından form geliştirilmiş olup form aracılığıyla çocuğun yaşı, cinsiyeti, annenin ve babanın eğitim düzeyi, ailenin ekonomik durumu gibi sosyodemografik verileri ve ailede psikiyatrik hastalık veya kronik hastalık gibi klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

3.3.2. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)

İlk defa Krug ve arkadaşları tarafından okul dönemi çocuklarında otistik belirtilerin şiddetini ve sıklığını tanımlamak için Otizm Davranış Kontrol Listesi geliştirilmiştir (Krug vd., 1980). Duyusal alt ölçek, ilişki kurma alt leği, beden ve nesne kullanımı alt leği, dil becerileri alt leği, sosyal ve öz bakım becerileri alt leği olmak üzere toplam 5 alt ölçekten oluşan toplam 57 maddeyi içermektedir. Irmak ve arkadaşları tarafından ölçeğin geçerlilik ve güvenirliği 2007 yılında yapılmıştır (IRMAK vd., 2007).

3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme leği (ÇODÖ)

ÇODÖ, 1971 yılında Schopler ve arkadaşları tarafından 2 yaşından büyük OSB şüphesi olan çocukların değerlendirilmesi amacıyla ve otistik kişilerin diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesi amacı ile kullanılır. Ölçek taklit, insanlarla ilişki, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, duygusal tepkiler, beden kullanımı, genel izlenimin değerlendirildiği gibi 15 maddeden oluşmaktadır ve her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik (1;1,5;2;2,5;3;3,5;4) puanlama ile puanlanmaktadır. Puanlamaya göre 15-29,5 puan alan çocuklar otizm yok, 30-36,5 hafif-orta düzey otizimli, 37-60 puan alanlar ağır düzeyde otizimli olarak kabul edilmektedir. ÇODÖ'nn Türkçe'ye uyarlaması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (Sucuoğlu B vd., 1996). ÇODÖ'nn Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması ise İncekaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Cronbach alfa katsayısı 0,95 olarak tespit edilmiş, kesme puanı 30 olarak tespit edilmiştir (İncekaş Gassaloğlu vd., 2016).

3.3.4. 6-18 Yaş Aralığındaki Çocuklarda Otizm Spektrum Tarama Ölçeği (OSTÖ)

Otizm Spektrum Tarama Ölçeği (OSTÖ) 27 maddeden oluşan 3 puanlı likertli bir ankettir. Skala “Hayır” (0 puan= normal), “Biraz” (1 puan= biraz anormallik/ olağandışılık) veya “Evet” (2 puan=kesin anormallik/olağandışılık) oluşmakta ve toplam 0 ile 54 arası puanlanmaktadır (Ehlers & Gillberg, 1993). OSTÖ maddeleri orijinal olarak sosyal etkileşim, iletişim problemleri, kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlar ve motor sakarlık ve motor ve vokal tikleri içeren diğer ilişkili belirtileri değerlendiren toplam 4 faktörü ölçmek üzere dizayn edilmiştir(Ehlers vd., 1999). 2006 yılında Hattori ve arkadaşları ve 2011 yılında Guo ve arkadaşları OSTÖ’yü 3 alana ayırarak çalışmışlardır. 2, 3, 9, 10, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 27. maddeler kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışları; 1, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 25, 26. maddeler sosyal etkileşimi; 4, 5, 6, 7, 8, 11, 13. maddeler ise iletişim problemlerini içermektedir (Guo vd., 2011; Hattori vd., 2006). OSTÖ’nün psikometrik özelliklerinin değerlendirilmesi ise Köse ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmıştır (Köse vd., 2017).

4. ETİK

Araştırmanın uygulamasına başlamadan önce NEÜ Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.04.2023 tarih ve 2023/4295 karar numaralı onay alınmıştır. Araştırmaya katılan bireyler ve onların ebeveynlerine araştırma hakkında kapsamlı bilgi verilmiş ve yazılı onam formları temin edilmiştir. Bu araştırma, NEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 24TU18003 numaralı projesi kapsamında sağlanan finansal destekle yürütülmüştür.

5. UYGULAMA

NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine ayaktan başvuran DSM-5'e göre OSB tanısı almış yaşları 18 ile 72 ay arası çocuklar ve 24-72 ay arası kardeşi olan çocuklar çalışmaya davet edilmiştir. Çalışmaya katılım kriterlerini karşılayan vakaların ailelerine detaylı bilgi verilmiş, gönüllü olarak katılmayı kabul eden ailelerden yazılı onam alınmıştır. Muayene sırasında değerlendiren klinisyen OSB tanısı olan gruba, ÇODÖ ve ODKL ölçeğini uygulanmıştır. Sosyodemografik veri formu klinisyen tarafından muayeneden sonra doldurulmuştur. Çocukların anne veya babaları OSB'li çocuğun kardeşi için OSTÖ'yü doldurmuşlardır. Bu işlemlerin ardından venöz kan numunesi alınmıştır.

Sağlıklı kontrollerden oluşan 1. kontrol grubu olarak NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne ayaktan başvuran yaşları 18 ay ile 72 ay arasında olan OSB, zihinsel gelişim geriliği, bedensel gelişim geriliği veya başka bir psikiyatrik bozukluğu, son 6 ay içinde psikiyatrik ilaç kullanımı, fiziksel hastalığı, aktif enfeksiyonu olmayan, ebeveynlerin çalışmaya katılmayı kabul etmesi üzerine çocukları çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan vakaların ailelerine çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve gönüllü olan ailelerden imzalı onam formu alınmıştır. Ardından klinisyen tarafından tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formunu doldurulmuştur. Sonrasında venöz kan örnekleri katılımcılardan alınmıştır.

Hasta grubu, kardeş grubu ve kontrol grubunu oluşturan çocuklardan saat, açlık, tokluk gibi değişkenlere dikkat edilmeksizin 5 ml venöz kan numuneleri alınıp santrifüj edilerek serum örneği elde edildi. Analize kadar -80°C de saklanmıştır. NCAM1, NRXN1, NLGN4, CDH2 düzeyleri enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

5.1. Biyokimyasal Analizler

5.1.1. Kan Örneklerinin Saklanması

Çalışmamız kapsamında kan örnekleri, pıhtı aktivatörü içeren jelli tüplere alınmıştır. Elde edilen kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4 °C sıcaklıkta, 1.000 g hızla ve 10 dakika boyunca santrifüj edilerek serum örneklerine ayrılmıştır.

Neural Cadherin, Neural Cell Adhesion Molecule, Neurexin-1 ve Neuroligin-4 analizleri yapılana kadar serum örnekleri -80 °C sıcaklıkta New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklanmıştır.

5.1.2. Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya katılanların serum örneklerindeki Neural Cadherin, Neural Cell Adhesion Molecule, Neurexin-1 ve Neuroligin-4 seviyelerinin ölçümü NEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na bağlı Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

5.1.2.1. Serum Parametrelerinin Ölçümü

Serum Neural Cadherin Düzeyinin Ölçümü

Serum Neural Cadherin düzeylerinin belirlenmesi amacı ile, insan Neural Cadherin ELISA (E-EL-H0195, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti kullanılmıştır. Neural Cadherin düzeylerinin ölçümü üretici firmanın talimatlarına göre, çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. ELISA kitlerinin yıkama adımları, Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılarak tamamlanmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) aracılığıyla yapılmış ve elde edilen absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre Neural Cadherin düzeyleri “ng/mL” cinsinden hesaplanmıştır.

Serum Neural Cell Adhesion Molecule Düzeyinin Ölçümü

Serum Neural Cell Adhesion Molecule düzeyinin ölçümü için insan Neural Cell Adhesion Molecule ELISA (ELK1813, ELK Biotechnology, Wuhan, Çin) kiti kullanılmıştır. Neural Cell Adhesion Molecule düzeyleri üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. ELISA kitleri yıkama adımları, Biotek ELX 50 mikropate

yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) ile tamamlanmıştır. Spektrofotometrik ölçümler Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) kullanılarak yapılmış ve absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafikleri kullanılarak Neural Cell Adhesion Molecule düzeyleri “ng/mL” cinsinden hesaplanmıştır.

Serum Neurexin-1 Düzeyinin Ölçümü

Serum Neurexin-1 düzeylerinin ölçülmesi amacıyla, insan Neurexin-1 ELISA (ELK8784, ELK Biotechnology, Wuhan, Çin) kiti kullanılmıştır. Neurexin-1 seviyeleri, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir. ELISA kitini yıkama işlemleri Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Spektrofotometrik ölçümler, Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) ile gerçekleştirilmiş ve elden edilen absorbans-konsantrasyon kalibrasyon değerlerine göre Neurexin-1 düzeyleri “pg/mL” cinsinden hesaplanmıştır.

Serum Neurologin-4 Düzeyinin Ölçümü

Serum Neurologin-4 düzeylerinin ölçülmesi için insan Neurologin-4 ELISA (RE3694H, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanılmıştır. Neurologin-4 seviyeleri, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. ELISA kitlerinin yıkama işlemleri, Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Spektrofotometrik ölçümler Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) ile gerçekleştirilmiş ve elde edilen absorbans-konsantrasyon kalibrasyon değerlerine dayanarak Neurologin-4 düzeyleri “ng/mL” cinsinden hesaplanmıştır.

6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler ve veriler SPSS 25.0 programı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik veriler frekans (N) ve yüzde (%) olarak sunulurken, nicel veriler dağılım özelliklerine bağlı olarak ortalama (mean) \pm standart sapma (SS) veya medyan (ortanca) şeklinde, IQR olarak ifade edilmiştir. Nicel verilerin normallik dağılımı histogram analizleri, basıklık-çarpıklık değerleri, Q-Q plots ve Kolmogrov-Smirnov analizi ile değerlendirilmiştir. Levene's Testi aracılığı ile nicel verilerin gruplar arası varyans homojenitesi incelenmiştir. Parametrik varsayımların karşılanıp karşılanmaması durumuna göre (normal dağılım paternleri) veriler için uygun testler kullanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenler (NCAM1, NLGN4, CDH2) ile tüm çalışma grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için parametrik testlerden olan One-way analysis of variance (ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişken (NRXN1) ile tüm çalışma grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi uygulandı. Sonrasında yaş ve cinsiyetin analiz sonuçlarına olası etkisini değerlendirmek için NRXN1'e logaritmik dönüşüm yapılarak kovaryans analizi (ANCOVA) analizi yapıldı. Gruplar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için post-hoc testler yapıldı ve Bonferroni testleri ile düzeltmeler uygulandı. Nicel parametrelerin korelasyon ilişkileri için Pearson veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Çalışmada Tip-1 hata (α) değeri 0.05 (%5) olarak belirlenmiş olup, p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi.

