

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**LYME HASTALIĞI İLE OTİSTİK SPEKTRUM BOZUKLUKLARI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice ÜNVER

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2016

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**LYME HASTALIĞI İLE OTİSTİK SPEKTRUM BOZUKLUKLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice ÜNVER

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nursu ÇAKIN MEMİK

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ayşen COŞKUN

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Proje No: KOÜ KAEK 2013/132

2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kendisinden çok şey öğrendiğim anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşen Coşkun'a,

Bu çalışmanın gerçekleşmesi aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösterip, her türlü yardım ve destekte bulunan, kendisinden ilham aldığım Doç. Dr. Nursu Çakın Memik'e,

Eğitime başladığım ilk günden bu yana ilgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Belma Ağaoğlu'na, Prof. Dr. Işık Karakaya'ya, Doç. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu'ya ve Doç. Dr. Şahika Gülen Şişmanlar'a,

Rotasyonum boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm psikiyatri hocalarıma, ergen polikliniğinde uzun süreli çalışma şansı bulduğum Prof. Dr. Bülent Coşkun'a, çocuk nörolojisi hocamız Prof. Dr. Bülent Kara'ya,

Tez çalışmamda pek çok katkısı bulunan Doç. Dr. Gülden Sönmez Tamer'e, Prof. Dr. Selim Öncel'e, Psk. Mahire Kutlu'ya, Psk. Nesligül Nihal Olgun'a ve Sibel Balcı'ya,

Keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, çalışmama katılan tüm hastalara ve ebeveynlerine,

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu'na,

Çok sevdiğim annem, babam, ağabeyime, Ali Baba ve Melih'e, zamansız kaybettiğimiz kayınvalideme, her zaman destekçim olan canım eşime ve hayatımı zenginleştiren, motivasyon kaynağım biricik oğluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

	Sayfa No
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji	5
2.3.1. Genetik Etmenler	5
2.3.2. Perinatal Etmenler	6
2.3.3. Psikodinamik Etmenler ve Nöropsikiyatrik Modeller	7
2.3.4. Çevresel Etmenler	8
2.3.5. Nöroanatomik Etmenler	9
2.3.6. Nörobiyolojik Etmenler	9
2.3.7. Nörokimyasal Etmenler	10
2.3.8. Endokrinolojik Etmenler	10
2.3.9. Gastrointestinal Etmenler	11
2.3.10. İmmünolojik ve Enfeksiyonel Etmenler	11
2.3.11. Lyme Hastalığı	12
2.3.12. Lyme Hastalığı ile OSB İlişkisi	14
2.4. OSB’de Klinik Özellikler	15
2.4.1. Klinik Belirti Grupları	15
2.4.1.1. Sosyal İlişki Sorunları	15
2.4.1.2. İletişimsel Kısıtlılık	15
2.4.1.3. Davranış Özellikleri	16
2.4.1.4. Bilişsel Gelişim	
2.4.2. Farklı Yaşam Evrelerinde Görülebilen Belirtiler	17

	Sayfa No
2.4.2.1. Bebeklik Dönemi	17
2.4.2.2. Okul Öncesi Dönem	17
2.4.2.3. Okul Dönemi	18
2.4.2.4. Ergenlik Dönemi	18
2.5. Tanı ve Klinik Değerlendirme	18
2.6. Ayırıcı Tanı	20
2.7. Tedavi	21
2.8. Gidiş	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. ÖZET	45
8. İNGİLİZCE ÖZET	46
9. EKLER	47
9.1. Ebeveynler, Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubu için Katılımcı Bilgilendirme ve Aydınlatılmış Onam Formu	
9.2. Sosyodemografik Bilgi ve İzlem Formu	
9.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği	
10. KAYNAKÇA	69

KISALTMALAR

OSB	Otistik spektrum bozuklukları
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
YGB	Yaygın gelişimsel bozukluk
BTA-YGB	Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk
ICD	Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Disease)
CDC	Amerika Birleşik Devletleri Hastalıkları Kontrol Merkezi (Center for Disease Control)
CNV	Kopya sayısı değişkenliği (Copy number variants)
PET	Pozitron emisyon tomografi
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
EEG	Elektroensefalografi
TRH	Tirotropin salıverici hormon (Thyrotropin releasing hormone)
TSH	Tiroid uyarıcı hormon (Thyroid stimulating hormone)
EDİZ	Erken dönemde immün zedelenme
GİT	Gelişimsel immünotoksisite
NK	Doğal öldürücü hücreler (Natural killer)
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
TNF	Tümör nekroz faktör
MKP	Monosit kemotaktik protein
BB	Borrelia Burgdorferi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
WB	Western Blot
M-CHAT	Değiştirilmiş-Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (The Modified Checklist for Autism in Toddlers)

CARS	Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
IQ	Zeka katsayısı (Intelligence quotient)
ÇODÖ	Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği
DGTT	Denver II Gelişimsel Tarama Testi (Denver Developmental Screening Test-II)
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paket programı (Statistical package for social sciences)
HHV-6	Human Herpes Virüs-6
KKK	Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak

ÇİZELGELER DİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Grupların cinsiyet, yaş ve doğum ayına göre dağılımları	27
Tablo 2: Grupların eğitim düzeyi dağılımları	27
Tablo 3: Kardeş sıralamasına ilişkin dağılım	28
Tablo 4: Ebeveynlerin eğitim ve iş durumlarına ilişkin dağılım	28
Tablo 5: Gebelik dönemi ile ilişkili değişkenlerin dağılımı	29
Tablo 6: Doğum ve doğum sonrası dönem ile ilişkili değişkenlerin dağılımı	30
Tablo 7: Gelişim basamaklarına ait sürelerin dağılımı	31
Tablo 8: Tıbbi özgeçmişe ait değişkenlerin dağılımı	31
Tablo 9: DGTT'ye göre hastaların ay olarak belirlenen gelişim geriliklerinin değerlendirilmesi	32
Tablo 10: ÇODÖ puanlarının dağılımı	33
Tablo 11: Lyme hastalığı ile ilişkili değişkenlerin dağılımı	34
Tablo 12: Grupların serum ELISA IgM ve IgG antikor düzeylerinin dağılımı	35
Tablo 13: Grupların serum WB IgM ve IgG düzeylerinin dağılımı	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otistik spektrum bozuklukları (OSB) sosyal etkileşimde ve iletişimde niteliksel bozulma, etkinliklerde sınırlı ilgi örüntüsü ve tekrarlayıcı hareketlerle seyreden karışık etyolojili, genellikle erken çocukluk çağında bulgu veren nörogelişimsel bozukluklardır.¹ Otizm; etyolojisi yeterince aydınlatılamayan ve görülme sıklığı son yıllarda artış gösteren bir çocukluk çağı hastalığıdır. Hastaların çoğunda fiziksel belirti olmamasına rağmen var olan dış dünyayla iletişimsizlik, konuşma ve zeka sorunları, tekrarlayıcı davranışlar hayat kalitesini bozmakta; hastaları her yaşta ailesine bağımlı hale getirmektedir. Bu çocuklar sağlıklı yaşlılarıyla bir arada eğitim görememekte, ekonomik maliyetleri yüksek olmaktadır. OSB gelişim sürecinin önemli bir kısmını etkileyebildiğinden hem çocukların hem de ailelerin yaşam kalitesini bozmaktadır.

OSB'nin etyolojisini anlamaya yönelik araştırmalar son yıllarda hızla artmakta ve özellikle bozukluğun organik temellerine dikkat çekilmektedir. Genetik ve nöroanatomik özelliklerin çalışıldığı araştırmaların yanı sıra nörotransmitter sistemleri, immünite, çevresel etkenler, oksidatif stres, enfeksiyon etkenleri üzerinde de durulmakta ve etyoloji aydınlatılmaya çalışılmaktadır.^{2,40,58,82} OSB'de immün mekanizmaların da etkili olabileceği üzerine yayınlar artmaktadır. OSB'deki iki temel immün işlev bozukluğu; otoimmünite ve proinflamatuvar sitokinleri kapsayan immün düzenleme ile ilişkilendirilmiştir. Merkezi sinir sistemine yönelik otoantikörlerin patofizyolojide rol oynadığına ilişkin hipotezler bulunmaktadır. OSB'li hastaların bir kısmında beyin spesifik otoantikörler gösterilmiştir. Kimi hastaların annelerinde saptanan anti-fetal beyin otoantikörlerinin çocukların gelişimi sırasında nöronal hedeflerine bağlandığı ve nöronal gelişimi etkilediği düşünülmektedir.^{3,98,99}

Kenelerin ısırması ile hastanın vücuduna bıraktığı *Borrelia Burgdorferi* (BB) bakterisine ait antikörlerin pek çok psikiyatrik ve nörolojik hastalığa neden olduğu gösterilmiş, hastalar antibiyotik tedavisi sonrasında iyileşmişlerdir.⁴ Otizmlilerle daha önce yapılmış bazı çalışmalarda annenin taşıyıcılığı ya da hamileliğinde BB enfeksiyonu geçirmesi durumunda çocuğunda otizm gelişebildiği gösterilmiş olup, çocuktaki süregen Lyme hastalığının tedavisi sonrası otizm belirtilerinde azalma olduğu gözlenmiştir.⁵ Bu çalışmada OSB tanısı alan hastalarda, onların annelerinde ve sağlıklı çocuklarda klinik ve

serolojik değerlendirmeler ile Lyme hastalığı olup olmadığı araştırılmıştır. Türkiye'nin kene kaynaklı enfeksiyonlar konusunda endemik bir ülke olmasına karşın otizm ve Lyme hastalığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların kısıtlı olduğu görülmüştür.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Gelişim düzeyinde ciddi sapmaları, alışılmadık davranışları ve ciddi mental retardasyonu olan çocuklarla ilgili olgu sunumları 19. yüzyılın başından beri yayınlanmakta olup, ilk kez 1867 yılında bu çocuklar için Henry Maudsley “Insanity of Early Life” terimini kullanmıştır.^{6,7} 1883 yılında Spitzka herediteye bağlı olan ve nadir görülen hastalıklar olarak infantil psikozlardan söz etmiştir. Kraepelin’in “Dementia Praecox” tanımı ise psikozların erken yaşlardaki başlangıcına ilginin artmasına yol açmıştır. Bu dönemlerde çocukluk çağının ciddi psikiyatrik rahatsızlıklarının erişkin şizofrenisinin başlangıcı olarak değerlendirildiği görülmüştür.^{8,9}

Otizm kavramı ilk kez 1943 yılında Leo Kanner tarafından kullanılmış olup “Duyusal Bağın Otistik Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır. Leo Kanner 11 olgu bildirmiş ve bu çocuklarda ilişki kurmada güçlük, ekolali, amaçsız ve tekrarlayan hareketler, değişiklikleri tolere edememe, zamirlerin tersten söylenmesi gibi özellikler tanımlamıştır. O dönemde tanımlanan özelliklerin bazıları güncelliğini korumakla birlikte; bozukluğun zihinsel özür ile ilişkili olmadığı, diğer hastalıklarla beraber görülmediği ya da uygunsuz bakım verme sonucu gelişebileceği iddiaları geçerliliğini yitirmiştir.¹⁰

Zaman içerisinde tanımlanmış olan klinik belirtilere farklı araştırmacılar farklı isimler vermişlerdir; 1944 yılında Asperger “otistik psikopati”, 1947 yılında Bender “çocukluk şizofrenisi”, 1949 yılında Rank “atipik çocuk”, 1952 yılında Mahler “sembiyotik psikoz” tanımlamalarını kullanmışlardır.¹¹⁻¹⁴

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı DSM-I (1952) ve DSM-II (1968)’de çocukluk psikozları için yalnızca “çocukluk şizofrenisi” terimi kullanılmış; otizmin şizofreninin erken yaşlarda görülen ağır bir biçimi mi, yoksa ayrı bir bozukluk mu olduğu uzun yıllar tartışmalara neden olmuştur.^{6,7} Rutter 1968 yılında infantil otizmin dört temel özelliğini belirlemiştir. Bu özellikleri; sosyal ilgi ve yanıtların olmayışı, dil bozukluğu, erken başlangıç, ritüelistik ve kompulsif davranışlar olarak tanımlamıştır.¹⁵ Kolvin ise bu

belirtilerden yola çıkarak “erken bebeklik otizmi” ve “çocukluk şizofrenisi” olarak iki sınıflandırma grubu önermiştir.¹⁶

Kanner’in otizm ile ilgili ölçütleri ve Rutter’in bu ölçütler üzerindeki uyarlamaları temel alınarak “infantil otizm” resmi sınıflandırma terimi olarak ilk kez DSM-III (1980)’e alınmıştır. Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) başlığı altında erken bebeklik otizmi, çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluk ve atipik yaygın gelişimsel bozukluk alt başlıklarına yer verilmiştir.¹⁷ 1987 yılında yayınlanan DSM-III R’de YGB başlığı altında otistik bozukluk ile birlikte Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (BTA-YGB) tanımlanmıştır. DSM-IV (1994)’te bu alt başlıklara Rett bozukluğu, dezintegratif bozukluk ve Asperger bozukluğu eklenmiştir.¹⁸

DSM-5’in yayınlanması ile birlikte bozukluğun ismi “Yaygın Gelişimsel Bozukluk”tan, otizm, atipik otizm ve asperger bozukluğunu içeren bir küme olarak kullanılan “otistik spektrum bozukluğu”na değiştirilmiştir. Rett bozukluğu OSB’nin dışında bırakılmış, alt grup ayırımında Rett bozukluğundan bahsedilmemiştir.¹⁹ DSM-IV’e göre tanı alan bireylere DSM-5 ölçütleri uygulandığında bir kısmının tanı dışında kalma ihtimali olduğundan, önceden DSM-IV’e göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ya da BTA-YGB tanısı almış olanların DSM-5’teki ölçütleri karşılamaşalar bile OSB kapsamında değerlendirilmeleri gerektiği ek bir maddeyle belirtilmiştir.¹

Dünya Sağlık Örgütü’nün ICD (International Classification of Diseases- Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması) olarak adlandırılan sınıflandırma sisteminde de otizm tanısı zaman içerisinde değişikliğe uğramıştır. ICD-9’da çocuklukta başlayan psikozlar başlığı yer almaktayken, ICD-10’da YGB başlığı yer almıştır.^{20,21}

2.2. Epidemiyoloji

Otizm ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışma İngiltere’de 1965 yılında yapılmış olup; sıklık 4/10000 olarak belirlenmiştir.²² Daha sonra yapılan çalışmalarda OSB’nin görülme sıklığının zaman içerisinde arttığı gözlemlenmiştir. 1966-1991 yılları arasında yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde bu oran 4.4/10.000 iken; 1992-2001 yılları arasında

yaygınlık 12.7/10.000'e yükselmiştir.²³ Otizm sıklığının 2000 yılından beri yapılan çalışmalarda ortalama 20.5/10.000 olduğu bildirilmiştir.²⁴ Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Hastalıkları Kontrol Merkezi (Center for Disease Control-CDC) 2006 yılında yayınlanan raporunda OSB sıklığını 1/150; 2012 yılında ise 1/88 olarak bildirmiştir.²⁵ Kim ve arkadaşları 2011 yılında Güney Kore'de yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada OSB sıklığını %2.64 olarak saptamışlardır.²⁶ OSB yaygınlığının son yıllarda artması tanı kriterlerindeki değişimler, hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olma ve az gelişmiş bölgelere bile servislerin ulaşabilir olması ile de ilişkilendirilmektedir.²⁷

Cinsiyet açısından bakıldığında OSB'nin erkeklerde kızlardan 3-4 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Erkeklerin beyin zedelenebilirliğinin kızlara kıyasla daha düşük bir eşiğe sahip olmasının bu durumu açıklayabileceğinden söz edilmektedir.²⁸ Fombonne 2005'te yaptığı çalışmada zekası normal olan OSB'lilerde erkek:kız oranını 5.75:1, zeka geriliği olan grup için ise bu oranı 1.9:1 olarak bildirmiştir.²⁹ OSB'nin erkeklerde daha sık görüldüğü ancak kızlarda daha ağır seyrettiği ve zeka geriliğinin daha fazla eşlik ettiği bilinmektedir.³⁰

2.3. Etiyoloji

2.3.1. Genetik Etmenler

OSB'de genetik etmenlerle ilgili ilk kanıtlar ikiz ve aile çalışmalarına dayanmaktadır. İkiz ve aile çalışmalarıyla monozigotik ikizlerde konkordansın %82-92, dizigotik ikizlerde %1-10 olduğu belirlenmiştir.^{31,32,33} OSB'li hastaların birinci derecedeki akrabalarında hastalığın görülme riskinin 20 kat arttığı bulunmuştur.³⁴ Kalıtılabilirlik oranının % 80 olduğu bildirilmiştir. OSB'li ebeveynden çocuğuna OSB geçme riskinin belirti şiddeti ve hastanın cinsiyetinden bağımsız olarak daha fazla olduğuna dikkat çekilmiştir. OSB'li hastanın kardeşinde hastalığın görülme riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir.^{35,36} Kalıtılabilirliğin %100 olmaması epigenetik değişimlerin ve/veya gen/çevre etkileşimlerinin OSB gelişimine etkisi olduğunu ve hastalığın çok etkenli doğasını yansıtmaktadır.³⁷

Son yıllarda OSB ile ilgili pek çok bağlantı ve aday gen çalışması yapılarak hastalıkla ilgili kromozom bölgeleri ve genler bulunmuş, bugün için 8 kromozom bölgesi (2q, 3p, 7q, 11p, 16p, 17q, 19p, Xq) öne çıkmıştır.³⁸ OSB patogenezinde nöropeptid, nörotransmitter, nörotropin, sinaptik plastisite ve nöroimmünite ile ilişkili olduğu düşünülen SLC6A4, CNTNAP2, MET, NRXN1 ve RELN aday genlerinde de mutasyonlar tespit edilmiştir.³⁹ Kopya sayısı değişkenliği (Copy Number Variants- CNV) olan SHANK3, NLGN4, NRXN1 ve DPP10 genlerinin de OSB'ye yatkınlığı arttırdığı gündeme gelmiştir.^{40,41} Ayrıca hastalarda DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu anormallikleri de saptanmıştır.⁴² Fragil-X sendromu, tuberoz skleroz, Angelman sendromu, Down sendromu, fenilketonuri, velokardiyofasyal sendrom ve Klinefelter sendromu gibi bazı tek gen sendromlarında da OSB görülebildiği bilinmektedir.⁴³

Tanımlanan genlerin hiçbirinin OSB hastalarının %1'inden fazlasını açıklayamadığı, sporadik olguların sık olduğu, belli bir genetik geçişin olmaması ve fenotipteki belirsizliklerin moleküler genetik çalışmalarını güçleştirdiği; bu nedenle yeni çalışmalara ve yeni genlerin tanımlanmasına ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.^{44,45}

2.3.2. Perinatal Etmenler

OSB'li bir grup erkek hastanın genel topluma oranla daha ileri gestasyonel haftalarda doğdukları ve doğum ağırlıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. OSB'li kız hastalar da genel topluma oranla daha fazla oranda postterm gebeliklerden doğmaktadır.⁴⁶ OSB'li çocuklarda minör konjenital fiziksel anomalinin normal populasyonda beklenene göre daha sık olmasının gebeliğin ilk üç aylık dönemindeki anormal gelişime işaret edebileceği düşünülmektedir.⁴⁷

OSB tanısı alan çocuklarda gebelik, doğum ve doğum sonrası komplikasyonlarının normal çocuklara göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Gebelikte ilk trimester kanaması, maternal hipertansiyon, albüminüri, preeklampsi geçirilmesi, annenin ilaç kullanımı ve amniyonda mekonyum saptanması OSB'li çocuklarda daha sık görülmektedir.⁴⁸ Düşük doğum ağırlığı, doğum sırasındaki akut kanamalar ve

koryoamniyonit varlığı da OSB ile ilişkilendirilmekte; neonatal dönemde bu çocuklarda hiperbilirubinemi, hipertonsite, respiratuar distres ve neonatal aneminin daha sık görüldüğü bilinmektedir.^{49,50} Bahsedilen etmenlerin hiçbiri OSB'ye özgü olmamakla birlikte, bu risk etmenlerinin saptanması önlemeye yönelik çalışmaların planlanması açısından önem taşımaktadır.

