

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

OTİSTİK ÇOCUKLARDA KIZAMIK, KIZAMIKÇIK,
KABAKULAK ANTİKORLARI

Dr. Meryem Yelda TAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe AVCI

ADANA-2007

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

OTİSTİK ÇOCUKLARDA KIZAMIK, KIZAMIKÇIK,
KABAKULAK ANTİKORLARI

Dr. Meryem Yelda TAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe AVCI

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
PROJE NO:TF2003BAP4

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardımı sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yakın ilgisi ve sevgisi ile her zaman desteğini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe AVCI'ya,

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarında olduğu gibi her türlü yardım ve desteğini gördüğüm, bilgilerinden yararlandığım şu an yurt dışından da yardımlarını sürdüren Doç. Dr. Rasim Somer DİLER'e.

Eğitimime büyük katkıları olan Erişkin Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları'ndaki tüm hocalarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	vi
ABSTRACT & KEY WORDS.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Klinik Özellikler	6
2.3.1. Başlangıç Yaşı	8
2.3.2. Sosyal İlişki Sorunları.....	8
2.3.3. İletişim Sorunları	9
2.3.4. Davranış Özellikleri.....	10
2.3.5. Bilişsel Gelişim.....	11
2.4. Etyoloji.....	12
2.4.1. Psikodinamik ve Ailesel Etkenler	12
2.4.2.Genetik Etkenler	13
2.4.3. Doğum Öncesi, Doğum Sırası ve Doğum Sonrası Risk Etkenleri	16
2.4.4. Nörokimyasal Faktörler	16
2.4.5. Beslenme ve Gıda Allerjisi	18
2.4.6. İmmünolojik Faktörler.....	19
2.4.7. Kızamık (Rubeola).....	20
2.4.8. Kızamıkçık (Rubella-Alman Kızamığı).....	23
2.4.9. Kabakulak	24
2.5. Elektrofizyolojik Çalışmalar.....	25
2.6. Nöroanatomik Çalışmalar	26
2.8. Yapısal Nörogörüntüleme Çalışmaları	27

2.9. İşlevsel Görüntüleme Teknikleri	28
2.10. Ayırıcı Tanı.....	29
2.11. Tedavi	31
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	35
3.2. Çalışmaya Alma Ölçütleri	35
3.3. Veri Toplama Araçları ve Psikometrik İncelemeler	35
3.3.1. Sosyodemografik Veri Toplama Formu	35
3.3.2. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE).....	36
3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS).....	36
3.4. Serolojik İncelemeler	37
3.5. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1:	Çalışmaya Alınan Grupların Sosyodemografik Özellikleri	38
Tablo 2:	Çalışmaya Alınan Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	38
Tablo 3:	Çalışma ve Kontrol Grubunun Annelerinin Gebelik Seyirleri Açısından Karşılaştırılması.....	39
Tablo 4:	Çalışma ve Kontrol Grubundaki Çocukların Doğum Komplikasyonları Açısından Karşılaştırılması	40
Tablo 5:	Gebelik ve Doğumla İlgili Diğer Bilgiler	40
Tablo 6:	Konvülsiyon Geçirme Açısından İki Grubun Karşılaştırılması	40
Tablo 7:	Çalışma Grubundaki Çocukların EEG Bulguları	41
Tablo 8:	Çalışma Grubundaki Çocukların Beyin MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme) Sonuçları	41
Tablo 9:	Çalışma Grubundaki Çocukların Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)'ne Göre % Olarak Belirlenen Gelişim Geriliklerinin Değerlendirilmesi	41
Tablo 10:	Grupların Serum Kızamıkçık IgM ve IgG Antikor Sonuçları	43
Tablo 11:	Grupların Serum Kızamık IgM ve IgG Antikor Sonuçları.....	43
Tablo 12:	Grupların Serum Kabakulak IgM ve IgG Antikor Sonuçları	43
Tablo 13:	Çalışma Grubu ve MMR Aşısı Ve Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Enfeksiyon Öyküsü	44
Tablo 14:	Kontrol Grubunda, MMR Aşısı ve Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Enfeksiyon Öyküsü....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1: Çalışma grubundaki çocukların CARS'la otizm düzeylerinin değerlendirilmesi 42
Şekil 2: Çalışma grubundaki çocukların ilaç kullanımının grafikte gösterilmesi..... 42

ÖZET

OTİSTİK ÇOCUKLARDA KIZAMIK, KIZAMIKÇIK VE KABAKULAK ANTİKORLARI

Otizm merkezi sinir sisteminin kompleks bir hastalığı olup nörolojik ve davranışsal gerileme ile karakterizedir. Hastalığın temel özellikleri sosyal etkileşim ve iletişimde bozulma ile sınırlı ve tekrarlayıcı ilgi ve aktivitelerdir. Hastalığın etyoloji ve patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Güncel olan teoriler genetik faktörler, immünolojik olaylar, viral faktörler ve aydınlatılmamış birtakım faktörleri içerir. Etiyolojide rolü olabileceği öne sürülen bir faktör de MMR aşısının otizmi tetikleyebileceği yönündedir.

Bu çalışmada bir grup otistik çocuk (grup 1) ve sağlıklı kontrolde (grup 2) serolojik olarak kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgM ve IgG pozitifliğini karşılaştırdık. Çalışmamıza 41 otistik hasta (80.7 ± 32.9 ay) ve 28 sağlıklı kontrol (77.3 ± 29.1 ay) alınmıştır. Erkek/Kız oranı otistik grupta 35/6 iken sağlıklı kontrol grubunda 24/4 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu. Otizm düzeyini belirlemek amacıyla ÇODÖ (Çocukluk Otizm Değerlendirme Ölçeği) kullanıldı. Spesifik kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgM, IgG antikorları ELISA yöntemi ile saptandı. Spesifik kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgM antikorları tüm çocuklarda negatif idi. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgG pozitifliği açısından da her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0,431$, $p=0,908$, $p=0,836$).

Sonuç olarak bu çalışmada kızamık, kızamıkçık, kabakulak antikorları ile otizm arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Otizm, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak.

ABSTRACT

MEASLES, MUMPS, RUBELLA ANTIBODIES IN AUTISTIC CHILDREN

Autism is a complex disorder of the central nervous system, manifesting both neurologic and behavioral impairments. The cardinal features of this disorder are deficits in social and communicative and stereotyped and restricted range of interests and activities. The etiology and pathogenesis of the disorder is not well known or established. Current theories include genetic factors, immune factors, viral factors, neural factors and yet other unidentified factors. One of the theories was immunizations specifically the measles-mumps-rubella vaccine (MMR) may trigger autism.

In this study, it was aimed to investigate serologically measles, mump, rubella IgM and IgG antibody positivity in a group of autistic and healthy controls. 35 boys and 6 girls (total 41) within an age range of 31 and 135 months (mean age 80.7 ± 32.9) diagnosed as autism (group 1); 24 boys and 4 girls (total 28) within an age range of 36-132 months (77.3 ± 29.1) as healthy controls (group 2) were included in this study. Childhood Autism Rating Scale was used to assess autism severity. Specific measles, mumps, rubella IgM and IgG antibody tests by using ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) were performed in all children. IgM antibody were negative in all children. In group 1, 11 (%26,8) and in group 2, 10 (%35.7) children had measles IgG positivity. In group 1, 17 (%41.5), in group 2, 12 (%42.9) had rubella IgG positivity. In group 1, 23 (%56.1) and in group 2, 15 (%53.6) children had mumps IgG positivity. When the groups were compared with respect to measles, mumps, rubella IgG positivity there was not statistically significant difference between the groups ($p=0.431$, $p=0.908$, $p=0.836$).

In conclusion according to the the present study we found no relationship between measles, mump, rubella antibodies and autism.

Key Words: Autism, Measles, Mump, Rubella.

KISALTMALAR LİSTESİ

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
BOS	: Beyin- Omurilik Sıvısı
HVA	: Homovalinik asit
Pb	: Kurşun
NK	: Natural Killer
MBP	: Myelin Basic Protein
NAFP	: Neuron Axon Filament Protein
EEG	: Elektroensefalografi
CARS	: Childhood Autism Rating Scale
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
LKS	: Landau Kleffner Syndrome
MMR	: Measles, Mump, Rubella
AD	: Alt Değer
ÜD	: Üst Değer
Ort	: Ortalama
SS	: Standart Sapma

1. GİRİŞ

Otizm sosyal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozulma, tekrarlayıcı davranışlarla karakterize kompleks nörogelişimsel bozukluklardandır. Otizmin etyolojisinde rol oynayan faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. 1943 yılında Kanner'in otizmi tanımlamasından günümüze kadar herhangi bilinen bir biyolojik temel ve bu durumu kanıtlayacak biyolojik belirteç tanımlanmamıştır. Kanner başlangıçta otizmi psikojenik bir bozukluk olarak ele almış, sosyal ve afektif bozukluk olarak tanımlamıştır. Bunun yanı sıra otizmin yapısal etmenlerle belirlenmiş gelişimsel bir bozukluk olduğunu, bu çocuklarda duygusal ilişki kurmada doğuştan gelen bir biyolojik yetersizlik olduğu görüşünü savunmuştur. Kanner'in temel olarak biyolojik bir yatkınlıktan söz etmesine rağmen uzun yıllar ruhsal nedenler daha popüler olmuştur³⁴. 1943 yılında Kanner'in otizmi tanımlamasından günümüze kadar herhangi bilinen bir biyolojik temel ve bu durumu kanıtlayacak biyolojik belirteç tanımlanmamıştır.

Otizme sıklıkla zeka geriliğinin eşlik etmesi, epileptik bozuklukların ve EEG anormalliklerinin insidansının yüksek olması, sık olarak diğer tıbbi durumlarla birlikte görülmesi, genetik etyolojinin aydınlatılmaya başlanması, ayrıca beyin görüntüleme, elektroensefalografik, otopsi ve nörokimyasal çalışmalarda organik anormalliklerin bulunması nedeniyle daha çok biyolojik kökenli bir bozukluk olduğu düşünülmektedir^{36,37}.

Etyoloji ve patogenezis henüz tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli genetik, prenatal, erken postnatal ve biyokimyasal olaylar otizm etyopatogenezisinde suçlanmış ancak tam olarak aydınlatılamamıştır. Suçlanan faktörlerden biri de kızamık, kızamıkçık, kabakulak enfeksiyonları ve MMR aşısı olmuştur.

Bu çalışmada otizm tanısı konan 41 çocuk ve 28 sağlıklı kontrol serolojik olarak kızamık, kızamıkçık, kabakulak antikör pozitifliği açısından araştırılmış ve etyoloji araştırmalarına katkıda bulunulmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Şu anki bilgilerimize göre daha iyi tanımlayabildiğimiz , gelişim düzeyinde ciddi sapmaları, alışılmadık davranışları ve ağır mental retardasyonu olan küçük çocukları içeren tek tek olgu sunumları 19. yüzyılın başından beri yazılı kaynaklarda yer almaya başlamıştır. O dönemden bu yana çocuklukta başlayan psikiyatrik bozuklukları tanımlayan çeşitli kavramlar önerilmiştir¹.

İlk kez 1867 yılında Henry Maudsley , ciddi mental bozuklukları olan ve gelişimsel süreçlerde önemli sapma, gerileme ve bozukluk olan çocuklarla ciddi bir şekilde ilgilenmiştir. O dönemde bu çocuklarla ilgili tek tek olgu sunumları yapılmaktaydı. Yine ilk kez 1867 yılında Henry Maudsley tarafından bu çocuklar için ‘Insanity of Early Life’ terimi kullanılmıştır^{1,2}. İlk kez Spitzka 1883’te yayımlanan ‘Treatment of Insanity’ adlı kitabında Infantil Psikozlardan, ‘ herediteye bağlı olan ve nadir görülen hastalıklar’ olarak söz etmiştir. Kraepelin’in ‘dementia praecox ‘ tanımlaması , psikozların erken yaştaki başlangıcı konusundaki ilginin artmasına yol açmıştır. De Sanctis, 1906 yılında ergenlik öncesi çocuklarda psikotik bozukluklar gözlemleyerek ‘Dementia Preacocissima’ tanımını yapmıştır. 1908 yılında Heller normal bir gelişim döneminden sonra gelişimsel gerileme gösteren çocukları tanımlamış ve ‘Dementia infantilis’ tanımlamasını yapmıştır. Bu kavram DSM-IV’te ‘Dezintegratif bozukluk’ olarak geçmektedir. Çocukluk döneminin ciddi psikiyatrik rahatsızlıklarının erişkin şizofrenisiyle devamlılıığı hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmekteydi. Çocukluk şizofrenisi kavramı çocukluk psikozu ile aynı anlamda kullanılır oldu^{3,4,5}.

1943 yılında ilk kez Leo Kanner tarafından 11 olgu tanımlanmış olup ‘erken bebeklik otizmi’ olarak adlandırılmıştır. Bu olgular şizofreniden belli çizgilerle ayrılmaktaydı. Kanner’in tanımladığı bu çocuklar sosyal ilişki kuramama, dili iletişim için kullanmama, ekolali, zamirleri karıştırma, amaçsız, tekrarlayan hareketler, değişiklikleri tolere edememe gibi günümüzde de ölçüt olarak kullanılan bir takım özelliklere sahiptiler. Kanner ayrıca bu çocuklarda biyolojik olarak insanlarla etkili iletişim kurmanın doğuştan yetersizliğini ve oyun aktivitelerinde basit ve yineleyici

olduklarını vurgulamıştır. Kanner'in 'otizm' tanımlamasını çocukların alışılmadık şekilde, kendi dünyalarında (self-centered) oluşlarını belirtmek için kullandığı, ancak şizofrenideki otizm tanımını da çağrıştırdığı belirtilmektedir. Kanner'e göre bu çocukların ana ve babaları iyi yetişmiş, çok düzenli bir yaşam süren, zeki, aydın ve soğuk kişilerdir. Kanner bu sendromun obsesyonel, soğuk eğitim yöntemlerinin etkisiyle gelişen, şizofreninin en erken biçimi olduğuna inanmaktaydı. Kanner'in ortaya attığı bu kavramın geçerliliği ilerleyen yıllarda hastalıkla ilgili çeşitli kanıtlar elde edildikten sonra sağlanabilmiştir ^{5,6,7}.

1944 yılında Asperger yeni bir kavram olan 'otistik psikopati kavramını gündeme getirmiştir. Bu kavramı gündeme getirdiğinde Kanner'in bu konuyla ilgili yazılarından habersiz bulunuyordu. Bazı açılardan Kanner'in tanımladığı kavrama uygun olsa da Asperger'in olguları Kanner'in olgularından bir takım farklılıklar göstermekteydi. Bu kavram günümüzde özellikle Avrupa literatüründe 'Asperger sendromu' olarak geçmektedir ^{3,8}.

Bender ise Kanner'in temel belirtileri olan içe kapanma, stereotipik davranış ve çok geri olan ya da hiç olmayan konuşmanın hiçbir hastalık antitesini tanımlamadığını, bu belirtilerin şizofrenik çocukların en ağır hasta olanlarında, hastalığı en erken başlayanlarında olabileceği gibi organik beyin sendromu olan çocuklarda da görülebileceğini ileri sürmüştür. Bender'e göre rijidite ve stereotipik davranışlar organik beyin sendromlu çocukların tipik özelliğidir, içe kapanma ise sadece daha gelişmiş ruhsal savunma mekanizmalarını kullanamayacak durumda olan çocuğun kullandığı ilkel bir mekanizmadır. Bu iki karşıt görüş yıllardan beri değişik boyutlarda sürmektedir ^{3,9}.

1955 yılında Mahler 'Sembiyotik Psikoz' ve Rank 1949'da , Atipik Çocuk kavramlarını ileri sürmüşlerdir. Bir süre tanısız sınıflandırmada karışıklık yaşanmış ve bütün bu tanımlar Çocukluk Şizofrenisi başlığı altında toplanmıştır ^{2,3,10}.

Otizm terimini Bleur'in (1911) yetişkinlerde şizofreniyi tanımlamak için kullanması karışıklığa neden olmuştur. Bu karışıklık birçok klinisyenin 'simbiyotik psikoz', infantil psikoz' 'çocukluk dönemi şizofrenisi', 'borderline psikoz' gibi terimleri kullanmasına yol açmıştır.