7. BULGULAR

7.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Çalışma örneklemini OSB tanılı hasta grubu, OSB’li çocukların sağlıklı kardeşlerinin olduğu grup (Kontrol grubu 1) ve OSB’li kardeşi olmayan sağlıklı kontrol grubu (kontrol grubu 2) olmak üzere 3 gruptan oluşturuldu. Örneklem hasta grubu 41, kardeş grubu 41 ve kontrol grubu 41 kişi olmak üzere toplam 123 kişiden oluşmaktaydı. Hasta grubu 31 erkek- 10 kız, kontrol grubu 1 23 erkek- 18 kız ve kontrol grubu 2 23 erkek- 18 kızdan oluşmaktaydı. (Tablo 1) Çalışmaya katılan bireylerin yaşları 18 ay ile 72 ay arasında olup yaş ortalaması ay olarak OSB tanılı hasta grubunda $43,54 \pm 16,62$ iken, kardeş grubunun yaş ortalaması $52,02 \pm 18,07$, kontrol grubunun yaş ortalaması $43,41 \pm 16,51$ idi. Ortalama yaş açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. (Tablo 2)

Tablo 1. OSB ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

Değişkenler			Hasta	Kontrol 1	Kontrol 2	p değeri
Cinsiyet	Erkek	N	31	23	23	0,108
	Kız	N	10	18	18	
Total		N	41	41	41	

$p < 0.05$, N= olgu sayısı

Tablo 2. OSB ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı

Grup		N	Ort.	SS	p değeri
Hasta	Yaş, ay	41	43,54	16,62	0,076
Kontrol 1	Yaş, ay	41	52,02	18,07	
Kontrol 2	Yaş, ay	41	43,41	16,51	

$p < 0.05$

Kısaltmalar: SS: Standard Sapma, Ort.: Ortalama, N: Olgu Sayısı

OSB tanılı grupta ortalama kardeş sayısı $2,44 \pm 0,63$ olup, kontrol grubu 2 de $2,41 \pm 0,89$ idi. Kardeş sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilmemiştir ($p=0,98$). Kardeş sıralaması açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,19$). OSB grubu ve 1. kontrol grubunda ortalama anne yaşı $33,24 \pm 4,82$ ve ortalama baba yaşı $37,68 \pm 5,80$ iken, 2. kontrol grubunun ortalama anne yaşı $34,05 \pm 6,99$ ve ortalama baba yaşı $35,71 \pm 7,57$ idi. Gruplar anne yaşı ve baba yaşı açısından benzer olarak tespit edildi (sırasıyla $p=0,758$ ve $p=0,281$). Anne eğitim düzeyi ve baba eğitim düzeyi açısından her üç grup da benzerdi (sırasıyla $p=0,861$ ve $p=0,188$). Ailede kronik hastalık varlığı OSB ve kontrol grubu 1 de daha yüksek olmak üzere, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark mevcut idi ($p=0,03$). Gruplar arasında ortopedik durumlar, cerrahi öyküsü gibi özgeçmiş özelliği değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. OSB grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ailenin ekonomik düzeyi açısından istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın bir değer saptanmış olup, OSB grubunun %36,6'sının geliri asgari ücret altındadır ($p=0,054$). (Tablo 3)

Tablo 3. OSB ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

		OSB (n=41)	Kardeş (n=41)	Kontrol (n=41)	p Değeri
Anne Yaşı	Ortalama (SS)	33,24±4,82	33,24±4,82	34,05±6,99	0,758
Baba Yaşı	Ortalama (SS)	37,68±5,80	37,68±5,80	35,71±7,57	0,281 ^a
Anne Eğitim Düzeyi	Okur-yazar değil	0	0	2 (%4,9)	0,861
	İlkokul	8 (%19,5)	8 (%19,5)	9 (%22)	
	Ortaokul	11 (%26,8)	11 (%26,8)	14 (%34,1)	
	Lise	16 (%39)	16 (%39)	10 (%24,4)	
	Üniversite	5 (%12,2)	5 (%12,2)	4 (%9,8)	
	Master	1 (%2,4)	1 (%2,4)	2 (%4,9)	
Baba Eğitim Düzeyi	Okur-yazar değil	0	0	1 (%2,4)	0,188
	İlkokul	5 (%2,2)	5 (%2,2)	2 (%4,9)	
	Ortaokul	12 (%29,3)	12 (%29,3)	8 (%19,5)	
	Lise	17 (%41,5)	17 (%41,5)	12 (%29,3)	
	Üniversite	6 (%14,6)	6 (%14,6)	16 (%39)	
	Master	1 (%2,4)	1 (%2,4)	2 (%4,9)	
Ekonomik Düzey	Düşük	15 (%36,6)	15 (%36,6)	5 (%12,2)	0,054
	Orta	23 (%56,1)	23 (%56,1)	29 (%70,7)	
	Yüksek	3 (%7,3)	3 (%7,3)	7 (%17,1)	
Toplam Kardeş Sayısı	Ortalama (SS)	2,44±0,63	2,44±0,63	2,41±0,89	0,98
Kaçınıcı Çocuk	1. Çocuk (n)	11 (%26,8)	18 (%43,9)	19 (%46,3)	0,19
	2. Çocuk (n)	17 (%41,5)	16 (%39)	12 (%29,3)	0,19
	3. Çocuk (n)	12 (%29,3)	4 (%9,8)	8 (%19,5)	0,19
	4. Çocuk (n)	1 (%2,4)	3 (%7,3)	2 (%4,9)	0,19
Özgeçmişte özellik var (n)		0	0	3 (%7,3)	0,1
Soygeçmişte özellik var (n)		15 (%36,6)	15 (%36,6)	6 (%14,6)	0,03

p<0.05

7.2. Ölçek Puanlarının Analizi

OSB tanılı 41 hastaya uygulanan ÇODÖ toplam puanı 39,46±6,9 iken; ABC Duyusal Alt Ölçek puanı 8,85±5,84, ABC İlişki Kurma Alt Ölçek puanı 15,93±7,72, ABC Beden ve Nesne Kullanımı Alt Ölçek puanı 14,73±10,27, ABC Dil Becerileri Alt Ölçek puanı 10,59±6,3, ABC Sosyal ve Özbakım Alt Ölçek puanı 12,15±5,33 ve ABC Toplam puanı 62,24±24,78 olarak saptanmıştır. (Tablo 4)

Tablo 4. Hasta Grubu Ölçek Puanları

Ölçek	N	Ort.	SS	Minimum	Maksimum
ÇODÖ Toplam	41	39,46	6,9	30	53,5
ABC Duyusal Alt Ölçek	41	8,85	5,84	0	21
ABC İlişki Kurma Alt Ölçek	41	15,93	7,72	0	33
ABC Beden ve Nesne Kullanımı Alt Ölçek	41	14,73	10,27	0	37
ABC Dil Becerileri Alt Ölçek	41	10,59	6,3	2	28
ABC Sosyal ve Özbakım Alt Ölçek	41	12,15	5,33	1	24
ABC Toplam	41	62,24	24,78	16	106

OSB tanılı bireylerin kardeşlerine uygulanan OSTÖ puanlarına göre; OSTÖ Kısıtlı ve Tekrarlayıcı Davranışlar Alt Ölçek puanı $11,78 \pm 1,17$, OSTÖ Sosyal Etkileşim alt ölçek puanı $10,07 \pm 1,45$, OSTÖ İletişim Problemleri alt ölçek puanı $8 \pm 1,74$ ve OSTÖ Toplam puanı ise $29,85 \pm 3,81$ olarak saptanmıştır. (Tablo 5)

Tablo 5. Kontrol Grubu 1 Tarama Ölçek Puanları

Ölçek	N	Ort.	SS	Minimum	Maksimum
Tarama Kısıtlı ve Tekrarlayıcı Davranışlar Tarama Alt Ölçek	41	11,78	1,17	11	17
Tarama Sosyal Etkileşim Alt Ölçek	41	10,07	1,45	9	17
Tarama İletişim Problemleri Alt Ölçek	41	8	1,74	7	13
Tarama Toplam	41	29,85	3,81	27	44

7.3. OSB ve Kontrol Gruplarında Serum NCAM1, NCAD, NLGN4 ve NRXN1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Serum NCAM1 düzeyleri OSB grubunda ortalama $18,80 \pm 10,31$ ng/mL iken OSB'li bireyin kardeşi olan 1. kontrol grubunda $14,01 \pm 7,47$ ng/mL ve sağlıklı kontrol grubu olan 2. kontrol grubunda ise $16,57 \pm 7,41$ ng/mL olarak hesaplandı. NCAM1 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde OSB grubu, kardeş grubu ve 2. kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p=0,04$). Ancak yaş ve cinsiyet değişkenlerinin kontrol edilerek yapıldığı analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi ortadan kalktı ($p=0,14$). (Tablo 6)

Serum NCAD düzeyleri otizm grubunda $1,58 \pm 1,90$ ng/mL iken kardeş grubunda $2,01 \pm 2,32$ ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $2,29 \pm 2,47$ ng/mL olarak saptanmıştır. Serum NCAD düzeyleri açısından OSB ve kardeş grubu, OSB ve kontrol grubu ve kardeş ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,74$, $p=0,39$ ve $p=0,93$). Ayrıca yaş ve cinsiyet değişkenleri kontrol edilerek yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 6)

Serum NLGN4 düzeyleri otizm grubunda $5,40 \pm 2,64$ ng/mL iken kardeş grubunda $5,34 \pm 2,74$ ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $6,25 \pm 2,22$ ng/mL olarak saptanmıştır. Serum NLGN4 düzeyleri açısından OSB ve kardeş grubu, OSB ve kontrol grubu ve kardeş ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,99$, $p=0,32$ ve $p=0,27$). Ayrıca yaş ve cinsiyet değişkenleri kontrol edilerek yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 6)

Serum NRXN1 düzeyleri OSB grubunda $126,56 \pm 83,68$ pg/mL iken kardeş grubunda $107,27 \pm 82,06$ pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $95,00 \pm 51,43$ pg/mL olarak saptanmıştır. Serum NRXN1 düzeyleri açısından OSB ve kardeş grubu, OSB ve kontrol grubu ve kardeş ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,65$, $p=0,12$ ve $p=0,8$). Ayrıca yaş ve cinsiyet değişkenleri kontrol edilerek yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 6)

Tablo 6. Otizm, Kardeş ve Kontrol Grubu Arasında NCAM1, NCAD, NLGN4, NRXN1 Düzeylerinin Kıyaslaması

Değişken	Hasta (n=41)	Kontrol 1 (n=41)	Kontrol 2 (n=41)	ANOVA*		ANCOVA		Post Hoc		
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	F	P	F	P	I vs II	I vs III	II vs III
NCAM1(ng/mL)	18,80±10,31	14,01±7,47	16,57±7,41	3,24	0,04	1,97	0,14	0,14	0,86	1,00
NCAD(ng/mL)	1,58±1,90	2,01±2,32	2,29±2,47	1,02	0,36	0,39	0,67	1,00	1,00	1,00
NLGN4(ng/mL)	5,40±2,64	5,34±2,74	6,25±2,22	1,63	0,20	1,44	0,23	1,00	0,46	0,38
NRXN1(pg/mL)	126,56±83,68	107,27±82,06	95,00±51,43	1,90	0,15	2,72**	0,07**	0,61	0,11	1,00

Notlar: *NRXN normal dağılmadığı için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

p<0,05, **: logNRXN1

7.4. Olguların NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4 Düzeylerinin Ölçek Puanları ile İlişkisi

Ölçekler ile NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4'ün ve NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4 ile diğer NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4'lerin ilişkisi incelendi.