2.3.3. Psikodinamik Etmenler ve Nöropsikiyatrik Modeller

Kanner'in otizmi tanımladığı dönemlerde, çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan donuk ruhsal yapıya sahip “buzdolabı” annelerin bu bozukluğa neden olduğu üzerinde durulmuştur.⁵¹ Otistik çocukların özellikle babalarının şizoid kişilik özellikleri taşıdığı, aile bireylerinde sosyal alanlarda zorlanmaların olduğu, anksiyete ve depresyon gibi diğer psikiyatrik rahatsızlıkların daha sık görüldüğü, bu durumun endofenotip olarak değerlendirildiği ve genetik yatkınlıkla açıklandığı bilinmektedir.⁵² Ancak aile bireylerinde görülen bu durumların hastalıkla mücadele ederken yaşadıkları stres nedeniyle meydana gelebileceği; OSB'nin oluşumunda tek başına etkili olmayacağı da öne sürülmektedir.⁵³

Psikodinamik etmenlerin yanı sıra son dönemlerde empati kurma ve sistematize etme, zayıf merkezi bütünleştirme ve yürütücü işlev yetersizliği kuramları üzerinde de durulmaktadır. Kişinin diğerlerinin kendisinkinden farklı bir zihne sahip olduğunu fark edebilmesi, karşı tarafın niyet, inanç ve isteklerini anlayıp davranışları öngörebilmesi ve akıl yürütebilmesi “Zihin Kuramı” olarak değerlendirilmektedir. Bu kurama dayanarak empati yapma ve sistematize etme becerilerinin OSB'li hastalarda yetersiz olduğu, bu hastaların mekanik kavramları daha kolay anlamlandırabildiği, olayları kurallar ve sınıflamalar çerçevesinde daha iyi değerlendirebildikleri belirtilmiştir.^{54,55}

Bir amacı gerçekleştirebilmek için eylem planı yapabilme, sorun çözme becerileri geliştirebilme yeteneği olarak bilinen yürütücü işlevlerin de OSB'li hastalarda bozuk olduğu görülmektedir.⁵⁶ Bilgi edinme ve işleme sürecinde OSB'li hastaların detaylara odaklandığı, çevreden alınan verilerin beyinde bir bütün olarak biraraya getirilemediği yani zayıf merkezi bütünleştirmelerinin olduğu da ortaya atılan hipotezler arasındadır.⁵⁷

2.3.4. Çevresel Etmenler

OSB etyolojisinde pek çok çevresel etmen üzerinde durulmaktadır. Çevresel toksik maddelere maruz kalmanın beyin zedelenebilirliğini arttırdığı ve OSB'ye neden olduğu düşünülmektedir. Annenin hamileliğinde hava kirliliğine, egzoz dumanına, tarım ilaçlarına maruz kalmasının da OSB gelişim riskini arttırdığı belirtilmektedir.⁵⁸ Benzer şekilde doğum sonrası maruz kalındığı düşünülen civa, kurşun, çinko, bakır, mangan gibi elementler üzerinde araştırmalar yapılmış; bu çalışmalarda OSB'li çocuklarda saç ve plazma çinko düzeyi normal çocuklara göre düşük, bakır düzeyi saçta normal, plazmada yüksek, mangan ve selenyum da plazmada düşük bulunmuştur.⁵⁹ Kurşun düzeyleri arasında ise OSB ile sağlıklı çocuklar açısından fark bulunmamıştır.⁶⁰ Metil civa pek çok aşırı koruyucu olarak eklenen thimerosal isimli maddenin yapısında bulunmaktadır. Bu maddenin merkezi sinir sistemine aşılardan vasıtasıyla zarar verdiği ve OSB'ye neden olduğu şeklinde hipotezler de mevcuttur. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda bu görüş desteklenmemiştir.^{61,62,63} İleri baba yaşı şu an için en tutarlı verilere sahip risk etkeni olarak düşünülmekteyken; bu durumun tek başına etyolojik bir sebep olmadığı; çevresel ve genetik etmenlere duyarlılığı artırarak biyolojik sürecin başlamasına neden olabileceği ifade edilmektedir.⁶⁴

Son dönemde yapılan çalışmalara göre gerek hamilelik gerekse erken çocukluk çağında D vitamini eksikliği OSB etyopatogenezinde rol oynayabilmektedir. D vitamini beyin üzerinde direkt etkiye sahiptir; aynı zamanda DNA'yı oksidatif strese karşı korumakta ve DNA tamiri yapmaktadır. OSB'de oksidatif stres nedeniyle de nova mutasyonların sık görülmesi muhtemel D vitamini eksikliğini akla getirmektedir.⁶⁵

Önemli bir yaşam olayından (ayrılma, hastaneye yatış vb.) sonra otistik belirtilerin geliştiği bazı ebeveynler tarafından dile getirilmiştir. Bu nadir durumlar genetik yatkınlığı olan bireylerde stres faktörünün OSB gelişimi için sinerjik etkisi olarak değerlendirilmektedir.⁶⁶

2.3.5. Nöroanatomik Etmenler

OSB'li hastalarda özellikle 2-3 yaşları arasında anormal beyin büyümesi olduğu ve baş çevresi ölçümlerinin arttığı bilinmektedir.⁶⁷ Yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında serebral gri ve beyaz cevher ile, serebellar beyaz cevherde artma; serebellar gri cevherde azalma olduğu saptanmıştır. OSB'li hastaların beyinlerindeki bu hacim artışının nörogenezis, azalmış nöron ölümü ve nöronal olmayan beyin dokularının üretiminin artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.^{68,69} Bilgisayarlı beyin tomografi görüntüleme çalışmalarında %20-25 oranında ventriküler genişleme, pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında yaygın kortikal metabolizma artışı saptanmıştır.⁷⁰

OSB'li hastalarda yapılmış olan difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında korpus kallosumda, ventromedial prefrontal kortekste ve kallosal yolaklarda miyelin bütünlüğünde bozulma saptanmıştır.⁷¹ Nöropatolojik çalışmalarda serebellumda purkinje hücre kayıpları, serebellar çekirdeklerde genişlemiş nöronlar, frontal ve temporal bölgeler arasında azalmış periferik nöropil boşluğu gibi minikolumnar patolojiler, kortikal kalınlıkta artma, nöronal dezorganizasyon ve heterotopiler bulunmuştur.^{72,73,74}

Fonksiyonel beyin görüntüleme (fMRI) yöntemleriyle yapılan çalışmalarda ise fusiform yüz alanında aktivasyon anormallikleri saptanmış, bu nedenle OSB'li hastaların tanıdık ya da yabancı yüzlere yeterince dikkat etmedikleri, yüzlerdeki emosyonu anlama ve tanıma becerisine sahip olmadıkları belirtilmiştir. Dil ve iletişim alanıyla ilişkili sol inferior frontal girusta da aktivasyon azalması tespit edilmiştir.⁷⁵ OSB'li hastalarda taklit yeteneğinin zayıf olmasıyla ilişkili olarak inferior parietal lobül ve inferior frontal girusun oluşturduğu ayna nöron sisteminde işlev bozukluğu tespit edilmiştir.⁷⁶

2.3.6. Nörobiyolojik Etmenler

OSB'de klinik olarak nöbet olmaksızın epileptiform elektroensefalografi (EEG) anormallikleri sık görülmekteyken; otizme özgü spesifik EEG bulgusunun mevcut

olmadığı bilinmektedir.^{77,78} Yaş, bilişsel düzey ve dil bozuklukları epilepsi gelişimi için en önemli risk etkenleri olarak kabul edilmektedir. Hastaların %4-32'sinde grand mal epileptik nöbetler bulunmaktadır.⁷⁹ EEG bozuklukları ve epilepsinin OSB'ye neden olan beyin işlev bozukluğunun bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir.⁸⁰

2.3.7. Nörokimyasal Etmenler

OSB'li hastaların nörotransmitter düzeylerindeki değişikliklere yönelik yapılan çalışmalarda serotonin yüksekliği hastaların %30'undan fazlasında saptanmıştır.⁸¹ Hastalarda epinefrin, norepinefrin, dopamin ve opioid düzeylerinin artmış, glutamin seviyelerinin azalmış olduğu da belirlenmiştir. Bu nörotransmitter farklılıklarının beyin gelişimini etkilemiş olabileceği üzerinde durulmakta; bu nörotransmitterlerle ilişkili verilen ilaç tedavilerinin belirtilerde iyileşme sağladığı görülmektedir.⁸²

2.3.8. Endokrinolojik Etmenler

Sosyal ilişki, davranışlar, farkındalık ve agresyonda rolü olduğu bildirilen oksitosin hormonunun OSB'li hastalarda düşük olduğu; yaşa bağlı oksitosin artışının bu hastalarda gözlenmediği saptanmıştır.⁸³ İşaret parmağının yüzük parmağına oranı prenatal testesteron maruziyetini gösteren bir indeks olup, bu oran erkeklerde ve OSB'li hastalarda düşük bulunmuştur.⁸⁴ Tirotropin salıverici hormon (TRH) sonrası tirotropin uyarıcı hormon (TSH) cevapları bazı çalışmalarda düşük bulunurken, bazı çalışmalarda normal bulunmuştur.^{85,86} Bazal kortizol düzeylerinin incelendiği çalışmaların bir kısmında yüksek sonuçlar elde edilirken, bir kısmında normal sonuçlar bildirilmiştir.^{87,88}

2.3.9. Gastrointestinal Etmenler

OSB'li hastalarda ishal, kabızlık, şişkinlik, kusma, reflü gibi gastrointestinal belirtilerin sağlıklı çocuklara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.⁸⁹ Gliadin ve kazein gibi inflamatuvar yanıtlarda sapmaya neden olan proteinlerin yıkım ürünlerinin, artmış barsak geçirgenliği nedeniyle barsak bariyerinden kana karıştıkları öne sürülmektedir. Kanda bu maddelere karşı oluşan antikorların beyin omurilik sıvısından geçerek serebellar peptidlerle çapraz reaksiyona girdiği ve merkezi sinir sisteminin işlevlerini etkilediği düşünülmektedir.^{90,91}

2.3.10. İmmünolojik ve Enfeksiyonel Etmenler

OSB etyolojisinde immün sistemin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Erken dönemde immün zedelenme (EDİZ) veya gelişimsel immünotoksisite (GİT) kanser, enfeksiyon, otoimmün ya da alerjik bir hastalığa yakalanma riskini arttırmaktadır. EDİZ veya GİT'e bağlı immünosupresyon ya da aşırı immün yanıtın birarada görülebilmesi otizmdeki immün yanıtlara benzemektedir. OSB'li hastalarda immün sistem anormalliklerinin makrofaj, T hücreleri, B hücreleri ve NK (Natural Killer) hücrelerinin sayıları ve aktivitelerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmektedir. T hücrelerinin Th1 ve Th2 alt gruplarının işlevlerinde değişiklik olduğu, B hücreleri ile hücrel immüniteden sorumlu makrofaj ve NK hücrelerinin sayıca azaldığı söylenmektedir. Th1/Th2 oranının Th2 oranında arttığı ve Th2 hücrelerinin salgıladığı proinflamatuvar sitokinlerin OSB'de görülen davranışsal sorunlarla ilişkili olabileceği ifade edilmektedir.^{92,93}

Otizimli hastalarda myeloperoksidaz eksikliği, kısmi ya da tam IgA eksikliği ve ciddi kombine immün eksiklikler görülebilmektedir.⁹⁴ Bu sistemik immünolojik bozukluklar merkezi sinir sistemi (MSS) proteinlerine karşı gelişmiş otoantikorlar aracılığıyla gerçekleşen nöronal doku hasarlarıyla ilişkilendirilmekte; bu konu ile ilgili hipotezler de erken nörogelişim dönemlerinde immün sistemin rolüne ve bu bozulmaların hastanın

davranışını etkilemesine dayanmaktadır.⁹⁵ B lenfositlerin yüzeyinde bulunan polimorfik bir proteine karşı gelişen D8/17B monoklonal antikörün otizmlili hastalardaki tekrarlayan davranışlarla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır.⁹⁶ Otizmlili hastaların aile üyelerinde de sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve bağ doku hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar sık görülmektedir.⁹⁷

Hamilelikte geçirilen enfeksiyonlar, enfeksiyöz ajandan ziyade, annenin verdiği enflamatuar yanıtın fetusun beyin gelişimini etkileyebileceğini akla getirmektedir. Hastaların bazılarının annelerinde saptanan anti-fetal beyin otoantikörlerinin gelişim sırasında nöronal hedeflerine bağlandığı ve böylece nöronal gelişimi etkilediği düşünülmektedir. Fetusa yönelik maternal antikör sonucu oluşan anne ile fetus arasındaki immünolojik uyumsuzlukların OSB oluşumuna neden olduğu iddia edilmektedir. OSB'li çocukların lenfositleri maternal antikörlerle reaksiyona girmekte, bu durum da gestasyon sırasında embriyonal nöral ya da extraembriyonal dokuların hasar görme olasılığını arttırmaktadır.^{3,98,99} Abdallah ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada OSB'li hastaların amniyon sıvısı örneklerinde, kontrollere göre interlökin-4 (IL-4), IL-10, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), TNF-beta ve monosit kemotaktik protein-1 (MKP-1) düzeylerini daha yüksek saptamışlar, doğum öncesi geçirilen enfeksiyonların fetusta sitokin salınımına yol açarak OSB oluşumuna neden olabileceğine işaret etmişlerdir.¹⁰⁰

OSB'de glutatyon düzeyinin düşük olmasının hastaların enfeksiyonlara karşı direncini azalttığı saptanmıştır.¹⁰¹ Benzer şekilde fiziksel anomali varlığının, yeme sorunları ve büyüme geriliğinin bu hastalarda doğum sonrası enfeksiyonlara yakalanma ve hastanede yatma riskini arttırdığı bulunmuş, enfeksiyon geçirilmesi sonucu oluşabilecek bozuk immün yanıtın OSB'ye neden olabileceği iddia edilmiştir.¹⁰²

2.3.11. Lyme Hastalığı

Lyme hastalığı, bir spiroket olan *Borrelia Burgdorferi* (BB)'nin neden olduğu, deri, eklemler, kalp ve santral sinir sistemi gibi çok sayıda sistemi tutan, geç komplikasyonları ile kronik inflammatuar yanıtı açabilen bir zoonozdur. *Borrelia Burgdorferi* türü

spiroketin neden olduğu Lyme hastalığının etkeni ilk olarak ABD’de Dr. Willy Burgdorferi tarafından 1982 yılında Ixodes dammini türü kenelerde saptanmıştır. BB gram negatif, hareketli, flagellalı, 0.2 um kalınlığında, 20-30 um uzunluğundadır.¹⁰³

Ülkemizdeki yaygınlığı konusunda yeterli bilgi olmamakla birlikte; yüksek riskli bölgelerde %33-44 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Her iki cinsiyet ve tüm yaş gruplarının enfeksiyona duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu bakterinin potansiyel vektörü Ixodes cinsi kenelerdir. Kenelerle bulaşım ilkbaharın geç dönemlerinde ve yaz aylarında, kenelerin yaşaması için ideal bir ortam olan yapraklarla kaplanmış nemli alanlarda olmaktadır. Kene ısırığı birincil bulaşım yolu olmakla birlikte, insandan insana ve kontamine kan ürünleri ile de olabilmektedir. Transplasental geçiş ile konjenital enfeksiyonun da görülebildiği, fetuslarda spiroketlere rastlandığı bilinmektedir.¹⁰⁴

Lyme hastalığının klinik seyri; erken lokal enfeksiyon (Evre I); erken yaygın enfeksiyon (Evre II) ve kronik enfeksiyon (Evre III) olmak üzere üç evreden oluşmaktadır. Birinci evrede görülen klasik eritema migrans lezyonları hastaların % 50-93’ünde gelişir ve hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısı, boyun tutulması, ateş, üşüme, kas ve eklem ağrısı, yorgunluk ve lenf düğümlerinde şişlik tabloya eşlik eder. Bakterinin deri lezyonlarından kan yolu ile yayılımına bağlı olarak enfeksiyondan haftalar, aylar sonra ikinci evre ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde önemli nörolojik belirtiler, hepatit, göz enfeksiyonları, miyokardit, menenjit gelişmektedir. İkinci evreden aylar, yıllar sonra otoimmün patolojinin ilerlemesi sonucu ortaya çıkan üçüncü evrede; kronik nörolojik belirtiler (transvers miyelit, multipl skleroz, presenil demans, spastik paraparezi vs.), kronik artrit, üveit ve psikiyatrik bozukluklar (majör depresif bozukluk, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk vs.) saptanabilmektedir.^{105,106,107} Klinik olarak atipik görünümde psikiyatrik bozukluklar Lyme hastalığı ile ilişkili olabilmektedir. Ayrıca Lyme hastalığı var olan psikotik bozukluk, depresyon gibi bozuklukların abartılı bir klinikle seyretmesine neden olabilmektedir. Kronik Lyme hastalığının psikiyatrik bozukluklara neden olması mitokondriyal disfonksiyon, hücrelerin enerji üretimi ile ilgili kinürenin yolu hasarı, oksidatif stres ve inflamasyon artışı ile ilişkilendirilmekte; moleküler düzeyde sorunlar ve otoimmün süreçler üzerinde durulup nöronal disfonksiyon geliştiği düşünülmektedir.⁴

Lyme hastalığının tanısı genellikle hastanın kene teması öyküsüne ve tipik klinik bulguların varlığına göre konulmaktadır. Ancak çoğu hasta kene tarafından ısırıldığını fark

etmeyebilmektedir. Laboratuvar tanısında ise kültür altın standart yöntem olmakla birlikte etkenin kültürden izolasyonu oldukça zor olmaktadır. Pratik, hızlı ve göreceli olarak ekonomik olan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) IgG ve IgM testleri ise, rutin kullanımda sıklıkla tercih edilen yöntemler olmaktadır. Buna karşın çapraz reaksiyonlara bağlı olarak yalancı pozitiflik saptanma oranı da yüksek görülmektedir. Dolayısıyla ELISA ile pozitif bulunan sonuçların Western Blot (WB) yöntemiyle doğrulanması önerilmektedir. Her durumda, serolojik testlerle alınan pozitif sonuçlar klinik ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı olmaktadır.¹⁰⁸ Lyme hastalığı için en uygun tedavi antibiyotiklerle yapılmaktadır. BB'nin penisilinler, tetrasiklinler, eritromisin, azitromisin, seftriakson ve imipeneme duyarlı olduğu bilinmektedir. Nörolojik bozukluklar geliştiğinde antibiyotiklerin venöz yol ile verilmesi önerilmektedir. Tedaviye en iyi cevap erken dönemlerde alınmaktadır. Hastalığın en kesin korunma yolu kenelere karşı savaştır. Endemik bölgelerde insektisit kullanımı, teması en aza indirmek için kapalı giyinmek ve vücudun açık bölgelerine kimyasal kene kovucular sürmek yararlı olmaktadır. ABD'de Lyme hastalığına karşı iki monovalan aşı mevcuttur. Aşıların çocuklardaki güvenliği ve etkinliği bilinmemekte, erişkinlerdeki uzun dönem takip çalışmaları devam etmektedir.¹⁰⁹