İlk resmi tanı sınıflama sistemleri olan DSM-1 (1952) ve DSM-II'de (1968) çocukluk psikozları için yalnızca 'çocukluk şizofrenisi ' terimi kullanılmıştır. Otizmin

şizofreninin erken yaşlarda görülen ağır bir biçimi mi yoksa ayrı bir bozukluk mu olduğu uzun yıllar tartışmalara neden olmuştur ^{1,2}.

Rutter 1968’de infantil otizmin 4 temel özelliğini belirlemiştir. Bunlar;

1. Sosyal ilgi ve yanıtların olmayışı
2. Dil bozukluğu
3. Bizar motor davranış , rijit ve sınırlı oyun özelliklerinden çok karmaşık ve ritualistik ve kompulsif davranış
4. Erken başlangıç (30 aydan önce) ⁷.

Kolvin 1971 yılında yapmış olduğu çalışmalar sonucunda, çocuklukta psikotik durumlar için başlangıç yaşı, klinik belirtiler, ve aile öyküsü ile birbirinden ayrılabilen ve ‘erken bebeklik otizmi’ ve ‘çocukluk şizofrenisine’ karşılık gelen iki sınıflandırma grubu önermiştir ¹¹.

Otizmin temel niteliklerinin belirlenmesi, bu bozukluk ile nörolojik hastalıklar, zeka gerilikleri ve şizofreni arasındaki ilişkilerin araştırılması, otizm ve çocukluk şizofrenisinin ayrı bozukluklar olduğu konusundaki kanıları güçlendirmiştir. Kanner’in otizm ile ilgili ölçütleri ve Rutter’ın bu ölçütler üzerindeki uyarlamaları temel alınarak , ‘infantil otizm’ resmi sınıflandırma terimi olarak DSM-III’e alınmıştır. DSM-III’de ‘Yaygın gelişimsel bozukluklar’ ana başlığı altında toplanan ‘erken bebeklik otizmi’, ‘çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluk’ ve atipik yaygın gelişimsel bozukluk , sosyal ilişkiler, sözel ve sözel olmayan iletişim ve davranış özelliklerini temel alan tanı gruplarıdır. Erken bebeklik otizmi ile çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluk 30 aydan önce ya da sonra başlaması ile birbirlerinden ayrılmaya çalışılmaktadır ¹².

Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) 1987 yılındaki tanı sınıflamasında otistik bozukluk, psikozlar başlığı altında yer almaktadır. DSM-III-R (APA 1987) ve ICD-10 (WHO 1992) tanı sistemlerinde ‘Yaygın Gelişimsel Bozukluklar’ başlığı ortak olarak yer almaktadır. DSM-III-R ‘de ‘Otistik Bozukluk’ ve ‘Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk’ alt başlıkları ile derlenen yaygın gelişimsel bozukluklar, ICD-10’da ‘Çocukluk Otizmi’, ‘Atipik Otizm’, ‘Rett Sendromu’, ‘Çocukluk çağının başka bütünleşme bozukluğu’, ‘Zeka geriliği ve stereotipik hareketlerle birlikte olan aşırı hareketlilik bozukluğu’ ve ‘Asperger Sendromu’ alt başlıkları yer almıştır. Amerikan Psikiyatri Birliğinin tanı sınıflandırmasının son şekli olan DSM-IV (APA

1994) ICD-10'la büyük paralellik göstermektedir. Bu tanı sınıflandırmasında da 'Otistik Bozukluk', 'Rett Bozukluğu', 'Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu', 'Asperger Bozukluğu' ve 'Başka Türli Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (Atipik otizmi de kapsar)' alt başlıkları yer almaktadır^{13,14,15,16}.

2.2. Epidemiyoloji

Otizm ile ilgili yapılan ilk epidemiyolojik çalışmada popülasyonda otizm sıklığı 4/10.000 olarak belirlenmiştir . İngilizce olarak bu konuyla ilgili 20'den fazla çalışma yayınlanmıştır ⁵. Fombonne tarafından bu çalışmaların tümünün gözden geçirildiği yazıda prevalans 0,7-21,1/10.000 (ortalama prevalans 5.2/10.000) olarak bildirilmiştir. Bu farklılıkların olmasındaki en önemli faktör otizmin tanımlanmasındaki farklılıklardır. Tanımlamanın daha geniş olması yüksek prevalansla ilişkili olabilmektedir ^{2,5}.

Sendromun heterojen oluşu, tanımlama ve yöntem sorunları bu alandaki sistematik araştırmaları güçleştirmektedir. Otistik bozukluğun çocukluk psikoza ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklardan ayırımı zaman zaman oldukça güç olmaktadır. Zeka geriliklerinde de otistik belirtiler gözlenebilmektedir. Sonuçlar tanı ölçütlerine ve metodolojiye göre değişebilmektedir. Nadir görülen bir bozukluk olduğu için epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı sonuçlar alınabilmesi (belli sayıda olgunun saptanabilmesi) için geniş örneklemelerin taranması gereklidir ^{17,18}.

Otizmin modern uygarlığın hastalığı olduğu, ileri teknoloji sahibi, yoğun coğrafi ve ekonomik hareketliliğin olduğu toplumlara özgü bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Otizmin Latin Amerika, Afrika, İtalya, Hindistan, Ortadoğu, Macaristan ve Çin'de çok az görüldüğü öne sürülmekle birlikte tüm dünyada görüldüğü bildirilmektedir. Otizmin tüm dünyadaki dağılımı konusunda da çelişkili bilgiler bulunmaktadır ¹⁹. Fransa'da 5-9 yaşları arasındaki çocuklarda 10.8/10.000 oranı bulunmuştur. Aynı çocuklara DSM-III tanı ölçütleri uygulandığında oranın 5.1/10.000'e düştüğü görülmüştür. İngiltere, Danimarka, ve İsveç'te yapılan yaygınlık çalışmalarında oran 4/10.000 bulunmuştur^{20,114}.

Bazı yazarlar, çalışmalarında otizmin kesin şekilde tanımlanarak diğer yaygın gelişimsel bozukluklardan ayrı tutulduğunda 2/10.000; çok kısıtlı olarak tanımlandığında ise 4-5/10.000 oranında rastlandığını bildirmektedirler^{20,21}.

Yaygın olan görüş, otizmin 1980'li yılların başından bu yana artma eğiliminde olduğudur. 1989'dan bu yana yapılan 11 prevelans çalışmasında yaygınlığın 7,2/ 10.000 olduğu gösterilmiştir. Ancak bu oranın böyle yüksek olmasından otizme benzer durumların da otizm olarak değerlendirilmesi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca olguların hem toplum hem de sağlık çalışanları tarafından daha fazla tanınır olması da önemli bir etkidir.

Son zamanlarda bazı çalışmalarda görülme sıklığının daha yüksek olabileceği ileri sürülmektedir. Hatta bazı çalışmalarda oranların 1-4/1000 gibi daha yüksek olacağı belirtilmektedir.

Olguların %30'u normal zeka düzeyine sahiptir. Kız erkek oranı ise 1/4'dür. Ancak bu oran mental retardasyonun olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir. Orta ve ağır düzeyde mental retardasyonun olduğu durumlarda erkek /kız oranı 2/1'in altında iken normal zeka düzeyinde olanlarda erkek/kız oranı 6/1'in üzerinde bulunmuştur²².

2.3. Klinik Özellikler

Otizm, dil gelişimi, sosyal ilişki, oyun ve iletişim kurmada yetersizlikle tanımlanan, yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren nöropsikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır¹. Sıklıkla zihinsel gelişme geriliğinin eşlik ettiği bu bozukluk, davranış ve gelişimsel özellikleriyle diğer yaygın gelişimsel bozukluklardan ayrılmaktadır. Sendromun daha iyi tanımlanması için fikir birliği olmakla birlikte günümüz tanı sistemleri içinde otistik bozukluk ayrı bir tanı grubu olarak yer almaktadır^{2,3}

Otistik Bozukluk için DSM-IV tanı ölçütleri

A. En az ikisi (1)'inci maddeden ve birer tanesi (2) ve (3)'üncü maddelerden olmak üzere (1), (2) ve (3)'üncü maddelerden toplam altı (ya da daha fazla) maddenin bulunması:

(1) Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:

(a) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi , göz göze gelme gibi birçok sözel olmayan davranışta belirgin bir bozulmanın olması

(b) Yaşıtları ile gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe

(c) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama(örn. İlgilendiği nesneleri göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme)

(d) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme

(2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren iletişimde nitel bozulma:

(a) Konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişme olmaması(el, kol ya da yüz hareketleri gibi diğer iletişim yolları ile bunun yerini tutma girişimi eşlik etmektedir)

(b) Konuşması yeterli olan kişilerde , başkaları ile söyleşiyi başlatma ya da sürdürmede belirgin bir bozukluğun olması

(c) Basmakalıp ya da yineleyici ya da özel bir dil kullanma

(d) Gelişim düzeyine uygun çeşitli, imgesel ya da toplumsal taklitlere dayalı oyunları kendiliğinden oynamama

(3) Aşağıdakilerden en az birini varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması:

(a) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma

(b) Özgül, işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işler ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma

(c) Basmakalıp ve yineleyici motor mannerizmler (örn. parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri)

(d) Eşyaların parçaları ile sürekli uğraşıp durma

B. Aşağıdaki alanlardan en az birinde 3 yaşından önce gecikmelerin ya da olağandışı bir işlevselliğin olması.(1) Toplumsal etkileşim, (2) toplumsal iletişimde kullanılan dil ya da (3) sembolik ya da imgesel oyun.

C. Bu bozukluk Rett Bozukluğu ya da Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

2.3.1. Başlangıç Yaşı

Birçok olguda otizm başlangıcı yaşamın ilk bir veya ikinci yılında olmaktadır. Başlangıç yaşının bilinmesi, çocukluk şizofrenisi veya diğer yaygın gelişimsel bozukluklardan ayırıcı tanısının yapılması için gereklidir⁵.

Kanner otizmin doğumda ya da hemen sonra varolduğunu belirtmesine rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda bozukluğun normal bir gelişim döneminden aylar hatta bazen yıllar sonra gözlenebildiğini göstermiştir²³. Yaşamın ilk iki yılında silik belirtiler, normal çocuk gelişimi bilgilerinin azlığı, kaygı, anımsamada güçlük nedeniyle, ebeveynler tarafından atlanabilir, unutulabilir ya da yadsınabilir. Belirtiler sıklıkla 30 aydan önce başlar. İlk çocuk olma, ailenin ihmali, evde birden fazla dilin konuşuluyor olması, nispeten zeka düzeyinin yüksek olması tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Dahası otistik spektrum bozukluğu olan ailelerin dörtte biri öncesinde birkaç anlamlı kelime varken sonrasında bunları kaybettiklerini ve buna genellikle sosyal becerilerde kayıpların eşlik ettiğini belirtmektedirler²⁴.

Günümüzde otizm prenatal dönemde başlayan bir bozukluk olarak düşünülmele birlikte tanı ancak 30-36 aylarda konabilmektedir. Araştırmacı ve klinisyenler otizme özgü anormal gelişimin bazı göstergelerinin 30 ay öncesinde başladığında uzlaşmaktadırlar. Erken tanı koyma ile ilgili güçlüklerin birinci basamak sağlık hizmeti verenlerin sık rastlanmayan bu bozukluk hakkında yeterince bilgilendirilmemesinden ayrıca olağan gelişimsel taramalarda kullanılan araçların otizme özgü ipuçlarını yakalamada yetersiz kaldığı savunulmaktadır^{25,26}.

2.3.2. Sosyal İlişki Sorunları

Normal gelişim gösteren infantlar yaşamlarının ilk aylarında dahi oldukça sosyaldirler. Sosyal ilişki geliştirmeye oldukça yatkındırlar ve bu sayede diğer becerilerin gelişmesi için bir alt yapı oluşturmaktadırlar. Otistik çocukların sosyal gelişimi bir çok açıdan oldukça farklılık göstermektedir²⁷.

Anne ve babalardan elde edilen bilgilere göre otistik çocukların 1/3’de dil, sosyal alan ve oyun oynamadaki gerileme ortalama 21. aylarda meydana gelmektedir. İki yaş civarındaki otistik çocukların çoğu normal çocuklardan ve diğer gelişimsel bozukluklardan ayırtedilebilir^{28,29}.

Bebekliklerinde bu çocukların çoğunda sosyal gülümseme yoktur. Kucağa alınmaktan hoşlanmazlar ve uygun beden duruşunu göstermezler. Bebekken gülümseme ve ebeveyn kucak açtığına beklenen yakınlaşmayı göstermede büyük eksiklikleri vardır. Anormal göz teması sık görülen bir bulgudur. Nesnelere doğrudan bakmak yerine çevresel (periferik) bakışları vardır. Oyun çağındaki çocuklar çevrelerindeki kişileri görmüyormuş izlenimi verirler, kendilerine seslenildiğinde sese doğru dönmezler, yaşlıları ile oyun oynamazlar ve tek başınalığı yeğlerler. İlgisiz, içe çekilmiş ve diğer kişilerin farkında değilmiş gibi görünürler. Ortak dikkat kişi, infant ve nesne arasında kurulur ve dil gelişiminden önce kazanılır. Başka bir kişi ile ortak hedeflerde ya da etkinliklerde dikkatin azalmış olması küçük otistik çocuklarda görülen çarpıcı bir özelliktir. Başkalarının davranışlarını taklit etmezler, nesneleri verme, gösterme gibi iletişim yollarını kullanmazlar. Kısaca başka insanların değışik duygu, düşünce ve davranışlarının olduğunu anlayabilme yetisi anlamına gelen ‘zihin kuramı’ otistik çocuklarda yeterince gelişmemiştir. Normal zeka ve dil gelişimine sahip olanlarda bile sosyal farkındalık bozulmaktadır.Yüksek fonksiyonlu otistik çocukların sosyal çekilmeleri okula başlama çağına azalabilir. Genelde yalnızdırlar, empati yapamazlar. Geç ergenlik döneminde en sık progresyon gösteren durum arkadaşlık kurma arzusudur fakat yaklaşımlarındaki beceriksizlik , uygunsuzluk ve diğer kişilerin ilgilerine umursamazlık arkadaşlık geliştirmelerindeki önemli etkenlerdendir. Otistik bir kişinin evlenmesi oldukça nadirdir^{30,31}.

2.3.3. İletişim Sorunları

İfade edici dildeki gelişimsel eksiklikler ve sapmalar daha sonra otizm tanısı alan çocukların ailelerinin bildirdiğı en önemli klinik özelliklerdendir.İletişim sorunları sendromun temel özelliğidir. Epidemiyolojik çalışmalarda otistik çocukların %50’sinin konuşmayı birincil iletişim aracı olarak hiçbir zaman kullanmadığını ancak erken ve etkin tedavi yaklaşımları ile bu oranın azalabileceğini göstermektedir^{32,33}. Konuşma

gelişimi olmayan çocukların çoğu ağır zihinsel özürdür. Konuşanlarda ise konuşmada birçok farklılıklar görülmektedir. Konuşmada stereotipik cümlelerin kullanılması ve gecikmiş ekolali, söylenenleri tekrarlama (erken ekolali) sık gözlenir. Zamirlerin karıştırılması(ben yerine sen gibi), uygun tonlama ve ritm bozuklukları, melodik konuşma ve kelime uydurmalar (neoloji) bulunur. Konuşmada sosyal içerik yoktur ve alışılmadık bir tarzdadır. Konuşması daha iyi gelişmiş olanlarda ise tekrarlayıcı ve kendi kendine (monolog) konuşmadan söz edilir. İçerik genellikle kelimelerin ard arda eklenmesi ile sınırlıdır^{1,5}.

Otistik çocuklar çoğu seslere alışılmadık tepkiler verirler..Bazı sesleri (özellikle yüksek sesler) duyduklarında elleriyle kulaklarını kapatabilirler.Zaman zaman işitme sorunu varlığını düşündürecek düzeyde seslere tepki vermezken, bazı seslere son derece duyarlı olabilirler.

Otistik çocuklardaki bu sözel iletişim bozuklukları yanısıra sözel olmayan iletişimde de bozukluklar bulunur. İletişimde kullanılan yüz ifadesi, beden dilini kullanma ve anlama , jest ve mimiklerin kullanımı yaşlıları düzeyinde gelişmez^{1,5,23,24}.