Yapılan analizler sonucunda; NRXN1 değeri ile NCAM1 değeri arasında pozitif yönde (r=0,332, p=0,034) korelasyon saptanmıştır. ABC Duyusal Alt Ölçeği ile ABC Toplam puanı arasında pozitif yönde (r=0,826, p=0,00), ABC İlişki Kurma Alt Ölçeği ile ABC Toplam puanı ve ABC Duyusal Alt Ölçek arasında pozitif yönde (sırasıyla r=0,764, r=0,616; p=0,00 ve p=0,00) korelasyon tespit edilmiştir. ABC Beden ve Nesne Kullanımı Alt Ölçeği ile ABC Toplam, ABC Duyusal Alt Ölçek ve ABC İlişki Kurma Alt ölçek arasında pozitif yönde (sırasıyla r=0,812, r=0,502, r=0,546; p=0,00, p=0,001 ve p=0,00) korelasyon saptanmıştır. ABC Dil Becerileri Alt Ölçek ile ABC Toplam ve ABC Duyusal Alt Ölçek arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,479, r=0,471; p=0,002 ve p=0,002). ABC Sosyal ve Özbakım Alt Ölçek ile ABC Toplam ve ABC Duyusal Alt Ölçek arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,505, r=0,327; p=0,001 ve p=0,037). ÇODÖ ile ABC Toplam, ABC Duyusal Alt Ölçek, ABC İlişki Kurma Alt

Ölçek ve ABC Beden ve Nesne Kullanımı Alt Ölçek arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $r=0,553$, $r=0,531$, $r=0,577$, $r=0,481$; $p=0,00$, $p=0,00$, $p=0,00$ ve $p=0,001$). (Tablo 7)

Tablo 7. Otizm Grubunda NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4 un birbiri ile ölçeklerle olan korelasyonu

		NCAM1	NRXN1	NCAD	NLGN4	ABC Toplam	ABC Duyusal Alt Ölçek	ABC İlişki Kurma Alt Ölçek	ABC Beden Ve Nesne Kullanımı Alt Ölçek	ABC Dil Becerileri Alt Ölçek	ABC Sosyal Ve Özbakım Alt Ölçek	CARS Toplam
NCAM1 ^b	r											
	p											
NRXN1 ^a	r	,332*										
	p	,034										
NCAD ^b	r	-,180	,152									
	p	,260	,343									
NLGN4 ^b	r	,205	-,151	-,302								
	p	,200	,346	,055								
ABC Toplam	r	-,029	,129	-,058	,153							
	p	,855	,422	,720	,340							
ABC Duyusal Alt Ölçek	r	,011	,204	,021	,055	,826**						
	p	,948	,202	,896	,733	,000						
ABC İlişki Kurma Alt Ölçek	r	-,008	,132	,074	,073	,764**	,616**					
	p	,959	,411	,645	,652	,000	,000					
ABC Beden Ve Nesne Kullanımı Alt Ölçek	r	,076	,109	-,166	,287	,812**	,502**	,546**				
	p	,637	,498	,301	,069	,000	,001	,000				
ABC Dil Becerileri Alt Ölçek	r	-,162	-,065	,113	-,007	,479**	,471**	,070	,199			
	p	,313	,687	,482	,964	,002	,002	,663	,213			
ABC Sosyal Ve Özbakım Alt Ölçek	r	-,092	,116	-,214	,000	,505**	,327*	,290	,269	,041		
	p	,567	,472	,180	,999	,001	,037	,066	,089	,798		
CARS Toplam	r	,013	-,039	-,056	,043	,553**	,531**	,577**	,481**	,085	,124	
	p	,933	,808	,727	,790	,000	,000	,000	,001	,597	,441	

$p<0,05$, ** $p<0,01$, a: Spearman, b: Pearson

Yapılan Spearman korelasyon analizi sonucunda; OSTÖ Sosyal Etkileşim Alt Ölçeği ile OSTÖ Kısıtlı ve Tekrarlayıcı Davranışlar alt ölçeği arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r=0,611$, $p=0,00$). OSTÖ İletişim Problemleri Alt Ölçeği ile OSTÖ Kısıtlı ve Tekrarlayıcı Davranışlar alt ölçeği ve OSTÖ Sosyal Etkileşim alt ölçeği arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,659$, $r=0,578$; $p=0,00$ ve $p=0,00$). OSTÖ Toplam puanı ile OSTÖ Kısıtlı ve Tekrarlayıcı Davranışlar alt ölçeği, OSTÖ Sosyal Etkileşim alt ölçeği ve OSTÖ İletişim

Problemleri Alt Ölçeği arasında pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $r=0,860$, $r=0,885$, $r=0,808$; her üçü için $p=0,00$). (Tablo 8)

Tablo 8. Kardeş Grubunun NCAM1, NRXN1, NCAD ve NLGN4 Düzeylerinin Otizm Spektrum Tarama Ölçeği ile Korelasyonu

		NCAM1	NRXN1	NCAD	NLGN4	Tarama Kısıtlı Ve Tekrarlayıcı Davranışlar Tarama Ölçek	Tarama Sosyal Etkileşim Alt Ölçek	Tarama İletişim Problemleri Alt Ölçek	Tarama Toplam
NCAM1	r								
	p								
NRXN1	r	,260							
	p	,100							
NCAD	r	-,124	,108						
	p	,439	,501						
NLGN4	r	-,201	,018	,244					
	p	,208	,912	,124					
Tarama Kısıtlı Ve Tekrarlayıcı Davranışlar Tarama Ölçek	r	-,159	,284	-,021	,170				
	p	,322	,072	,895	,288				
Tarama Sosyal Etkileşim Alt Ölçek	r	-,284	,133	,000	,083	,611**			
	p	,072	,407	,999	,604	,000			
Tarama İletişim Problemleri Alt Ölçek	r	-,073	,187	-,039	,084	,659**	,578**		
	p	,650	,242	,808	,604	,000	,000		
Tarama Toplam	r	-,189	,215	-,011	,136	,860**	,885**	,808**	
	p	,238	,176	,945	,398	,000	,000	,000	

$p<0.01$

8. TARTIŞMA

Bu araştırmada, OSB tanılı olguların ve kardeşlerinin serum NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve bu moleküllerin düzeyinin OSB şiddeti, otistik trait özellikler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmanın sonucunda birtakım veriler saptanmıştır. NCAM1 düzeyleri açasından değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet değişkenlerinin kontrol edilerek yapıldığı analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,14$). OSB grubunda NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeylerinde ise istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

NCAM1, Ig süper ailesine ait bir CAM olduğu bilinmekte olup 3 ana izoformdan oluşmaktadır (Edelman vd., 1983; Leshchyn'ska & Sytnyk, 2015). Omurgalıların MSS ve periferik sinir sisteminde sinir hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilmekte olup hücre-hücre ve hücre-ECM adezyonunda rol oynamaktadır (Soroka vd., 2003). NCAM1 presinaptik zarlarda ve postsinaptik zarlarda birikir ve sinaptik oluşum, sinaptik olgunlaşma ve sinaptik işlevlerde görev almaktadır (Bukalo & Dityatev, 2012). Bu süreçlerin disfonksiyonu sinaps oluşumunu, sinaptik aktiviteyi ve plastisiteyi bozmaktadır. NCAM1 düzeyi eksik olan farelerdeki yapılan bir çalışmada azalmış NCAM1 düzeyleri ile artmış kaygı düzeyi, azalmış keşfetme davranışı ve anormal stres cevabı gibi OSB olan hastalarla aynı davranışsal fenotipi sergiledikleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Stork vd., 1999).

NCAM1 düzeylerini değerlendiren başka bir çalışmada OSB'li bireylerin plazma NCAM1 düzeyleri istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşük saptanmış olup NCAM1 düzeylerinin davranış sorunları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. NCAM1 düzeyleri açasından farklı yaş grupları karşılaştırılmış ve 4 yaşındaki OSB'li çocukların 6 yaşındaki OSB'li çocuklara göre NCAM1 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Yang vd., 2019). OSB tanılı kızların NCAM1 düzeyi OSB tanılı erkeklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Düşük NCAM1 düzeyleri sinaptik işlevlerde fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu durum otistik davranışsal sorunlara yol açabilmektedir. Bizim araştırmamızda NCAM1 düzeyi hasta grubu, 1.kontrol grubu ve 2. kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,04$). Ancak yaş ve cinsiyet değişkenlerinin kontrol edilerek yapıldığı analizlerde NCAM1 seviyelerinin istatistiksel anlamlılık düzeyi ortadan kalkmıştır

($p=0,14$). Literatürde NCAM1 düzeylerini araştıran çalışmalar arasında tutarsızlık mevcuttur. Purcell ve arkadaşlarının 2001 yılında OSB tanılı birey, kardeş, kontrol grubu ve diğer nörolojik bozukluğu olan bireylerde serum NCAM düzeyini ölçtüğu araştırmasında istatistiksel anlamlılık saptanmamış olup araştırmamızda literatürdeki önceki çalışmayı destekler niteliktedir (Purcell vd., 2001). Yang ve arkadaşları yaptığu araştırma yaş farklılığına bağlı olarak istatistiksel anlamlılık tespit edilmiş olabilir ancak farklı olarak bizim araştırmamızda yaş aralıkları benzerdi, bu durumdan dolayı istatistiksel anlamlılık saptanmamış olabileceğini düşündük (Yang vd., 2019). Bu moleküller yaşla bağlantılı olabileceğinden bir sonraki çalışmalarda bu durum göz önüne alınabilir. NCAM1 düzeyleri hem OSB tanılı hasta hem kardeşlerinde düzeyleri ölçülmüş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamış olması OSB etiyopatogenezine oynadığu rolün daha iyi anlaşılması için daha geniş örneklemleri araştırmalara, beyin gelişiminin kritik ve hassas olduğu daha küçük yaştaki örneklem grubunu içeren çalışmalara ve serum ve plazma gibi ölçme yöntemindeki farktan dolayı BOS gibi daha objektif ölçme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

NRXN1, presinaptik bölgede nöronal hücre yüzeyi reseptörü olarak işlev gören bir proteindir. MSS'de NRXN-NLGN kompleksi oluşarak sinaptik fonksiyonlarda görev almaktadır. Bu süreç sinaptik etkileşimlere katkıda bulunmaktadır (Reissner vd., 2008; Viñas-Jornet vd., 2014). Bu proteinlerin sinaptik işlevlerde rolleri bulunmakta olup işlev bozukluklarında sinaps özelliklerinde bozulmalar gözlenmiştir (Kirov vd., 2009). NRXN1 genini içeren 2p16.3 bölgesindeki delesyonlar OSB ile ilişkilendirilmiştir (Viñas-Jornet vd., 2014). Birisi OSB diğer WEST Sendromu olan iki kardeşte homozigot NRXN1 delesyonu saptanmış olup aile içi fenotipik varyasyon gösterdiği saptanmıştır (Aksu Uzunhan & Ayaz, 2022).