2.3.12. Lyme Hastalığı ile OSB İlişkisi

Enfeksiyonlarla OSB ilişkisinin incelenmesi kızamıkçık ve sifiliz üzerine yapılan araştırmalarla başlamıştır. Son dönemlerde OSB ile ilgili yapılan etyolojik araştırmalarda tanınması güç, kronik ve tekrarlayabilen enfeksiyonlar üzerinde durulmaktadır.¹⁰⁹ Lyme hastalığı tanısı alan hastalarla, OSB hastalarının benzer belirtileri paylaşması OSB'nin tedavi edilmemiş Lyme hastalığı nedeniyle oluşabileceğini düşündürmüştür. Her iki hastalıkta da konuşma ve iletişim bozukluklarının, tekrarlayıcı ve takıntılı davranışların, uyku bozukluklarının, sese ve ışığa hassasiyetin bulunduğu, NK hücreleri ve IL-6 düzeylerinde değişikliklerin saptandığı, temporal ve frontal bölgelerde hipoperfüzyon görüldüğü belirtilmiştir.¹⁵⁵ Fetal dönemde BB enfeksiyonuna maruz kalmanın oksidatif stresi tetiklediği, serotonin miktarının azalmasına neden olduğu, mitokondriyal disfonksiyon, eksitoksisite, enerji üretim basamağında önemli olan kinürenin yolu hasarı

gibi moleküler düzeyde sorunlara neden olduğu, amigdala ve diğer nöral yapıların gelişiminin bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir. Tüm bu etmenlerin bozulan immünolojik sistemle birlikte OSB belirtilerine neden olduğu aktarılmaktadır.¹¹⁰ Yapılan olgu bildirimleri çalışmalarında serolojik ve klinik olarak Lyme hastalığı tanısı konulan OSB'li hastaların altı ay ya da bir yıl süren antibiyotik tedavisi almaları sağlanmış; tedavi sonrasında göz temasının, yaşlılarla iletişimin ve konuşma becerisinin arttığı, tekrarlayıcı davranışların ve uyku sorunlarının azaldığı saptanmıştır.^{5,111} Bu konuda yapılan diğer bir serolojik araştırmada ise yetmiş OSB'li hastanın hiçbirinde Lyme hastalığı saptanmamıştır.¹¹² Adams ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada Lyme hastalığı tanısı koydukları yirmi beş çocuğun dört yıllık izlemde herhangi bir nöropsikiyatrik belirti göstermediklerini belirtmişlerdir.¹⁵⁶ Yazında Lyme hastalığı ve OSB ilişkisine yönelik tartışmalar ve araştırmalar devam etmektedir.

2.4. OSB'de Klinik Özellikler

2.4.1. Klinik Belirti Grupları

2.4.1.1. Sosyal İlişki Sorunları

OSB'li hastalarda sosyal ilişkiler kısıtlı olup, bu kısıtlılıklar çeşitli davranışlarla kendini göstermektedir. OSB'de diğer insanların varlığına, istek ve gereksinimlerine karşı kayıtsızlık ya da uygunsuz toplumsal etkileşimler, jest ve mimiklerin anormal kullanımı, göz teması kurmama, ima, mecaz ve mizahı anlayamama, empati yapamama ve sosyal izolasyon görülmektedir.^{113,114}

2.4.1.2. İletişimsel Kısıtlılık

İletişimsel kısıtlılık OSB'li hastaların en önemli klinik özelliklerindedir. OSB'deki dil ve iletişim güçlükleri; konuşma dilinin gecikmesi ya da hiç gelişmemesi, diğerleri

tarafından başlatılan konuşmaya tepki vermeme, karşılıklı konuşma başlatmama ve sürdürmeme ya da basmakalıp ve yineleyici dil kullanımı, kişi zamirlerini karıştırma, sözcükleri kendine özgü şekilde kullanma, yeni sözcükler türetme, konuşmanın ritmi ve vurgulamasındaki anormallikler başlıkları altında toplanabilmektedir.¹¹⁵

2.4.1.3. Davranış Özellikleri

OSB’de cansız ve dönen nesnelere artmış ilgi, değişikliğe direnç, kendi etrafında dönme, ellerini kanat çırpar tarzda sallama şeklinde kendini uyarıcı ve basmakalıp davranışlar, dış uyaran olmaksızın ağlama ya da gülme şeklinde duygusal oynaklık, kendini yaralama davranışları görülebilmektedir.¹¹⁶ Ayrıca hastalarda tat, koku, ses ve dokunma duyularına karşı azalmış ya da aşırı artmış duyarlılık söz konusu olabilmektedir.¹¹⁷

2.4.1.4. Bilişsel Gelişim

OSB’li hastaların yaklaşık %40’ının zeka bölümü 50-55 puanın altında (orta, ağır, ileri düzeyde), %30’unun zeka bölümü 50-70 puan arasında (hafif düzeyde zeka geriliği), %30’unun zeka bölümü ise 70 ya da 70 puanın üzerindedir. Sözel zeka bölümünün performans zeka bölümünden düşük olduğu, görsel, uzaysal ve ezber bellek becerilerinin iyi olduğu, sözcük dizimi ve soyutlama becerilerinin ise sorunlu olduğu bildirilmiştir. Az sayıda OSB’li hastada matematik, müzik, resim alanlarında özel yetenekler görülebilmektedir.¹¹⁸

2.4.2. Farklı Yaşam Evrelerinde Görülebilen Belirtiler

2.4.2.1. Bebeklik Dönemi

OSB'li bebeklerde ilk yıllarda görülebilen sosyal sorunlar; duygusal bağlanmanın, sosyal gülümsemenin az olması, göz teması kurmama, ismi çağrıldığında yanıt vermeme, sosyal oyunlara ilgi göstermeme, taklit becerisinin az olması, diğer bebeklerle ilgilenmeme şeklindeyken; iletişimsel sorunlar melodik mırıltıların, ses çıkarmanın, konuşulanlara dikkatini vermenin az olması, hecelemenin gecikmesi şeklinde olabilmektedir. Bunların yanı sıra kas tonusunda azlık, parmakları ve objeleri sallama, sallanma, el çırpma şeklinde tekrarlayıcı davranışlar, ağrıya azalmış yanıt, huzursuzluk, sık uyanma ve kısa uyku süresi, pasiflik, katı gıdalara geçememe de görülebilmektedir.^{119, 120}

Bebeklik döneminde ilerleyen zamanlarda ortak dikkatin gelişmemesi, konuşulanları anlamamanın ve anlamlı konuşmanın olmaması, hayali oyun oynamada gecikme, parmak ucunda yürüme, bazı gıdaları ve giysileri reddetme, nesnelere alışılmadık şekilde bakma eğilimi görülebilmektedir.^{121,122} Bu dönemde meme emmede sorun, motor performans problemleri, kulak anomalileri, hipertelorizm, kucakta durmada sorun, garip ağız açma, ikinci ve üçüncü parmağın yapışık olması şeklinde gelişimsel ve fiziksel özelliklerin görülebildiği bildirilmiştir.¹²³

2.4.2.2. Okul Öncesi Dönem

Bu dönemde tipik belirtileri yoğun olarak görmek mümkün olmaktadır. Başkaları ile etkileşime girmede isteksizliklerinin olduğu, ilgilerini paylaşmadıkları, yaşıt aramadıkları; karşı tarafın ne hissettiğini anlamada yetersiz oldukları ve empati yapamadıkları görülmektedir. Sallanma, kanat çırpma, törensel davranışlar, değişime direnç ve ufak çevresel değişimlere öfke ile yanıt vermeleri dikkat çekmektedir. Dil gelişimleri geri olup, dil becerisi kısmen gelişmiş olanların ise söylenileni tekrarladıkları, monoton ses tonu ile konuştukları ve yeni sözcükler türettikleri görülmektedir. Duyusal uyaranlara farklı

yanıtlar verdikleri saptanmış, ağrı eşiklerinin yüksek ya da düşük olabileceği ve motor hareketliliğin fazla görülebileceği bildirilmiştir.¹²⁴

2.4.2.3. Okul Dönemi

Okul döneminde önceki dönemlerde görülen belirtiler sürmekteyken, dil becerilerinin zayıf olması, sosyal beceri eksikliği ve değişime direnç bu dönemde OSB'li hastaları özellikle zorlamaktadır. Uygun çevre koşulları ve eğitim sağlandığında belirtilerin bir kısmında hafifleme olabilmekteyken; zeka düzeyi geri olan grupta davranış sorunları devam edebilmektedir.¹²⁵ Bu dönemde ek tanılara yönelik müdahale bireyin uyumu açısından özellikle önem taşımaktadır.¹²⁶

2.4.2.4. Ergenlik Dönemi

Yapılmış olan bir çalışmada ergenlik döneminde OSB'li bireylerin %12-%30'unda bilişsel ve davranışsal bozulmalar olduğu saptanmıştır. Bu bozulmalar ergenlik dönemi özelliklerine, fiziksel ve hormonal etkenlere, var olabilen ek psikiyatrik ve nörolojik bozukluklara bağlanmıştır.¹²⁷ OSB'de adaptif işlevlerin, sosyal becerilerin, özbakım ve iletişim becerilerinin benzer zeka düzeyi olan bireylere göre geri olması akran istismarına maruz kalmalarına, farklı olduklarını hissetmelerine, depresif belirtiler geliştirmelerine ve intihar düşüncelerine neden olabilmektedir.¹²⁸

2.5. Tanı ve Klinik Değerlendirme

OSB tanısı için ayrıntılı gelişimsel, fiziksel ve davranışsal öykü almak, çocuğun günlük davranış ve etkinliklerini öğrenmek, varsa video görüntülerini izlemek, sosyal

etkileşiminin gözlemiyle birlikte iletişimsel, zihinsel ve uyum işlevlerini incelemek gerekmektedir. Konuşması geciken çocuklarda işitme değerlendirmesi yapılmalı, iyi bir fizik muayene sonrası dismorfizm ve zeka geriliği saptananlardan genetik konsültasyon ve doğumsal metabolik hastalık taraması istenmelidir. Geç başlangıç, nöbet öyküsü gibi durumlarda nörolojik değerlendirmeye yönlendirilmelidir.¹²⁹ 18-36 aylık çocukları taramada kullanılan Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği'nin (The Modified Checklist for Autism in Toddlers, M-CHAT) ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır.¹³⁰ Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale, CARS) de otizm şiddetini tespit etmede kullanılan tanıya yardımcı bir ölçek olup, İncekaş tarafından 2009 yılında geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır.¹³¹ OSB'nin temel belirtilerini değerlendirme olanağı sağlayan ölçeklerin yanı sıra, tanıda altın standart iyi bir klinisyenin ayrıntılı muayene ile tanı koymasındır.¹³²

OSB için DSM-5 tanı ölçütleri aşağıda sıralanmıştır:

- A. O sırada ya da öyküden alınan bilgilere göre, aşağıdakilerle kendini gösteren, değişik biçimleriyle toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde süregelen eksiklikler:
1. Sözelimi, olağandışı toplumsal yaklaşım ve karşılıklı konuşamamadan, ilgilerini, duygularını ya da duygulanımını paylaşamamaya, toplumsal etkileşimi başlatamamaya ya da toplumsal etkileşime girememeye dek değişen aralıkta, toplumsal-duygusal karşılıklık eksikliği.
 2. Sözelimi, sözel ve sözel olmayan tümleşik iletişim yetersizliğinden, göz iletişimi ve beden dilinde olağandışılıklara ya da el-kol devinimlerini anlama ve kullanma eksikliklerine, yüz ifadesinin ve sözel olmayan iletişimin hiç olmamasına dek değişen aralıkta, toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişim davranışlarında eksiklikler.
 3. Sözelimi, değişik toplumsal ortamlara göre davranışlarını ayarlama güçlüklerinden, imgesel oyunu paylaşma ya da arkadaş edinme güçlüklerine, yaşıtlarına ilgi göstermemeye dek değişen aralıkta, ilişkiler kurma, ilişkilerini sürdürme ve ilişkileri anlama eksiklikleri.

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

1. Basmakalıp ya da yineleyici devinsel eylemler, nesne kullanımları ya da konuşma.
2. Aynılık konusunda direnme, sıradanlık dışına esneklik göstermeme ya da törensel sözel ya da sözel olmayan davranışlar.
3. Yoğunluğu ya da odağı olağandışı olan, ileri derecede kısıtlı, değişkenlik göstermeyen ilgi alanları.
4. Duyusal girdilere karşı çok yüksek ya da düşük düzeyde tepki gösterme ya da çevrenin duysal yanlarına olağandışı bir ilgi gösterme.

C. Belirtiler erken gelişim evresinde başlamış olmalıdır.

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

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

2.6. Ayırıcı Tanı

OSB ile ayırıcı tanı yapmayı gerektiren pek çok durum mevcuttur. OSB'li hastaların büyük çoğunluğunda zihinsel yetersizlik bulunması; ağır seyreden zihinsel yetersizlikte sosyal beceri kısıtlılıkları ve tekrarlayıcı davranışların olması ayırıcı tanıyı güçleştirse de zihinsel yetersizliği olanlar bilişsel becerilerine uygun sosyal beceriler sergileyebilmektedir.¹³³

Çocuğun temel fiziksel ya da duygusal ihtiyaçlarının ihmal edilmesi ya da sık bakıcı değişimi sonucu uygunsuz bakım verilmesi nedeniyle sosyal etkileşim ve dil becerilerinde bozuklukla seyreden tepkisel bağlanma bozukluğu da OSB'den uygun bakım sağlandığında kısa sürede tam düzelmeye görülmesiyle ayrılmaktadır.¹³⁴ Erken başlangıçlı şizofreni ile OSB ayrımı iyi bir gelişimsel öykü ve belirtilerin başlama döneminin bilinmesiyle yapılabilir. Erken başlangıçlı şizofrenide hastalığa özgü belirtiler başlamadan önce uzun süreli normal ya da normale yakın bir gelişim dönemi vardır.¹³³ Karışık dili algılama sözel anlatım bozukluğunda ise dil ve iletişim sorunu vardır ancak sözel olmayan iletişimde bozulma olmamasıyla OSB'den ayrılmaktadır.¹³³ Seçici konuşmazlıkta ise toplumsal etkileşim ve iletişimde bozulmanın olmaması, davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntünün bulunmaması ile OSB'den ayrılmaktadır.¹⁰ Görme ve işitme engelli çocuklarda sosyal beceri kısıtlılığı ve dil gelişiminde gerilik olabilmekteyken; sevgi ve ilgi gereksinimlerini gösterdikleri, çevre ile ilgilendikleri, çevreye uygun duygusal yanıtlar verebildikleri görülmektedir.¹⁵ Normal bir gelişim dönemi sonrası algılayıcı ve ifade edici dilde gerileme, sosyal duyarsızlık ve davranışsal sorunlar görülmesi ve tipik EEG anomalisi ile tanı konulan Landau-Kleffner Sendromu da OSB'den ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardandır.¹³³

2.7. Tedavi

OSB tanısı alan hastalarda pek çok farklı sorun görülebilmektedir. Tedavi planı her hastaya göre ayrı ve çok boyutlu olarak planlanmalıdır. Erken dönemde uygulamalı davranış analizi, erken yoğun davranış analizi, erken başlangıçlı Denver modeli gibi pek çok davranışsal özel eğitim yaklaşımları mevcuttur.^{135,136,137} Ebeveynin de dahil edildiği konuşma ve dil terapisi ile uğraş tedavileri diğer eğitsel yöntemlerdendir.^{138,139}

Eğitsel tedavilerin yanı sıra ilaç tedavileri de OSB'de önemli bir yer tutmaktadır. Biyolojisi bilinmeyen pek çok hastalıkta olduğu gibi OSB'de de ilaç tedavisi belirtileri azaltmaya yöneliktir. Yaşla beraber ilaç kullanım ihtiyacını arttıran belirtiler içinde en sık görüleni motor hareketlilik olarak belirtilmektedir.¹⁴⁰ Pek çok ülkede aşırı hareketlilik için öncelikle stimulanların kullanıldığı ve önerildiği görülmüştür.¹⁴¹ Ghuman ve arkadaşlarının

2009 yılında yaptığı çalışmada metilfenidat hareketlilik ve dikkat sorunlarına olumlu etkisi açısından plasebodan üstün bulunmuş; ancak hastaların yaklaşık yarısında yan etkilerin geliştiği gözlenmiştir.¹⁴²

OSB'li hastalarda sık kullanılan diğer ilaç grupları ise antipsikotikler ve antidepresanlardır. Atipik antipsikotiklerden ülkemizde en fazla tercih edilen ilaçlar risperidon ve aripiprazol olup, OSB'ye eşlik eden irritabilite ve saldırganlık gibi davranışsal sorunlar için kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmıştır.¹⁴³ Risperidon ile görülen en önemli yan etkiler kilo artışı, sersemlik ve prolaktin düzeyinde artış olup; bu yan etkiler aripiprazol kullanımında daha az görülmektedir.¹⁴⁴

OSB'lilerde en sık tercih edilen antidepresanlar seçici serotonin geri alım inhibitörleridir. Özellikle anksiyete ve depresyon gibi eş tanılar varlığında kullanılmakta ve tekrarlayıcı davranışlar ile OSB'nin çekirdek belirtileri üzerinde de faydalı olduğu düşünülmektedir.¹⁴⁵ Alternatif ve tamamlayıcı tedaviler ise 3 gruba ayrılmaktadır. Uyku için melatonin, masaj, multivitamin desteği tavsiye edilebilir olarak, folik asit, omega 3, akupunktur, spor, müzik ve hayvanlarla etkileşim tedavisi kabul edilebilir olarak, B12, C vitamini, siproheptadin ve nörofeedback tavsiye edilmeyen yaklaşımlar olarak nitelendirilmektedir.¹⁴⁶

Memantin, D-sikloserin ve minosiklin gibi bellek işlevleri, nöroinflamasyon ve mikroglial aktivasyon üzerinde etkili olduğu düşünülen ilaçlarla ise pilot çalışmalar yürütülmektedir.^{147,148,149}

2.8. Gidiş

OSB yaşam boyu süren, ciddi yetiyetiminin olduğu bir bozukluk olduğundan temel belirtiler bazı değişiklikler olmakla birlikte erişkinlikte de sürmektedir. Hastaların önemli bir bölümü aile ve çevreye bağımlı olarak yaşar. OSB'li hastada zeka katsayısının (Intelligence quotient-IQ) 70'in üzerinde olması ve 6 yaşından önce konuşmasının başlaması iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir.¹⁵⁰ Erişkinlikte bağımsız yaşam

sürmelerinde kişisel bakımını yapabilme gibi günlük yaşam becerileri edinmelerinin önemli olduğu bildirilmektedir.¹⁵¹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmaya Haziran 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısıyla izlenen 3-18 yaş grubundaki 40 hasta ile annesi ve herhangi bir sağlık sorunu olmadığını düşündüğümüz OSB’li hastaların 18 kardeşi alınmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütlerine uyan tüm hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onam (Ek-1) alınmıştır. Annenin bulunmaması ve OSB tanısının ikincil (genetik, metabolik) nedenlere bağlı olması çalışmadan çıkarılma ölçütleri olarak belirlenmiştir.