2.3.4. Davranış Özellikleri

Otistik çocukların cansız nesnelere inanılmaz ilgileri ve annenin sesi gibi sosyal uyaranlara olan duyarsızlıkları oldukça dikkat çekicidir. Aileler çoğu zaman çocuklarının sağır olduğundan şüphe etmelerine rağmen belirli konuşma dışındaki (örneğin elektrik süpürgesi ya da müzik sesi) seslere oldukça duyarlı olabilmektedirler.

Yaşamlarının ilk yıllarında normal çocuklarda gözlenen araştırmacı oyunların çoğu yoktur ya da çok azdır.Oyuncaklarla oynamama ya da oyuncakları alışılmadık şekillerde kullanma yaygındır. Özellikle takıntılı bir biçimde oyuncakların belli bölgeleri ile oynama dikkat çekicidir. Oyunları ve etkinlikleri değişmez, tekdüze ve tekrar edicidir. Cansız nesnelere bağlanabilirler⁵.

Olağandışı uğraşlar ve sınırlı ilgi alanları ve kompulsiyonlar sık görülür.Kendi çevresinde dönme, nesneleri döndürme , ellerini kanat çırpma tarzda sallama, parmak uçlarında yürüme gibi anlamsız ,tekrarlayıcı, basmakalıp (stereotipik) hareketler sık görülür. Değişikliklere direnç gösterirler.yeni durumlarda panik ya da öfke nöbeti

yaşayabilirler. Daha büyük çocuklarda herhangi dış uyaran olmaksızın ağlama ya da gülme gibi duygusal oynaklık görülebilir. Genelde duygulanımları donuktur.

Otistik çocuklar kendilerine vurmak ya da kendi ellerini ısırarak gibi kendilerine yönelik saldırgan davranışlar gösterebilirler. Bu davranışlar zeka geriliği olanlarda daha sık gözlenirken normal zeka düzeyine sahip çocuklarda da gözlenebilir^{28,35}.

2.3.5. Bilişsel Gelişim

Kanner otistik çocukların görünüşleri ve zeka testlerinin belli alt testlerindeki başarılarına dayanarak zekalarının normal olduğunu belirtse de; daha sonra otistik çocukların çoğundaki davranışsal geriliklerin mental retardasyonla alakalı olduğu gösterilmiştir. Zeka testlerindeki düşük başarı düzeyi çocukların negativist tutumu ya da test alamamalarına bağlansa da gelişim düzeylerine uygun testler uygulandığında otistik çocukların 3/4'ünde zeka geriliği saptanmıştır. Zeka düzeyleri nispeten değişmez olup prognozun belirleyicilerindendir^{5,28}.

Otistik çocukların yaklaşık olarak %40'ının Zeka Bölümü 50-55'in altında (orta, ağır, ileri düzeyde); %30'unda 50-70 arasında (hafif düzeyde zeka geriliği); %30'unda ise 70 ya da 70'in üzerindedir. Otistik bozukluğu olan çocuklarda sözel zeka bölümünün performans zeka bölümünden daha düşük olduğu bildirilmektedir. Yaklaşık olarak tüm otistik çocukların 1/5'inin sözel olmayan zekaları normaldir. Otistik çocukların zeka bölümü puanları görsel, uzaysal ya da ezber bellek becerilerinden çok sözcük dizimi ve soyutlama becerilerindeki sorunlara bağlı olduğu gösterilmiştir³⁰.

Bazı çocuklarda uygulanan testlerde alışılmışın ötesinde yetenek alanları (bellek, küplerle desen) gözlenebilir. Az sayıda otistik çocuk müzik, resim, güçlü bellek, takvim hesaplama (hangi yılın hangi tarihinin hangi güne geldiği) gibi özel yeteneklere sahip olabilir. Otistik çocuklarda bilişsel bozuklukların bebeklik döneminde mevcut olduğu, gelişimsel değerlendirmelerde bu özelliğin gözden kaçabildiği ancak okul öncesi dönemde saptanabileceği belirtilmektedir^{5,7,34}.

2.4. Etiyoloji

Otizmin etiolojisinde rol oynayan faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Kanner başlangıçta otizmi psikojenik bir bozukluk olarak ele almış, sosyal ve afektif bozukluk olarak tanımlamıştır. Bunun yanı sıra otizmin yapısal etmenlerle belirlenmiş gelişimsel bir bozukluk olduğunu , bu çocuklarda duygusal ilişki kurmada doğuştan gelen bir biyolojik yetersizlik olduğu görüşünü savunmuştur. Kanner'in temel olarak biyolojik bir yatkınlıktan söz etmesine rağmen uzun yıllar ruhsal nedenler daha popüler olmuştur³⁴.

Otizme sıklıkla zeka geriliğinin eşlik etmesi, epileptik bozuklukların ve EEG anormalliklerinin insidansının yüksek olması, sık olarak diğer tıbbi durumlarla birlikte görülmesi, genetik etiolojinin aydınlatılmaya başlanması , ayrıca beyin görüntüleme, elektroensefalografik , otopsi ve nörokimyasal çalışmalarda organik anormalliklerin bulunması nedeniyle daha çok biyolojik kökenli bir bozukluk olduğu düşünülmektedir^{36,37}.

Organik bozukluklar ile otizm arasındaki ilişkinin gösterilmesi hem otizm şüphesi olan çocukların tanısal değerlendirilmesinde organik bozukluklar ve kromozomal anomaliler için sistematik bir taramanın önemini vurgulamış hem de otizmin etiolojik olarak heterojen bir hastalık olarak kabul edilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir⁴⁰.

2.4.1. Psikodinamik ve Ailesel Etkenler

Otistik çocukların anababalarının çoğunlukla obsesif özelliklere sahip, kültür ve sosyoekonomik düzeyi yüksek, çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan donuk bir ruhsal yapıya sahip kişiler oldukları kanısı uyanmış olmakla birlikte pek çok çalışma çocuğun yaşam deneyimlerinin bu bozukluk için açıklayıcı olmadığını göstermiştir. Özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin daha fazla tedavi arayışında olmaları yanlış olarak yüksek sosyoekonomik düzeyde hastalığın daha fazla olduğu kanısını uyandırmıştır³⁸.

Otistik çocukların özellikle babalarının şizoid kişilik özellikleri taşıdığı, aile bireylerinde diğer ciddi psikiyatrik rahatsızlıkların daha sık görülmesinin yanı sıra bazı

ana babalarda sosyal tuhafliklar klinik olarak dikkat çekmiştir. Kimi araştırmacılar otistik çocukların ana babalarının kalabalığı sevmeyen, topluluklara katılma ve sosyal ilişki kurmada güçlükleri olan kişiler olduğunu bildirmişlerdir. Otistik çocukların ana babalarında dilin sosyal kullanımında, öykü ve fıkra anlatmada yetersizlikler olduğu ve bunun eğitime ve zeka düzeyine bağlanamayacağı ileri sürülmüştür.

Günümüzde artık otistik çocukların ana babalarının diğer gelişimsel sapmalar gösteren çocuklarındakinden farklı olmadığını gösteren güçlü kanıtlar vardır. Ayrıca bu çocukların ana babalarının çocuklarını farklı büyütmedikleri ve alışılmışın dışında kişilik yapılarının olmadığını anlaşılmıştır. Otistik çocukların ana babaları bu zor hastalıkla mücadele ederken oldukça büyük bir stres altında kalmakta ve bu nedenle anksiyete bozukluğu ya da depresyon gibi hastalıklar geliştirebilmektedirler^{34,38,39}.

2.4.2.Genetik Etkenler

Otizmdeki genetik etkenlerle ilgili ilk kanıtlar ikiz ve aile çalışmalarına dayanmaktadır. Ayrıca otizme neden olduğu düşünülen genlerin araştırılması, kromozom üzerindeki hastalığı taşıdığı düşünülen bölgeler olarak tanımlanan ‘aday bölge ve genlerin’ ortaya konması üzerinde de çalışılmaktadır.

Yapılan ilk ikiz çalışmasında monozigot ikizlerde konkordans %36 bulunurken dizigot ikizlerde otizm tanısı açısından konkordans bulunmamıştır. Bu veriler sosyal ve bilişsel güçlükleri içeren geniş bir yelpazede değerlendirildiğinde monozigot ikizlerdeki konkordansın %82’ye, dizigot ikizlerdeki konkordansın ise %10’a çıktığı saptanmıştır. Bundan sonra yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde konkordans oranları daha yüksek bulunmuş ve otizm yatkınlığının altında güçlü genetik etkenler olduğu ile ilgili görüş doğrulanmıştır¹¹⁵.

Otizm ile ilgili yapılmış 10 aile çalışmasının gözden geçirildiği bir yazıda otistik olguların kardeşleri arasında otizm görülme oranı %2,2 olarak hesaplanmıştır. Çalışmalardaki fenotip, Asperger sendromu ve diğer yaygın gelişimsel bozuklukları da içine alacak şekilde genişletildiğinde; oran yaklaşık %5’e çıkmaktadır⁴¹. Otistik bireylerin kardeşlerinde otizm görülme oranının normal popülasyondaki riskin 50-100 kat üzerinde olduğu, monozigot ikizlerde bu riskin daha da yükseldiği bilinmektedir. Otozomal resesif bir bozukluk için beklenen %25’lik görülme riskinden daha düşük

olmasına karşın aile bireyleri için 100 kat daha fazla risk anlamına gelen bu oranlar yine de kalıtımın etkisinin önemini göstermektedir. Otistiklerin evlenip çocuk sahibi olma oranlarının düşük olması ya da genetik durdurma olgusu, bir başka deyişle otistik çocuğu olan ailelerin başka çocuk sahibi olmayı istememeleri de göz önüne alındığında gerçek riskin daha yüksek olma olasılığı gündeme gelecektir⁴².

İkiz ve aile çalışmaları otizmde genetik etkenlerin önemli rol oynadığı ve genetik yatkınlığın geniş fenotipte olduğunu göstermiştir. Genetik geçiş şeklinin Mendelyen olmaması, bozukluğun tek gen ile açıklanamaması, birden çok genin etkileşimi ile çok sayıda odağın işin içinde olabileceği görüşünü güçlendirmiştir. Otizme olan genetik duyarlılığın birden fazla odak içeren çok etkenli/değişkenli (multifaktöriyel) eşik modeli ile açıklanabileceği öne sürülmektedir.

Olası gen odaklarının tanımlanmasına yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili bulguların ortaya çıkması hangi genlerin daha önemli rol oynadığının anlaşılmasını güçleştirmiştir. Aile çalışmaları ve genom analizleri 10 ile 100 arasında geni içeren karmaşık bir kalıtım varsayımını desteklemektedir. Otizm yatkınlığında rol oynadığı düşünülen MECP2, 5-HTT, 5-HTR 7, GABRA3, UBE3A/E6-AP, HRAS1, HOXA-1, ST7, WNT2, RELN, EN2, ALDH5A1, HLA, ASL, FMR-1 gibi çeşitli genler aday olarak incelenmiştir. Sitogenetik çalışmalarda ilgi odağı olan alanlardan biri 15. kromozomun uzun kolunun proksimal kısmı olmuştur. Bu bölge kromozomal duplikasyonların ve diğer yeniden düzenlemelerin otistik fenotip ile birliktelik gösterdiği bir bölgedir. Bu alanda Gama Amino Bütirik Asit (GABA) reseptör geninin bulunması ilgiyi daha da arttırmıştır fakat genom taramaları otizm ile 15. kromozom arasında kuvvetli bir ilişki bulamamıştır^{43,44}.

Otizmin fragil X sendromu ile birlikteliğinin sık olması nedeni ile fragil X'ten sorumlu tutulan gen (FMR-1) ile otizm arasındaki bağlantının değerlendirildiği bir çalışmada FMR-1 geni ile bağlantı bulunamamıştır. Benzer şekilde X kromozomunun mental retardasyonla sıklıkla sıklıkla birliktelik göstermesi ve otistik bireylerin %75'inin erkek olması nedeniyle X kromozomu üzerindeki genlerin yatkınlık olasılığı gündeme gelmiş, bir çalışmada X kromozomu üzerindeki belirleyicilere ilişkin bağlantı bulunurken farklı çalışmalarda bu bağlantı gösterilememiştir. X kromozomu ile alakalı genlerden biri MECP2 olup transkripsiyon represörü olan mecp2 proteinini kodlar. Rett Sendromunda MECP2 mutasyonları %80 kadardır. Ancak öğrenme

güçlükleri, Angelman sendromu ve otistik bozuklukta da mutasyonlar gözlenebilmektedir¹¹⁶.

Otistiklerde kan ya da idrar serotonin düzeylerinin yüksek bulunması ve serotonin geri alım inhibitörlerinin tekrarlayıcı davranışlar ve saldırganlık gibi belirtiler üzerine etkili olduğunun gösterilmesi, serotonin sistemine ilişkin genler ile olası ilişki bulma çalışmalarına hız vermiştir. Ancak bugüne kadar bu varsayım kesinlik kazanmamıştır. Son çalışmalarda serotoninle ilişkili bazı genlerin otistik çocuklarda serotonin kan düzeylerine çok az etkisi olduğu ve otizmdeki hiperserotonemiği açıklamadığı bildirilmektedir^{45,116}.

Son zamanlarda serebellumun otizm etyopatogenezindeki rolüne ilişkin verilerden yola çıkarak 2q13-q21 kromozomunda lokalize ve serebellumun gelişiminde rol alan Homeobox geni EN2 üzerinde çalışılmıştır. Otistik ve kontrol grubu arasında bu gen üzerindeki bir polimorfik bölge açısından belirgin fark bulunması otizmde son zamanlarda serebellar anormalliklere ilişkin olan nöropatolojik bilgilerin ışığı altında daha da anlamlı hale gelmektedir. Ancak aynı genin otistik bozuklukta rolünü göstermeyen çalışmalar da bulunmaktadır¹¹⁵.

7q22 lokalizasyonundaki RELN geni de son zamanlarda dikkati çeken alanlardan biri olmuştur.RELN beyin gelişimi sırasında nöronal göçü yöneten bir hücre dışı proteini olan reelin kodlamaktadır. Reelin ise serebral korteks, hipokampus, serebellum ve beyin sapı çekirdeklerinin gelişiminde önemli rol oynamakta ve yayınlarda otizmde bu yapılarda anormallikler bildirilmektedir. Ancak otistik bozukluk ve RELN geni arasında anlamlı bir ilişki bulan çalışmaların yanı sıra RELN ekspresyonunda değişikliklerin otizm ile sınırlı olmadığı örneğin aynı genin mutasyonunun lizensefali sendromuna da neden olduğu gösterilmiştir¹¹⁶.

Son 10 yılda moleküler genetik alanındaki gelişmeler sonucu çok sayıda genetik belirleyicinin kullanılabilmesi ve genomun tamamen taranması olası hale gelmiştir.Ancak otizmde iyi aday genlerin yokluğu, belli bir genetik geçiş şeklinin olmaması ve fenotipteki belirsizlikler moleküler genetik bir çalışmayı güçleştirmektedir^{46,47}.

2.4.3. Doğum Öncesi, Doğum Sırası ve Doğum Sonrası Risk Etkenleri

Otizmde olası doğum öncesi ve doğumsal risk etmenlerinin belirlenmesi, bozukluğun nedenlerinin saptanması yanında önlemeye yönelik çalışmaların planlanması açısından da önem taşımaktadır.

Otistik çocuklarda perinatal komplikasyonların yüksek oranda olduğu belirtilmesine karşın direk olarak sebep olduğu gösterilememiştir. Gebelikte ilk trimesterde kanama olması ve amniyonda mekonyum bulunması otistik çocuklarda normal çocuklara göre çok daha sıktır. Neonatal periyoda otistik çocuklar yüksek insidanda respiratuar distres sendromu ve neonatal anemi gösterirler. Otistik çocukların annelerinin gebelik sırasında ilaç kullanımının yüksek olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır⁹⁶.