Yapılan başka bir çalışmada ise 2008 yılında 2977 şizofreni hastasında kopya sayısı varyantı (CNV) açısından araştırılmış olup NRXN1'de delesyon ve duplikasyonlar saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır. Aynı alışmada NRXN2 ve NRXN3'de CNV saptanmamış olup ekzonları etkileyen NRXN1 delesyonlarının şizofreni riski ile ilişkili saptanmıştır (Rujescu vd., 2009). Diğer bir çalışmada ise NLGN3 ve NLGN4'deki mutasyonların OSB tanılı hastalarda sinaptik işlevlerde kayba neden olduğu ve bunun nörogelişimsel kusurlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Chih vd., 2004). Çin popülasyonunda OSB

tanılı bireylerle yapılan bir çalışmada kopya sayısı varyasyonları (CNV)'nın ve de nova değişiklikler araştırılmış olup NRXN1'deki SNP rs2303298 ile OSB riski arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (Liu vd., 2012). Günümüze kadar OSB tanılı hastalarda NRXN1 düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan ilk olma özelliğine sahiptir. Bizim çalışmamızda NRXN1 düzeyi hasta, kardeş ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. Sinaptik fonksiyon bozuklukları ile NRXN1 genindeki mutasyonlar arasında önemli bağlantılar tespit edilmiştir. NRXN1 ekson 6-24 delesyonlarının yüksek penetrasyona sahip olduğu ve çoğunlukla entelektüel yetersizlik ve şizofreni ile ilişkili olduğu; buna karşın ekson 1-5 delesyonlarının daha düşük penetrasyona sahip olduğu ve daha çeşitli fenotipik sonuçlar verdiği bilinmektedir (Cosemans vd., 2020). Çalışmamızın kısıtlı sayıda örneklem grubundan oluşmasından dolayı bizim çalışma grubumuzda NRXN1 serum düzeyleri istatistiksel anlamlı saptanmamış olabilir.

NLGN'ler, presinaptik NRXN'ler ile etkileşime giren ve sinaps işlevini düzenleyen postsinaptik alanda bulunan proteinlerdir (Suckow vd., 2008). 2023 yılında yapılan NLGN4'e karşı antikolarlar üreterek beyindeki dağılımını immünohistokimyasal olarak değerlendiren bir çalışmada NLGN4'ün beyinde neredeyse sadece nöronlarda bulunduğu saptanmıştır. Entelektüel yeteneklerde işlev gören serebral kortekste ve hipokampüsteki piramidal hücrelerdeki nöronlarında, uyanıklık ve bilinç düzenlemesinde işlev gören lokus seruleus ve raphe çekirdeğindeki nöronlarda, sosyal yeteneklerde işlev gören hipotalamusun paraventricüler ve supraoptik çekirdeğindeki nöronlarda NLGN4 sinyalleri fazla olarak saptanmış olup OSB sıklıkla görülen entelektüel yetenekler, sosyal yetenekler ve uyku ve uyanıklıkla ilgili sistemlerde işlev gördüğünü desteklemektedir. NLGN4'ün motor işlemede işlev gören putamen, globus pallidus, substantia nigra gibi nöronlarda hiç veya çok az miktarda ifade edilmesi ise NLGN4'ün özellikle beyindeki entelektüel, sosyal, duyuşal ve bilinç işlevlerinde yer aldığını, motor işlevlerde daha az rol oynadığı saptanmıştır (Toya vd., 2023). OSB tanılı erkek bir vakada NLGN4 geninde tek aminoasitte saptanan mutasyon sonucu NRXN'lere bağlanma afinitesini etkilenmeyip, NLGN4'ün glikolizasyonu inhibe edilir ve sonuç olarak sinaptik lokalizasyonu azalmış ve otizmde sinaptik işlev kaybı fenotipe neden olabileceği saptanmıştır (Cast vd., 2021).

NLGN4'de işlev kaybı olan farelerle yapılan bir çalışmada OSB'ye benzeyen sosyal etkileşim ve iletişimde eksiklikte saptanmıştır (Jamain vd., 2008). Entelektüel yetersizlik ile OSB veya sadece OSB tanısı olan Fransız ailesinde NLGN4 geninde 2 baz çifti delesyon saptanmış olup düzgün hücre-hücre etkileşimini bozarak bilişsel ve gelişimsel süreçlerde eksikliklere yol açabileceği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Laumonier vd., 2004). OSB dahil olmak üzere Tourette Sendromu ve DEHB gibi farklı nöropsikiyatrik hastalıkları olan bir ailede NLGN'ün 4,5 ve 6. Ekzonunda silinme saptanmıştır (Lawson-Yuen vd., 2008).

Yapılan araştırmalarda OSB tanılı hastalar ve kardeşlerinde NLGN3 ve NLGN4'ü kodlayan mutasyonlar tespit edilmiştir (Jamain vd., 2003). OSB tanılı çocuklarla yapılan diğer bir çalışmada plazma NLGN4 seviyeleri

daha yüksek saptanmıştır (Al-Ayadhi vd., 2020). Ayrıca NLGN4 ile entelektüel yeti yitimi ile ilişkisi saptanmıştır (Nguyen vd., 2020). Meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak hücre-hücre etkileşimi bozulmakta, sinaptik yapılar anormal gelişmekte ve sinaptogenezde kusura neden olabilmektedir. Günümüze kadar OSB tanılı hastalarda ve kardeşlerinde NLGN4 düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan ilk olma özelliğine sahiptir. Bizim çalışmamızda NLGN4 düzeyi hasta, kardeş ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. İleriki çalışmalarda daha geniş örneklem büyüklüğü, BOS sıvısı gibi MSS'yi daha iyi yansıtan biyokimyasal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kadherin-2, hücreler arasında Ca^{+2} bağımlı homofilik etkileşimlere aracılık eden, hücre-hücre tanıma ve sinyal iletiminde yer alan adezyon molekülüdür (Tang vd., 1998). Kadherinlerin genom çapı ilişkilendirme çalışmalarına göre OSB ile CDH9/10, CDH5, CDH11; şizofreni ile CDH8, CDH23, CDH12/18; depresyon ile CDH13, CDH18, CDH28; bipolar bozukluk ile CDH7 ilişkilendirilmiştir (Hawi vd., 2018). Hem insanda hem farelerde CDH2'yi kodlayan CDH2'deki yanlış anlamlı mutasyon protein olgunlaşmasını etkileyip DEHB'ye neden olduğu saptanmıştır (Halperin vd., 2021). Yine CDH2 polimorfizmi ile OKB ilişkisi bir kohort çalışmasında ortaya konmuştur (McGregor vd., 2016). Sadece postsinaptik alanda CDH2 ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmada, bozulmuş sinaps fonksiyonlarına neden olduğu saptanmıştır (Pielarski vd., 2013). Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyinlerinde CDH2 düzeylerinin azaldığı (Ando vd., 2011), postmortem beyin çalışmalarında ise CDH'nin C Terminal parçasının arttığı

saptanmıştır olup CDH2 fonksiyonunun amiloid-beta ile tetiklenen sinaps bozulmasıyla bağlantılı olduğu saptanmıştır (Andreyeva vd., 2012). Yakın tarihli başka bir Alzheimer hastalığı olan bireylerde yapılan çalışmada ise BOS da parçalanmış CDH2 seviyelerinde artış ve plazma sıvısında CDH2 seviyelerinde artış, postmortem beyin çalışmalarında parçalanmış CDH2 seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu durum sinaptik disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (Choi vd., 2020). Günümüze kadar OSB tanılı hastalarda CDH2 düzeyini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan ilk olma özelliğine sahiptir. Bizim çalışmamızda CDH2 düzeyi hasta, kardeş ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. Bu durum serum CDH2 düzeylerinin beyindeki seviyeleri yansıtmamasından kaynaklı olabilir, bundan dolayı BOS gibi daha spesifik biyolojik örneklerle çalışılmasına ve daha büyük örneklem grubu içeren çalışmalara ihtiyaç olabilir.

OSB grubunda yapılan analizler sonucunda; NRXN1 düzeyi ile NCAM1 düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum hem NCAM1'in hem NRXN1'in sinaptik fonksiyonlar üzerinde ortak bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. NRXN1 delesyon taşıyıcılarında daha yüksek davranışsal anormallik puanlarının saptanmasını gösteren araştırmanın (Viñas-Jornet vd., 2014) aksine bizim çalışmamızda ölçek puanları ile moleküller arasından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Araştırmamız literatürdeki OSB tanılı bireylerde yüksek NLGN4 düzeylerine rağmen bilişsel sorunlar veya sosyal bozukluk arasında bir korelasyon saptanmamış olması bu durumun yetersiz örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Araştırmamız moleküllerin düzeyleri ile ölçek puanları arasında korelasyon saptanmamasından dolayı literatürdeki bu araştırmayı destekler niteliktedir (Al-Ayadhi vd., 2020). Bu durum yetersiz örneklem büyüklüğünden, OSB heterojen doğasından kaynaklanabilir; bundan dolayı moleküller ile OSB'de kullanılan ölçekler arasında doğrudan korelasyon saptanmamış olabilir.

Araştırmamızda OSB tanılı bireyin kardeşinde NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeyleri ile OSTÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. OSB tanılı bireye genetik olarak benzeyen sağlıklı kardeşte moleküller ile ölçek puanları arasında korelasyon saptanmaması örneklem sayısının

kısıtlı olması, moleköl düzeyi ile semptom şiddeti arasında doğrudan bir ilişki gözlenmemesinden dolayı bir korelasyon saptanmamış olabilir.

Araştırmamız NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeylerinin OSB etiyopatogenezine ve bozukluğun oluşum mekanizmasını anlamaya katkı sağlayabilir. Araştırmamızın güçlü yanları bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde NRXN1 ve CDH2 düzeylerinin OSB tanılı olan olgularda araştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca OSB tanılı bireyler var kardeşleri ile karşılaştıran bir araştırma bulunmamaktadır. Buna ek olarak literatürde NCAM1 ve NLGN4 düzeylerini değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte bunları OSB tanılı bireyin sağlıklı kardeşlerinin kontrol grubuna dahil edildiği ve bunu karşılaştıran ve bu farkı ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. OSB tanılı bireylerin gelişimin erken dönemlerini içeren küçük yaş döneminden oluşması çalışmamızın diğer güçlü yönlerinden biridir. Hem OSB hem de kardeşlerini değerlendirmemiz OSB'nin endofenotipine yönelik açıklayıcı bilgiler sunmaktadır. Bunlar çalışmamızı güçlü kılan yönleridir.