3.2. Yöntem

Araştırmaya katılan tüm hastaların DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı doğrulanmış; daha sonra araştırmacının hazırladığı bir form (Ek-2) ile sosyodemografik bilgiler, doğum öncesi, doğum ve premorbid özellikler sistemli olarak kaydedilmiştir. Görüşme sırasında hastanın belirtileri Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ile derecelendirilmiştir. Daha sonra deneyimli bir psikolog tarafından hastalara Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT II) uygulanmıştır. Bir hastanın değerlendirilmesi yaklaşık bir saat sürmüştür.

3.3. Serolojik İncelemeler

OSB'li hastalardan, annelerinden ve sağlıklı kontrol grubundan 1 kez 2 cc venöz kan örneği biyokimya tüpüne alınmıştır. Örnekler oda sıcaklığında (25⁰C) 30 dakika bekletilmiş, 2000g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları alınmış, serumlar polistren tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80⁰C'de saklanmıştır.

Tüm örnekler üretici firmanın (Mikrogen Diagnostik, Germany) belirlediği protokollere göre Recomwell Borrelia marka IgG ve IgM kitleri kullanılarak ELISA analizöründe (Alisei Quality System Radim, Italy) çalışılmıştır. Testlerin değerlendirilmesi üretici firmanın önerileri doğrultusunda 20 U/ml <negatif, 24 U/ml >pozitif, 20-24 U/ml arası sınır değer kabul edilerek yapılmıştır. IgM ve IgG antikor düzeylerine bakılarak pozitiflik ve sınır değer saptanan örnekler, aynı üretici firmanın belirlediği protokole göre Recomline Borrelia marka WB kitleriyle WB analizöründe tekrar çalışılmıştır. Her örneğin pozitiflik gösterdiği antijen bant bölgesine göre puan verilmiştir. Antijen bant bölgesine göre 7 ve üstü puan alanlarda sonuç pozitif, 6 puan alanlarda sınır değer, 5 ve altı puan alanlar negatif kabul edilmiştir. Örnekler aynı laboratuvar koşullarında, aynı yöntem ve aynı marka kitlerle çalışılmıştır. Test sonuçları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Çocuk Enfeksiyon bölümü öğretim üyeleri ile değerlendirilmiştir.

3.4. Gereçler

3.4.1. Sosyodemografik Bilgi Formu (Ek-2)

Araştırmacı tarafından hazırlanan bu form anneden ve babadan alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Hastaların adı soyadı, doğum tarihi, doğum yeri, adresi, anne, baba ve kardeşlere ait bilgiler ile gelişimsel öyküleri kaydedilmiştir. Ayrıca Lyme hastalığının klinik tanısı için gerekli olan kronik fiziksel bulgu ve eritema migrans döküntüsü öyküsü sorgulanmıştır.

3.4.2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği-ÇODÖ (Ek-3)

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği, otizm tanısını koymak ve otizmi olmayan gelişimsel olarak engelli çocuklar ile otizmi olan çocukları ayırt etmek amacıyla geliştirilmiş, 15 maddeden oluşan, klinisyen tarafından puanlanan, Türkçe geçerlik ve güvenilirliği olan bir ölçektir. Ülkemizde ölçeğin çeviri ve tekrar çeviri çalışmaları Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.¹⁵² Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması ise İncekaş tarafından yapılmıştır. Ölçek insanlarla ilişki, taklit, duygusal tepkiler, beden kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, tatma, koklama, dokunma tepkisi, korku ya da sinirlilik, sözel iletişim, etkinlik düzeyi, zihinsel tepkilerin düzeyi ve tutarlılığı ile genel izlenim alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Gözlem sırasında çocuğun davranışları, aynı yaştaki normal gelişim özelliği gösteren bir çocuk ile karşılaştırılmalıdır. Davranıştaki gariplik, davranışın sıklığı, süresi ve yoğunluğu değerlendirilmelidir. Verilecek puana karar vermeden önce maddelerin davranışsal açıklamalarının okunması klinisyene yardımcı olmaktadır. Maddelerin her biri 1'den 4'e kadar derecelendirilmekte, buçuklu puan verilebilmektedir. 1 puan o yaş çocuğu için normal sınırlarda davranışı, 2 puan hafif, 3 puan orta, 4 puan ağır düzeyde anormalliği göstermektedir. Toplam puanlamaya göre 15-29 puan alan hastalar otistik değilken; 30-36,5 puan alanlar hafif-orta otistik, 37-60 puan alanlar ağır otistik olarak sınıflandırılmaktadır.¹³¹

3.4.3. Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT II)

Denver Gelişimsel Tarama Testi çocuklardaki gelişimsel sorunları saptamak amacıyla yardımcı değerlendirme ölçeği olarak hazırlanmış, 1990 yılında Frakenburg ve Dodds tarafından gözden geçirilerek Denver II oluşturulmuştur.¹⁵³ Test kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor gelişimin değerlendirildiği 4 bölümü kapsayan 116 maddeden oluşmaktadır. Türk çocuklara uyarlanması ve standardize edilmesi Anlar ve Yalaz tarafından yapılmıştır.¹⁵⁴

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler ise medyan (25. persantil- 75. persantil) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler için gruplar arasındaki farklılık bağımsız örnekleme t-testi ile, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler için ise gruplar arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için ki-kare analizi kullanılmıştır. $p < 0.050$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmada 8'i (%20) kız, 32'si (%80) erkek olmak üzere 40 hasta OSB grubunu ve hastaların 8'i (%44.4) kız, 10'u (%55.6) erkek olmak üzere 18 sağlıklı kardeşi kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontroller 3-18 yaş aralığında olup, hastaların yaş ortalaması 89.83 ± 42.91 ay, kontrollerin yaş ortalaması 136.12 ± 64.02 aydır.

Erkek: kız oranına bakıldığında çalışma grubunun tamamı için erkek: kız oranı 2.7:1 iken, OSB grubunda bu oran 4:1, kontrol grubu için ise 1.3:1 olarak hesaplanmıştır. Grupların cinsiyet, yaş ve doğum ayına göre dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Cinsiyet ve doğum ayı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yaşları açısından bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 1: Grupların cinsiyet, yaş ve doğum ayına göre dağılımları

	OSB (n: 40)	Kontrol (n: 18)	
Cinsiyet (erkek/kız)	32/8	10/8	0.108*
Yaş (ay) (Ort±SS)	89.83±42.91	136.12±64.02	0.010**
Doğum ayı (ortanca, min-max)	6.00 (3.25-9.00)	7.50 (3.75-9.25)	0.379****

*ki-kare **Student t testi ***Mann-Whitney U testi

Grupların eğitim düzeyi dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların 37'si (%92.5) ek olarak özel eğitim almaktadır.

Tablo 2: Grupların eğitim düzeyi dağılımları

	OSB		Kontrol	
	n	%	n	%
Okula gitmiyor	9	22.5	1	5.6
Kreş/anaokulu	11	27.5	2	11.1
İlköğretim	7	17.5	8	44.4
Otistik Çocuklar Eğitim Merkezi	11	27.5	0	0
Lise	2	5	7	38.9

Hastaların kardeşler arasında kaçınıcı sırada bulduklarına ilişkin dağılım Tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında kardeş sayısı ve/veya sıralama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 3: Kardeş sıralamasına ilişkin dağılım

		OSB		Kontrol		
		n	%	n	%	
Çocuğun doğum sırası	İlk	18	45	9	50	0.93*
	Ortanca	6	15	3	16.7	
	Son	16	40	6	33.3	

*ki kare

Hastaların ve kardeşlerinin anne babalarına ait sosyodemografik özelliklere bakıldığında; annelerin yaş ortalaması 35.6±6.6 yıl, babaların yaş ortalaması 39.0±7.0 yıldır. Eğitim ve iş durumlarına ilişkin dağılım tablo 4'te verilmiştir. Anne ve babaların 4'ü (%10) arasında akraba evliliği varken; 36'sında (%90) yoktur. Anne ve babaların hepsi evli olup, hasta ile birlikte yaşamaktadırlar. Hasta ve kontrol grubunun ailesinin 31'inde (%77.5) fiziksel hastalık bulunduğu, 9'unda (%22.5) bulunmadığı; 22'sinde (%55) ruhsal bozukluk bulunduğu, 18'inde (%45) bulunmadığı saptanmıştır.

Tablo 4: Ebeveynlerin eğitim ve iş durumlarına ilişkin dağılım

		Anne		Baba	
		n	%	n	%
Eğitim düzeyi	İlkokul mezunu	13	32.5	10	25
	Ortaokul mezunu	9	22.5	7	17.5
	Lise mezunu	13	32.5	13	32.5
	Yüksekokul/üniversite mezunu	5	12.5	10	25
İş durumu	Çalışıyor	4	10	38	25
	Çalışmıyor	35	87.5	2	95
	Emekli	1	2.5	0	0

4.2. Gebelik, Doğum ve Doğum Sonrası Dönem ile İlişkili Bulgular

Gruplar arasında gebelik dönemi ile ilişkili olabilen etmenlerin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Düşük tehditi, sigara kullanımı, aşırı çay/kahve tüketimi, ilaç kullanımı, enfeksiyon öyküsü ve psikososyal stres açısından gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark saptanmamıştır. Annelerin hiçbirinde gebelikte madde kullanımı bulunmamaktadır.

Tablo 5: Gebelik dönemi ile ilişkili değişkenlerin dağılımı

		OSB		Kontrol		
		n	%	n	%	
Düşük tehdidi	var	9	22.5	1	5.6	0.150*
	yok	31	77.5	17	94.4	
Sigara kullanımı	var	8	20	5	27.8	0.516*
	yok	32	80	13	72.2	
Alkol kullanımı	var	1	2.5	0.0	0	-
	yok	39	97.5	18	100	
Madde kullanımı	var	0	0	0	0	-
	yok	40	100	18	100	
Aşırı çay/kahve	var	9	22.5	2	11.1	0.474*
	yok	31	77.5	16	88.9	
İlaç kullanımı	var	9	22.5	6	33.3	0.518*
	yok	31	77.5	12	66.7	
Enfeksiyon öyküsü	var	11	27.5	1	5.6	0.081*
	yok	29	72.5	17	94.4	
Röntgen maruziyeti	var	0	0	1	5.6	-
	yok	40	100	17	94.4	
Travma	var	2	5	0	0	-
	yok	38	95	18	100	
Operasyon	var	1	2.5	0	0	-
	yok	39	97.5	18	100	
Stres	var	26	65	10	55.6	0.694*
	yok	14	35	8	44.4	

*ki kare

Doğum ve doğum sonrası dönem ile ilişkili özellikler değerlendirildiğinde; doğum şekli, doğum zamanı ve doğum sonrası hemen ağlamama açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 6). Sarılık açısından bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Her iki grupta da kan transfüzyonu olan çocuk ya da ergen bulunmamaktadır.

Tablo 6: Doğum ve doğum sonrası dönem ile ilişkili değişkenlerin dağılımı

		OSB		Kontrol		
		n	%	n	%	
Doğum şekli	NSVY	16	40	10	55.6	0.414*
	C/S	24	60	8	44.4	
Doğum zamanı	term	29	72.5	17	94.4	0.184*
	preterm	10	25	1	5.6	
	postterm	1	2.5	0	0	
Hemen ağlamama	var	14	35	2	11.1	0.117*
	yok	26	65	16	88.9	
Morarma	var	4	10	2	11.1	-
	yok	36	90	16	88.9	
Mekonyum aspirasyonu	var	1	2.5	1	5.6	-
	yok	39	97.5	17	94.4	
Sarılık	var	13	32.5	1	5.6	0.044*
	yok	27	67.5	17	94.4	
Kordon dolanması	var	4	10	0	0	-
	yok	36	90	18	100	
Kan uyumsuzluğu	var	7	17.5	0	0	-
	yok	33	82.5	18	100	
Kan transfüzyonu	var	0	0	0	0	
	yok	40	100	18	100	

*ki-kare

4.3. Gelişim Dönemleri ile İlişkili Bulgular

Tablo 7’de gelişim basamaklarına ait sürelerin dağılımı gösterilmiştir. Gruplar arasında desteksiz oturma ve emekleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta grupta yürüme, kelime söylemeye başlama, cümle kurma ve tuvalet eğitimi süreleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha geç bulunmuştur.

Tablo 7: Gelişim basamaklarına ait dağılım

Gelişim Basamakları		OSB		Kontrol		
		n	%	n	%	
Emekleme	var	29	72.5	10	55.6	0.332*
	yok	11	27.5	8	44.4	
Cümle kurma	var	27	67.5	18	100	0.005*
	yok	13	32.5	0	0	
Tuvalet eğitimi	var	23	57.5	17	94.4	0.012*
	yok	17	42.5	1	5.6	
Gelişim basamakları (ay)		ortanca	min-max	ortanca	min-max	
Desteksiz oturma		7.00	6.00-8.00	7.00	6.00-8.00	0.674**
Emekleme zamanı		9.00	8.00-11.75	10.00	8.00-11.00	0.935**
Yürüme		14.50	12.00-18.00	12.00	11.75-12.00	0.001**
Kelime		18.00	12.00-36.00	12.00	12.00-12.00	0.005**
Cümle		46.50	28.50-60.00	21.00	18.00-24.00	<0.001**

*ki-kare **Mann-Whitney U test

Gruplar arasında geçirilmiş operasyon, travma, kronik hastalık, hastane yatışı ve epilepsi öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 8). Hastaların ve kontrollerin hepsinde rutin aşılama öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 8: Tıbbi özgeçmişe ait değişkenlerin dağılımı

		OSB		Kontrol		
		n	%	n	%	
Geçirilmiş operasyon	var	8	20	1	5.6	0.249*
	yok	32	80	17	94.4	
Geçirilmiş travma	var	9	22.5	5	27.8	0.744*
	yok	31	77.5	12	72.2	
Aşılama öyküsü	var	40	100	18	100	-
	yok	0	0	0	0	
Kronik hastalık	var	4	10	4	22.2	0.238*
	yok	36	90	14	77.8	
Hastane yatışı	var	19	47.5	7	38.9	0.745*
	yok	21	52.5	11	61.1	
Epilepsi	yok	28	70	16	88.9	0.173*
	febril	5	12.5	2	11.1	
	afebril	7	17.5	0	0	

*ki kare

4.4. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Değerlendirmesi

Çalışmaya katılan hastaların 34'üne (%85.0) DGTT uygulanmış, DGTT'ye göre sergiledikleri gelişim düzeyleri ile kronolojik yaşları arasındaki fark ay olarak hesaplanmış ve ortalama gerileme süreleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların gelişim düzeyi klinik olarak değerlendirilmiş ve gelişim düzeylerinin yaşları ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Tablo 9: DGTT'ye göre hastaların ay olarak belirlenen gelişim geriliklerinin değerlendirilmesi

OSB (n: 34)	Ay	
	Ort	SS
Kişisel Sosyal Gelişim Geriliği	28.58	26.09
İnce Motor Gelişim Geriliği	24.50	27.27
Dil Gelişimi Geriliği	36.70	29.38
Kaba Motor Gelişim Geriliği	29.55	33.23

Ort: Ortalama SS: Standart Sapma

4.5. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) Puanlarının Değerlendirilmesi

Hasta gruba uygulanan ÇODÖ puanlarının dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir. Belirtilerin fark edilme yaşının ay olarak 25.32 ± 13.62 olduğu belirlenmiştir. ÇODÖ puanlarına göre hastaların 20'sinin (%50) ağır (37-60 puan), 20'sinin (%50) de hafif-orta (30-36,5 puan) düzeyde OSB belirtileri gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 10: ÇODÖ puanlarının dağılımı

OSB	ÇODÖ Puanları	
	Ort	SS
İnsanlarla İlişki	2.76	0.59
Taklit	2.66	0.74
Duygusal Tepkiler	2.60	0.57
Bedenin Kullanımı	2.61	0.53
Nesne Kullanımı	3.13	3.11
Değişikliğe Uyum	2.27	0.51
Görsel Tepki	2.75	0.69
Dinleme Tepkisi	2.36	0.58
Tatma, Koklama, Dokunma Tepkisi ve Kullanımı	2.35	0.69
Korku ya da Sinirlilik	2.45	0.50
Sözel İletişim	2.87	0.74
Sözel Olmayan İletişim	2.40	0.64
Etkinlik Düzeyi	2.48	0.58
Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı	2.23	0.59
Genel İzlenimler,	2.81	0.64
Toplam Puan	38.17	5.91

Ort: Ortalama SS: Standart Sapma

4.6. Tedavi ile İlişkili Bulgular

Hastaların 6'sı (%15) antiepileptik ilaç kullanırken, sağlıklı kontrol grubunda antiepileptik ilaç kullanan bulunmamaktadır. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik takiplerinde 15 (%37.5) hasta ilaç tedavisi ile izlenmekte; 25'i (%62.5) ilaçsız takip edilmektedir. Hastalardan 10'u (%25) yalnızca antipsikotik kullanırken, 2 (%5) hasta metilfenidat ve antipsikotiği birlikte, 1 (%2.5) hasta atomoksetin ve antipsikotiği birlikte kullanmaktadır. Hastaların 1'i (%2.5) yalnızca metilfenidat, 1'i (%2.5) de yalnızca serotonin gerilim inhibitörü kullanmaktadır. Kontrol grubunda ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktadır. OSB grubunda, kontrol grubunda ve annelerde serolojik testleri etkileyecek düzeyde geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanım öyküsü bulunmamaktadır.

4.7. Lyme Hastalığı ile İlişkili Değişkenlerin ve ELISA ve Western Blot ile Antikor Düzeyi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 11’de Lyme hastalığı tanısında önemli olduğu düşünülen değişkenlerin dağılımı gösterilmiştir. Hayvanlarla temas etme ve kene ısırması öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Eritema migrans döküntüsü öyküsü hasta ve kontrol grubunda saptanmamıştır. Kene tarafından ısırılma öyküsü olan 2 hastanın kene tarafından ısırıldığındaki yaşlarının ortalamasının 6.50 ± 3.53 yıl, kontrol grubundaki 3 çocuğun da kene tarafından ısırıldığındaki yaşlarının ortalamasının 8.66 ± 4.16 yıl olduğu saptanmıştır. Hastalar ve ailelerinin 8’i (%20) il merkezinde, 29’u (72.5) ilçede, 3’ü (%7.5) de köyde yaşamaktadır.