Çalışmalar daha sonra otizm tanısı koyulan çocukların, gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemlerinde normal çocuklara göre daha fazla sorun saptandığını göstermektedir. Otistik çocuklarda kardeşlerine ve normal çocuklara göre daha çok silik doğumsal fiziksel anormalliklerin görülmesi gebeliğin ilk trimestirindeki komplikasyonların olduğunu düşündürmektedir. Ancak çoğu çalışmada tutarlılık göstermeyen bu etkenlerin hiçbirisi otizme özgü, otizmi yordayıcı ya da etyolojiden sorumlu olacak nitelikte değildir⁴⁸.

2.4.4. Nörokimyasal Faktörler

Otizmdeki davranış ve bilişsel özellikler ile nörotransmitterlerin ilişkisine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bugüne kadar elde edilen veriler göre artmış serotonin, epinefrin, norepinefrin ve opioid düzeylerini gösterirken azalmış oksitosin seviyelerine işaret etmiştir. En tutarlı verilerden biri de otistiklerin %30'undan fazlasında ve birinci derece akrabalarında kan serotonin düzeyi artmasıdır. Hiperserotonemi muhtemelen trombosit kaynaklıdır. Bunun nedeni artmış trombosit serotonin alımı ya da azalmış trombosit 5-HT₂ bağlanması olabilir. Hiperserotonemi ağır mental retardasyon ve psikoz gibi durumlarda da gözlenebilse de otistiklerin en azından bir alt grubun karakteristik özelliğidir⁴⁹. Serumdaki bulguların aksine otistik çocukların BOS serotonin düzeyinde anormallikler gözlenmemiştir. Ancak beyinle ilgili

yapılan PET çalışmalarında frontal korteks, talamus ve serebellumda serotonin sentezinde asimetri bulunmuştur⁵⁰. Otistik bozukluğu olan çocukların merkezi sinir sistemi (MSS) 5-HT (5-hidroksitriptamin) nörotransmisyonunda olan geçici dalgalanmalara daha duyarlı oldukları düşünölmektedir. Otistik bozukluğu olan çocuklarda seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin stereotipik davranışları azalttığı ve sosyal etkileşimi arttırdığı bildirilmektedir.

Bazı araştırmacılar otistik bozukluğu olan ocuklarda MSS’de dopamin metabolizmasında bozukluk olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bazı otistik çocuklarda dopaminin başlıca metaboliti olan homovalinik asit (HVA)’’in BOS’ta artışının içe çekilme ve stereotipilerdeki artışla birlikte olduğu bildirilmiştir. Dopamin antagonistleri otistik belirtiler üzerinde olumlu etkiler gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda plazma HVA düzeyleri otistik grup ve kontrol grupları ile karşılaştırılmış ve tutarlı sonuçlar elde edilmemiştir. HVA konsantrasyonları ile herhangi bir otistik belirti ya da davranış arasında korelasyon bulunmamaktadır^{53,54}.

Opioid sistem anormallikleri bir grup otistik çocukta belirlenmiştir. Birçok çalışmada plazma beta endorfin düzeyleri düşük olarak belirlense de son zamanlarda yapılan çalışmalarda artmış plazma ve BOS seviyeleri bildirilmiştir. Kendine zarar verici davranışlarla endorfin düzeyleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Opioid antagonisti olan naltreksonla tedaviye bazı otistik çocukların kendine zarar verici davranışları, hiperaktiviteleri ve dikkat sorunları düzelmiştir. Bu grupta opioid sistem anormalliği olması kuvvetle muhtemeldir⁵¹.

Noradrenerjik sistemin de otizmde önemli rol oynadığı düşünölmektedir. Bu sistem dopaminerjik ve serotenerjik sistemleri, endojen opioidleri ve nörohormonal etkinliği doğrudan etkileyerek uyarılma durumlarında önemli olan düzenleyicilerdir. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında kan noradrenalin düzeyleri otistik çocuklarda yüksek bulunmuştur. Ancak aynı madde ve metabolitlerinin idrarda atılımı değişik çalışmalarda farklı olarak saptanmıştır. Otistik bozukluğu olan kişilerde noradrenerjik sistemin aşırı uyarılmasını gösteren ipuçları arasında birçok otistik çocukta kardiyovasküler anormalliklerin, kalp atım hızının fazla ve kan basıncının yüksek olması gösterilebilir. Noradrenerjik sistemin aşırı etkinliğinin beyin sapında aşırı uyarılmışlık hali meydana getirdiği ve bundan dolayı bu çocuklarda tekrarlayıcı duyusal, motor görünömlerin, ekolalinin ve garip sosyal ilişkisinin olduğu ileri

sürülmüştür. Bununla birlikte otistik bozuklukta noradrenerjik ve adrenerjik sistemleri araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir⁵⁴.

Oksitosin sistem (oksitosin, vazopressin ve ilişkili reseptörler) tutulumu ilk olarak hayvan deneylerine dayanmaktadır. Özellikle memelilerle yapılan deneylerde oksitosin ve vazopressinin birçok sosyal davranış, ilişki ve ebeveyn davranışı, sosyal farkındalık ve agresyonda rolü olduğunu göstermiştir. Oksitosin ve vazopressin hipotalamusta sentezlenirler ve bu hormonların reseptörleri beynin davranış duygularını kontrol eden bölgelerinde bulunurlar. Otistik çocuklarda normal çocuklara göre daha düşük plazma oksitosin düzeylerinin olduğu bulunmuştur. Normal çocukların plazma oksitosin düzeylerinin yaşla arttığı ancak bu artışın otistik çocuklarda gözlenmediği bildirilmiştir⁵².

Yapılan bir çalışmada otistik bozukluğu olan çocukların normal olan kardeşlerine ve otistik bozukluğu olmayan psikotik çocuklara göre kan Pb (kurşun) düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Artmış kan Pb düzeyi olan çocuklarda otistik davranışlar olduğu ileri sürülmüştür. Otistik bozuklukta plazmada ve saçta çalışılan eser elementlerin düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiş ve herhangi bir neden sonuç ilişkisi saptanmamıştır. Yine otistik bozuklukta normal çocuklara göre antioksidan enzim savunma sistemi işlevlerinde azalmanın olduğunu ve bu nedenle biriken serbest radikallere bağlı olarak örselenmenin olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır⁵⁶.

2.4.5. Beslenme ve Gıda Allerjisi

Bazı otistik çocuklarda süt ve tahıl tüketiminden sonra otistik belirtilerde kötüleşme bildirilmiştir. 20 sağlıklı çocuk ile karşılaştırıldığında otistik çocuklarda kazein, laktalbumin ve beta laktalbumine karşı IgA antijen özgül antikorları ve kazeine karşı da IgG ve IgM antikorlar bulunmuştur. Bu sonuçlar otizm ile gıda alerjisi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Klinik ve laboratuvar olarak bilinen bir barsak hastalığının belirtileri olmayan 21 otistik çocuk ile 40 kişiyi içeren kontrol grubunun olduğu bir çalışmada otistik çocukların 9'unda (%43) değişmiş barsak geçirgenliğinin olduğu ileri sürülürken kontrol grubundaki çocukların hiçbirisinde bunun gözlenmediği bildirilmiştir. Araştırmacılar değişmiş barsak geçirgenliğine bağlı olarak peptit türevlerinin artmış

geçiş i ile davranışsal anormallikler arasında olası bir düzeneğin olabileceğini ileri sürmektedirler⁵⁵.

2.4.6. İmmünolojik Faktörler

Otizmde immün sistem anormallikleri makrofaj, T hücreleri, B hücreleri, NK (natural killer) hücrelerinin sayı ve aktivitesindeki değişikliklerle ilişkilidir. Viral enfeksiyonlara karşı organizmanın savunmasında önemli rolü olan NK hücreleri otistik çocukların yaklaşık %40'ında düşük düzeyde bulunmuştur. T hücre sayısı ile ilgili olarak bir fikir birliği olmamasına rağmen yaklaşık olarak otistiklerin %35'inde CD4+ T hücrelerinde azalma bildirilmiştir. CD4+ hücreler Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Th1 hücreleri interlekin2 (IL-2) ve interferon-gamma (IFN- γ) üretirler ve bu sitokinler T hücre proliferasyonu ve makrofaj aktivasyonuna neden olur. Bu nedenle Th1 hücreleri hücrel immüniteden sorumludurlar. Aksine Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve TGF- β (transforming growth factor beta) üretirler. IL-4 B hücrelerinin IgE üretmesine, IL-5 eosinopoeze ve IL-6 B hücrelerini plazma hücrelerine dönüşümü ve immünoglobulin isotiplerinin üretilmesine neden olur⁵⁸. 13 otistik çocukla yapılan bir çalışmada Th1 ve Th2 hücre oranlarında Th2 artışını destekleyecek şekilde; azalmış IL-2 ve IF- γ ve artmış IL-4 düzeyleri saptanmıştır. Yine yapılan bir çalışmada inflamatuvar cevabın arttığını gösterir şekilde idrarda artmış neopterin düzeyleri, plazmada artmış IFN- γ , IL-2, IFN- α , IL-12 düzeyleri saptanmıştır. Araştırmalarda otörler özellikle Th1/Th2 oranında Th2 lehine artışın otizm etyopatogenezinde rol oynayabileceğini söylemekte. İnflamatuvar cevap sisteminin aktivasyonu sonucu artan proinflamatuvar sitokinlerin otizmle ilgili davranışsal semptomlarla ilişkili olabileceği söylenmektedir. Örneğin IF- γ , IL-1 ve IL-6 uyku bozuklukları, sosyal geri çekilme, sosyal, lökomotor ve araştırıcı davranışın baskılanması ve anhedoniye sebep olabilmektedir. Geri çekilme ve ilgi kaybı IFN- α immunokemoterapisi alan çocuklarda da gözlenmektedir. Yine inflamatuvar sistem aktivasyonunun depresyon ve şizofrenide de gözlemlendiği bildirilmektedir. Th1 ve Th2 sitokin düzeylerindeki değişikliğe ilaveten güçlü bir immunomodulatuar ve proinflamatuvar sitokin olan ve başlıca makrofaj ve kısmen aktive T hücrelerince sentezlenen TNF- α (tumor necrosis factor alpha) artışı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir^{59,60,62}.

Serum immunoglobulin isotip ve alt gruplarında oran değişimleri yine otistik çocuklarda bildirilmiştir. 25 otistik çocukla yapılan bir çalışmada IgG altgruplarında düşük düzeyler saptanmıştır. Otistik çocukların yaklaşık %30-40'ında düşük serum IgA düzeyleri ve %5'inde IgA eksikliği saptanmıştır. Normal popülasyonda selektif IgA eksikliği 700-1000 kişide 1 görülür ve artmış alerjik olaylar ve otoimmünite ile ilişkilidir. Başka bir çalışmada otizmde artmış IgE düzeyleri bildirilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada otistik çocukları %55-70'inde myelin basic protein (MBP) ve nöron akson filament protein (NAFP) otoantikor düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca serotonin reseptörü, α -2 adrenerjik reseptör bağlama yerine, serebellar nörofilamentlere, caudat nucleusa, beyin endotelial hücrelerine ve nerve growth factor'e karşı otoantikorlar saptanmıştır. Ancak her otistik çocukta bu antikorların saptanmaması ve normal kişilerde de daha küçük yüzdelerde bu antikorların saptanması bu antikorların patojenik önemindeki şüpheleri arttırmıştır. Bu antikorların primer MSS patolojisine sekonder bir süreç olabileceği konusu tartışılmaktadır^{61,63}.

Epidemiyolojik bilgiler ışığında otoimmün hastalıkların otistik çocukların aile üyelerinde sık görüldüğü bildirilmektedir. Comi ve ark. otistiklerin %46'nın ailelerinin iki ya da daha fazla üyesinde otoimmün hastalık bulunduğunu bildirmiştir. Otistik aileler normal kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada artmış romatoid artrit (%42'ye karşı %26), sistemik lupus eritematozis (%13'e karşı %4) ve bağ dokusu hastalıkları sıklığı göstermekteydiler. Birinci derece akrabalar özellikle de anneler en fazla etkilenen aile bireyleri idi. Öte yandan annesinde otoimmün hastalık bulunan çocuklar otizm geliştirme riski açısından en yüksek riske sahipti. Ancak otistik çocuklar ve kontrol grubu arasında otoimmün hastalık sıklığı açısından bir fark bulunmamaktaydı..

Otizmde olan nörogelişimsel olaylar doğum öncesi ya da doğumdan hemen sonra gelişiyor gibi görünmektedir. Birçok araştırmada annenin önemli etkilerinin olabileceğini göstermektedir. İntrauterin çevrenin , immün ve hamilelikle ilişkili faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır⁵⁷.

2.4.7. Kızamık (Rubeola)

Kızamık Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirüs cinsinin insanı etkileyen tek üyesidir. Kızamık ateş, burun akıntısı, konjunktivit, öksürük ve spesifik enantemin

(koplik lekeleri) ardından genellikle hastalığın dördüncü gününde ortaya çıkan jeneralize makülopapüler döküntü ile karakterize akut, oldukça bulaşıcı bir viral hastalıktır. Döküntü ve eşlik eden rahatsızlıklar yaklaşık altıncı günde doruğa ulaşır ardından birkaç gün içinde azalır ve hastaların çoğu tamamen düzelir⁸⁹.

Gelişmiş ülkelerde hastaların %5-15'inde gastrointestinal sistemi, solunum yollarını ve merkezi sinir sistemini tutan ciddi komplikasyonlar oluşur. Buna karşın dünyanın diğer bölgelerinde kızamıkla ilgili yüksek morbidite ve mortalite ciddi sorunlar oluşturur. Canlı-atenüe kızamık aşısının yaygın kullanımını hastalık insidansında belirgin azalma takip etmiştir. Kızamık virüs aşısının kullanıma girmesinden önce Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kızamığa bağlı olarak yılda dünya çapında 8 milyon ölüm olduğunu tahmin etmiştir. Aşının yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile bu sayı 2002 yılına kadar yaklaşık 700.000 ölüme düşmüştür. Bu aşılama ile tamamen önlenabilir bir hastalık için hala kabul edilemez bir sayıdır. Yirmibirinci yüzyılın son 10 yılında tek doz kızamık aşısı ile küresel koruma %74 ile %82 arasında değişmiş ancak en şiddetli etkilenen ülkelerin çoğunda ulusal oranlar %50'nin altında kalmıştır^{87,88}.

Kızamık jeneralize bir enfeksiyon olduğundan patolojik lezyonlar yaygındır. Virüs enfeksiyonu üst solunum yolu epitelinde başlatır ve makrofajların içinde lokal lenf bezlerine yayılır. Lenf bezlerinde çoğaldıktan sonra virus kan dolaşımına geçip retiküloendotelial sisteme yayılır, burada diğer bir çoğalma döngüsü ikinci bir viremi oluşturarak virüsün çok sayıda dokuya yayılması ile vasküler endotel ile solunum ve sindirim yolu epitelinin jeneralize enfeksiyonuna yol açar. Prodrom döneminde tonsillerde, adenoidlerde, lenf bezlerinde, dalakta ve apendikte lenfoid doku hiperplazisi vardır. Büyük (100µm) multinükleer dev hücreler bu dokular ile farenks ve bronş mukozasında gösterilebilir⁸⁹.

Kızamık virüsü hastalığın ateşli döneminde kan, idrar, veya nazofarengeal sekresyonlardan izole edilebilir. Bununla birlikte hücre kültürü tanıdan çok nadiren araştırma amaçlı uygulanmaktadır. Tanıda PCR tekniği başarıyla uygulanmıştır. Hastalığın başlangıcından 2 hafta sonra alınan serumda anlamlı bir antikor titresi saptanabilir. IgM antikorları ilk olarak döküntünün başlamasından sonraki ilk 1-3 gün içinde ortaya çıkar. Doruk titrele 2-4 hafta sonra ulaşılır. IgG nötralizan ve HI antikorları daha sonra yükselir fakat bundan yıllar sonra bile saptanabilir. İyileşme

döneminde kızamık antikor titresindeki dört kat veya daha fazla artış kızamık enfeksiyonunun kuvvetli bir göstergesidir. Antikorları saptamada EIA, ELISA, hemagglütinasyon inhibisyon, kompleman fiksasyon, plak redüksiyon nötralizasyon testleri kullanılmaktadır. Tek bir kızamık atağı genellikle kalıcı bağışıklıkla sonlanır. Komplike olmamış kızamık tipik olarak lökopeni ile birlikte.