Bununla birlikte araştırmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Örneklem büyüklüğünün kısıtlı olmasından dolayı daha büyük örneklemler literatüre daha çok katkı sağlayabilir. Kesitsel bir çalışma olması, bazı moleküllerin yaş ve cinsiyetten etkilenmesi dolayısı ile hastaların alt gruplara ayrılmamış olması, genetik heterojenite varlığı, kısıtlı sayıda katılımcı ile örneklem olması, entelektüel yetersizliği dışlamak için gelişim testi ile değerlendirme yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada OSB tanısı olan olgular ile OSB tanısı olan bireyin sağlıklı kardeşi ve sağlıklı kontroller serum NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Yaş ve cinsiyet değişkenleri kontrol edildikten sonra istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi saptanmamıştır. NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. OSB grubunda yapılan analizler sonucunda; NRXN1 düzeyi ile NCAM1 düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamız literatürde NRXN1 ve CDH2 düzeylerini OSB tanılı bireylerde değerlendiren ilk çalışma olmakla birlikte; aynı zamanda NCAM1, NRXN1, NLGN4 ve CDH2 düzeylerini hem OSB tanılı bireylerle hem OSB tanılı bireyin kardeşinde araştırdık. Bu alanda yapılacak daha geniş örneklemlili, çok merkezli çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

10. KAYNAKÇA

- Aksu Uzunhan, T., & Ayaz, A. (2022). Homozygous exonic and intragenic NRXN1 deletion presenting as either West syndrome or autism spectrum disorder in two siblings. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 214, 107141. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107141>
- Al-Ayadhi, L. Y., Qasem, H. Y., Alghamdi, H. A. M., & Elamin, N. E. (2020). Elevated Plasma X-Linked Neuroligin 4 Expression Is Associated with Autism Spectrum Disorder. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 29(5), 480-485. <https://doi.org/10.1159/000507081>
- Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in neurosciences*, 31(3), 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.005>
- An, H., Zhou, L., Yu, Y., Fan, H., Fan, F., Tan, S., Wang, Z., Z, B., Shi, J., Yang, F., Zhang, X., Tan, Y., & Huang, X.-F. (2018). Serum NCAM levels and cognitive deficits in first episode schizophrenia patients versus health controls. *Schizophrenia Research*, 192, 457-458. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.011>
- Ando, K., Uemura, K., Kuzuya, A., Maesako, M., Asada-Utsugi, M., Kubota, M., Aoyagi, N., Yoshioka, K., Okawa, K., Inoue, H., Kawamata, J., Shimohama, S., Arai, T., Takahashi, R., & Kinoshita, A. (2011). N-cadherin regulates p38 MAPK signaling via association with JNK-associated leucine zipper protein: Implications for neurodegeneration in Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 286(9), 7619-7628. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.158477>
- Andreyeva, A., Nieweg, K., Horstmann, K., Klapper, S., Müller-Schiffmann, A., Korth, C., & Gottmann, K. (2012). C-terminal fragment of N-cadherin accelerates synapse destabilization by amyloid- β . *Brain*, 135(7), 2140-2154. <https://doi.org/10.1093/brain/aws120>
- Arons, M. H., Thynne, C. J., Grabrucker, A. M., Li, D., Schoen, M., Cheyne, J. E., Boeckers, T. M., Montgomery, J. M., & Garner, C. C. (2012). Autism-Associated Mutations in ProSAP2/Shank3 Impair Synaptic Transmission and Neuroligin-Mediated Transsynaptic Signaling. *The Journal of Neuroscience*, 32(43), 14966-14978. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2215-12.2012>
- Ashwood, P., Wills, S., & Van de Water, J. (2006). The immune response in autism: a new frontier for autism research. *Journal of Leukocyte Biology*, 80(1), 1-15. <https://doi.org/10.1189/jlb.1205707>
- Avazzadeh, S., Quinlan, L. R., Reilly, J., McDonagh, K., Jalali, A., Wang, Y., McInerney, V., Krawczyk, J., Ding, Y., Fitzgerald, J., O'Sullivan, M., Forman, E. B., Lynch, S. A., Ennis, S., Feerick, N., Reilly, R., Li, W., Shen, X., Yang, G., ... Gallagher, L. (2021). NRXN1 α +/- is associated with increased excitability in ASD iPSC-derived neurons. *BMC Neuroscience*, 22(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00661-0>
- Ayırıcı Tanış, Ş., Bir Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk ve Nörogelişimsel Bozukluklardaki Psikoz Belirtileri, B., Kokurcan, A., & Cem ATBAŞOĞLU, E. (t.y.). *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015;26(4):279-90.
- Barneveld, P. S., Pieterse, J., de Sonnevile, L., van Rijn, S., Lahuus, B., van Engeland, H., & Swaab, H. (2011). Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Schizophrenia research*, 126(1-3), 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.004>
- Bauman ML, & Kemper TL. (2005). *The Neurobiology of Autism*. Johns Hopkins University Press.

- Bergbaum, A., & Ogilvie, C. M. (2016). Autism and chromosome abnormalities-A review. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*, 29(5), 620-627. <https://doi.org/10.1002/ca.22719>
- Bisaz, R., Schachner, M., & Sandi, C. (2011). Causal evidence for the involvement of the neural cell adhesion molecule, NCAM, in chronic stress-induced cognitive impairments. *Hippocampus*, 21(1), 56-71. <https://doi.org/10.1002/hipo.20723>
- Blanpied, T. A., & Ehlers, M. D. (2004). Microanatomy of dendritic spines: emerging principles of synaptic pathology in psychiatric and neurological disease. *Biological psychiatry*, 55(12), 1121-1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.006>
- Bohm, H. V, Stewart, M. G., & Healy, A. M. (2013). On the Autistic Spectrum Disorder concordance rates of twins and non-twin siblings. *Medical hypotheses*, 81(5), 789-791. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.08.019>
- BOLLIGER, M. F., FREI, K., WINTERHALTER, K. H., & GLOOR, S. M. (2001). Identification of a novel neuroligin in humans which binds to PSD-95 and has a widespread expression. *Biochemical Journal*, 356(2), 581. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3560581>
- Boucard, A. A., Chubykin, A. A., Comoletti, D., Taylor, P., & Südhof, T. C. (2005). A Splice Code for trans-Synaptic Cell Adhesion Mediated by Binding of Neuroligin 1 to α - and β -Neurexins. *Neuron*, 48(2), 229-236. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.08.026>
- Boucher, J. (2012). Putting theory of mind in its place: psychological explanations of the socio-emotional-communicative impairments in autistic spectrum disorder. *Autism : the international journal of research and practice*, 16(3), 226-246. <https://doi.org/10.1177/1362361311430403>
- Brose, N. (1999). Synaptic cell adhesion proteins and synaptogenesis in the mammalian central nervous system. *Die Naturwissenschaften*, 86(11), 516-524. <https://doi.org/10.1007/s001140050666>
- Bukalo, O., & Dityatev, A. (2012). Synaptic cell adhesion molecules. *Advances in experimental medicine and biology*, 970, 97-128. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8_5
- Cast, T. P., Boesch, D. J., Smyth, K., Shaw, A. E., Ghebrial, M., & Chanda, S. (2021). An Autism-Associated Mutation Impairs Neuroligin-4 Glycosylation and Enhances Excitatory Synaptic Transmission in Human Neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(3), 392-407. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0404-20.2020>
- Chen, J., Dai, A.-X., Tang, H.-L., Lu, C.-H., Liu, H.-X., Hou, T., Lu, Z.-J., Kong, N., Peng, X.-Y., Lin, K.-X., Zheng, Z.-D., Xu, S.-L., Ying, X.-F., Ji, X.-Y., Pan, H., Wu, J., Zeng, X., & Wei, N.-L. (2022). Increase of ALCAM and VCAM-1 in the plasma predicts the Alzheimer's disease. *Frontiers in immunology*, 13, 1097409. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1097409>
- Chernyshova, Y., Leshchyns'ka, I., Hsu, S.-C., Schachner, M., & Sytnyk, V. (2011a). The Neural Cell Adhesion Molecule Promotes FGFR-Dependent Phosphorylation and Membrane Targeting of the Exocyst Complex to Induce Exocytosis in Growth Cones. *The Journal of Neuroscience*, 31(10), 3522-3535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3109-10.2011>
- Chernyshova, Y., Leshchyns'ka, I., Hsu, S.-C., Schachner, M., & Sytnyk, V. (2011b). The Neural Cell Adhesion Molecule Promotes FGFR-Dependent Phosphorylation and Membrane Targeting of the Exocyst Complex to Induce Exocytosis in Growth Cones. *The Journal of Neuroscience*, 31(10), 3522-3535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3109-10.2011>

- Chih, B., Afridi, S. K., Clark, L., & Scheiffele, P. (2004). Disorder-associated mutations lead to functional inactivation of neuroligins. *Human molecular genetics*, *13*(14), 1471-1477. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh158>
- Choi, J.-Y., Cho, S.-J., Park, J. H., Yun, S.-M., Jo, C., Kim, E.-J., Huh, G. Y., Park, M. H., Han, C., & Koh, Y. H. (2020). Elevated Cerebrospinal Fluid and Plasma N-Cadherin in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *79*(5), 484-492. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa019>
- Codagnone, M. G., Podestá, M. F., Uccelli, N. A., & Reinés, A. (2015). Differential Local Connectivity and Neuroinflammation Profiles in the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampus in the Valproic Acid Rat Model of Autism. *Developmental Neuroscience*, *37*(3), 215-231. <https://doi.org/10.1159/000375489>
- Cosemans, N., Vandenhove, L., Vogels, A., Devriendt, K., Van Esch, H., Van Buggenhout, G., Olivie, H., de Ravel, T., Ortibus, E., Legius, E., Aerssens, P., Breckpot, J., R Vermeesch, J., Shen, S., Fitzgerald, J., Gallagher, L., & Peeters, H. (2020). The clinical relevance of intragenic NRXN1 deletions. *Journal of medical genetics*, *57*(5), 347-355. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106448>
- Covault, J., & Sanes, J. R. (1985). Neural cell adhesion molecule (N-CAM) accumulates in denervated and paralyzed skeletal muscles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *82*(13), 4544-4548. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.13.4544>
- Cox, E. T., Brennaman, L. H., Gable, K. L., Hamer, R. M., Glantz, L. A., Lamantia, A.-S., Lieberman, J. A., Gilmore, J. H., Maness, P. F., & Jarskog, L. F. (2009). Developmental regulation of neural cell adhesion molecule in human prefrontal cortex. *Neuroscience*, *162*(1), 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.037>
- Cremer, H., Chazal, G., Carleton, A., Goridis, C., Vincent, J.-D., & Lledo, P.-M. (1998). Long-term but not short-term plasticity at mossy fiber synapses is impaired in neural cell adhesion molecule-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(22), 13242-13247. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.13242>
- Çocukların, G., Karşılaştırılması, P., Kaysılı, B. K., & Üniversitesi Öz, A. (t.y.). *Zihin Kuramı: Otizm Spektrum Bozukluğu Olan ve Normal*.
- Davis, N. O., & Kollins, S. H. (2012). Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *9*(3), 518-530. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0126-9>
- Dichter, G. S., Damiano, C. A., & Allen, J. A. (2012). Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings. *Journal of neurodevelopmental disorders*, *4*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-19>
- Dityatev, A., Dityateva, G., Sytnyk, V., Dellling, M., Toni, N., Nikonenko, I., Muller, D., & Schachner, M. (2004). Polysialylated Neural Cell Adhesion Molecule Promotes Remodeling and Formation of Hippocampal Synapses. *The Journal of Neuroscience*, *24*(42), 9372-9382. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1702-04.2004>
- Ecker, C., Ginestet, C., Feng, Y., Johnston, P., Lombardo, M. V., Lai, M.-C., Suckling, J., Palaniyappan, L., Daly, E., Murphy, C. M., Williams, S. C., Bullmore, E. T., Baron-Cohen, S., Brammer, M., Murphy, D. G. M., & MRC AIMS Consortium. (2013). Brain surface anatomy in adults with autism: the relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms. *JAMA psychiatry*, *70*(1), 59-70. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.265>
- Edelman, G. M., Hoffman, S., Chuong, C.-M., Thiery, J.-P., Brackenbury, R., Gallin, W. J., Grumet, M., Greenberg, M. E., Hemperly, J. J., Cohen, C., & Cunningham, B. A.