Tablo 11: Lyme hastalığı ile ilişkili değişkenlerin dağılımı

		OSB		Kontrol		
		n	%	n	%	
Hayvan teması	var	30	75	9	50	0.115*
	yok	10	25	9	50	
Kene ısırma öyküsü	var	2	5	3	16.7	0.167*
	yok	38	95	15	83.3	
Kronik fiziksel belirti	var	0	0	1	5.6	-
	yok	40	100	17	94.4	
Eritema migrans	var	0	0	0	0	-
	yok	40	100	18	100	
		Ort	SS	Ort	SS	
Kene ısırıldığındaki yaş (yıl)		6.50	3.53	8.66	4.16	-

*ki kare

Ort: Ortalama SS: Standart Sapma

Annelerin 19’unda (%47.5) hayvanlarla temas öyküsü saptanmış, 21’inde (%52.5) saptanmamıştır. Annelerin 6’sında (%15) kene tarafından ısırılma öyküsü bulunmaktayken; 6 annenin kene tarafından ısırıldığındaki yaşlarının ortalamasının 16.50 ± 5.08 yıl olduğu saptanmıştır. Annelerin 3’ünde (%7.5) kronik fiziksel belirti öyküsü bulunmaktayken; 37’sinde (%92.5) bulunmamaktadır. Eritema migrans döküntüsü öyküsünün 1 (%2.5) annede olduğu saptanmıştır.

ELISA IgM ve IgG antikor düzeyi ölçümü tüm hastalar, sağlıklı kontroller ve anneleri için yapılmıştır. Test sonucuna göre antikor düzeyi pozitif ya da sınır aralıkta saptanan hasta, sağlıklı kontrol ve annelere WB doğrulama testi uygulanmıştır. Grupların ELISA sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrollerin annelerinin 5’inde (%5) ELISA IgM antikor düzeyi pozitif, 1’inde (%2.5) sınır, 34’ünde (%85) negatif saptanmıştır. ELISA IgG antikor düzeyi ise annelerin 1’inde (%2.5) pozitif saptanmış, 39’unda (%97.5) negatif saptanmıştır.

Tablo 12: Grupların serum ELISA IgM ve IgG antikor düzeylerinin dağılımı

		OSB		Kontrol		Anne	
		n	%	n	%	n	%
ELISA IgM	Pozitif	2	5	1	5.6	5	12.5
	Negatif	36	90	17	94.4	34	85
	Sınır	2	5	0	0	1	2.5
ELISA IgG	Pozitif	2	5	0	0	1	2.5
	Negatif	38	95	18	100	39	97.5
	Sınır	0	0	0	0	0	0

ELISA testine göre antikor düzeyi pozitif ya da sınır aralıkta saptanan hasta ve sağlıklı kontrollere uygulanan WB testinin sonuçları Tablo 13’te gösterilmiştir. WB testi 6 (%15) hastaya ve 1 (%5.6) sağlıklı kontrole uygulanmıştır. WB IgM testi ile antikor düzeyi ölçülen 4 hastanın ve 1 sağlıklı kontrolün hepsinin sonucu negatif saptanmıştır. WB IgG testi yapılan 2 hastanın 1’inde (%50) sonuç negatif, 1’inde (%50) sınır bulunmuştur.

Tablo 13: Grupların serum WB IgM ve IgG düzeylerinin dağılımı

		OSB		Kontrol		Anne	
		n	%	n	%	n	%
WB	var	6	15	1	5.6	7	17.5
	yok	34	85	17	94.4	33	82.5
WB IgM (n: 6)	Pozitif	0	0	0	0	0	0
	Negatif	4	100	1	100	1	100
	Sınır	0	0	0	0	0	0
WB IgG (n: 8)	Pozitif	0	0	0	0	0	0
	Negatif	1	50	18	100	4	66.6
	Sınır	1	50	0	0	2	33.3

WB IgM testi yapılan 1 annede sonuç negatif, WB IgG testi yapılan 6 annenin 2’sinde (%33.3) sınır, 4’ünde (%66.6) negatif sonuç saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna

uygulanan WB testinin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tüm sonuçlar istatistikçilerle değerlendirilmiş olup; hasta ve kontrol grubuna uygulanan WB testine göre antikor düzeylerinin %95 güven aralığı 0.038-0.204 bulunmuştur. WB testine göre çalışmanın etki gücü düşük olup, daha yüksek etki gücüne ulaşmak için daha fazla katılımcıya ihtiyaç olduğu belirlenmiştir.



5. TARTIŞMA

OSB karmaşık etkenli bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Hastalık sosyal etkileşim, dil, iletişim, biliş gibi yüksek mental fonksiyonları etkilemekte; davranışsal ve nörolojik bozulmalar OSB'ye eşlik etmektedir.¹⁵⁷ Etiyolojisinde pek çok etkenin araştırıldığı bu hastalığın kesin kanıtlanmış bir sebebi bulunmamakta; daha çok çevresel ve genetik etkenlerin birbirini etkilemesiyle oluştuğu üzerinde durulmaktadır.⁴¹

Enfeksiyon hastalıkları ile psikiyatrik hastalıkların ilişkisi sık araştırma yapılan alanlardandır. Pek çok hastalığın etiyolojisinde önemli olduğu düşünülen enfeksiyonların psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi tam olarak kanıtlanamamıştır.¹⁵⁸ Son yıllarda görülme sıklığında belirgin artışın olduğu OSB'de de enfeksiyon ajanları araştırılmaktadır. Toxoplasma gondii enfeksiyonuyla erken dönemde karşılaşmış olmanın OSB'ye yol açmış olabileceği hipotezi ile yapılan bir çalışmada; OSB tanılı 40 hasta ve sağlıklı kontrol olarak belirlenen 40 çocukta toxoplasma gondii seropozitifliği incelenmiş; OSB'li hastaların hiçbirinde seropozitiflik saptanmamış; sağlıklı kontrol grubunun %2.5'inde IgG antikor pozitifliği saptanmıştır.¹⁵⁹ Toxoplasma gondii dışında Borrelia Burgdorferi, klamidy, mikoplazma ve babesia gibi bakteriyel ya da kızamık, kızamıkçık, kabakulak, sitomegalovirüs ve Human Herpes Virüs-6 (HHV-6) gibi viral etkenlerin OSB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁶⁰⁻¹⁶¹

Bu çalışmada OSB hastaları, anneleri ve sağlıklı kontrol grubu olarak belirlenen OSB'li hastaların kardeşlerinde BB'nin etkeni olduğu Lyme hastalığı olup olmadığı saptanmaya çalışılmış ve Lyme hastalığı ile ilişkili etmenler incelenmiştir. Çalışmadaki cinsiyet dağılımına bakıldığında hasta grupta erkek çocuk sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. OSB ile ilişkili çalışmalar incelendiğinde hastalığın erkek ve kız çocuklarda görülme oranı 5.75:1 olarak bildirilmiştir. Erkeklerin beyin zedelenebilirliğinin kızlara kıyasla daha düşük bir eşiğe sahip olmasının bu durumu açıklayabileceğinden söz edilmektedir.^{28,29} Çalışmamızda OSB'li grupta erkek cinsiyetin fazla olması yazın ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş; hastaların yaş ortalamasının kontrollere göre düşük olduğu saptanmıştır. Ek olarak OSB'li gruptaki çocukların kardeşlerine oranla daha fazla olarak

anne babanın son çocuğu oldukları saptanmıştır. OSB'li çocuk sahibi olmanın anne ve babanın hayatlarında ruhsal, ekonomik, sosyal ve fiziksel açılardan zorluklara yol açabildiği, ailenin tükenmişlik yaşayabileceği ve duygusal yükü arttırabileceği düşünülmüştür. Bu etkenlerin ailelerin OSB'li çocuk sahibi olduktan sonra yeni bir çocuk sahibi olmaktan korkabileceklerini, doğacak çocuğun OSB'li olma olasılığından endişelendiklerini ya da tüm enerjilerini OSB'li çocuğa vermek isteyebileceklerini akla getirmiş, OSB'li gruptaki çocukların son çocuk olmasını etkilemiş olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum OSB'li gruptaki çocukların son çocuk olmalarını, ek olarak otizm tanı koyma yaşının ortalama ay olarak 25.32 ± 13.62 olduğu göz önüne alındığında kontrol grubuna göre yaş ortalamalarının düşük olmasını açıklayabilir. Vierck ve Silverman'ın 2014'te yaptığı çalışmada 830 OSB'li hastanın babalarının hasta doğduğundaki yaş ortalamalarının 35 ve üstü olduğu bulunmuş; OSB'de sık görüldüğü belirtilen de nova mutasyonlar artmış baba yaşı ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁴ Çalışmamızdaki babaların yaş ortalamasının benzer olarak OSB'li çocukları doğduğunda 35 ve üstü olduğu saptanmıştır.

Şizofreni ile enfeksiyonların ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; polio ve grip epidemilerinin sık görüldüğü sonbahar ve kış aylarında doğanlarda şizofreni sıklığının ortalamaya göre %5-8 oranında daha fazla olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁸ İlkbahar ve yaz aylarında BB'nin bulaştırıcılığının arttığı belirtilmektedir.¹⁰⁴ Çalışmamızda hastaların ve kardeşlerinin doğum ayları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, her iki grubun doğum ayları ortalama olarak BB'nin bulaştırıcılığının hem anne hem de çocuk için arttığı yaz aylarına denk gelmektedir.

Yazın incelendiğinde gebelik dönemi ile ilişkili olumsuz etmenlerin OSB'li hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁸ Hamileliğinde Lyme hastalığı geçiren ya da Lyme hastalığı taşıyıcısı olan annelerde düşük yapma oranının daha fazla olduğu bilinmektedir.⁴ Çalışmamızda düşük tehditi, sigara kullanımı, aşırı çay/kahve tüketimi, ilaç kullanımı, enfeksiyon öyküsü ve psikososyal stres gibi etmenler açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Doğum ve doğum sonrası ile ilişkili etmenlere bakıldığında sarılık öyküsü açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Doğum sonrası dönemde OSB'de daha sık görüldüğü belirtilen sarılığın çalışmamızdaki hastalarda da daha sık görülmesi yazın ile

uyumludur. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda doğum sonrası erken dönemde indirekt bilirubininin artması sonucu görülen sarılığın nörotoksik etkiyle OSB'ye neden olabileceği bildirilmiştir.^{49,50} OSB'li hastaların daha çok postterm gebeliklerden doğduğu yazında belirtilirken çalışmamızdaki hasta ve kardeşlerinin çoğu term gebelikler sonucu doğmuş olup her iki grup arasında fark saptanmamıştır.⁴⁶

Lyme hastalığı tanısı klinik bulgularla ve serolojik testlerle yapılmaktadır. Kene ile temas öyküsünün ve eritema migrans döküntüsünün varlığı tanı için gereklidir. Ancak patognomonik kabul edilen eritema migrans, hastaların %30'unda görülmekte ve bu döküntünün 1 ay içinde iyileşebildiği belirtilmektedir.¹⁰⁹ Çalışmamızda hayvanlarla temas etme ve kene ısırması öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamış, eritema migrans öyküsü hasta ve kontrol grubunda saptanmamıştır. Ancak yazında hastaların çoğunun kene tarafından ısırıldığını ya da gelişen eritema migrans döküntüsünü fark edemedikleri de ifade edilmektedir.¹⁰⁹ Katılımcıların kene ısırmasını fark edemeyebilecekleri, geçmişe dönük bilgi alınması nedeniyle eritema migrans gelişip gelişmediğine ait bilginin net olmayabileceği düşünülmüştür.

BB'nin *Ixodes ricinus* cinsi kenelerin ısırması ile insan vücuduna girdiği bilinmektedir. BB dışında farklı patojenleri taşıyan pek çok kene türü bulunmakta; kene türlerinin sıklığı da coğrafik koşullara göre değişmektedir. Ülkemizde özellikle Trakya bölgesinde *Ixodes ricinus* cinsi keneler çok bulunmaktadır. Yapraklarla ve toprakla kaplı nemli bölgelerde kenenin daha fazla görüldüğü bilinmektedir.¹⁰⁴ Çalışmaya katılan hastaların ve ailelerinin büyük bir kısmı Kocaeli'nde ilçe merkezinde yaşamaktadır. Bu durumun kene ile karşılaşmış olma ihtimallerini azalttığı düşünülmüştür.

Lyme hastalığında nöropati, artrit, kas zayıflığı, baş ağrısı gibi kronik fiziksel belirtilerin ve eşlik eden psikiyatrik hastalıkların görülebildiği belirtilmiştir.¹⁶² Çalışmaya katılan hiçbir hastada kronik fiziksel belirti öyküsü bulunmamıştır. Kontrol grubunda ve annelerde Lyme hastalığında görülebilenlere benzer kronik fiziksel belirti tarifleyenlerin serolojik değerlendirmeleri negatif bulunmuş; ruhsal hastalık saptanmamıştır. Lyme hastalığında görülebilen fiziksel belirtilerin başka pek çok nedenle de oluşabileceği düşünülmüştür.

Kene tarafından ısırılma öyküsü olan 2 hastanın kene tarafından ısırıldığındaki yaşlarının ortalama 6.50 ± 3.53 yıl, sağlıklı kontrol grubundaki 3 çocuğun da kene

tarafından ısırıldığındaki yaşlarının ortalama 8.66 ± 4.16 yıl olduğu saptanmıştır. Hastaların kene tarafından ısırılma yaşlarının ortalamasının OSB belirtileri başladıktan sonraya denk geldiği dikkat çekmiştir. Bu durum bize Lyme hastalığı ile ilgili diğer bir hipotez olan anne karnında BB ile karşılaşmış olmanın, bu enfektif ajanın hastada süregelen evreye geçmiş olabileceğini ve OSB belirtilerinin geç başlayabileceğini düşündürmüştür. Lyme hastalığının aylar ya da yıllar sürebilen latent bir evreye girebileceği, bazı hastalarda özellikle nöropsikiyatrik belirtilerin geç başlangıçlı olabileceği de bilinmektedir.¹⁵⁵ Gebeliğinde hastalığı geçiren bazı annelerin fetuslarında BB'ye rastlandığı belirtilmiş, ancak her hastada transplasental geçişin olduğu kesin olarak kanıtlanmamıştır.¹⁰⁴ Bu konuda yapılmış maternal geçişi gösteren çalışmalarda annenin verdiği enflamatuvar yanıtın fetusun beyin gelişimini etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. OSB'li hastaların annelerinde yapılan WB testlerinde OSB ile ilişkili olduğu düşünülen bazı antikörlerin (36, 39 ve 61 kDa bant bölgeleri) yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁶³ Diğer bir çalışmada ise OSB'li çocuk doğuran annelerde saptanan otoantikörlerin fetusun beyin dokusu ile reaksiyon verdiği gösterilmiştir.¹⁶⁴ Beyin gelişiminin incinebilir bir döneminde bu enfeksiyonla karşılaşmış olmanın nöron gelişimini ve farklılaşmasını olumsuz etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.^{98,99} Gebe fareler embriyo dokuz günlükken grip virüsü ile enfekte edildiğinde, fetusun 200'den fazla geninde değişiklik olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin ilerleyen günlerinde enfekte edildiklerinde ise farklı gen değişiklikleri olduğu belirtilmiş; fetusun beyin gelişiminin çevresel etkenlere karşı farklı zamanlarda farklı şekilde duyarlı olduğuna dikkat çekilmiştir.¹⁶⁵ Annelerin 6'sında kene tarafından ısırılma öyküsü bulunmaktayken; 6 annenin kene tarafından ısırıldığındaki yaşlarının ortalama 16.50 ± 5.08 yıl olduğu saptanmıştır. Annelerin kene tarafından ısırılma yaşları OSB'li ve sağlıklı kardeşlerinin gebelik sürecinden önceki döneme denk geldiği belirlenmiştir. Bu annelerin bazılarının ilk çocuğunun OSB'li olduğu; bazılarının ise ilk çocuğunun sağlıklı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda otoantikör bakılmamış, hiçbir katılımcıda süregelen Lyme hastalığı düşündürtecek nörolojik ya da fiziksel bulguya rastlanmamıştır. Bulduğumuz bölgede yaşayan kenelerde BB taşıyıcılığının saptanmamış olması, hasta, sağlıklı kardeş ve annelerin Lyme hastalığı taşıyıcısı olmayan keneler tarafından ısırılmış olabileceklerini düşündürmüştür.

ELISA IgM ve IgG antikor düzeyi ölçümü tüm hastalar, sağlıklı kontroller ve anneleri için yapılmıştır. Test sonucuna göre antikor düzeyi pozitif ya da sınır aralığında saptanan

hasta, sağlıklı kontrol ve annelere WB doğrulama testi uygulanmıştır. Serolojik ve klinik değerlendirmeler sonucunda hiçbir hasta, kontrol ya da annede Lyme hastalığı saptanmamıştır. Helt ve arkadaşları BB'nin OSB'li hastaların yaklaşık %20'sinde serolojik olarak bulunduğunu saptamışlardır.¹⁶⁶ Çalışmamızın sonuçlarının yazındaki bu bilgiyle uyuşmadığı görülmüştür. Daha fazla katılımcı ile yapılacak başka çalışmaların sonuçlarının farklı olabileceği düşünülmüştür. Ajamin ve arkadaşlarının 2013'te 70 OSB hastası ve 50 kontrolle yaptığı bir serolojik çalışmada da çalışmamıza benzer bir biçimde hiçbir hasta ve kontrolde Lyme hastalığı saptanmamıştır.¹¹²

ABD'de 2000 yılında yapılan bir izlem çalışmasında OSB görülme sıklığının coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. En yüksek oranın 9.9/1000'le New Jersey'de, en düşük oranın da 5.1/1000'le Batı Virginia'da olduğu, sıklığın daha fazla olduğu yerlerde BB enfeksiyonlarının da sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁶⁷ Ülkemizde özellikle Trakya bölgesinde Ixodes ricinus cinsi keneler çok bulunmaktadır. Bu kenelerin %4'ünde BB izolasyonu yapılmış olup, diğer kenelerin farklı patojenlerle enfekte olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁴ Ancak Trakya bölgesinde OSB'nin daha sık görüldüğüne dair bir bilgi yazında bulunmamaktadır. BB dışında farklı patojenleri taşıyan pek çok kene türü bulunmakta; kene türlerinin sıklığı da coğrafik koşullara göre değişmektedir. Ülkemizin Orta Karadeniz ya da Trakya bölgelerinde BB taşıyıcısı olmayan keneler daha çok saptanmaktadır.¹⁰⁴ Çalışmamızın yapıldığı bölgede de BB taşıyıcısı olmayan kenelerin daha fazla bulunduğu bilinmektedir. Çalışmamızda OSB ile BB arasında herhangi bir ilişkinin saptanmamış olması bu bölgedeki kenelerin BB patojenini taşıyor olması ile ilgili olabileceğini akla getirmiştir.