Otitis media, mastoidit, pnömoni, obstrüktif larenjit ve larenjotrakeit, gastroenterit, servikal lenfadenit, kornea ülserasyonu, akut ensefalomyelit, subakut sklerozan panensefalit, subakut kızamık ensefaliti, serebellar ataksi, retrobulber nörit, büyük arterlerin dağılımında enfarktlara bağlı oluşan hemipleji kızamık komplikasyonları arasındadır. Kızamıklı 26 hamile kadının yarısının gebeliği abortus veya prematüre doğumla sonuçlanmış, konjenital anomali olmamıştır. İnflamatuar barsak hastalığı kızamık, kızamıkçık, kabakulak (MMR) aşısı ve otizm arasında bağlantı olabileceği öne sürülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır. Kızamığa bağlı ölümler ciddi bronkopnömoni ya da ensefalite bağlı olup; gelişmekte olan ülkelerde bu oran %1-5 arasında değişmektedir. Tek bir kızamık atağı genellikle kalıcı bağışıklıkla sonuçlanır^{88,89,90}.

Pasif olarak edinilen maternal antikorlardan dolayı hastalık 3-4 aylıktan küçük bebeklerde son derece enderdir. Bununla birlikte anne kızamıkla hiç karşılaşmamışsa yenidoğan duyarlıdır. Canlı atenüe kızamık aşısının yaygın kullanımı, 1963'te alınan lisanstan bu yana kızamık insidansı üzerinde derin bir etki yaratmıştır. Kızamık aşısı civciv embriyo fibroblast hücre kültürlerinde üretilir ve albumin, sorbitol, hidrolize jelatin, neomisin içerir. Şu an' Enders –Edmonston ' suşu kullanılmaktadır. Genellikle aşı sonrası oluşan antikorlar kalıcıdır ancak uzun gözlem süresi boyunca değişen sayıda alıcıda serumda saptanamayacak düzeylere inebilir. Ateş ve döküntü duyarlı çocukların primer olarak aşılınmalarından sonra en sık gözlenen reaksiyonlardır. Özellikle nöbet öyküsü olanlar febril nöbet geçirebilirlerse de rezidüel nöbet bozukluğu veya kronik nörolojik sakatlık oluştuğu konusunda bir kanıt yoktur^{87,88}.

Kızamık kendini sınırlayan bir hastalıktır. Spesifik bir antiviral tedavisi yoktur. Tedavi esas olarak destekleyicidir. Kötü beslenmiş ve şiddetli kızamık geçiren çocuklara A vitamini vermenin yararları gösterilmiştir^{89,91}.

2.4.8. Kızamıkçık (Rubella-Alman Kızamığı)

Kızamıkçık minimal olan veya hiç olmayan prodromal semptomlar, 3 günlük döküntü ve postauriküler, suboksipital ve servikal lenf nodlarını içeren generalize lenf nodu büyümesi ile karakterize akut enfeksiyöz hastalıktır. Hastalık döküntü olmadan da gelişebilmektedir. Rubella virüsü kısmen büyük, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Rubella virüsü döküntünün ortaya çıkmasından 7 gün kadar önce veya döküntünün ortaya çıkmasından 14 gün sonra farenksten izole edilebilir. Virüs PCR tekniği ile gösterilebilir. Serolojik olarak nötralizan kompleman fikse edici ve hemagglütin inhibisyon antikorları ELISA yöntemi ile ölçülebilir. Bu antikorlar genellikle hayat boyu kalırlar⁹⁰.

Çocukluk çağında olan kızamıkçığı nadiren komplikasyonlar takip eder. Özellikle epidemiler sırasında artrit, trombositopenik ve nontrombositopenik purpura, ensefalit görülmüştür. Ensefalit diğer postenfeksiyöz ensefalitlere benzer klinik görünümüne sahiptir. Tamamen iyileşme genellikle kuraldır ancak ölümler bildirilmiştir. Nörolojik anormallikler minördür ve hasta yaşarsa entelektüel fonksiyonlar genellikle etkilenmez. Kızamıkçığın prognozu oldukça iyidir. Çoğu vakada asemptomatiktir ve tümü tedavi gerektirmez. Spesifik antiviral tedavi yoktur⁹².

Hamilelik sırasındaki rubella enfeksiyonlarının sonuçları çok çeşitli ve tahmin edilemez niteliktedir. İntrauterin rubella enfeksiyonları enfekte fetüsün spontan düşüğü, ölü doğumu, infantın bir ya da daha fazla malformasyonu veya normal infantın doğumu ile sonuçlanır. Düşük doğum ağırlığı, katarakt, glokom, retinopati, makroftalmi, sağırılık, kardiyak defektler, hepatosplenomegali, hepatit, kemik lezyonları, troid anormallikler, puberte prekoks belirtilerdendir. Psikomotor retardasyon konjenital rubellanın sık manifestasyonudur. Konjenital rubellalı bazı olgularda otizm tablosu bildirilmiştir^{90,92,93}.

Amerika Birleşik Devletlerinde canlı atenüe rubella aşısına 1969'da lisans verilmiştir. Şu an elde olan aşı 1979'da lisans almış olan RA 27/3'tür. İnsan diploid hücrelerinde üretilir ve diğer aşılara göre daha immünojeniktir. Son aşılama stratejisi infantlara 12-15 aylıkken MMR aşısı uygulanması ve 4-6 yaşında tekrarlanmasıdır¹¹⁷.

2.4.9. Kabakulak

Kabakulak (epidemik parotitis), salgı bezleri ve sinir sistemine afinitesi olan paramiksovirüsün neden olduğu akut bulaşıcı bir hastalıktır. Kabakulak tükürük bezlerinin özellikle parott bezinin şişliği ile karakterizedir. Kabakulağın, meningoensefalit, orşit, pankreatit, ve diğer salgı bezlerinin tutulumu şeklinde bulguları tek tek veya beraber olabilir. Kişilerin belirgin bir kısmı (%30-40) kabakulağı klinik olarak belirgin olmayan şekilde geçirir. Kabakulak virüsü hastalığın akut döneminde tükürük, kan, idrar ve beyin omurilik sıvısından (BOS) izole edilmiştir.

Sağırılık kabakulağın oldukça nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. Fasial nörit, myelit, postenfeksiyöz ensefalit gibi diğer nörolojik komplikasyonlar çok nadirdir. Genel olarak kabakulağın prognozu oldukça iyidir. Fatalite oldukça nadirdir. Meningoensefalit benigndir çok nadir gelişir ve genellikle sekelsiz iyileşir. Orşit sonrasında testiküler atrofi sık görülmekle birlikte sterilite nadirdir.

Genellikle bir kez kabakulak geçirilmesi ömür boyu süren immünite sağlar. Tedavi semptomatiktir ve destekleyici yaklaşımlar uygulanır. MMR aşısı rutin uygulamada tercih edilen aşıdır. Aşının klinik etkinliğinin %75-95 arasında değiştiği kabul edilmektedir. Kabakulak enfeksiyonu sonrası gelişmiş otizm olgusu tanımlanmamıştır^{90,94}.

İlk kez 1998 yılında Lancet dergisinde Wakefield ve arkadaşları tarafından İngiltere’de 12 çocukta regresif gelişimsel bozukluklar ve enterokolit tanımlanmış ve bu çocukların 10 tanesi otizm tanısı almıştı. Çocukların 8 tanesinde regresif nörolojik semptomların başlangıcı aile ya da hekim tarafından MMR aşısının alınmasıyla ilişkilendirilmiştir. Sonrasında bu konu ile ilgili şüpheler artmış ve araştırmacılar MMR aşısı ve otizm ilişkisini araştırmaya başlamışlardır. MMR aşısının barsakta toksin salgılanması ve bu toksinin beyne geçerek zarar verebileceği, aşılama sonrası genetik olarak yatkın çocuklarda otoimmün süreçlerin aktive olarak beyni zedeleyebileceği, aşının içinde bulunan thimerosalin bizzat nörotoksik olduğu ve otizme neden olabileceği gibi teoriler MMR otizm ilişkisini aydınlatmak amacıyla öne sürülmüştür ve birçok çalışma yapılmıştır. Finlandiya, Danimarka, Japonya, İsveç ve İngilterede yapılan bu geniş çaplı popülasyon çalışmalarında MMR aşısına bağlı olarak gastrointesinal semptom ve otizm arasında ilişki bulunamamıştır^{104,105,106,110,111}.

Epidemiyolojik çalışmalarda MMR aşısı ile otizm arasındaki ilişki desteklenmemekle birlikte serolojik çalışmalarda çelişkiler olabilmektedir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için otizmi olan ve olmayan ayrıca aşılanmış ve aşılanmamış çocukların karşılaştırıldığı çalışmalar etyolojiyi aydınlatmada önemli olacaktır^{118,120}.

2.5. Elektrofizyolojik Çalışmalar

EEG (elektroensefalografi) otizm nörobiyolojisini araştırmak için ilk kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Otizm ve epilepsi ilişkisi oldukça sık araştırılmıştır. Otistik çocuklarda EEG bozukluklarına sık rastlanması ve bu çocuklarda epilepsi oranının yüksek olması bozukluğun biyolojik kaynaklı olduğunun ilk kanıtı olarak kabul edilmektedir. Otizmde epileptik nöbetler %4-32 oranında bildirilmiş olup; bu oran normal çocuk ve ergenlerde gözlenen %0.5'lik oranla kıyaslandığında oldukça yüksektir.

Epileptik bozukluklar her yaşta başlayabilmekle birlikte erken çocukluk ve ergenlik döneminde en yüksek düzeylerde izlenir. Bazı çalışmalarda kompleks parsiyel nöbet (temporal lob epilepsisi), sekonder jeneralize olan parsiyel epilepsi, jeneralize nöbetler bildirilmiştir. Kompleks parsiyel nöbetlerin otistiklerde sık olduğu ve uygun tedavi ile semptomların azaldığı bildirilmektedir. Önemli bir azınlığında da EEG'de paroksizmal boşalmalar nöbet olmaksızın gözlenmektedir. Paroksizmal bozukluklar fokal ya da multifokal olabilmektedir. Nöbet olmaksızın gözlenen paroksizmal bozukluğun anlamı tartışmalıdır. Bu durumun tedavi edilip edilmemesi konusu tartışmalıdır. Değişik yayınlarda EEG bozukluklarına rastlanma oranı %32-65 bulunmuştur. Tek bir EEG ile epilepsi saptanma oranı %40 iken üç ve daha fazla çekimle bu oran %80'e ulaşır^{64,65}.

Epilepsi ve otizm arasındaki ilişki halen tam olarak açık değildir. Oksipital deşarjların yakındaki parietotemporal alanı etkilediği ve böylece dil ve kognitif işlevlerde bozukluk olacağı söylenmektedir. Her iki durumdan ortak bir faktörün mü sorumlu olduğu ya da nöbetlerin sıklığı, tipi ve/veya tedavi yaklaşımları otistik semptomları etkilemekte midir sorusunun yanıtı henüz bulunmamıştır⁶⁶.

Otistik çocukların %30'u 2 yaş civarında regresyona girerler. Önceden kazandıkları dil becerileri, gelişimsel kilometre taşları ve sosyal etkileşim yeteneklerini kaybederler. Bu grup ayrı bir grup olup otistik epileptiform regresyon olarak

adlandırılır. EEG’de epileptiform anomalilerle beraber eş zamanlı klinik kötüleşme gözlenir. Bu spesifik regresyonun nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Otizm ve epilepsi arasında güçlü bir genetik altyapı vardır. Otizm ve çeşitli epileptik sendromlarda 15q11-13 kromozom bölgesinde duplikasyon ve inversiyonlara sıkça rastlanmaktadır. Bununla birlikte otizm olgularının önemli bir bölümünde saptanabilir bir neden bulunmamaktadır.

Alta yatan nörolojik bozukluğu gösterdiği için kognitif bozukluğun derecesi de epilepsi için bir risk faktörüdür. Zeka geriliği olan bireylerde EEG bozukluklarına rastlanma oranı yüksektir. EEG bozuklukları ve epilepsi otizmle birlikte bulunan ayrı bozukluklardan çok otizme yol açan beyin işlev bozukluğunun bir sonucu gibi durmaktadır^{64,65}.

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerinde (BSUP) bozukluklar olduğu yapılan bazı çalışmalarda öne sürülmüş olsa da daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda otistik bireylerle işitme ya da diğer nörolojik sorunu olmayan kontroller arasında BSUP açısından fark olmadığı bildirilmiştir.

Endojen ya da olayla ilişkili potansiyeller, uyaranlar yerine duyuşal verilerin merkezi işlenmesi ile ilgilidir. Bu nedenle bunlara bilişsel potansiyeller ya da kortikal potansiyeller de denir. Bu alanda yapılan çalışmalarda parietal ve frontal asosiasyon kortekslerinde bilateral simetrik nörofizyolojik bozuklukların olabileceği bu bozuklukların da daha az etkin ve farklı kortikal işitsel uyaran işlemleri ve/veya seçici dikkatin kortikal bölümlerinde sorunlara yol açabileceğini düşündürmektedir⁶⁷.

2.6. Nöroanatomik Çalışmalar

Birçok görüntüleme yöntemi ve postmortem çalışmada otistik bireylerin beyinlerinde anomaliler bildirilmiştir. Beyinde birçok bölgenin tutulduğu ve anomalilerin çeşitli olduğu düşünülmektedir. Postmortem çalışmalarda küçük otistik çocuklarla ilgili veriler çok az olmasına rağmen sürecin prenatal başlangıçlı olduğunu düşündüren veriler vardır. Genelde serebellum, corpus callosum, limbik sistem ve inferior olive ile ilgili bulgular bildirilmiştir. Limbik sistem yapılarından olan hipokampus, amygdala ve entorhinal kortekste hücre boyutunda azalma ve birim alandaki hücre yoğunluğunda artma her yaşta saptanmıştır. Serebellumla ilgili olarak

yaş, cinsiyet, kognitif fonksiyonlardan bağımsız olarak özellikle hemisferlerin posterior inferior bölgelerinde olmak üzere purkinje hücrelerinin sayılarında önemli düzeyde azalma bildirilmiştir. Bununla birlikte glial hücrelerde hiperplazinin olmaması sürecin erken başlangıçlı olduğunu desteklemektedir. Broca, serebellar nucleus ve inferior olivede genç ve erişkin otistik bireylerde anormal derecede genişlemiş nöronlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 6 olgunun 4'ünde kortekste kalınlaşma, nöronal yoğunluğun arttığı bölgelerde düzensiz laminar oluşum, T tabakasında nöron sayısında artış ve pramidal hücrelerde anormallikler bildirilmiştir. Yine yapılan bir kontrollü çalışmada otistik bireylerin korteksinde daha fazla sayıda, daha küçük ancak daha yoğun mikrokolon saptanmıştır. Ancak bu bulguların tüm otistiklerde bulunup bulunmadığı ve önemi bilinmemektedir. İlerleyen yaşla birlikte bazı hücrelerde büyüme ve hücre yoğunluklarının azalması olayın dejeneratif olmasından çok kompenzasyon mekanizması olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Eldeki veriler ışığında otizmdeki nöropatolojik olayların gebeliğin 4. haftasında nöral tübün kapanma döneminde başladığını olayın devamlı bir süreç izlediğini ve postnatal olayların da önemli olabileceğini göstermektedir^{68,69,70}.

2.8. Yapısal Nörogörüntüleme Çalışmaları

Otizm ile ilgili günümüze kadar çok sayıda beyin görüntüleme çalışması yapılmıştır. Otizm ile ilgili bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çalışmaları 1970 ve 1980'li yıllarda yoğun olarak yapılmıştır. Otistik bozuklukta %20-25 oranında BBT'de ventriküllerde genişleme görüldüğü bildirilmiştir. Parietooksipital asimetri bir diğer BBT bulgusudur. Ancak her otistik bireyde bu sonuçlara ulaşılamamıştır³⁰.