- (1983). Structure and Modulation of Neural Cell Adhesion Molecules in Early and Late Embryogenesis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 48(0), 515-526. <https://doi.org/10.1101/SQB.1983.048.01.056>
- Ehlers, S., & Gillberg, C. (1993). The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 34(8), 1327-1350. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1993.tb02094.x>
- Ehlers, S., Gillberg, C., & Wing, L. (1999). A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(2), 129-141. <https://doi.org/10.1023/a:1023040610384>
- Estes, M. L., & McAllister, A. K. (2016). Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science (New York, N.Y.)*, 353(6301), 772-777. <https://doi.org/10.1126/science.aag3194>
- Evans, E. W., Must, A., Anderson, S. E., Curtin, C., Scampini, R., Maslin, M., & Bandini, L. (2012). Dietary Patterns and Body Mass Index in Children with Autism and Typically Developing Children. *Research in autism spectrum disorders*, 6(1), 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.06.014>
- Expression of a neural cell adhesion molecule serum fragment is depressed in autism. (1990). *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2(4), 413-417. <https://doi.org/10.1176/jnp.2.4.413>
- Fatemi, S. H., Aldinger, K. A., Ashwood, P., Bauman, M. L., Blaha, C. D., Blatt, G. J., Chauhan, A., Chauhan, V., Dager, S. R., Dickson, P. E., Estes, A. M., Goldowitz, D., Heck, D. H., Kemper, T. L., King, B. H., Martin, L. A., Millen, K. J., Mittleman, G., Mosconi, M. W., ... Welsh, J. P. (2012). Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum (London, England)*, 11(3), 777-807. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9>
- Fombonne, E. (2005). The Changing Epidemiology of Autism. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 18(4), 281-294. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2005.00266.x>
- Fombonne, E., Rogé, B., Claverie, J., Courty, S., & Frémolle, J. (1999). Microcephaly and Macrocephaly in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(2), 113-119. <https://doi.org/10.1023/A:1023036509476>
- Fu, Z., & Vicini, S. (2009). Neuroligin-2 accelerates GABAergic synapse maturation in cerebellar granule cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 42(1), 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2009.05.004>
- Gabriele, S., Sacco, R., & Persico, A. M. (2014). Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(6), 919-929. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.004>
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344-355. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
- Gillberg C, & Coleman M. (2000). *The biology of the autistic syndromes*. Cambridge University Press.
- Goodman, C. S., & Shatz, C. J. (1993). Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell*, 72, 77-98. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80030-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80030-3)
- Gotham, K., Unruh, K., & Lord, C. (2015). Depression and its measurement in verbal adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism : the international*

- journal of research and practice*, 19(4), 491-504.
<https://doi.org/10.1177/1362361314536625>
- Gregor, A., Albrecht, B., Bader, I., Bijlsma, E. K., Ekici, A. B., Engels, H., Hackmann, K., Horn, D., Hoyer, J., Klapceki, J., Kohlhase, J., Maystadt, I., Nagl, S., Prott, E., Tinschert, S., Ullmann, R., Wohlleber, E., Woods, G., Reis, A., ... Zweier, C. (2011). Expanding the clinical spectrum associated with defects in CNTNAP2 and NRXN1. *BMC Medical Genetics*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-106>
- Guo, Y.-Q., Tang, Y., Rice, C., Lee, L.-C., Wang, Y.-F., & Cubells, J. F. (2011). Validation of the Autism Spectrum Screening Questionnaire, Mandarin Chinese Version (CH-ASSQ) in Beijing, China. *Autism : the international journal of research and practice*, 15(6), 713-727. <https://doi.org/10.1177/1362361310396383>
- Halfon, N., & Kuo, A. A. (2013). What DSM-5 Could Mean to Children With Autism and Their Families. *JAMA Pediatrics*, 167(7), 608.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2188>
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L. A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J. K., & Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*, 68(11), 1095-1102. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
- Halperin, D., Stavsky, A., Kadir, R., Drabkin, M., Wormser, O., Yogev, Y., Dolgin, V., Proskorovski-Ohayon, R., Perez, Y., Nudelman, H., Stoler, O., Rotblat, B., Lifschytz, T., Lotan, A., Meiri, G., Gitler, D., & Birk, O. S. (2021). CDH2 mutation affecting N-cadherin function causes attention-deficit hyperactivity disorder in humans and mice. *Nature communications*, 12(1), 6187. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26426-1>
- Hansel, C. (2019). Deregulation of synaptic plasticity in autism. İçinde *Neuroscience Letters* (C. 688, ss. 58-61). Elsevier Ireland Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.003>
- Hansen, S. M., Berezin, V., & Bock, E. (2008). Signaling mechanisms of neurite outgrowth induced by the cell adhesion molecules NCAM and N-Cadherin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(23), 3809-3821. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8290-0>
- Hattori, J., Ogino, T., Abiru, K., Nakano, K., Oka, M., & Ohtsuka, Y. (2006). Are pervasive developmental disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder distinct disorders? *Brain and Development*, 28(6), 371-374.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.11.009>
- Hawi, Z., Tong, J., Dark, C., Yates, H., Johnson, B., & Bellgrove, M. A. (2018). The role of cadherin genes in five major psychiatric disorders: A literature update. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 177(2), 168-180.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32592>
- Hira Selen, A. T., & Uzun, N. (2023). Zihin Kuramı. İçinde F. Coşkun (Ed.), *Çocuk ve Ergen Psikiyatride Temel Kuramlar* (ss. 155-169). NEU Press.
- Hossain, M. M., Khan, N., Sultana, A., Ma, P., McKyer, E. L. J., Ahmed, H. U., & Purohit, N. (2020). Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Research*, 287, 112922. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112922>
- Inoue, A., & Sanes, J. R. (1997). Lamina-Specific Connectivity in the Brain: Regulation by N-Cadherin, Neurotrophins, and Glycoconjugates. *Science*, 276(5317), 1428-1431.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5317.1428>

- IRMAK, T. Y., SÜTÇÜ, S. T., AYDIN A., & SORİAS, O. (2007). Otizm Davranış Kontrol Listesinin (Abc) Geçerlik Ve Güvenirliğinin İncelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 14(1), 13-23.
- İncekaş Gassaloğlu, S., Baykara, B., Avcil, S., & Demiral, Y. (2016). [Validity and Reliability Analysis of Turkish Version of Childhood Autism Rating Scale]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 27(4), 266-274.
- Jakovcevski, I., Wu, J., Karl, N., Leshchyn's'ka, I., Sytnyk, V., Chen, J., Irintchev, A., & Schachner, M. (2007). Glial Scar Expression of CHL1, the Close Homolog of the Adhesion Molecule L1, Limits Recovery after Spinal Cord Injury. *The Journal of Neuroscience*, 27(27), 7222-7233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0739-07.2007>
- Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., Soderstrom, H., Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., & Bourgeron, T. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*, 34(1), 27-29. <https://doi.org/10.1038/ng1136>
- Jamain, S., Radyushkin, K., Hammerschmidt, K., Granon, S., Boretius, S., Varoqueaux, F., Ramanantsoa, N., Gallego, J., Ronnenberg, A., Winter, D., Frahm, J., Fischer, J., Bourgeron, T., Ehrenreich, H., & Brose, N. (2008). Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(5), 1710-1715. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711555105>
- Kadak, M. T., & Meral, Y. (2019). Autism Spectrum Disorders - What is Our Current Knowledge? *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.5222/iksstd.2019.16023>
- Kaizuka, T., & Takumi, T. (2018). Postsynaptic density proteins and their involvement in neurodevelopmental disorders. *Journal of biochemistry*, 163(6), 447-455. <https://doi.org/10.1093/jb/mvy022>
- Kanner, L. (1968). Autistic disturbances of affective contact. *Acta paedopsychiatrica*, 35(4), 100-136.
- KIRYUSHKO, D., BEREZIN, V., & BOCK, E. (2004). Regulators of Neurite Outgrowth: Role of Cell Adhesion Molecules. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1014(1), 140-154. <https://doi.org/10.1196/annals.1294.015>
- Kim, H.-G., Kishikawa, S., Higgins, A. W., Seong, I.-S., Donovan, D. J., Shen, Y., Lally, E., Weiss, L. A., Najm, J., Kutsche, K., Descartes, M., Holt, L., Braddock, S., Troxell, R., Kaplan, L., Volkmar, F., Klin, A., Tsatsanis, K., Harris, D. J., ... Gusella, J. F. (2008). Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. *American journal of human genetics*, 82(1), 199-207. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.09.011>
- Kirov, G., Rees, E., Walters, J. T. R., Escott-Price, V., Georgieva, L., Richards, A. L., Chambert, K. D., Davies, G., Legge, S. E., Moran, J. L., McCarroll, S. A., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2014). The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biological psychiatry*, 75(5), 378-385. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.022>
- Kirov, G., Rujescu, D., Ingason, A., Collier, D. A., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2009). Neurexin 1 (NRXN1) Deletions in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 851-854. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp079>
- Kohl, C., Wang, X.-D., Grosse, J., Fournier, C., Harbich, D., Westerholz, S., Li, J.-T., Bacq, A., Sippel, C., Hausch, F., Sandi, C., & Schmidt, M. V. (2015). Hippocampal neuroligin-2 links early-life stress with impaired social recognition and increased aggression in adult mice. *Psychoneuroendocrinology*, 55, 128-143. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.016>