BB diğer pek çok enfeksiyon ajanıyla koenfeksiyona neden olabilmektedir. BB'nin sıklıkla birlikte bulunabildiği patojenlerin serolojik testlerde BB'ye özgü antijen bant bölgelerini kapatarak yalancı negatif sonuçlar alınmasına neden olabildikleri belirtilmektedir. Bu durumda BB'nin birlikte bulunabildiği mikoplazma ve babesia gibi OSB ile ilişkilendirilen patojenlerden ayrımı güç olabilmektedir.¹⁰⁹ BB'nin diğer patojenlere göre daha sık genetik değişikliğe uğruyor olması da serolojik test sonuçlarını etkileyebilmektedir. Serolojik testlerimizin sonuçlarının BB ile birlikte bulunabilen diğer enfeksiyon ajanları tarafından etkilenmiş olabileceği, genetik değişikliğe uğramış BB bakterisini testlerimizin saptayamamış olabileceği de akla gelmiştir. Romatoid artrit gibi

otoimmün hastalıklarda hastada oluşan otoantikörlerin serolojik testleri etkileyebildiği belirtilmekte, ancak bizim çalışmamızda hiçbir hasta, anne ya da kardeşte otoimmün hastalık öyküsü bulunmamaktadır.

Serolojik testlerde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik sıkça görülebilmektedir. Bakken ve arkadaşları 1997 yılında Lyme hastalığı ile ilgili yaptıkları çalışmada sağlıklı donörlerin serolojik incelemelerinde %55 yanlış pozitiflik saptadıklarını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada BB'nin kan kültüründe üretilmesi, eritema migrans varlığı ve klinik bulgular eşliğinde Lyme hastalığı tanısı konulan hastaların %35'inin erken ve geç dönemde yapılan serolojik testlerinde yanlış negatiflik saptandığı gösterilmiştir.¹⁶⁸ CDC'ye göre Lyme hastalığının serolojik tanısının duyarlılığı %56'dır ve serolojik tanı klinik belirtilerle desteklenmelidir.¹⁶⁹ Çalışmamızda kullanılan testlerde yanlış negatiflik olabileceği ihtimali olmakla birlikte hiçbir hastada Lyme hastalığı öyküsünün bulunmaması da önemlidir.

Bransfield 2009 yılında yayınladığı olgu sunumunda Lyme hastalığı tanısı konulan bir annenin 3 çocuğunun hepsinin OSB'li olduğunu saptadığını belirtmiştir.¹⁵⁵ Bu annenin kene ısırığı öyküsü bulunmadığı, ancak serolojik ve klinik olarak Lyme hastalığı tanısı aldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda anneler, hasta ve sağlıklı çocukları değerlendirilmiş ancak hiçbirinde Lyme hastalığı saptanmamıştır. Kene ısırığı öyküsü olan ancak Lyme tanısı almayan annelerden birinin kene tarafından 15 yaşında ısırıldığı öğrenilmiş, ilk çocuğunun herhangi bir sağlık sorunu bulunmadığı, ikinci çocuğunun OSB tanısı aldığı, üçüncü çocuğunun da herhangi bir sağlık sorunu bulunmadığı saptanmıştır. OSB'li hastada ve kardeşlerinde de Lyme hastalığı saptanmamıştır. OSB'li çocuk sahibi olmanın başka pek çok etkenle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. WB IgG testi sonucu sınır aralıkta saptanan bir OSB'li hastanın kene tarafından ısırılma öyküsü ve kronik fiziksel belirtisi bulunmamaktadır. Bu hastanın annesinin hastaya hamileliğinden sonra kene tarafından ısırıldığı ve düşük yaptığı bilgisi alınmıştır. Tekrar çocuk sahibi olmayan bu annenin de serolojik testleri negatif gelmiştir. Bu durum bize testlerin saptayamadığı geçirilmiş hastalık öyküsü olabileceğini ya da testlerin yanlış negatif saptanabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamıza alınan ikiz kardeşlerden biri OSB tanılı diğeri ise sağlıklı olup test sonuçları negatiftir ve annelerinden kene teması öyküsü alınmamış, serolojik testi de negatif gelmiştir. Bu hastaların annelerinin serolojik testlerin saptayamadığı ve geçmişe dönük hatırlayamadığı geçirilmiş Lyme hastalığı olsa bile ikizlerden birinde OSB'nin

görülmesi diğ erinde görülmemesi enfeksiyon geçirme dışında OSB'ye neden olabilen pek çok etkenin bulunduğunu düşündürmüştür.

Konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonlu birkaç olguda OSB izlenmesi üzerine OSB'li hastalar ve sağlıklı kontrollerde sitomegalovirüs IgG antikor düzeyleri incelenmiş ancak iki grup arasında antikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonunun antikor düzeyini değıştirmediği, konjenital sitomegalovirüs tanısının sürüntülerden yapılan viral kültürle ve klinik öyküyle konulduğı görülmüştür.¹⁷⁰ Polat ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları olgu bildiriminde serolojik testlerinde antikor negatifliğı saptadıkları ancak kan kültüründe BB üretilmesi ile Lyme hastalığı tanısı koydukları bir hasta takip ettiklerini belirtmişlerdir.¹⁰⁴ Çalışmamızda da BB kültürünün yapılmamasının, sadece antikor düzeyinin değıerlendirilmesinin çalışmamızın bir sınırlılığı olarak düşünölmüştür.

Gebeliğinde Lyme hastalığı tanısı almış ve tedavi edilmemiş 102 annenin çocuklarının uzun dönem izlendiğı bir çalışmada, çocukların %9'unun OSB, %56'sının dikkat eksikliğı hiperaktivite bozukluğı tanısı aldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak alınan ve tedavi edilen 66 gebe Lyme hastasının çocuklarının sağlıklı olduğı belirtilmiştir.¹⁷¹ Adams ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada Lyme hastalığı tanısı koydukları yirmi beş çocuğun dört yıllık izlemde herhangi bir nöropsikiyatrik belirti göstermediklerini belirtmişlerdir.¹⁵⁶ Yapılmış olan çalışmalar enfeksiyon geçirme gibi çevresel etkenlerin her bireyde benzer sorunlara yol açmayacağını düşündürmekte; çevresel etkenlere hastanın verdiği yanıtta belirleyici olabilen genetik, immünolojik, nörogelişimsel ve nörokimyasal etkenleri de göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre hiçbir hasta, kontrol ya da annede Lyme hastalığı saptanmamıştır. Bunun sebebi bulunduğumuz bölgede kene sayısının az olması, bölgemizde bulunan kenelerde Lyme hastalığının etkeni olan BB'nin saptanmaması, ailelerin kentte yaşamaları nedeniyle kene ile karşılaşma ihtimallerinin düşük olması ya da Lyme hastalığı ile OSB'nin ilişkili olmaması olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

OSB etyolojisini araştırmak amacıyla pek çok teori öne sürölmüş olup; bunlar arasında enfeksiyöz etkenlere önemli yer verilmiştir. BB bakterisinin sebep olduğu Lyme hastalığının OSB ile benzer yönleri bulunmaktadır. Bu nedenle etyolojide önemli olduğu düşünölen Lyme hastalığının serolojik ve klinik değerlendirmelerle OSB’li hastalar, anneleri ve sağlıklı kontrollerde olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışma OSB’li hastalarda, annelerinde ve sağlıklı kardeşlerinde BB enfeksiyonun değerlendirildiği ilk çalışma olup; serolojik ve klinik olarak hiçbir grupta Lyme hastalığı bulunmamış; OSB ile Lyme hastalığı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

6.2. Öneriler

OSB gibi etyolojisi karmaşık ve çok etkenli bir hastalığın sebebinin tek bir nedene bağlanamayacağı açıktır. Enfeksiyonların OSB’ye nasıl neden olduğu hala çok iyi anlaşılmış değildir. Bu alandaki her hipotez araştırmaya değer olup farklı alanlardaki etyolojik çalışmalara da ihtiyaç vardır. Kocaeli bölgesi yerine kene nedenli enfeksiyonların daha sık göröldüğu Tokat, Çorum, Yozgat, Sivas gibi Orta Karadeniz ya da Trakya bölgelerinde bu çalışmanın daha farklı sonuçlanabileceği düşünölmüştür.

6.3. Kısıtlılıklar

Hasta ve kontrol grubunun sayıca az olması, kullanılan materyalin pahalı olması, spesifik immünolojik, radyolojik ve mikrobiyolojik değerlendirmelerin yapılmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

7. ÖZET

LYME HASTALIĞI İLE OTİSTİK SPEKTRUM BOZUKLUKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Otistik spektrum bozuklukları (OSB) sosyal, iletişimsel ve davranışsal becerilerde bozulmalarla giden, kronik seyirli nörogelişimsel bozukluklardır. Hastalığın etyoloji ve patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, çevresel, immünolojik, enfeksiyonel etmenler gibi alanlar üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmada OSB etyolojisinde rolü olabileceği öne sürülen Lyme hastalığı ile OSB'nin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada KOÜ Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde OSB tanısı alan ve takip edilmekte olan 3-18 yaşları arasındaki 40 çocuk ve anneleriyle; sağlıklı kontrol grubu olarak alınan OSB'li çocukların 18 kardeşinde serolojik ve klinik olarak Lyme hastalığı pozitifliği olup olmadığı karşılaştırılmıştır. OSB'nin şiddetini belirlemek amacıyla Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanmıştır. Hastaların gelişim düzeyi Denver II Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirilmiştir. Serolojik incelemeler Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ve Western Blot (WB) testleriyle yapılmıştır.

Bulgular: Tüm katılımcıların serumlarında ELISA ile *Borrelia Burgdorferi* antikoruna bakılmış, pozitiflik ya da sınır düzey saptanan serumlara WB testi yapılmıştır. WB IgM testi ile antikor düzeyi ölçülen 4 hastanın ve 1 sağlıklı kontrolün hepsinin sonucu negatif saptanmıştır. WB IgG testi yapılan 2 hastanın 1'inde (%50.0) sonuç negatif, 1'inde (%50.0) sınır bulunmuştur. WB IgM testi yapılan 1 (%2.5) annede sonuç negatif, WB IgG testi yapılan 6 annenin 2'sinde (%33.3) sınır, 4'ünde (%66.6) negatif sonuç saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna uygulanan WB testinin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). WB testine göre antikor düzeylerinin %95 güven aralığı 0.038-0.204 bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma Lyme hastalığı ile OSB'nin ilişkisini araştıran az sayıdaki araştırmadan biridir. Çalışmamızda OSB'li hasta, anneleri ve sağlıklı kontrol olarak kardeşleri değerlendirilmiş; serolojik ve klinik olarak hiçbir katılımcıda Lyme hastalığı saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Otistik spektrum bozuklukları, enfeksiyon, Lyme hastalığı

8. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LYME DISEASE WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Objective: Autism spectrum disorders (ASD) are chronic neurodevelopmental disorders leading to deterioration in social, communicative and behavioral skills. Etiology and pathogenesis of the disease has not been elucidated fully yet. Infectious diseases are evaluated in the etiology of ASD as well as genetic, environmental and immunologic factors. In this study, the aim is to investigate the relationship between the Lyme disease with ASD.

Methods: 40 children, aged 3-18 years, who were followed by Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic with ASD and their mothers participated as the study group and the patients' 18 healthy brothers participated as the control group in this study. The groups compared clinical and serological for Lyme disease. Autism severity was assessed by Childhood Autism Rating Scale (CARS). Denver Developmental Screening Test-II (DDST-II) was used to determine the developmental levels of the children. Serological evaluations was applied with Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ve Western Blot (WB)tests.

Results: All participants' serums was analyzed by ELISA for *Borrelia Burgdorferi* antibodies and WB test was applied to serums with positive and border levels. WB IgM antibody levels were determined negative for all 4 patients and 1 healthy control. WB IgG test performed in 2 patients, the result was found negative for 1 (%50.0) of them and 1 (%50.0) was border. The WB IgM test was made for 1 mother and it was found negative, WB IgG test was performed for 6 mothers and the results were found negative for 4 (%66.6) of them and 2 (%33.3) were border. No statistically significant difference was found between WB test results which applied for patients and control group ($p>0.05$). According to the WB test, the %95 confidence interval for antibody levels was found 0.038-0.204.

Discussion: This study is one of the studies investigating the relationship between the Lyme disease with ASD. In our study the ASD patients, their mothers and healthy brothers as the control group was evaluated and Lyme disease was not detected in any participants serological and clinical.

Key words: autism spectrum disorders, infection, Lyme disease

9.1. EBEVEYNLER İÇİN KATILIMCI BİLGİLENDİRME VE AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

1. Çalışmanın adı: Lyme hastalığı ve otizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Arş. Gör. Dr. Hatice Ünver KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 86 39

Doç. Dr. Nursu Çakın Memik KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 86 36

3. Araştırmanın amacının anlaşılır ve özet açıklaması: Bu araştırmanın temel amacı Borrelia Burgdorferi bakterisinin yol açtığı Lyme hastalığı ile otizmin ilişkisinin değerlendirilmesidir. Daha önce yapılmış bazı araştırmalarda otizm ile Lyme hastalığının ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ülkemizde de bu enfeksiyon sık görülebildiğinden ve otizm sıklığında da artış olduğundan dolayı bu alan araştırılmaya değer bulunmuştur.

4. Neden ben seçildim? Araştırma otizm tanısı alan çocuklarda, annelerinde ve kardeşlerinde yapıldığı için, otizm tanısı alan 3-18 yaş arası tüm çocuklar, anneleri ve kardeşleri araştırma için adaydır.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım? Araştırma gönüllülük ilkesi üzerinden yürütüldüğünden dolayı katılımcılar diledikleri anda araştırmadan ayrılma hakkına sahiptir.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak? Otizm tanısı olan çocuktan, annelerinden ve kardeşlerinden 1 kez 3-4cc kan alınacaktır.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir? Hastane ortamında uygun yöntemlerle kan örneği alınacağı için herhangi bir riski veya dezavantajı yoktur.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir? Görülme sıklığı artan otizm hastalığının nedeninin araştırılmasına katkıda bulunmuş olacaksınız.

9. Araştırma masrafları: Sizden ve bağlı bulunduğunuz SGK' dan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

10. Araştırmada ters giden bir şey olursa? Araştırma sürecinde bir terslik olursa hasta, annesi ve kardeşi bilgilendirilecektir. Bununla beraber araştırma süresince araştırmacılardan birisi katılımcılara eşlik edecektir.

11. Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir? Otizm hastalığına yönelik alternatif tanı ve tedavi yöntemleri bulunmamaktadır.

12. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak? Araştırma esnasında elde edilen bilgiler klinik araştırma odası özel dolaplarında kilitli tutulacaktır. Katılımcıların kimlik bilgileri kimseyle paylaşılmayacaktır.

13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda katılımcılara bilgi verilecektir.

14. Araştırma sonuçlarına ne olacak? Araştırmadan elde edilen bilgiler ulusal veya uluslararası bilimsel dergilerde yayımlanacaktır.

15. Daha ayrıntılı bilgi için, katılımcılar araştırma boyunca Dr. Hatice Ünver'den ayrıntılı bilgi isteyebilirler (0262 303 86 39).

Çalışmaya katıldığınız ve bilime yaptığınız katkı için araştırmacılar olarak teşekkür ederiz.

Şikâyetlerinizi Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna iletebilirsiniz (Telefon No: 0262 303 71 64).

Araştırmanın Adı: Lyme hastalığı ile otizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

HASTALAR İÇİN KATILIMCI BİLGİLENDİRME VE AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

1. Çalışmanın adı: Lyme hastalığı ve otizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Arş. Gör. Dr. Hatice Ünver KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 86 39

Doç. Dr. Nursu Çakın Memik KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 86 36

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması Bu araştırmanın amacı bir hastalık etkeni ile otizmin ilişkisini incelemektir. Bu hastalık etkeni kişiye kene ısırması ya da anne karnındayken bulaşabilmektedir. Ülkemizde de bu enfeksiyon sık görülebildiğinden ve hastalığın sıklığında artış olduğundan dolayı bu alan araştırılmaya değer bulunmuştur.

4. Neden ben seçildim? Araştırma otizm tanısı alan çocuklarda, annelerinde ve kardeşlerinde yapıldığı için, otizm tanısı alan 3-18 yaş arası tüm çocuklar, anneleri ve kardeşleri araştırma için adaydır.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım? Araştırma gönüllülük ilkesi üzerinden yürütüldüğünden dolayı katılımcılar diledikleri anda araştırmadan ayrılma hakkına sahiptir.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak? Otizm tanısı olan çocuktan, annelerinden ve kardeşlerinden 1 kez 3-4cc kan alınacaktır.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir? Hastane ortamında uygun yöntemlerle kan örneği alınacağı için herhangi bir riski veya dezavantajı yoktur.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir? Hastalığın neden oluştuğuna dair yapılan bir araştırmaya katkıda bulunmuş olacaksınız.

9. Araştırma masrafları: Senden ve bağılı bulunduğunuz SGK'dan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

10. Araştırmada ters giden bir şey olursa? Araştırma sürecinde bir terslik olursa hasta, annesi ve kardeşı bilgilendirilecektir. Bununla beraber araştırma süresince araştırmacılardan birisi katılımcılara eşlik edecektir.

11. Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir? Otizm hastalığına yönelik alternatif tanı ve tedavi yöntemleri bulunmamaktadır.

12. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak? Araştırma esnasında elde edilen bilgiler klinik araştırma odası özel dolaplarında kilitli tutulacaktır. Katılımcıların kimlik bilgileri kimseyle paylaşılmayacaktır.

13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda katılımcılara bilgi verilecektir.

14. Araştırma sonuçlarına ne olacak? Araştırmadan elde edilen bilgiler ulusal veya uluslararası bilimsel dergilerde yayımlanacaktır.

15. Daha ayrıntılı bilgi için, katılımcılar araştırma boyunca Dr. Hatice Ünver'den ayrıntılı bilgi isteyebilirler (0262 303 86 39).

Çalışmaya katıldığınız ve bilime yaptığınız katkı için araştırmacılar olarak teşekkür ederiz.

Şikâyetlerinizi Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna iletebilirsiniz (Telefon No: 0262 303 71 64)

Araştırmanın Adı: Lyme hastalığı ile otizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN KATILIMCI BİLGİLENDİRME VE AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

1. Çalışmanın adı: Lyme hastalığı ve otizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Arş. Gör. Dr. Hatice Ünver KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 86 39

Doç. Dr. Nursu Çakın Memik KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 86 36

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması Bu araştırmanın amacı bir hastalık etkeni ile otizmin ilişkisini incelemektir. Bu hastalık etkeni kişiye kene ısırması ya da anne karnındayken bulaşabilmektedir. Ülkemizde de bu enfeksiyon sık görülebildiğinden ve otizm sıklığında da artış olduğundan dolayı bu alan araştırılmaya değer bulunmuştur.

4. Neden ben seçildim? Araştırma otizm tanısı alan çocuklarda, annelerinde ve kardeşlerinde yapıldığı için, otizm tanısı alan 3-18 yaş arası tüm çocuklar, anneleri ve kardeşleri araştırma için adaydır.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım? Araştırma gönüllülük ilkesi üzerinden yürütüldüğünden dolayı katılımcılar diledikleri anda araştırmadan ayrılma hakkına sahiptir.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak? Otizm tanısı olan çocuktan, annelerinden ve kardeşlerinden 1 kez 3-4cc kan alınacaktır.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir? Hastane ortamında uygun yöntemlerle kan örneği alınacağı için herhangi bir riski veya dezavantajı yoktur.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir? Tetkik sonucu pozitif gelen hastaların uygun tedavi almaları sağlanacaktır.