Son zamanlarda otistik ve normal çocuklarla karşılaştırmalı olarak yapılan beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında beyin volümünün daha fazla olduğu bulunmuştur. Bazı beyin MRI çalışmalarında posterior vermal lobül VI, VII ve serebellar hemisferlerin hipoplazisi bulunurken bazılarında bu bölgelerde hiperplazi bulunmuştur. Bu bölgelerde kontrol grubuna göre farklılığın olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bununla ilgili olarak otistik bozukluğun serebellar patoloji gösterme yönünden iki alt tipinin olabileceği düşünülmüştür⁷¹. Otistik çocuklarda corpus callosumun posterior bölgelerinin hacminin azaldığını gösteren çalışmalar

vardır. Bu bölgeye pariyetal lob fiberleri projekte olmaktadır. Bu bulgular pariyetal lob tutulumunu düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda otistik çocukların %43'ünde pariyetal lob hacminde azalma olduğu ileri sürülmüştür. Pariyetal loblarda beyaz cevherde hacim kaybı ve pariyetal sulkuslarda genişleme bildirilmiştir. Otistik çocuklarda kontrol grubuna göre daha küçük beyin sapı olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Orta beyin fonksiyonu ile ilgili olarak bulguların önemi bilinmemektedir⁷².

2.9. İşlevsel Görüntüleme Teknikleri

Yapısal nörogörüntüleme yöntemleri ile otistik bireylerde bazı bulgular bulunsa bile bunlar çok geniş bir yelpazede bulunan otistik belirtileri açıklayamamaktadır. Fonksiyonel beyin görüntüleme örneğin pozitron emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT),fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları normal ve patolojik beyin fonksiyonlarını ayırmada yeni bir bakış açısı getirmiştir.Bu çalışmalar dinlenme veya aktivasyon hallerinde yapılmıştır.

PET tekniği ile beyin bölgesel metabolik etkinliği, beyin kan akımı (r CBF) ölçümü yoluyla ya da bölgesel glukoz kullanımının (r CMRglc) ölçümü yoluyla doğrudan yapılabilir. Değişik merkezler tarafından yapılan çalışmalarda otistik çocukların beyin metabolizmasında farklı bozukluklar bildirilmektedir. Yapılan bir PET çalışmasında yüksek fonksiyonlu otistiklerde sol medial prefrontal kortekste zihin teorisindeki bozulmayı destekleyecek şekilde yeterli aktivasyon saptanmamıştır⁷³. Yine bir çalışmada otistik çocuklar normal kontrollerle karşılaştırılmış ve otistik çocuklarda anterior ve posterior cingulate gyrusta anlamlı düzeyde metabolizma azalması görülmüştür⁷⁴. Rumsey ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada herhangi bir beyin bölgesinde enerji metabolizmasında artma ya da azalma şeklinde odaksal bir patoloji saptanmamıştır. Horwitz ve arkadaşları çocukluklarında otizm tanısı almış yetişkinlerde frontal ve pariyetal beyin bölgelerinde Q değerleri (bölgesel glukoz metabolizmasının tüm beyin metabolizmasına oranı) arasında sağlıklı kontrollere oranla düşük korelasyon saptamışlardır. Bu çalışmada ayrıca talamus ve bazal ganglionlarla frontal-pariyetal bölgeler arası Q değerlerinde düşük korelasyon saptanmıştır. İlk bulgu otizmde frontal ve pariyetal loblar arasındaki kortikokortikal bağlantılarda diğeri de talamus ve bazal ganglionlarla kortikal bölgeler arasındaki talamokortikal bağlantılarda kayıplar

olmasına bağlanmıştır. Bu bulgular otizmde dikkat ile ilgili beyin düzeneklerindeki bozuklukların kanıtları olarak kabul edilmiştir^{75,76}.

SPECT çalışmalarından bazıları otizmde olağan dışı bölgesel metabolik işlevler bildirmektedir. Yapılan ilk çalışmada kortikal metabolizmada otistik grupta normallere oranla yaygın azalma saptanmıştır. Başka bir SPECT çalışmasında da otistik grupta tüm beyin alanlarında %58-72 oranında daha düşük kan akımı saptadıklarını, yaygın hipoperfüzyon yanında temporal ve frontal bölgede lokal perfüzyon azalması da bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da temporal ve pariyetal loblarda ve özellikle sol hemisferde azalmış bölgesel kan akımı bulunmuştur⁷⁷.

2.10. Ayırıcı Tanı

Otizmin diğer durumlardan ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Mental retardasyon sıklıkla otizme eşlik eder ve mental retardasyon düzeyi arttıkça otistik semptomlar daha sıklaşmaktadır. Bu nedenle mental retardasyonu olan bireylerde otistik bozukluk ek tanısını koymak zaman zaman zor olabilir. Toplumsal ve iletişimsel becerilerde nitel bozulmalar varsa ve otistik bozukluğa özgü davranışlar varsa ek olarak otistik bozukluk tanısı konabilir^{5,14}.

Otizm diğer yaygın gelişimsel bozukluklardan ayırt edilmelidir. Rett bozukluğu, otizmin aksine hemen hemen tamamen kızlarda görülür. Otizmden çok daha az sıklıktadır. Tamamen normal prenatal ve perinatal gelişimden sonra 5 ile 48 aylar arasında baş büyümesi yavaşlar, daha önce kazanılmış amaca yönelik el becerileri yitirilir, basmakalıp el hareketleri, toplumsal katılım ortadan kalkar, kordinasyonu bozuk yürüme ya da vücut hareketleri görülür. Ağır psikomotor retardasyonun yanı sıra sözel anlatım ve dili algılama ileri derecede bozulur. Çocukluğun dezintegratif bozukluğu, doğumdan sonraki 2 yıl içinde yaşına uygun gelişim döneminden sonra sözel anlatım ya da dili algılama, toplumsal beceriler ya da uyumsal davranış, bağırsak ya da mesane kontrolü, oyun ve motor becerilerin en az ikisinin 10 yaşından önce yitirilmesidir. Otistik bozuklukta gelişimsel bozukluklar genellikle yaşamın ilk yılı içerisinde başlar. Gelişim ile ilgili yeterli ve sağlıklı verinin toplanamadığı durumlarda otistik bozukluk tanısı konmalıdır. Asperger bozukluğunda da otizmde olduğu gibi toplumsal etkileşimde nitel bozulma, davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve

yineleyici örüntüler söz konusudur. Ancak Asperger bozukluğunda dil ve bilişsel gelişmede gecikme yoktur. Asperger bozukluğunda gecikmiş motor yetiler, motor beceriksizlik, garip duruş ve esnek olmayan yürüyüş ve görsel motor koordinasyon bozuklukları varken otistik bozuklukta bu gibi motor gelişimdeki gecikmeler pek tanımlanmaz ve motor işlevler göreceli olarak daha iyidir. Genellikle Asperger bozukluğunda yüksek fonksiyonlu otizme göre sözel zeka bölümünün daha yüksek performans zeka bölümünün daha düşük olduğu ileri sürülmektedir. Asperger bozukluğu olan kişiler kendi içlerinde değerlendirildiklerinde sözel zeka bölümleri performans zeka bölümlerinden daha yüksektir. Bu durum yüksek fonksiyonlu otistik bozuklukta tam tersidir. Otistik bozukluk tanısı karşılanıyorsa Asperger bozukluğu tanısı konmamalıdır^{1,2,5,13}.

Bebeklik ya da küçük çocukluk döneminin tepkisel bağlanma bozukluğu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Çocuğun temel fiziksel ya da duygusal ihtiyaçlarını ihmal ya da uygun bağlanmaları engelleyen bakıcılarda çoğul değişimler sonucu uygunsuz bakım esasına dayanan sosyal etkileşim ve ilgilenmede bozulmadır. Uygun tedavi ile bu çocuklarda tam düzelme sağlanabilir aksi takdirde bozukluk sürekli bir gidiş izler.³⁰

Çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni otizmden ayırt edilmesi gereken bir diğer durumdur. Çocukluk çağı şizofrenisi 10 yaşın altında nadir, 5 yaşın altında ise çok nadir görülür. Otizm ise özellikle bebeklik ya da erken çocukluk çağında, sıklıkla da 3 yaşından önce tanınır. Erkek kız oranı 1,67/1'dir. Otizmde bu oran 3-4/1'dir. Prenatal ve perinatal komplikasyonlar ve serebral disfonksiyon otizmde daha sıktır. Şizofren çocukların zeka düzeyi genellikle daha yüksektir. Otizmde sanrı ve varsanı gibi şizofreniye özgü belirtiler olmaz. Şizofreniye özgü sanrı ve varsanı gibi belirtilerin bir ay sürmesi durumunda ek tanı olarak şizofreni konabilir. Otistik çocukların %4-32 kadarı epileptik nöbet geçirirken şizofrenlerde çok nadirdir^{5,13,30}

Karışık dili algılama sözel anlatım bozukluğunda dil bozukluğu vardır ancak sözel olmayan iletişimde bozulma yoktur. Ekolali, stereotipik konuşma gibi dil anormallikleri daha az görülürken otistik bozuklukta bu anormallikler sıktır. Artikülasyon sorunları ise karışık dili algılama sözel anlatım bozukluğunda daha sık olarak görülmektedir. Karışık dili algılama sözel anlatım bozukluğunda otistik davranışlar, sosyal yaşantıda bozulma, stereotipiler, törensel etkinlikler yoktur olsa bile ciddi değildir. Ayrıca otizmden farklı olarak imgesel oyunlar genellikle vardır^{7,13,30}.

Edinsel epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu), başlangıcı genellikle 2-11 yaş arasındadır. Otistik bozukluğu olan çocukların dil gelişiminde gecikme olurken LKS'li çocuklarda hastalık öncesi dönemde dil gelişimi normaldir. İlk belirti afazi ya da epilepsi olabilir. Afazi başlangıçta işitsel ve sözel agnozi ile birlikte dir. Çocuk söyleneni anlamakta güçlük çeker. Sağırılık ve otizm belirtileri gelişir. %70 çocukta parsiyel ya da yaygın epileptik nöbetler gelişir. Bu çocukların yaklaşık yarısında afazinin neden olabileceği hiperaktivite ve kişilik değişiklikleri görülür. Zeka etkilenmez ve diğer nörolojik bulgular normaldir. Sendrom 7 yaşından önce başlarsa olasılıkla konuşma düzelir. Nöbetler genellikle 10 yaş civarında düzelir. Ancak 15 yaşına kadar süren nöbetler de vardır. Landau-Kleffner sendromunun tanısının konulmasında EEG yardımcıdır. Temporal ve pariyetal lobları içeren multifokal kortikal diken boşalım lar görülür. EEG intravenöz diazepam verilmesiyle normale döner ve konuşma geçici olarak düzelir^{78,79}

Doğumsal sağırılık ya da ciddi işitme bozukluğu olan bebekler otistik bebeklerin aksine normal bebekler gibi bığıldar. Ancak 6 ay-1 yaş arası bığıldamaları azalabilir. Sağır çocuklar otistik çocuklardan farklı olarak bebekliklerinde kucağa alınmaktan hoşlanırlar, anne ve babaları ile ilgilenir , sevgi gereksinimlerini gösterirler⁷.

Seçici konuşmamazlık başka durumlarda konuşuyor olmasına karşın özgöl bir takım toplumsal durumlarda sürekli olarak konuşmazlık gösterme şeklinde tanımlanır. Toplumsal etkileşim ve iletişimde önemli nitel bozulmanın olmaması, davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntünün olmaması ile seçici konuşmazlık otizmden ayırte dılır^{7,30}.

Basmakalıp davranış bozukluğunda gözlenen yineleyici, görünüşte amaçlıymış gibi olan fakat işlevsel olmayan motor davranışlar otistik bozukluktaki davranışlar ile karışabilir. Ancak otizmdeki gibi toplumsal etkileşim ve iletişimde nitel bozulma gözlenmez^{7,13,30}.

2.11. Tedavi

Tedavi planı ve tipi her bireyin işlevsellik tipine göre belirlenmelidir. Çoğu olgu için yaşam boyu süren bir bozukluk olması sebebiyle tedavinin tipi kişinin yaşına ve gelişimine göre seçilmelidir. Çok küçük çocuklarda konuşma, dil eğitimi ve özel eğitim

üzerine odaklanılmalı, anne baba ile çalışılmalı ve yalnızca belli hedef semptomlar için psikotropik ilaçlar kullanılmalıdır. Yüksek IQ düzeyli daha büyük çocuk, ergen ve erişkinlerde depresyon, anksiyete, OKB semptomları için psikoterapi, davranış veya bilişsel terapi ve ilaç terapisi gerekebilmektedir.

Otizmde çok yönlü olarak sürdürülen tedavi programı içinde ilaç tedavisi de oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Biyolojisi bilinmeyen birçok hastalıkta olduğu gibi otizmde de ilaç tedavisi semptomatiktir. Otizmde henüz sosyal ve ilişki problemlerini iyileştiren etkin bir ilaç tedavisi yoktur. İlaç tedavisinde hedeflenen başlıca semptomlar, hiperaktivite, agresivite, stereotipiler ve uyku problemleridir. Otistik çocuklarda özellikle yeni bir duruma geçerken (okula, anaokuluna başlama gibi) ortaya çıkan uyum güçlükleri ve uyku sorunları olduğunda diğer tedavi yöntemlerine ek olarak ilaçlar mutlaka kullanılmalıdır⁸⁰.

1960'ların başında liserjikasitdietilamid, metiserjid, levodopa, triiodotronin, imipramin ve 5-hidroksitriptofan gibi birçok ilaç otizmde kullanılmış ancak hiçbirinden hedef semptomları azaltmada istenen sonuç sağlanamamıştır.

Otistik çocukların bir kısmında yüksek kan serotonin (5-HT) düzeylerinin saptanması ilgiyi indirek 5-HT agonisti olan fenfluramine çevirmiştir. Ancak yararlı etkilerinin gözlenmemesi ve hayvan deneylerinde nörotoksik olabileceği yönündeki bilgilerden sonra güvenli bir ilaç olmadığı kanısı uyanmıştır.

Tipik antipsikotikler de otizm tedavisinde kullanılmaktadır. Campbell ve arkadaşları otistik çocuklarda haloperidolle kontrollü birçok çalışma yapmışlardır. 1-2mg/g dozunda haloperidolün plasebodan daha stereotipi, hiperaktivite, afektif labilite, sinirlilik ve öfke patlamaları üzerinde daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Ancak akut distonik reaksiyon, geri çekilme ve tardiv diskinezinin nadir olmadığını belirtmişlerdir^{80,81,82}.

Opioid antagonisti olan naltreoksanın iyi tolere edildiği ve motor hiperaktiviteyi azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak sosyal ilişki dahil davranışsal semptomlar üzerinde yeterli düzelme sağlamamıştır.

Diğer ilaçlardan örneğin beta adrenerjik blokerler az sayıda otistik erişkinde kullanılmış ve agresyonu ve kendine zarar verici davranışı azalttığı gösterilmiştir. Dozla ilişkili olarak hipotansiyon ve bradikardi gözlenmiştir. Parsiyel 5-HT_{1A} agonisti olan buspiron ile karışık sonuçlar bulunmuştur. Lityum, karbamazepin, valproik asit,

gabapentin ve topiramata kontrollü, iyi belirlenmiş gruplarla çalışma yapılmamıştır. Otistik belirtilerin periyodik olarak arttığı hastalarda lityumun etkili olabileceği söylenmektedir. Otistik çocukların %20-30'unda aynı zamanda epilepsi de vardır. Bu nedenle antiepileptiklerin bozukluğun tedavisinde rolü olabilir. Patlayıcı davranış, agresivite ve duygudurum bozukluklarında karbamazepinin etkili olduğu belirtilmiştir. Valproik asitin agresyon ve kendini yaralama davranışını azalttığı ileri sürülmektedir.