- Köroğlu, E. (2022). *Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Beşinci Baskı (DSM-5-TR), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan*. Boylam Psikiyatri Enstitüsü, Esenkal Yayıncılık.
- Köse, S., Özbaran, B., Yazgan, Y., Bildik, T., Erermiş, S., Aydın, C., & Baytunca, M. B. (2017). The Psychometric Properties of Turkish Version of Autism Spectrum Screening Questionnaire in Children aged 6-18 years. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 28(4), 268-277.
- Krakowiak, P., Goodlin-Jones, B., Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., & Hansen, R. L. (2008). Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *Journal of sleep research*, 17(2), 197-206. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x>
- Krug, D. A., Arick, J., & Almond, P. (1980). Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 21(3), 221-229. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1980.tb01797.x>
- László, Z. I., & Lele, Z. (2022). Flying under the radar: CDH2 (N-cadherin), an important hub molecule in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.972059>
- Laumonier, F., Bonnet-Brilhault, F., Gomot, M., Blanc, R., David, A., Moizard, M.-P., Raynaud, M., Ronce, N., Lemonnier, E., Calvas, P., Laudier, B., Chelly, J., Fryns, J.-P., Ropers, H.-H., Hamel, B. C. J., Andres, C., Barthélémy, C., Moraine, C., & Briault, S. (2004). X-Linked Mental Retardation and Autism Are Associated with a Mutation in the NLGN4 Gene, a Member of the Neuroligin Family. *The American Journal of Human Genetics*, 74(3), 552-557. <https://doi.org/10.1086/382137>
- Lawson-Yuen, A., Saldivar, J.-S., Sommer, S., & Picker, J. (2008). Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*, 16(5), 614-618. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5202006>
- Leitner, Y. (2014). The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Frontiers in human neuroscience*, 8, 268. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00268>
- Leshchyn'ska, I., & Sytnyk, V. (2015). Intracellular transport and cell surface delivery of the neural cell adhesion molecule (NCAM). *BioArchitecture*, 5(3-4), 54-60. <https://doi.org/10.1080/19490992.2015.1118194>
- Levy, S. E., Mandell, D. S., & Schultz, R. T. (2009). Autism. *Lancet (London, England)*, 374(9701), 1627-1638. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3)
- Li, S., Leshchyn'ska, I., Chernyshova, Y., Schachner, M., & Sytnyk, V. (2013). The Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) Associates with and Signals through p21-Activated Kinase 1 (Pak1). *The Journal of Neuroscience*, 33(2), 790-803. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1238-12.2013>
- Liu, Y., Hu, Z., Xun, G., Peng, Y., Lu, L., Xu, X., Xiong, Z., Xia, L., Liu, D., Li, W., Zhao, J., & Xia, K. (2012). Mutation analysis of the NRXN1 gene in a Chinese autism cohort. *Journal of psychiatric research*, 46(5), 630-634. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.10.015>
- Lotter, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social Psychiatry*, 1(3), 124-135. <https://doi.org/10.1007/BF00584048>
- Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M. D., Ladd-Acosta, C., Lee, B. K., Park, B. Y., Snyder, N. W., Schendel, D., Volk, H., Windham, G. C., & Newschaffer, C. (2017). The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual review of public health*, 38, 81-102. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>

- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., Furnier, S. M., Hallas, L., Hall-Lande, J., Hudson, A., Hughes, M. M., Patrick, M., Pierce, K., Poynter, J. N., Salinas, A., Shenouda, J., Vehorn, A., Warren, Z., Constantino, J. N., ... Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR. Surveillance Summaries*, 70(11), 1-16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>
- Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hughes, M. M., Ladd-Acosta, C. M., McArthur, D., Pas, E. T., Salinas, A., Vehorn, A., Williams, S., Esler, A., Grzybowski, A., Hall-Lande, J., ... Shaw, K. A. (2023a). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries*, 72(2), 1-14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hughes, M. M., Ladd-Acosta, C. M., McArthur, D., Pas, E. T., Salinas, A., Vehorn, A., Williams, S., Esler, A., Grzybowski, A., Hall-Lande, J., ... Shaw, K. A. (2023b). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries*, 72(2), 1-14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Magnuson, K. M., & Constantino, J. N. (2011). Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 32(4), 332-340. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318213f56c>
- Mahjouri, S., & Lord, C. E. (2012). What the DSM-5 Portends for Research, Diagnosis, and Treatment of Autism Spectrum Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 14(6), 739-747. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0327-2>
- Maness, P. F., & Schachner, M. (2007). Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nature Neuroscience*, 10(1), 19-26. <https://doi.org/10.1038/nn1827>
- Marshall, C. R., Noor, A., Vincent, J. B., Lionel, A. C., Feuk, L., Skaug, J., Shago, M., Moessner, R., Pinto, D., Ren, Y., Thiruvahindrapuram, B., Fiebig, A., Schreiber, S., Friedman, J., Ketelaars, C. E. J., Vos, Y. J., Ficicioglu, C., Kirkpatrick, S., Nicolson, R., ... Scherer, S. W. (2008). Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder. *American Journal of Human Genetics*, 82(2), 477-488. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.009>
- Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. (2017). An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neuroscience Bulletin*, 33(2), 183-193. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>
- Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, A. F., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R., & Zavattari, P. (2020). An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *International journal of molecular sciences*, 21(21). <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>
- McGregor, N. W., Lochner, C., Stein, D. J., & Hemmings, S. M. J. (2016). Polymorphisms within the neuronal cadherin (CDH2) gene are associated with obsessive-compulsive disorder (OCD) in a South African cohort. *Metabolic brain disease*, 31(1), 191-196. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9693-x>

- Messina, A., Crescimanno, C., Cucci, G., Caraci, F., & Signorelli, M. S. (2023). Cell adhesion molecules in the pathogenesis of the schizophrenia. *Folia Medica*, *65*(5), 707-712. <https://doi.org/10.3897/folmed.65.e101356>
- Minshew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*, *64*(7), 945-950. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.945>
- Møller, R. S., Weber, Y. G., Klitten, L. L., Trucks, H., Muhle, H., Kunz, W. S., Mefford, H. C., Franke, A., Kautza, M., Wolf, P., Dennig, D., Schreiber, S., Rückert, I. M., Wichmann, H. E., Ernst, J. P., Schurmann, C., Grabe, H. J., Tommerup, N., Stephani, U., ... Agan, K. (2013). Exon-disrupting deletions of NRXN1 in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, *54*(2), 256-264. <https://doi.org/10.1111/epi.12078>
- Moya, P. R., Dodman, N. H., Timpano, K. R., Rubenstein, L. M., Rana, Z., Fried, R. L., Reichardt, L. F., Heiman, G. A., Tischfield, J. A., King, R. A., Galdzicka, M., Ginns, E. I., & Wendland, J. R. (2013). Rare missense neuronal cadherin gene (CDH2) variants in specific obsessive-compulsive disorder and Tourette disorder phenotypes. *European journal of human genetics : EJHG*, *21*(8), 850-854. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.245>
- Nadon, G., Feldman, D. E., Dunn, W., & Gisel, E. (2011). Mealtime problems in children with autism spectrum disorder and their typically developing siblings: a comparison study. *Autism : the international journal of research and practice*, *15*(1), 98-113. <https://doi.org/10.1177/1362361309348943>
- Nakamura, K., Sekine, Y., Ouchi, Y., Tsujii, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Tsuchiya, K. J., Sugihara, G., Iwata, Y., Suzuki, K., Matsuzaki, H., Suda, S., Sugiyama, T., Takei, N., & Mori, N. (2010). Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Archives of general psychiatry*, *67*(1), 59-68. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.137>
- Nazaryan, L., Bertelsen, B., Padmanabhuni, S. S., Debes, N. M., LuCamp, Have, C. T., & Tümer, Z. (2015). Association study between CDH2 and Gilles de la Tourette syndrome in a Danish cohort. *Psychiatry Research*, *228*(3), 974-975. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.010>
- Nguyen, T. A., Lehr, A. W., & Roche, K. W. (2020). Neuroligins and Neurodevelopmental Disorders: X-Linked Genetics. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00033>
- Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L., & Ergaz, Z. (2016). Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Frontiers in neuroscience*, *10*, 316. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00316>
- Petrovska, J., Coynel, D., Fastenrath, M., Milnik, A., Auschra, B., Egli, T., Gschwind, L., Hartmann, F., Loos, E., Sifalakis, K., Vogler, C., de Quervain, D. J.-F., Papassotiropoulos, A., & Heck, A. (2017). The NCAM1 gene set is linked to depressive symptoms and their brain structural correlates in healthy individuals. *Journal of psychiatric research*, *91*, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.007>
- Pielarski, K. N., van Stegen, B., Andreyeva, A., Nieweg, K., Jüngling, K., Redies, C., & Gottmann, K. (2013). Asymmetric N-cadherin expression results in synapse dysfunction, synapse elimination, and axon retraction in cultured mouse neurons. *PloS one*, *8*(1), e54105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054105>
- Poltorak, M., Frye, M. A., Wright, R., Hemperly, J. J., George, M. S., Pazzaglia, P. J., Jerrels, S. A., Post, R. M., & Freed, W. J. (1996). Increased Neural Cell Adhesion Molecule in the CSF of Patients with Mood Disorder. *Journal of Neurochemistry*, *66*(4), 1532-1538. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66041532.x>