9. Araştırma masrafları: Senden ve bağlı bulunduğunuz SGK'dan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

10. Araştırmada ters giden bir Şey olursa? Araştırma sürecinde bir terslik olursa hasta, annesi ve kardeşi bilgilendirilecektir. Bununla beraber araştırma süresince araştırmacılardan birisi katılımcılara eşlik edecektir.

11. Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir? Otizm hastalığına yönelik alternatif tanı ve tedavi yöntemleri bulunmamaktadır.

12. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak? Araştırma esnasında elde edilen bilgiler klinik araştırma odası özel dolaplarında kilitli tutulacaktır. Katılımcıların kimlik bilgileri kimseyle paylaşılmayacaktır.

13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda katılımcılara bilgi verilecektir.

14. Araştırma sonuçlarına ne olacak? Araştırmadan elde edilen bilgiler ulusal veya uluslararası bilimsel dergilerde yayımlanacaktır.

15. Daha ayrıntılı bilgi için, katılımcılar araştırma boyunca Dr. Hatice Ünver'den ayrıntılı bilgi isteyebilirler (0262 303 86 39).

Çalışmaya katıldığın ve bilime yaptığın katkı için araştırmacılar olarak teşekkür ederiz.

Şikâyetlerinizi Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna iletebilirsiniz (Telefon No: 0262 303 71 64).

Araştırmanın Adı: Lyme hastalığı ile otizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

9.2. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ VE İZLEM FORMU

Hasta No:

Adı- Soyadı:

Tel1:

Doğum tarihi:

Tel2:

Yaşı:

Öğrenim durumu:

1. İlköğretime devam ediyor
2. Kreş/Anaokuluna devam ediyor
3. Okula başlamamış
4. OÇEM
5. Liseye devam ediyor

Özel eğitim: 1. Evet 2. Hayır

İkametyeri: 1. İl 2. İlçe 3. Köy

Anne yaşı:

Baba yaşı:

Annenin eğitim düzeyi:

1. İlkokul
2. Ortaokul
3. Lise
4. Yüksek okul veya üniversite

Anne

1. Çalışıyor

2. Ev hanımı

3. Emekli

Babanın eğitim düzeyi:

1. İlkokul
2. Ortaokul
3. Lise
4. Yüksek okul veya üniversite

Baba

1. Çalışıyor

2. Çalışmıyor

3. Emekli

Anne babanın birliktelik durumu:

1. Evli

2. Boşanmışlar

3. Ayrı oturuyorlar

4. Anne ya da babadan biri ölmüş
Aylık gelir düzeyi: 1. Alt 2. Orta 3. Üst
Kardeş Sayısı: 0-1-2-3-4-5-5 ve üzeri
Kaçınıcı Çocuk: 1-2-3-4-5-5 ve üzeri
Akraba evliliği: 1. Var 2. Yok
Ailede fiziksel hastalık öyküsü: 1. Var 2. Yok
Ailede ruhsal hastalık öyküsü: 1. Var 2. Yok
Gebelik:
Düşük tehditi: 1. Var 2. Yok
Sigara kullanımı: 1. Var 2. Yok
Alkol kullanımı: 1. Var 2. Yok
Madde kullanımı: 1. Var 2. Yok
Çay/Kahve kullanımı: 1. Var 2. Yok
İlaç kullanımı: 1. Var 2. Yok
Enfeksiyon: 1. Var 2. Yok
X-ray: 1. Var 2. Yok
Travma: 1. Var 2. Yok
Operasyon: 1. Var 2. Yok
Stres : 1. Var 2. Yok
Doğum: 1. NSVY 2. C/S ile 3. Forceps ile 4. Vakum ile
Doğum: 1. Term 2. Premature 3. Postmatüre
Doğum kilosu:
Doğum sonrası:
Hemen ağlamama: 1. Var 2. Yok
Morarma: 1. Var 2. Yok
Mekonyum aspirasyonu: 1. Var 2. Yok
Sarıklık: 1. Var 2. Yok
Kordon dolanması: 1. Var 2. Yok
Kan uyuşmazlığı: 1. Var 2. Yok
Kan transfüzyonu: 1. Var 2. Yok
Epilepsi öyküsü: 1. Var 2. Yok (Febril- Afebril)
Operasyon: 1. Var 2. Yok

Travma: 1. Var 2. Yok

Aşılarda: 1. Var 2. Yok

Geçirilmiş tıbbi hastalık: 1. Var 2. Yok

Hastane Yatışı: 1. Var 2. Yok

Gelişim basamakları:

Desteksiz oturma: Emekleme:

Yürüme: Kelime: Cümle:

Tuvalet eğitimi: 1. Var 2. Yok

İlaç tedavisi: 1. Var 2. Yok

İlk belirtilerin fark edilme yaşı:

CARS Puanı: 1. Otistik değil(...) 2. Hafif-Orta otistik (...) 3. Ağır otistik (...)

Denver II Gelişimsel Tarama Testi:

Kronolojik Yaş:

Kişisel Sosyal Alan:

İnce Motor Alan:

Dil Alanı:

Kaba Motor Alan:

Çocuk

Hayvan teması: 1. Var 2. Yok

Kene tarafından ısırılma öyküsü: 1. Var 2. Yok

Kene temasındaki yaş:

Kronik fiziksel belirti:

Eritema kronikum migrans:

ELISA IgG: IgM:

Western Blot IgG: IgM:

Anne

Hayvan teması: 1. Var 2. Yok

Kene tarafından ısırılma öyküsü: 1. Var 2. Yok

Kene temasındaki yaş:

Kronik fiziksel belirti:

Eritema kronikum migrans:

ELISA IgG: IgM:

Western Blot IgG: IgM:

9.3. ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-ÇODÖ

I-İNSANLARLA İLİŞKİ

- 1 **İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok:** Çocuğun davranışı yaşına uygundur. Bir şey yapılması istendiğinde utangaçlık, mızızlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.
1.5
- 2 **Hafif derecede anormal ilişki:** Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlanabilir, çok utangaç olabilir, yetişkine tipik tepkiler vermeyebilir ya da yaşlılarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.
2.5
- 3 **Orta derecede anormal ilişki:** Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş gibi gözükür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.
3.5
- 4 **Ağır derecede anormal ilişki:** Çocuk sürekli bir şekilde çevreden kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen hemen hiçbir zaman yetişkine tepki vermez ya da yetişkinle ilişki başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı girişimlerin bir etkisi olabilir.

GÖZLEMLER:

II-TAKLİT

- 1 **Uygun taklit:** Çocuk beceri düzeyine uygun ses, kelime ve hareketleri taklit edebilir.
1.5
- 2 **Hafif derecede anormal taklit:** Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkarma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.
2.5

3 Orta derecede anormal taklit: Çocuk ancak ara sıra taklit eder ve bu, yetişkinin yoğun yardım ve ısrarını gerektirir; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.

3.5

4 Ağır derecede anormal taklit: Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da hiç etmez.

GÖZLEMLER:

III- DUYGUSAL TEPKİLER

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler: Çocuk duygusal tepkilerini, uygun tarz ve derecede yüz ifadesi, duruş ve davranış değişikliği ile gösterir.

1.5

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler: Ara sıra çocuk, kısmen uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen, tepkileri çevreleyen nesnelere ve olaylarla ilişkili değildir.

2.5

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler: Çocuk belirgin olarak uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış ya da abartılı ya da durumla bağlantısız olabilir; duygu uyandıran belirgin olaylar ve nesnelere olmasa bile 'grimas', gülme ya da kaskatı kesilme görülebilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal duygusal tepkiler: Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.

GÖZLEMLER:

IV-BEDENİN KULLANIMI

1 Bedenin yaşa uygun kullanımı: Çocuk normal yaşlıları ile aynı rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5

- 2 **Bedenin hafif derecede anormal kullanımı:** Hantallık, yineleyici hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü tuhafliklar olabilir ya da seyrek olarak alışılmadık beden hareketlerine rastlanabilir.

2.5

- 3 **Bedenin orta derecede anormal kullanımı:** Bu yaştaki bir çocuk için alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri, tuhaf parmak ve vücut duruşu, bedenin bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak oynatma, ayak uçlarında yürüme gibi davranışlar görülebilir.

3.5

- 4 **Bedenin ağır derecede anormal kullanımı:** Yukarıda sıralanan hareketlerin sık ya da yoğun görülmesi, bedenin ağır derecede anormal kullanımının belirtileridir. Bu davranışlar, bunları engelleme ya da çocuğu başka etkinlikler içine sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir devamlılık gösterebilir.

GÖZLEMLER:

V-NESNE KULLANIMI

- 1 **Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım:** Çocuk, kendi beceri düzeyine uygun oyuncaklar ve diğer nesnelere normal ilgi gösterir ve bu oyuncakları normal şekilde kullanır.

1.5

- 2 **Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk bir oyuncuğa atipik bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeksi biçimde oynar.

2.5

- 3 **Oyuncak ve diğer nesnelere orta derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk oyuncaklara ve diğer nesnelere çok az ilgi gösterebilir ya da bir oyuncak ya da nesneyi tuhaf bir şekilde kullanmaya kendini kaptırması olabilir. Oyuncuğun önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncuğun bazı kısımlarını hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.

3.5

- 4 Oyuncak ve diğer nesnelere ağır derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk yukardaki davranışları daha sık ve yoğun olarak gösterebilir. Bu uygun olmayan etkinliklere kendini kaptırdığında, çocuğun dikkatini bir başka tarafa çekmek zordur.

GÖZLEMLER:

VI-DEĞİŞİKLİĞE UYUM

- 1 Değişikliğe yaşa uygun uyum:** Çocuk alıştığı düzendeki değişiklikleri fark edebilir ya da bunları belirtebilir ise de yersiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri kabul eder.

1.5

- 2 Değişikliğe hafif derecede anormal uyum:** Yetişkin yapılan etkinliği değiştirmeye kalktığı zaman çocuk aynı etkinliğe ya da aynı araç gereci kullanmaya devam eder.

2.5

- 3 Değişikliğe orta derecede anormal uyum:** Çocuk alıştığı düzendeki değişikliklere etkin olarak direnir, eski etkinliğe devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.

3.5

- 4 Değişikliğe ağır derecede anormal uyum:** Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da işbirliği yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

GÖZLEMLER:

VII-GÖRSEL TEPKİ

- 1 Yaşa uygun görsel tepki:** Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyuyla birlikte kullanılır.

1.5

2 Hafif derecede anormal görsel tepki: Çocuğa zaman zaman nesnelere bakması hatırlatılmalıdır. Arkadaşları yerine ışığa ya da aynaya bakmakla daha çok ilgilenebilir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan da kaçınabilir.

2.5

3 Orta derecede anormal görsel tepki: Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesnelere gözlerine çok yakın tutabilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal görsel tepki: Çocuk ısrarlı bir şekilde insanlara ya da belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda tanımlanan diğer görsel tepkilerin aşırı biçimlerini sergiler.

GÖZLEMLER:

VIII-DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşa uygun dinleme tepkisi: Çocuğun dinleme davranışı normal ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyuyla birlikte kullanılır.

1.5

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi: Belirli seslere karşı tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkiler gecikebilir, çocuğun dikkatini çekebilmek için sesin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı seslerle dağılabilir.

2.5

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defa duymazlıktan gelebilir, bazı günlük sesleri işittiği zaman ürkebilir ya da kulaklarını kapatabilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuk sesin türünden bağımsız olarak seslere karşı aşırı derecede tepkisel ya da tepkisiz davranabilir.

GÖZLEMLER:

IX-TATMA, KOKLAMA, DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

- 1 Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım:** Çocuk yeni nesnelere yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyularını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.

1.5

- 2 Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk nesnelere ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yenmeyen nesnelere koklayabilir, tadabilir, normal çocukların rahatsızlık ifade ettikleri orta şiddetli ağrıları fark etmiyor gibi davranabilir ya da aşırı tepki verebilir.

2.5

- 3 Tatma, koklama ve dokunmaya orta derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk insanlara ya da nesnelere dokunma, koklama ve tatmaya yönelik orta derecede bir eğilim gösterebilir, çok az ya da çok fazla tepki verebilir.

3.5

- 4 Tatma, koklama ve dokunmaya ağır derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk normal kullanım ve keşfetme yerine, sadece duyumsama amacıyla nesnelere koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlarda çok aşırı tepki verir.

GÖZLEMLER:

X- KORKU YA DA SINİRLİLİK

- 1 Normal korku ya da sinirlilik:** Çocuğun davranışları hem yaşına hem duruma uygundur.

1.5

- 2 Hafif derecede anormal korku ya da sinirlilik:** Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, ara sıra çok az ya da çok fazla korku ve sinirlilik gösterir.

2.5

3 Orta derecede anormal korku ya da sinirlilik: Çocuk, benzer durumdaki daha küçük bir çocuk için bile tipik olandan biraz daha az ya da biraz daha fazla korku gösterir.

3.5

4 Ağır derecede anormal korku ya da sinirlilik: Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yineleyici deneylerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yaştaki diğer çocukların kaçındığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte başarısızdır.

GÖZLEMLER:

XI-SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaşa ve duruma uygun sözel iletişim

1.5

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim: Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır, ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir.

2.5

3 Orta derecede anormal sözel iletişim: Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, anlamlı konuşma ile jargon, ekolali, zamir değiştirme gibi kendine özgü konuşma karışımından oluşabilir. Anlamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarla durma gibi özellikler görülebilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal sözel iletişim: Anlamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer konuşmaya yakın karmaşık sesler çıkarabilir ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.

GÖZLEMLER:

XII- SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı

1.5

- 2 **Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı:** Sözel olmayan iletişimin olgunlaşmamış kullanımı; yaşlılarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.

2.5

- 3 **Sözel olmayan iletişimin orta derecede anormal kullanımı:** Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade edemez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimi anlayamaz.

3.5

- 4 **Sözel olmayan iletişimin ağır derecede anormal kullanımı:** Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.

GÖZLEMLER:

XIII-ETKİNLİK DÜZEYİ

- 1 **Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi:** Çocuk benzer koşuldaki normal bir yaşından ne daha fazla ne daha az hareketlidir.

1.5

- 2 **Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk hafif derecede huzursuzdur ya da biraz tembelce ve yavaş hareket edebilir. Çocuğun etkinlik düzeyi performansını hafifçe etkiler.

2.5

- 3 **Orta derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk oldukça aktiftir ve onu zapt etmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, çocuk oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçirebilmek için oldukça fazla çaba gerekebilir.

3.5

- 4 **Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğinin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğerine geçebilir.

GÖZLEMLER:

XIV-ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI

- 1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka:** Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1.5

- 2 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik:** Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5

- 3 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik:** Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3.5

- 4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik:** Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

GÖZLEMLER:

XV- GENEL İZLENİMLER

- 1 Otizm yok:** Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5

- 2 Hafif otizm:** Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif dereceden otizm belirtileri gösterebilir.

2.5

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

3.5

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

GÖZLEMLER:

9.3. ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-ÇODÖ

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Değerlendirme Tarihi:

Değerlendiren:

Yönerge: Her bir kategori için, ölçeğin her maddesinin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, Ölçeğin maddelerinde yer alan davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1.5, 2.5 ya da 3.5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her madde için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir.

Kategori Dereceleme Puanları

Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.

I. İnsanlarla İlişki	
II. Taklit	
III. Duygusal Tepkiler	
IV. Bedenin Kullanımı	
V. Nesne Kullanımı	
VI. Değişikliğe Uyum	
VII. Görsel Tepki	
VIII. Dinleme Tepkisi	
IX. Tatma, Koklama, Dokunma Tepkisi ve Kullanımı	
X. Korku ya da Sinirlilik	
XI. Sözel İletişim	
XII. Sözel Olmayan İletişim	
XIII. Etkinlik Düzeyi	
XIV. Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı	
XV. Genel İzlenimler,	
TOPLAM	

15-29: Otizm yok

30-36,5: Hafif- Orta Derecede Otizm

37-60: Aşırı Derecede Otizm

10. KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Washington DC: American Psychiatry Publishing. 2013.
2. Challman TD, Barbaresi WJ, Katusic SK ve ark. The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003; 33(2): 187-92.
3. Zimmerman A, Commentary W. Immunological treatments for autism: in search of reasons promising approaches. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2000; 30: 481-4.
4. Bransfield RC. Lyme disease, comorbid tick-borne diseases and neuropsychiatric disorders. *Psychiatric Times*. 2007; 24(14): 59-62.
5. Kuhn M, Grave S, Bransfield R ve ark. Long term antibiotic therapy may be an affective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorders. *Medical Hypothesis*. 2012; 78: 606-15.
6. Lord C, Rutter M. Autism and pervasive developmental disorders. Rutter M, Taylor E, Hersov L, eds. *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*, 4. Basım. Cambridge: Blackwell Science Inc. 1995: 215-8.
7. Rutter M. Infantile autism and other pervasive developmental disorders. Rutter M, Hersov L, eds. *Child and Adolescent Psychiatry : A comprehensive Textbook*, 2. Basım. London: Blackwell Scientific Publications. 1985: 545-66.
8. Cohen DJ, Volkmar FR, Paul R. Issues in the classification of pervasive developmental disorders history and current status of nosology. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1986; 25(2): 158-61.

9. Brud L, Fisher W, Kerbeshain J. Childhood onset pervasive developmental disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1988; 2(2): 155-63.
10. Volkmar FR, Klin A, Schultz RT ve ark. Pervasive developmental disorder. Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan and Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8. Basım. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005: 3164-82.
11. Rutter M. Infantile autism and other child psychosis. Rutter M, Hersov L, eds. *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*, 1. Basım. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1977: 717-47.
12. Pomery JC. Autism and childhood psychosis. Garfinkel BA, Carlson GA, Weller B, eds. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*, 1. Basım. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1990: 271-90.
13. Bender L. Childhood Schizophrenia. *Journal of Childhood*. 1980; 24(5): 211-20.
14. Rutter M, Schopler E. Autism and pervasive developmental disorders: concepts and diagnostic issues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1987; 17: 159-86.
15. Tsai LY, Ghazuiddin M. Autistic disorder. Wiener JM, Dulcan MC, eds. *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*, 1. Basım. New York: The American Psychiatric Publishing. 1998: 219-54.
16. Kolvin R. Studies in childhood psychosis: diagnostic criteria and classifications. *British Journal of Psychiatry*. 1971; 118: 381-4.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition Revised (DSM-III-R)*. Washington DC: American Psychiatry Publishing. 1987.

18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Revised (DSM-IVR). Washington DC: American Psychiatry Publishing. 1994.
19. Swedo SE, Baird G, Cook EH ve ark. Commentary from the DSM-5 work-group on neurodevelopmental disorders. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012; 51 (4): 347-9
20. World Health Organization. *Mental Disorders: Glossary and Guide to Their Classification in Accordance with the Ninth Revision of the International Classification of Diseases*. Geneva: WHO Press. 1987.
21. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Oxford: Oxford University Press. 1992.
22. Volkmar FR, Lord C, Klin A ve ark. Autism and Pervasive developmental disorders. Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, 3. Basım. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 587-97.
23. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003; 33(4): 365-82.
24. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*. 2009; 65(6): 591-8.
25. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Literature: MMWR Surveillance Summaries. 2012; 61(3): 1-19.
26. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ ve ark. Prevalance of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*. 2011; 168(9): 904-12.