Atipik antipsikotiklerin geliştirilmesi tedavide ilgiyi bu yöne kaydırmıştır. Klozapin kullanımı ile ilgili çok az bilgi mevcut olup bunun nedeni de bu ilaçla ilgili olarak agranülositoz ve artmış nöbet riskinin olmasıdır. Ciddi hiperaktivite, agresyonu olan 3 olguda 200mg/g dozuna kadar kullanılmış ve semptomlarda ciddi düzelme sağlanmıştır. Birçok açık uçlu çalışmada risperidon çalışılmış ve agresyon, kendine zarar verici davranışlar, ritüeller, irritabilite, dürtüsellik, hiperaktivite ve sosyal ilişkilerde düzelmeler saptanmıştır. Yine yapılan kontrollü çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve risperidonun iyi tolere edildiği görülmüştür. Olanzapinle ilgili olarak olgu sunumları ve açık uçlu çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Olgu serisinde olanzapin kullanan 7 çocuğun 6'sında hiperaktivite, sosyal ilişkiler, dil kullanımı, agresyon, anksiyete, depresyon gibi birçok semptomda düzelme görülürken tekrarlayıcı davranışlarda önemli bir düzelme gözlenememiştir. Ziprasidon ve ketiapin kullanılan ilaçlardan olup kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Antidepresanlar; başlangıçta imipramin ve desipramin otizmdeki depresyon, saldırganlık, tekrarlayıcı, kompulsif davranışlar ve irritabilite tedavisinde popüler olmasına karşın potansiyel kardiyovasküler yan etkileri ve etkili olmadıkları gerçeğinin ardından klomipramin onların yerine geçmeye başlamıştır. Klomipraminle yapılan çalışmalarda otistik belirtilerde azalma saptanmıştır. Ancak QT_C aralığında uzama, taşikardi, epileptik nöbet, konstipasyon, ağız kuruluğu, agresyon, enürezis, döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin(SSRI) keşfi ile ilgi bu ilaçlara kaymıştır. 5-HT transport sistemine özgül olmaları, yan etkilerinin daha az olması, kardiyotoksitelerinin olmaması, nöbet eşliğini düşürmemeleri ile trisikliklere göre daha güvenli ilaçlardır. SSRI'lar aşırı hareketlilik, ajitasyon ve obsesif düşünce ve uğraşları azaltmada etkili olmuşlardır. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada erişkin otistiklerde fluvoksamin ile tekrarlayıcı düşünce ve davranışlarda, uygunsuz davranışlar ve agresyonda azalma görülmüştür. Aksine otistik çocuk ve ergenlerle yapılan çift kör

plasebo kontrollü bir çalışmada otistik grup ilacı tolere edememiş, uykusuzluk, motor hiperaktivite, ajitasyon, agresyon, anksiyete, ritüellerde artma, anoreksia, artmış iştah, konsantrasyon azalması gibi yan etkiler çok fazla görülmüş semptomlarda önemli değişiklik olmamıştır. Erişiknlerle çocuk ve ergenlerdeki bu tolerans etkinlik farkı muhtemelen beyin 5-HT fonksiyonundaki gelişimsel farklılıklarla alakalıydı ve diğer SSRI'larla da gözlenmesi muhtemeldi. Fluoksetin ile yapılan çalışmalarda davranışsal, bilişsel, afektif, sosyal alanlarda olumlu sonuçlar alınmış yan etki olarak hiperaktivite, agresyon, ajitasyon bazı olgularda ilacın kesilmesine neden olmuştur. Paroksetin ve sertralinden de olumlu sonuçlar alınmıştır^{80,81,82,83,84}.

Metilfenidat, dekstroamfetamin gibi psikostimülan ilaçlar dikkatsizlik ve hiperaktivite semptomlarda orta düzeyde etkili bulunmuştur. Özellikle bu tarz semptomları olan otistik çocuklar ilkokula başladıkları dönemde bu ilaçlara ihtiyaç duymaktadırlar.

Klonidin ve guanfasin gibi α_2 adrenerjik agonistler hiperaktivite ve agresyon üzerinde olumlu etkilere yol açmıştır.

Gastrointestinal sistemden salgılanan sekretinin yararlı olabileceği düşünülmüş bu amaçla plasebo kontrollü çalışmalar yapılmış ancak hiçbirinde olumlu sonuçlar elde edilmemiştir. Sekretin günümüzde tedavide önerilmemektedir.

Glutamat disregülasyonu da otizmdeki hipotezlerden biridir. Glutamat salınımını azaltan lamotrijin ile yapılan açık uçlu çalışmada otistik semptomlarda, hiperaktivite, kendine zarar verici davranışlarda azalma görülmüştür.

Otizimde immün anormallikleri gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Ancak immünolojik tedavi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Açık uçlu bir çalışmada tedavi amaçlı intravenöz immunoglobulin kullanılmış çok az bir kısmında az bir düzelme sağlanmıştır^{80,85,86}.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmaya Ekim 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalında otizm tanısıyla izlenen 41 çocuk ve yine aynı tarihlerde başvuran ve herhangi bir sağlık sorunu olduğunu düşünmediğimiz 28 çocuk alınmıştır. Hastalar araştırma grubu (grup1) ve sağlıklı kontrol (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Araştırma grubu 35 (%85,4) 'i erkek ve 6 (%14,6)'sı kız olan 41 otistik çocuktan oluştu. Araştırma grubunun yaş aralığı 31-135 ay, yaş ortalaması 80.7 ± 32.9 aydır. Kontrol grubuna 24 (%85,7)'i erkek ve 4 (%14,3)'ü erkek olmak üzere 28 normal çocuk alındı. Kontrol grubunun yaş aralığı 36-132 ay, yaş ortalaması 77.3 ± 29.1 idi. Otizm grubu ve sağlıklı kontrol arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$), (Tablo 1).

Çalışma için tüm çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.

3.2. Çalışmaya Alma Ölçütleri

DSM-IV tanı ölçütlerine göre otizm tanısı konmuş hastalar tekrar çağırılarak bir uzman diğeri araştırma görevlisi olmak üzere iki klinisyen tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek otizm grubuna seçildi.

Son 1 ay içinde geçirilmiş herhangi bir enfeksiyon öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

3.3. Veri Toplama Araçları ve Psikometrik İncelemeler

3.3.1. Sosyodemografik Veri Toplama Formu

İlk başvuruda görüşmeyi yapan doktor tarafından sosyodemografik verilerin, doğum öncesi, doğum ve premorbid özelliklerin sistemli olarak kaydedilmesi amacıyla

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından geliştirilen bir formdur. Kliniğe başvuran tüm çocuklar için doldurulmaktadır.

3.3.2. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi sağlayan bir değerlendirme aracıdır. Bu envanter kültürümüze özgü, kısa sürede çok kişiye uygulanabilen, sağlık taramalarında çocuğun gelişimini yansıtabilecek şekilde düzenlenmiştir. AGTE 0-6 yaş arası bebek ve çocukların o anki gelişim ve becerilerini bakım verenden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirmektedir. Envanter çeşitli yaş gruplarına göre düzenlenen ve bakımverene sorularak ‘evet’, ‘hayır’ şeklinde yanıtlanan 154 maddeden oluşmaktadır. Sorular gelişimin farklı, ancak birbiri ile ilişkili alanlarını (dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri- öz bakım) temsil edecek biçimde düzenlenmiştir. Dil-bilişsel 65 sorudan oluşan, basit ses ve sözel davranışlar ile karmaşık dil ifadeleri , dili anlama ve açık olarak ifade edebilme, basit problemleri çözebilme, sayı-zaman kavramı gibi becerileri kapsar. İnce motor, 26 maddeden oluşan bir alt testtir. Basit el-göz koordinasyonundan karmaşık ince motor davranışlara kadar uzanan görsel-motor becerileri kapsar. Kaba motor 24 maddeden oluşur. Hareket ve hareketle ilişkili kuvvet, denge ve koordinasyonu içerir. Sosyal beceri- öz bakım 39 maddeden oluşur. Yeme, içme, tuvalet temizliği, ve giyinme gibi öz bakım alışkanlıkları ve özerklik, sosyal etkileşim ve inisiyatif gibi özelliklerin genel ölçümüdür. Testin geçerlik ve güvenilirliği 1993 yılında Erol, Sezgin ve Savaşır tarafından yapılmıştır¹²¹.

3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS)

Bu ölçek otistik çocukları tanımak ve otistik olmayan diğer gelişme geriliği olan çocuklardan ayırt etmek için Schopler, Reichler, Roehen, Renner tarafından 1980 yılında geliştirilmiş 15 bölümlük davranış değerlendirme ölçeğidir. Ölçek ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmaktadır. Ölçek insanlarla ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedenin 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 ve genel izlenim alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. 15. madde diğerlerinden farklı bir özellik taşımaktadır. Çünkü diğer maddelerde çocuğun davranışları değerlendirilirken, bu maddede çocuğun davranışları genel olarak değerlendirilir. Her madde için 1; otizmin olmadığını (otistik değil) ,2; hafif otistik, 3; orta derecede otistik, 4 ise ağır derecede otistik olduğunu ifade eder. ÇODÖ'den en düşük 15 en yüksek 60 puan alınmakta, 15-29.5 arasında puan alanlar otizmin olmadığını, 30-36.5 arasında puan alan çocuklar hafif derecede otistik, 37-60 puan arasında alanlar ise orta-ağır düzeyde otistik kabul edilirler.ÇODÖ ülkemizde geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış bir ölçektir^{112,113}

3.4. Serolojik İncelemeler

Otizm grubu ve sağlıklı kontrol grubundan 2 ml kan örnekleri alınarak ilk 6 saat içinde 3000 g'de 5 dakika santrifuj edilerek serumları alınarak polistrien tüplere aktarıldı ve ağızları parafinle kapatılarak çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Bütün örnekler çalışmadan bir gün önce derin dondurucudan çıkarılarak oda ısısına getirildi. Tüm örnekler Triturus marka (Germany) tam otomatik ELISA analizörü ile ve IBL marka mikro ELISA kitleri kullanılarak çalışıldı. Örnekler aynı gün ve aynı laboratuvar koşullarında çalışıldı. Tüm test parametreleri aynı yöntemle ve aynı marka kit ile çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS (version. 12.0 for Windows Chicago, IL) istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama $SS \pm$, medyan (minimum-maximum), n ve (%) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların karşılaştırılmasında student t testi, ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 1: Çalışmaya Alınan Grupların Sosyodemografik Özellikleri

	Otizm (n=41)	Sağlıklı kontrol (n=28)	P değeri
Cinsiyet (Erkek/Kız)	35/6	24/4	0.968
Yaş (ay)*	80.7±32.9 86 (31-135)	77.3±29.1 72 (36-132)	0.662
Anne yaşı	34.93±5,3 35 (25-46)	32.39±5,08 33.5 (22-42)	0,09
Baba yaşı	39.17±5.74 38 (26-50)	35.54±4.59 35 (29-45)	0,102
Anne Eğitimi Düşük (0-8yıl) Yüksek (9+ yıl)	11 (%27.8) 30 (%72.2)	13 (%46.5) 15 (%53.5)	0.303
Baba Eğitimi Düşük (0-8yıl) Yüksek (9+ yıl)	4 (%9.8) 37 (%90.2)	7 (%25) 21 (%75)	0.092
Anne-baba arasında akrabalık	7 (%17.1)	2 (%7,1)	0.232
Babada alkol kullanımı	1(% 2.49)	0 (%0)	0.594
Kardeş ölümü	0 (%0)	2 (%7.1)	0.161

*Ort ± SS Med (AD-ÜD) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya Alınan Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

	Otizm n=41	Sağlıklı kontrol n=28	p değeri
Ailede ruhsal hastalık	3 (7.3)	0 (0.0)	0.266
İkizlik	1 (2.4)	1 (3.6)	0.532
Bakan kişi (anne/büyükanne/bakıcı)	32/3/6	23/4/1	0.311
Allerjik hastalık öyküsü	7 (18.4)	6 (21.4)	0.761
Sık boğaz enfeksiyonu öyküsü	14 (36.8)	7 (25.0)	0.307
Annenin ayrılık	1(2.4)	0 (0.0)	0.594
Kardeş sayısı	1.2±0.8	1.5±0.9	0.190
Annenin doğurduğu yaş	27.6±5.3	25.9±4.7	0.187
Yürüme ayı	14.8±4.0	13.2±1.7	0.062
Konuşma ayı	60.1±18.1	24.1±5.7	<0.0001
Tuvalet eğitimi	46.9±15.0	27.9±6.7	<0.0001

Çalışma grubu 35 (%85,4)'i erkek ve 6 (%14,6)'sı kız olan 41 otistik çocuktan oluştu. Çalışma grubunun yaş aralığı 31-135 ay, yaş ortalaması 80.7± 32.9 aydır. Kontrol grubuna 24 (%85,7)'i erkek ve 4 (%14,3)'ü erkek olmak üzere 28 normal çocuk alındı. Kontrol grubunun yaş aralığı 36-132 ay, yaş ortalaması 77.3±29.1 idi.

Çalışma grubu ve sağlıklı kontrol arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (p>0.05), (Tablo 1).

Çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki çocukların annelerinin yaş ortalamaları ve eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$), (Tablo 1),.

Çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki çocukların babalarının yaş ortalamaları ve eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$), (Tablo 1),.

Ailede ruhsal hastalık, bakım veren (anne/büyükanne/bakıcı), anneden ayrılma açısından bakıldığında iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$), (Tablo 2),. Konuşmaya başlama yaşı çalışma grubunda 60.1 ± 18.1 iken kontrol grubunda 24.1 ± 5.7 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Tuvalet eğitimi alma yaşı açısından da bakıldığında fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yürüme yaşı açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$), (Tablo2).

Allerjik hastalık öyküsü, sık boğaz enfeksiyonu geçirme açısından her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$), (Tablo2).

Tablo 3: Çalışma ve Kontrol Grubunun Annelerinin Gebelik Seyirleri Açısından Karşılaştırılması

Gebelik Seyri	Otizm n (%)	Sağlıklı Kontrol n (%)	p değeri
Normal	37 (90,2)	27 (96,4)	0.234
Düşük tehdidi	0 (0)	1 (3,6)	
Sistemik hastalık	1 (2,4)	0 (0)	
Sık enfeksiyon	3 (7,3)	0 (0)	

Çalışma grubunun annelerinin gebelik öyküsü incelendiğinde 37 (%90,2) anne gebeliği boyunca herhangi bir sağlık sorunu yaşamamış, 1 (%2,4) anneden sistemik hastalık (hipertansiyon), 3(%7,3) anneden sık enfeksiyon geçirme öyküsü alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunun anneleri incelendiğinde 27 (%96,4) anne gebeliği boyunca herhangi bir sağlık sorunu yaşamamış, 1 (%3,6) annede düşük tehdidi öyküsü alınmıştır. Her iki grup gebelik seyri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo3).

Tablo 4: Çalışma ve Kontrol Grubundaki Çocukların Doğum Komplikasyonları Açısından Karşılaştırılması

Doğum Komplikasyonları	Otizm n (%)	Sağlıklı kontrol n (%)	p değeri
Ters geliş	1 (2.4)	1 (3.6)	0.47
Kordon dolanması	1 (2.4)	0 (0.0)	
Anoksi	1 (2.4)	0 (0.0)	
Uzamış travay	4 (9.8)	0 (0.0)	
Yok	34 (82.9)	27 (96.4)	

Çalışma grubundaki çocuklar doğum komplikasyonları açısından incelendiğinde otistik çocuk grunda 1(%2.4)'de ters geliş, 1(%2.4)'de kordon dolanması öyküsü, 1(%2.4)'de anoksi, 4(%9.8)'de uzamış travay öyküsü belirlenmiştir. Kontrol grubunda sadece 1 (%3.6) çocukta ters gelme öyküsü alınmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo 4).

Tablo 5: Gebelik ve Doğumla İlgili Diğer Bilgiler

	Otizm n (%)	Sağlıklı kontrol n (%)	P
Gebelikte doktor kontrolü	39 (95.1)	27 (96.4)	0.642
Evde/hastanede doğum	1/40	3/25	0.296
Doğum normal/aletle/sezaryen	17/2/22	15/4/9	0.140

Gebelikte doktor kontrolü, doğum şekli (normal/aletle/sezaryen) açısından anlamlı fark saptanmamıştır($p > 0.05$), (Tablo 5).

Tablo 6: Konvülziyon Geçirme Açısından İki Grubun Karşılaştırılması

Konvülziyon	Otizm n=41 n (%)	Sağlıklı kontrol n= 28 n (%)	P
Ateşli	3 (7.3)	1 (3.6)	0.773
Ateşsiz	2 (4.9)	0(%0)	
Konvülziyon yok	36 (87.8)	27(96.4)	

Konvülziyon açısından bakıldığında her iki grup arasında ateşli ve ateşsiz nöbet geçirme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo 6).