- Poplawski, G. H. D., Tranziska, A.-K., Leshchyns'ka, I., Meier, I. D., Streichert, T., Sytnyk, V., & Schachner, M. (2012). L1CAM increases MAP2 expression via the MAPK pathway to promote neurite outgrowth. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *50*(2), 169-178. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.03.010>
- Puchkov, D., Leshchyns'ka, I., Nikonenko, A. G., Schachner, M., & Sytnyk, V. (2011). NCAM/Spectrin Complex Disassembly Results in PSD Perforation and Postsynaptic Endocytic Zone Formation. *Cerebral Cortex*, *21*(10), 2217-2232. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq283>
- Purcell, A. E., Rocco, M. M., Lenhart, J. A., Hyder, K., Zimmerman, A. W., & Pevsner, J. (2001). Assessment of Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) in Autistic Serum and Postmortem Brain. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*(2), 183-194. <https://doi.org/10.1023/A:1010751232295>
- Reissner, C., Klose, M., Fairless, R., & Missler, M. (2008). Mutational analysis of the neurexin/neurologin complex reveals essential and regulatory components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(39), 15124-15129. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801639105>
- Rujescu, D., Ingason, A., Cichon, S., Pietiläinen, O. P. H., Barnes, M. R., Touloupoulou, T., Picchioni, M., Vassos, E., Ettinger, U., Bramon, E., Murray, R., Ruggeri, M., Tosato, S., Bonetto, C., Steinberg, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Petursson, H., Gylfason, A., ... Collier, D. A. (2009). Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, *18*(5), 988-996. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn351>
- Rutishauser, U. (2008). Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(1), 26-35. <https://doi.org/10.1038/nrn2285>
- Rutter, M., Silberg, J., O'Connor, T., & Simonoff, E. (1999). *Genetics and child psychiatry: II Empirical research findings. The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* (1. bs, C. 40).
- Schreck, K. A., & Richdale, A. L. (2020). Sleep problems, behavior, and psychopathology in autism: inter-relationships across the lifespan. *Current Opinion in Psychology*, *34*, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.12.003>
- Selten, J.-P., Lundberg, M., Rai, D., & Magnusson, C. (2015). Risks for Nonaffective Psychotic Disorder and Bipolar Disorder in Young People With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*, *72*(5), 483. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3059>
- Serafini, T. (1999). Finding a Partner in a Crowd. *Cell*, *98*(2), 133-136. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81008-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81008-9)
- Shea, T. B., & Sapirstein, V. S. (1988). Vesicle-Mediated Delivery of Membrane to Growth Cones during Neuritogenesis in Embryonic Rat Primary Neuronal Cultures. *Pathobiology*, *56*(1-2), 67-73. <https://doi.org/10.1159/000163464>
- Shetty, A., Sytnyk, V., Leshchyns'ka, I., Puchkov, D., Haucke, V., & Schachner, M. (2013). The Neural Cell Adhesion Molecule Promotes Maturation of the Presynaptic Endocytotic Machinery by Switching Synaptic Vesicle Recycling from Adaptor Protein 3 (AP-3)- to AP-2-Dependent Mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, *33*(42), 16828-16845. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2192-13.2013>
- Shiwaku, H., Katayama, S., Kondo, K., Nakano, Y., Tanaka, H., Yoshioka, Y., Fujita, K., Tamaki, H., Takebayashi, H., Terasaki, O., Nagase, Y., Nagase, T., Kubota, T., Ishikawa, K., Okazawa, H., & Takahashi, H. (2022). Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in

- synapses in mice. *Cell reports. Medicine*, 3(4), 100597.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100597>
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929.
<https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f>
- Song, J. Y., Ichtchenko, K., Südhof, T. C., & Brose, N. (1999a). Neuroligin 1 is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(3), 1100-1105.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.3.1100>
- Song, J. Y., Ichtchenko, K., Südhof, T. C., & Brose, N. (1999b). Neuroligin 1 is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(3), 1100-1105.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.3.1100>
- Soroka, V., Kolkova, K., Kastrop, J. S., Diederichs, K., Breed, J., Kiselyov, V. V., Poulsen, F. M., Larsen, I. K., Welte, W., Berezin, V., Bock, E., & Kasper, C. (2003). Structure and Interactions of NCAM Ig1-2-3 Suggest a Novel Zipper Mechanism for Homophilic Adhesion. *Structure*, 11(10), 1291-1301.
<https://doi.org/10.1016/j.str.2003.09.006>
- Souders, M. C., Mason, T. B. A., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., Weaver, T. E., & Pinto-Martin, J. (2009). Sleep Behaviors and Sleep Quality in Children with Autism Spectrum Disorders. *Sleep*, 32(12), 1566-1578.
<https://doi.org/10.1093/sleep/32.12.1566>
- Stork, O., Welzl, H., Wotjak, C. T., Hoyer, D., Delling, M., Cremer, H., & Schachner, M. (1999). Anxiety and increased 5-HT_{1A} receptor response in NCAM null mutant mice. *Journal of neurobiology*, 40(3), 343-355. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(19990905\)40:3<343::aid-neu6>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(19990905)40:3<343::aid-neu6>3.0.co;2-s)
- Suckow, A. T., Comoletti, D., Waldrop, M. A., Mosedale, M., Egodage, S., Taylor, P., & Chessler, S. D. (2008). Expression of Neurexin, Neuroligin, and Their Cytoplasmic Binding Partners in the Pancreatic β -Cells and the Involvement of Neuroligin in Insulin Secretion. *Endocrinology*, 149(12), 6006-6017.
<https://doi.org/10.1210/en.2008-0274>
- Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, & Gökler B. (1996). Otistik Çocukların Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçeklere İlişkin Bir Çalışma. *3P Dergisi*, 4, 116-121.
- Sytnyk, V., Leshchyn'ska, I., Delling, M., Dityateva, G., Dityatev, A., & Schachner, M. (2002). Neural cell adhesion molecule promotes accumulation of TGN organelles at sites of neuron-to-neuron contacts. *The Journal of Cell Biology*, 159(4), 649-661.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200205098>
- Sytnyk, V., Leshchyn'ska, I., Nikonenko, A. G., & Schachner, M. (2006). NCAM promotes assembly and activity-dependent remodeling of the postsynaptic signaling complex. *The Journal of Cell Biology*, 174(7), 1071-1085.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200604145>
- Tang, L., Hung, C. P., & Schuman, E. M. (1998). A Role for the Cadherin Family of Cell Adhesion Molecules in Hippocampal Long-Term Potentiation. *Neuron*, 20(6), 1165-1175. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80497-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80497-3)
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 57(5), 585-595. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>

- Tomasiewicz, H., Ono, K., Yee, D., Thompson, C., Goridis, C., Rutishauser, U., & Magnuson, T. (1993). Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (N-CAM-180) produces distinct defects in the central nervous system. *Neuron*, *11*(6), 1163-1174. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90228-J](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90228-J)
- Toya, A., Fukada, M., Aoki, E., Matsuki, T., Ueda, M., Eda, S., Hashizume, Y., Iio, A., Masaki, S., & Nakayama, A. (2023). The distribution of neuroligin4, an autism-related postsynaptic molecule, in the human brain. *Molecular Brain*, *16*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13041-023-00999-y>
- Tseng, P.-T., Chen, Y.-W., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Whiteley, P., Tang, C.-H., Yang, W.-C., Chen, T.-Y., Li, D.-J., Chu, C.-S., Yang, W.-C., Liang, H.-Y., Wu, C.-K., Yen, C.-F., & Lin, P.-Y. (2019). Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience*, *22*(5), 354-362. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1388598>
- Uchida, N., Honjo, Y., Johnson, K. R., Wheelock, M. J., & Takeichi, M. (1996). The catenin/cadherin adhesion system is localized in synaptic junctions bordering transmitter release zones. *The Journal of cell biology*, *135*(3), 767-779. <https://doi.org/10.1083/jcb.135.3.767>
- van Kammen, D. P., Poltorak, M., Kelley, M. E., Yao, J. K., Gurklis, J. A., Peters, J. L., Hemperly, J. J., Wright, R. D., & Freed, W. J. (1998). Further Studies of Elevated Cerebrospinal Fluid Neuronal Cell Adhesion Molecule in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *43*(9), 680-686. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00324-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00324-7)
- van Steensel, F. J. A., Bögels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical child and family psychology review*, *14*(3), 302-317. <https://doi.org/10.1007/s10567-011-0097-0>
- Vannucchi, G., Masi, G., Toni, C., Dell'Osso, L., Erfurth, A., & Perugi, G. (2014). Bipolar disorder in adults with Asperger's Syndrome: a systematic review. *Journal of affective disorders*, *168*, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.042>
- Viñas-Jornet, M., Esteba-Castillo, S., Gabau, E., Ribas-Vidal, N., Baena, N., San, J., Ruiz, A., Coll, M. D., Novell, R., & Guitart, M. (2014). A common cognitive, psychiatric, and dysmorphic phenotype in carriers of NRXN1 deletion. *Molecular genetics & genomic medicine*, *2*(6), 512-521. <https://doi.org/10.1002/mgg3.105>
- Vrijenhoek, T., Buizer-Voskamp, J. E., van der Stelt, I., Strengman, E., Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Consortium, Sabatti, C., Geurts van Kessel, A., Brunner, H. G., Ophoff, R. A., & Veltman, J. A. (2008). Recurrent CNVs disrupt three candidate genes in schizophrenia patients. *American journal of human genetics*, *83*(4), 504-510. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.011>
- Westphal, D., Sytnyk, V., Schachner, M., & Leshchyn'ska, I. (2010). Clustering of the Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) at the Neuronal Cell Surface Induces Caspase-8- and -3-dependent Changes of the Spectrin Meshwork Required for NCAM-mediated Neurite Outgrowth. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(53), 42046-42057. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.177147>
- Wiśniowiecka-Kowalnik, B., Nesteruk, M., Peters, S. U., Xia, Z., Cooper, M. L., Savage, S., Amato, R. S., Bader, P., Browning, M. F., Haun, C. L., Duda, A. W., Cheung, S. W., & Stankiewicz, P. (2010). Intragenic rearrangements in NRXN1 in three families with autism spectrum disorder, developmental delay, and speech delay. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *153*(5), 983-993. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31064>
- Xiao, M.-F., Xu, J.-C., Tereshchenko, Y., Novak, D., Schachner, M., & Kleene, R. (2009). Neural cell adhesion molecule modulates dopaminergic signaling and behavior by regulating dopamine D2 receptor internalization. *The Journal of neuroscience : the*

- official journal of the Society for Neuroscience*, 29(47), 14752-14763.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4860-09.2009>
- Yamagata, M., Sanes, J. R., & Weiner, J. A. (2003). Synaptic adhesion molecules. *Current opinion in cell biology*, 15(5), 621-632. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(03\)00107-8](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(03)00107-8)
- Yan, J., Oliveira, G., Coutinho, A., Yang, C., Feng, J., Katz, C., Sram, J., Bockholt, A., Jones, I. R., Craddock, N., Cook, E. H., Vicente, A., & Sommer, S. S. (2005). Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients [1]. İçinde *Molecular Psychiatry* (C. 10, Sayı 4, ss. 329-332).
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001629>
- Yang, X., Zou, M., Pang, X., Liang, S., Sun, C., Wang, J., Fan, L., Xia, W., & Wu, L. (2019). The association between NCAM1 levels and behavioral phenotypes in children with autism spectrum disorder. *Behavioural Brain Research*, 359, 234-238.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.012>
- Zahir, F. R., Baross, A., Delaney, A. D., Eydoux, P., Fernandes, N. D., Pugh, T., Marra, M. A., & Friedman, J. M. (2008). A patient with vertebral, cognitive and behavioural abnormalities and a de novo deletion of NRXN1 α . *Journal of Medical Genetics*, 45(4), 239-243. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054437>
- Zerbo, O., Yoshida, C., Gunderson, E. P., Dorward, K., & Croen, L. A. (2015). Interpregnancy Interval and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 136(4), 651-657. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1099>
- Zhang, J., Wang, A., Li, Y., Lu, X., Wang, F., & Fang, F. (2014). Association of NCAM1 polymorphisms with autism and parental age at conception in a Chinese Han population. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 18(10), 690-694.
<https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0055>