27. Troyb E, Knoch K, Barton M. Phenomenology of ASD: definition, syndrome and major features. Deborah F, ed. *The Neuropsychology of Autism*. Oxford: Oxford University Press. 2011: 345-9.
28. Wing L. Some questions on sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1984; 14: 211-4.
29. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005; 66(10): 3-8.
30. Szatmari P, Jones MB. IQ and the genetics of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1991; 31: 897-908.
31. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1977; 18(4): 297-321.
32. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I ve ark. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*. 1995; 25(1): 63-77.
33. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A ve ark. Genetic heriability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archieves of General Psychiatry*. 2011; 68(11): 1095-102.
34. Betanur C. Etiological heterogenety in autism spectrum disorder: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research*. 2011; 1380: 42-77.
35. Ozonoff S, Young GS, Carter A ve ark. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. *Pediatrics*. 2011; 128(3): 488-95.
36. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetic clinic: a review. *Clinical Genetics*. 2013; 83(5): 399-407.

37. James JS, Melnyk S, Jernigan S ve ark. Abnormal transmethylation/transsulfuration metabolism and DNA hypomethylation among parents of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008; 19(6): 666-75.
38. Anney RJ, Yaspan BL, Holt R ve ark. Gene-ontology enrichment analysis in two independent family-based samples highlights biologically plausible process for autism spectrum disorders. *European Journal of Human Genetics*. 2011; 19(10): 1082-9.
39. Holt R, Anthony P. Links between genetics and pathopsychology in the autism spectrum disorders. *EMBO Molecular Medicine*. 2011; 3(8): 438-50.
40. Miles JH. Autism spectrum disorders: a genetic review. *Genetic Medicine*. 2011; 13: 278-94.
41. Zhubi A, Cook E, Guidotti H ve ark. Epigenetic mechanisms in autism spectrum disorder. *International Review of Neurobiology*. 2014; 115: 203-44.
42. Şener EF, Özkul Y. Otizmin genetik temelleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013; 22(1): 86-92.
43. Dawson G, Devlin B, Estes A ve ark. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*. 2007; 39: 319-28.
44. Zhang H, Liu X. Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*. 2002; 7: 1012-7.
45. Zhang H, Seragee FJ, Nabi R. No association between the EN2 gene and autistic disorder. *Journal of Medical Genetic*. 2003; 40: 25-35.
46. Wallace AE, Anderson GM, Dubrow R. Obstetric and parental psychiatric variables as potential predictors of autism severity. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008; 38: 1542-54.

47. Angkustrisi K, Krakowiak P, Moghaddam B ve ark. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorders. *The International Journal of Research and Practice*. 2001; 15(6): 746-60.
48. Walker CK, Krakowiak P, Baker A. Preeclampsia, placental insufficiency and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatrics*. 2014: 2465-75.
49. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR ve ark. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008; 121: 758-65.
50. Amin BS, Smith T, Wang H. Is neonatal jaundice associated with autism spectrum disorders: a systematic review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011; 41: 1455-63.
51. Sousa AC. From refrigerator mothers to warrior-heroes: the cultural identity transformation of mothers raising children with intellectual disabilities. *Symbolic Interaction*. 2011; 34(2): 220-43.
52. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156: 557-63.
53. Cohen DJ, Pauls D, Volkmar FR. Recent research in autism. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 1994; 3: 161-71.
54. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Lawson J ve ark. Empathizing and systematizing in autism spectrum conditions. Volkmar F, Paul R, Klin A, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. John Wiley and Sons Inc. 2005: 628-39.
55. Senju A. Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *The Neuroscientist*. 2012; 18(2): 108-13.

56. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1991; 32(7): 1081-105.
57. Happe F. The weak central coherence account in autism. Volkmar F, Paul R, Klin A, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. John Wiley and Sons Inc. 2005: 640-50.
58. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010; 22: 219-25.
59. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2010; 70: 187-95.
60. Yorbık Ö, Dilaver B, Cansever A ve ark. Otistik çocuklarda saç kurşun düzeylerinin araştırılması. *Klinik Psikiyatri*. 2003; 6: 213-6.
61. Tan MY. Otistik çocuklarda kızamık, kızamıkçık, kabakulak antikoru. Yayınlanmamış Tez Çalışması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana. 2007.
62. Price CS, Thompson WW, Goodson B ve ark. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. 2010; 126(4): 656-64.
63. Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y. MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007; 37(2): 210-7.
64. Vierck E, Silverman JM. Brief report: phenotypic differences and their relationship to paternal age and gender in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014; 45(6): 1915-24.

65. Kocovska E, Fernell E, Billstedt E ve ark. Vitamin D and autism: clinical review. *Research in Developmental Disabilities*. 2012; 33(5): 1541-50.
66. Pfaff DW, Rapin I, Goldman S. Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety. *Autism Research*. 2011; 4(3): 163-76.
67. Bauman MN, Kemper T. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005; 23: 183-7.
68. Bolton PF, Robool M, Allsepp ve ark. Association between idiopathic infantile macrocephaly and autism spectrum disorders. *Lancet*. 2001; 358: 726-7.
69. Piven J, Arndt S, Bailey J ve ark. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996; 35: 530-6.
70. Ulay H, Ertuğrul A. Otizmde beyin görüntüleme bulguları. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2009; 20(2): 164-74.
71. Alexander AL, Lee JE, Lazar M ve ark. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in autism. *Neuroimage*. 2007; 34(1): 61-73.
72. Bauman ML, Kemper TL, Arin DM. Pervasive neuroanatomic abnormalities of the brain in three cases of Rett's syndrome. *Neurology*. 1995; 45(8): 1581-6.
73. Bauman ML, Kemper TL. The neuropathology of the autism spectrum disorders: what have we learned? *Autism: Neurobasis and Treatment Possibilities*. Wiley Chichester UK. 2003: 112-28.
74. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE ve ark. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002; 58(3): 428-32.

75. Pierce K, Haist F, Sedaghat F ve ark. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*. 2004; 127(12): 2703-16.
76. Hamilton AF. Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2013; 3: 91-105.
77. Canitano R, Lucetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities and regression in children with autism. *Journal of Child Neurology*. 2005; 20: 27-31.
78. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric Research*. 2009; 65: 599-606.
79. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*. 2002; 1(6): 352-8.
80. Francis A, Msall M, Obringer E ve ark. Children with autism and epilepsy. *Pediatric Annals*. 2013; 42: 255-60.
81. Cook E, Lenenthal B. The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatrics*. 1996: 348-54.
82. Chugani DC. Neurotransmitters. Amaral D, Dawson G, Geschwind DH, eds. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford: Oxford University Press. 2011: 567-89.
83. Modahl C, Green L, Fein D ve ark. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*. 1998; 43: 270-7.
84. Bruin E, Verhelj F, Wiegman T ve ark. Differences in finger length ration between males with autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, ADHD and anxiety disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2006; 48 (12): 962-5.

85. Hashimoto T, Aihara R, Tayama M. Reduced thyroid stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone in autistic boys. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1991; 33: 313-9.
86. Abbasi V, Linscheid T, Coleman M. Triiodothyronine concentration and therapy in autistic children. *Journal of Autism and Child Schizophrenia*. 1978; 8: 383-7.
87. Sandman CA, Barron JL, Chicz- DeMet A ve ark. Brief report: plasma beta endorphin and cortizol levels in autistic patients. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1991; 21: 83-7.
88. Hoshino Y, Yokoyama F, Watanabe M. The diurnal variation and response to dexamethasone supression test of saliva cortisol level in autistic children. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*. 1987; 41: 227-35.
89. Dietert RR, Dietert JM. Potential for early-life immune insult including developmental immunotoxicity in autism and autism spectrum disorders: focus on critical windows of immune vulnerability. *Journal of Toxicology and Enviromental Health*. 2008; 11(8): 660-80.
90. Jyonouchi H, Sun S, Itakazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46(2): 76-84.
91. Vojdani A, O'Bryan T, Green JA ve ark. Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nutritional Neuroscience*. 2004; 17(3): 151-61.
92. Gupta S, Aggarwal S, Heads C. Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1996; 26: 439-52.

93. Croonenberghs J, Bosmans E, Debutte D. Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology*. 2002; 45: 1-6.
94. Goinesa P, Van de Watera J. The immune system's role in the biology of autism. *Current Opinion in Neurology*. 2010; 23: 111-7.
95. Ashwood P, Water J. A review of autism and immune response. *Clinical and Developmental Immunology*. 2004; 11(2): 165-74.
96. Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L ve ark. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156: 317-20.
97. Warren RP, Singh VK, Averett RE ve ark. Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Molecular and Chemical Neuropathology*. 1996; 28(1-3): 77-81.
98. Ashwood P, Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmunity Reviews*. 2004; 3: 557-62.
99. Cabanlit M, Wills S, Goines P ve ark. Brain specific autoantibodies in plasma of subjects with autistic spectrum disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1107: 92-103.
100. Abdallah MW, Larsen N, Grove J ve ark. Amniotic fluid chemokines and autism spectrum disorders: an exploratory study utilizing a Danish Historic Birth Cohort. *Brain Behavioral and Immunology*. 2012; 26: 170-6.
101. Geier DA, Kern JK, Garver CR ve ark. Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *Journal of Neurology Sciences*. 2009; 280: 101-8.
102. Abdallah MW, Hougaard DM, Norgaard-Pedersen B ve ark. Gebelikte ve doğum sonrasında enfeksiyonlar ve otizm spektrum bozukluğu riski: bir Danimarka doğum kohortunda kayıta dayalı çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012; 23: 1-8.

103. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Lyme disease. Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2. Basım. Elsevier Health Sciences. 2014: 2143-9.
104. Polat E, Turhan V, Aslan M ve ark. Türkiye'de ilk kez etkenleri kültürde üretilen üç insan Lyme hastalığı olgusu. Mikrobiyoloji Bülteni. 2010; 44: 133-9.
105. Winn W, Allen S, Jawda W ve ark. Lyme disease. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6. Basım. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006: 1135-43.
106. Fallon BA, Nields JA, Parsons B ve ark. Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis. Journal of Clinical Psychiatry. 1993; 54: 263-8.
107. Sherr VT. Panic attacks may reveal previously unsuspected chronic disseminated Lyme disease. Immunology Letters. 2001; 76: 43-8.
108. Johnson BJ. Laboratory diagnostic testing for borrelia burgdorferi infection. International Centre of Biosciences and Agriculture. 2011; 73-88.
109. Bransfield RC. The diagnosis, treatment and prevention of Lyme disease. Journal of American Medical Association. 1998; 280: 1049-65.
110. Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT ve ark. The association between tick-borne enfections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. Elsevier Medical Hypothesis. 2008; 70: 967-74.
111. Planche P, Botbol M. Lyme disease, autism spectrum disorder and antibiotic therapy: a case report. Elsevier. 2013; 171(10): 711-4.
112. Ajamin M, Kosofsky B, Wormser G ve ark. Serologic markers of Lyme disease in children with autism. Journal of American Medical Association. 2013; 309(17): 1771-5.

113. South M. Social cognition in ASD. Fain D, ed. The Neuropsychology of Autism. Oxford: Oxford University Press. 2010: 345-55.
114. Astington JW, Pelletier J. Theory of mind, language and learning in the early years: developmental origins of school readiness. The Development Origins of Social Cognition and Communication. 2005: 205-30.
115. Bodur Ş, Soysal Ş. Otizmin erken tanısı ve önemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004; 13(10): 394-7.
116. Tanguay PE, Robertson J, Derrick A. A dimensional classification of autism spectrum disorder by social communication domains. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1998; 37(3): 271-7.
117. Richler J, Bishop SL, Kleinke JR ve ark. Restricted and repetitive behaviors in young children with autism spectrum disorder. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2007; 37(1): 73-85.
118. Sadock BJ, Sadock VA. Yaygın gelişimsel bozukluklar. Kaplan- Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış Temel Kitabı. Türkbay T, çev.ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2012: 65-78.
119. Webb SJ, Jones EJ. Early identification of autism: early characteristics, onset of symptoms and diagnostic stability. Infants and Young Children. 2009; 22(2): 100-18.
120. Dawson G, Osterling J, Meltzoff AN ve ark. Case study of the development of an infant with autism from birth to two years of age. Journal of Developmental Psychology. 2008; 21(3): 299-313.

121. Baranek GT. Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory motor and social behaviors at 9-12 months of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999; 29(3): 213-24.

122. Landa RJ. Developmental features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infants and toddlers. Amaral D, Dawson G, Geshwind DH, eds. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford: Oxford University Press. 2011: 567-89.

123. Gillberg C, Coleman M. Diagnosis in infancy. *The Biology of Autistic Syndrome*. London: Mac Keith Press. 2000: 53-63.

124. Mukaddes NM. Klinik Özellikler. *Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip*, 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi. 2013: 23-42.

125. Loveland KA, Tunalı-Kotoski B. The school age child with autistic spectrum disorder. Volkmar F, Paul R, Klin A, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. John Wiley and Sons Inc. 2005: 247-87.

126. Mukaddes NM, Fateh R. High rate of psychiatric comorbidity in individuals with Asperger disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2010: 1-7.

127. Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Autism after adolescence: a population based 13-to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2005; 35(3): 351-60.

128. Tutkunkardeş D, Karakoç S, Mukaddes NM. Suicidal behaviors in individuals with diagnosis of high functioning autism spectrum disorders. 19th World Congress of International Association for Child and Adolescent Psychiatry, China. 2010.

129. Fuentes J, Bakare M, Munir K ve ark. Autism spectrum disorders. Rey JM, ed. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. 2012; 2: 1-27.

130. Kara B, Mukaddes NM, Altinkaya I ve ark. Using the modified checklist for autism in toddlers in a well-child clinic in Turkey: adapting the screening method based on culture and setting. *Autism*. 2004; 18(3): 331-8.
131. İncekaş S. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Yayınlanmamış Tez Çalışması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir. 2009.
132. Charman T, Gotham K. Measurement issues: screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders-lessons from research and practice. *Child and Adolescent Mental Health*. 2013; 1: 18.
133. Mukaddes NM. Otistik bozukluk. Çuhadaroğlu F, ed. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*, 1. Basım. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2008; 25: 242-55.
134. Mukaddes NM, Kaynak N, Kınalı G ve ark. Psychoeducational treatment of children with autism and reactive attachment disorder. *Autism*. 2004; 8(1): 101-8.
135. Howard JS, Sparkman CR, Cohen HG. A comparison of intensive behavior analytic and eclectic treatments for young children with autism. *Research in Developmental Disabilities*. 2005; 26(4): 359-83.
136. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2008; 37(1): 8-38.
137. Dawson G, Rogers S, Munson J ve ark. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the early start Denver model. *Pediatrics*. 2010; 125(1): 17-23.
138. Paul R, Sutherland D. Enhancing early language in children with autism spectrum disorders. Volkmar F, Paul R, Klin A, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. John Wiley and Sons Inc. 2005: 946-77.

139. Wakeford L, Baranek L. Occupational therapy. Amaral D, Dawson G, Geshwind DH, eds. Autism Spectrum Disorders. Oxford: Oxford University Press. 2011: 345-65.
140. Aman MG, Lam KSL, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patient with autism: temporal, regional and demografic influences. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2005; 15(1): 116-26.
141. Mahajan R, Bernal MP, Panzer R ve ark. Clinical practice pathways for evaluation and medication choise for attention deficit hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. Pediatrics. 2008; 121(3): 125-38.
142. Ghuman JK. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2009; 19: 329-39.
143. Doğan BS, ak HT, engel-Kltr SE. Otistik spektrum bozukluğu tanısı ile izlenen ocuk ve ergenlerde psikotrop ila kullanım sıklığı, dağılımı ve ilişkili değişkenler. ocuk ve Genlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2014; 21(2): 105-15.
144. Almandil NB, Liu Y, Murray ML ve ark. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescent: a systematic review and meta-analysis. Pediatric Drugs. 2013; 15(2). 139-50.
145. Hollander E, Soorya L, Chaplin W ve ark. A double blind placebo controlled trail of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. American Journal of Psychiatry. 2012; 169(3): 292-9.
146. Lofthouse N, Hendren R, Hurt E ve ark. A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum diorders. Autism Research and Treatment. 2012: 87-91.

147. Owley T, Jeff Salt D, Guter S ve ark. A prospective, open label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral and memory dysfunction in pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2006; 16(5): 517-24.
148. Posey DJ, Kem DL, Swiezy NB. A pilot study of d-cycloserine in subjects with autistic disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161: 2115- 7.
149. Pardo CA, Buckley A, Thurm A ve ark. A pilot open label trial of minocycline in patients with autism and regressive features. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2013; 15(9): 1-9.
150. Billstedt E, Gillberg IC, Gilberg C. Aspects of quality of life in adults diagnosed with autism in childhood: a population based study. *Autism*. 2011; 15(1): 7-20.
151. Farley MA. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Research*. 2009; 2: 109-18.
152. Hergüner S, Özbaran B. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler-Yaygın Gelişimsel Bozukluklar, Yıkıcı Davranış Bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2010.
153. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P ve ark. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992; 89(1): 91-7.
154. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testinin Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu. Ankara: Metaksan Anonim Şirketi. 1990.
155. Bransfield RC. Preventable cases of autism: relationship between chronic infectious diseases and neurological outcome. *Pediatric Health*. 2009; 3(2): 125-40.

156. Adams VW, Rose CD, Eppes SC ve ark. Long-term cognitive effects of Lyme disease in children. *Applied Neuropsychology*. 1999; 6(1): 39-45.
157. Landa R, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psych*. 2007; 64: 853-64.
158. Torrey EF, Miller J, Rawling R ve ark. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia Research*. 1997; 28(1): 1-38.
159. Afsharpaiman S, Skandari A, Jahromi Mz ve ark. An assesment of toxoplasmosis antibodies seropositivity in children suffering autism. *Tehran University Medical Journal*. 2014; 72(2): 106-12.
160. Nicolson GL. Chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative and neurobehavioral diseases. *Lab. Med*. 2008; 39(5): 291-9.
161. Nicolson GL, Gan R, Nicolson NL ve ark. Evidence for Mycoplasma, Chlamydia and HHV-6 co-enfections in the blood of patients with autism spectrum disorders. *J. Neurosci. Res*. 2007; 85: 1143-8.
162. Wichers MC, Maes M. The role of indolamine 2,3-dioxygenase in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *Journal of Psychiatry and Neurosciences*. 2004; 29: 11-17.
163. Singer HS, Morris CM, Gause CD ve ark. Antibodies against fetal brain in sera of mothers with autistic children. *Neuroimmunology*. 2008; 194(1-2): 165-72.
164. Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L ve ark. Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biological Psychiatry*. 2008; 64(7): 583-8.

165. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD ve ark. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophrenia Research*. 2008; 99(1-3): 56-70.
166. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M ve ark. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology Review*. 2011; 18(4): 339-66.
167. CDC prevalence of autism spectrum disorders in multiple areas of US, surveillance 2000-2002. www.cdc.gov
168. Bakken LL, Callister SM, Wand PJ ve ark. Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American pathologists proficiency testing program. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35: 537-43.
169. Stricker RB, Johnson L. Lyme wars: let's tackle the testing. *British Medical Journal*. 2007; 35: 1008.
170. Singh VK, Rivas WH. Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neuroscience Letters*. 2004; 355: 53-6.
171. Jones CR, Smith H, Gibb H ve ark. Gestational Lyme disease case studies of 102 live births. *Lyme Times*. 2005; 34-6.