Tablo 7: Çalışma Grubundaki Çocukların EEG Bulguları

EEG bulguları	Otizm n=41 n (%)
Normal	33 (80.5)
Hafif zemin ritmi düzensizliği	1 (2.4)
Aktif epileptiform anomali	7 (17.1)

Çalışma grubundaki çocukların EEG sonuçları tablo7’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Çalışma Grubundaki Çocukların Beyin MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme) Sonuçları

Beyin MRG bulguları	Otizm n (%)
Normal	40 (97.6)
Vermian atrofi	1 (2.4)

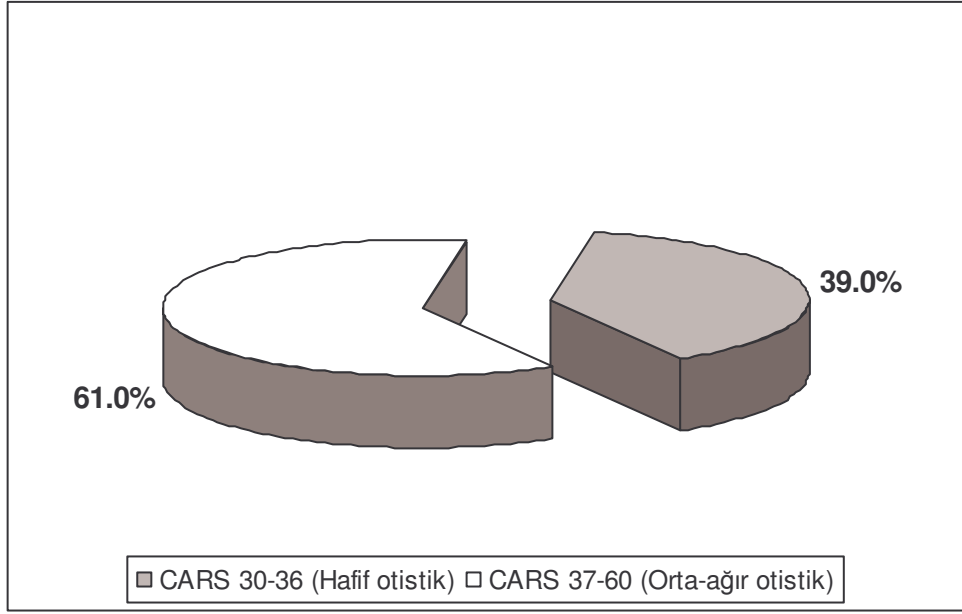
Otizm tanısı alan 41 çocuğun beyin MRG’leri çekilmiş ve sadece 1 tanesinde vermian atrofi saptanmıştır.

Tablo 9: Çalışma Grubundaki Çocukların Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)’ne Göre % Olarak Belirlenen Gelişim Geriliklerinin Değerlendirilmesi

AGTE Genel Gelişim	66.9±15.9
AGTE Dil Bilişsel	69.9±17.8
AGTE İnce Motor	55.8±24.6
AGTE Kaba Motor	46.9±29.9
AGTE Sosyal Beceri Öz Bakım	65.5±17.9

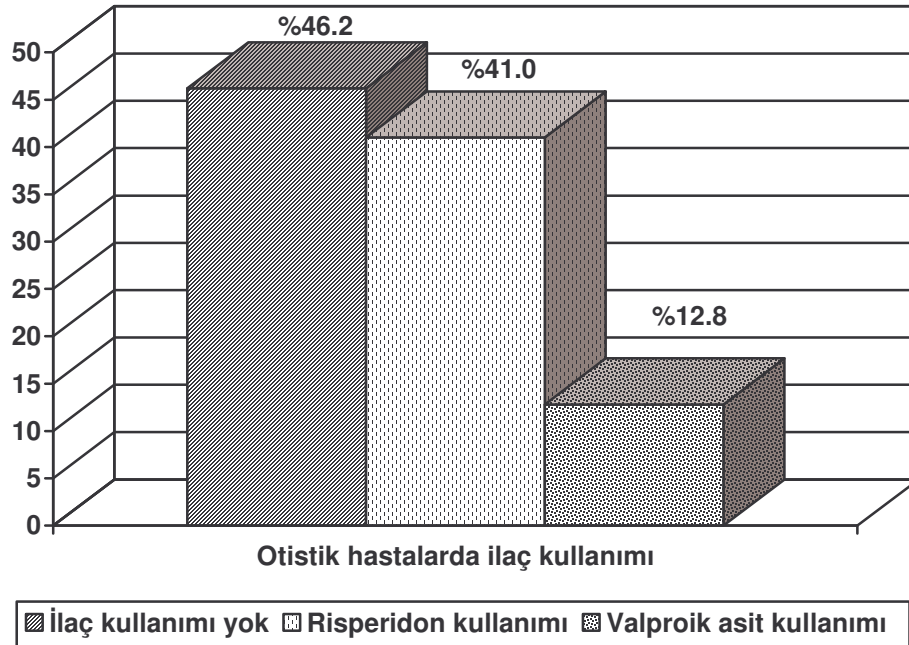
AGTE’ye göre yüzde olarak hesaplanan genel gelişim alanında 66.9±15.9, dil bilişsel alanda 69.9±17.8, ince motor alanında 55.8±24.6, kaba motor alanında 46.9±29.9, sosyal beceri öz bakım alanında ise 65.5±17.9 gerilik saptanmıştır (Tablo 9).

Kontrol grubundaki çocukların gelişim düzeyleri klinik olarak değerlendirilmiş ve gelişim düzeylerinin yaşları ile uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 1: Çalışma grubundaki çocukların CARS'la otizm düzeylerinin değerlendirilmesi

Otistik bozukluğu olan çocukların %61'i orta-ağır (37-60 puan), %39'u ise hafif (30-36 puan) bozukluğa sahipti.



Şekil 2: Çalışma grubundaki çocukların ilaç kullanımının grafikte gösterilmesi

Çalışma grubundaki çocukların 18 (%46.2)'i herhangi bir ilaç kullanmazken, 16 (%41)'i risperidon, 8 (%12.8)'i ise valproik asit kullanmaktaydı.

Tablo 10: Grupların Serum Kızamıkçık IgM ve IgG Antikor Sonuçları

	Otizm n=41 n (%)	Sağlıklı kontrol n= 28 n (%)	P değeri
Kızamıkçık Ig G (+)	17 (41.5)	12 (42.9)	0.908
Kızamıkçık Ig M (-)	41 (100.0)	28(100.0)	-

Çalışma grubunda 17 (%41.5) olguda serum kızamıkçık IgG antikor pozitif iken kontrol grubunda 12 (%42.9) olguda pozitif idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Kızamıkçık IgM antikorları ise her iki grupta bulunan hastaların hiçbirinde pozitif bulunmamıştır .

Tablo 11: Grupların Serum Kızamık IgM ve IgG Antikor Sonuçları

	Otizm n=41 n (%)	Sağlıklı kontrol n= 28 n (%)	P değeri
Kızamık IgG (+)	11 (26.8)	10 (35.7)	0.431
Kızamık IgM (-)	41 (100.0)	28 (100.0)	-

Otizm grubunda 11 (% 26.8) olguda serum kızamık IgG antikor pozitif iken sağlıklı kontrol grubunda 10 (%35.7) olguda pozitif idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Kızamık IgM antikorları ise her iki grupta bulunan hastaların hiçbirinde pozitif bulunmamıştır..

Tablo 12: Grupların Serum Kabakulak IgM ve IgG Antikor Sonuçları

	Otizm n=41 n (%)	Sağlıklı kontrol n= 28 n (%)	P değeri
Kabakulak IgG (+)	23 (56.1)	15 (53.6)	0.836
Kabakulak IgM (-)	41 (100.0)	28 (100.0)	-

Otizm grubunda 23 (% 56.1) olguda serum kızamık IgG antikor pozitif iken sağlıklı kontrol grubunda 15 (% 53.6) olguda pozitif idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Kızamık IgM antikorları ise her iki grupta bulunan hastaların hiçbirinde pozitif bulunmamıştır.

Tablo 13: Çalışma Grubu ve MMR Aşısı Ve Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Enfeksiyon Öyküsü

	Otizm n=41 n (%)
Aşı sonrası gelişen otizm olguları	0 (%0)
Kızamık öyküsü	1 (% 2,4)
Kızamıkçık öyküsü	0 (%0)
Kabakulak öyküsü	2 (%4.8)

Ailelerden alınan öyküye göre otizm tanısı konan çocukların hiçbirinde aşılama sonrasında otizm tablosu gelişmemişti. Yine ailelerden alınan öyküde çocukların 1 tanesinde 3.5 yaşında kızamık geçirme öyküsü; 2 tanesinde sırasıyla 4 ve 5 yaşlarında kabakulak geçirme öyküsü saptanmıştır. Enfeksiyon ve otizm arasında zamansal bir ilişki saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 14: Kontrol Grubunda, MMR Aşısı ve Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Enfeksiyon Öyküsü

	Otizm n=41 n (%)
Kızamık öyküsü	1 (% 2,4)
Kızamıkçık öyküsü	0 (%0)
Kabakulak öyküsü	1(%4.8)

Kontrol grubunda sadece 1 olguda kızamık, 1 olguda da kabakulak geçirme öyküsü vardı. Hiçbirinde kızamıkçık geçirme öyküsü yoktu.

5. TARTIŞMA

Otizm merkezi sinir sisteminin kompleks bir hastalığı olup; nörolojik ve davranışsal gerileme ile karakterizedir. Hastalık sosyal etkileşim, dil, iletişim, biliş gibi yüksek mental fonksiyonları etkiler⁹⁵.

Kanner tarafından ilk kez 1943'te bozukluk tanımlanmıştır. Kanner başlangıçta otizmi psikojenik bir bozukluk olarak ele almış, sosyal ve afektif bozukluk olarak tanımlamıştır. Bunun yanı sıra otizmin yapısal etmenlerle belirlenmiş gelişimsel bir bozukluk olduğunu, bu çocuklarda duygusal ilişki kurmada doğuştan gelen bir biyolojik yetersizlik olduğu görüşünü savunmuştur. Kanner'in temel olarak biyolojik bir yatkınlıktan söz etmesine rağmen uzun yıllar ruhsal nedenler daha popüler olmuştur³⁴. Daha sonra yapılan aile ve ikiz çalışmaları otizmin oldukça yüksek oranda kalıtsal bir hastalık olduğunu göstermiştir. Genetik çalışmalardan kesin ve tutarlı bir sonuç elde edilmemekle birlikte muhtemelen birbiriyle zayıf ilişkisi olan 15 kadar genden bahsedilmektedir. Benzer şekilde etyolojide konjenital rubella enfeksiyonu,hamilelik sırasında alınan antikonvülzan ya da antiemetik ilaçlar, perinatal hipoksi ya da postnatal ensefalit gibi enfeksiyöz nedenler gibi bir takım çevresel faktörler suçlanmıştır. Çeşitli genetik, prenatal, erken postnatal ve biyokimyasal olaylar otizm etyopatogenezisinde suçlanmış ancak tam olarak aydınlatılamamıştır. Dar kalıplar içinde otizmin temel semptomları olarak değil de bir spektrum olarak tanımlanacak olursa otistik çocukların ailelerinde de kümelenme olduğu görülmektedir. Aynı şekilde yaşa göre ve etkilenen bireyin bilişsel düzeyine göre semptomlar çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle biyolojik bir belirteç fenotipteki farklılıkların açıklanmasında yol gösterebilir. Böyle bir belirtecin bulunmasının bir diğer faydası da prevelans çalışmalarında kullanılabilmesi olacaktır. Bu sayede olgular daha erken yaşlarda tanımlanabilecek; hastalığın tedavisi ve önlenmesinde de etkili olabilecektir^{95,96}.

Otizmde sistemik immünolojik sapmalar ; merkezi sinir sistemi proteinleri ile reaksiyon veren ve dolayısıyla nöronal dokuda hasarlanma ile sonuçlanan otoimmünite ve immün hücre alt gruplarındaki eksiklik ve anormalliklerle karakterize olan immün sistem disfonksiyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Otizmdeki çok çeşitli immün sistem anormallikleri ile nörolojik değişiklikleri gelişmesi arasındaki ilişki henüz yeterince açık değildir. Nöronal sistemin gelişimsel dönemlerindeki kritik bir periyodda

artmış ya da anormal immün sistem aktivasyonunun otizmde beyin patolojisinde rolü olabileceği belirtilmektedir. İmmün sistem ve sinir sisteminin her ikisi de son derece gelişmiş sistemler olup nöropeptidler, nörotrofinler ve sitokinler gibi çeşitli kimyasal mediyatörleri kullanırlar. Birçok peptid bu sürekli iletişimde rol alır. Nöropeptidler sitokin gibi rol oynayabilir ya da sinerjistik etki ile immün ya da nöronal fonksiyonları değiştirebilirler⁹⁵.

Otoimmünitenin otizmde rolü olabileceği ilk kez 1971 yılında ailesinde güçlü otoimmün hastalık delilleri olan otistik bir çocuğun tanımlanması ile başlamıştır. Ortak bir takım genlerin ailelerde çeşitli otoimmün hastalıklara, immün disfonksiyona ve beynin etkilenmesine yol açabileceği öne sürülmüştür. Otistik bireylerle yapılan çalışmalarda %30-70’inde beyin otoantikorları saptanmıştır. Myelin basic protein (MBP), nöron akson filament protein (NAFP) otoantikor düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca serotonin reseptörü, α -2 adrenerjik reseptör bağlama yerine, serebellar nörofilamentlere, caudat nucleusa, beyin endotelyal hücrelerine ve nerve growth factor’e karşı otoantikorlar saptanmıştır. Buna rağmen bu antikorların patofizyolojik önemi kesin değildir^{95,98}.

Otizmin etyolojisinde suçlanan faktörlerden biri de virüslerdir. Ancak virüslerin etyolojideki rolü henüz tam olarak araştırılmamıştır. Belli bazı viral enfeksiyonlar fetal hayatta, bebeklik döneminde veya erken çocuklukta geçirilebilirler. Virüsler direk olarak beyne zarar verebilecekleri gibi beyne karşı otoimmün bir cevabın oluşmasına neden olarak da beyni etkileyebilirler. Otizm de genellikle 30 aydan önce tanı konan erken başlangıçlı bir bozukluk olduğu için virüslerin de teratojen gibi davranarak beyin fonksiyonlarını bozabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Daha çok üzerinde durulan ise virüslerin otoimmün süreçleri tetikleyebileceğidir. Ancak otizmle ilgili olarak yapılan viral çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. . Konjenital rubellalı bazı olgularda otizm bildirilmesi ve bazı otistik çocukların Rubella immünizasyonu sonrası antikör üretmemeleri üzerine bazı araştırmacılar bu konu ile ilgilenmişler T hücre aracılı immün yanıtta azalma olabileceğini öne sürmüşlerdir⁹⁹.

Konjenital CMV enfeksiyonlu birkaç olguda otistik belirtiler gözlenmesi üzerine Singh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada otistik çocuklar ve normal kontroller arasında CMV IgG antikorlarını karşılaştırmışlar ve iki grup arasında antikör pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Başka bir çalışmada da otistik çocuklar ve

sağlıklı kontroller arasında HHV-6 (Human Herpesvirus-6) ve CMV antikorları karşılaştırılmış ve yine anlamlı bir fark saptanamamıştır^{97,98,99,100}.

İlk kez 1998 yılında Lancet dergisinde Wakefield ve arkadaşları tarafından İngiltere’de 12 çocukta regresif gelişimsel bozukluklar ve enterokolit tanımlanmış ve bu çocukların 10 tanesi otizm tanısı almıştı. Çocukların 8 tanesinde regresif nörolojik semptomların başlangıcı aile ya da hekim tarafından MMR aşısının alınmasıyla ilişkilendirilmiştir. Aşının vurulması ve semptomların başlaması arasında geçen ortalama süre 6.3 (1-14) gündü. Dahası bu 12 çocuktan 9’unun terminal ileumunda endoskopi ile nodüler hiperplazi saptanmıştı. Yazarlar bu durumu MMR aşısının hastalık sürecini başlatmış olabileceğine bağladılar. MMR aşısının bu olayları nasıl başlatabileceğine yönelik olarak da öncelikle MMR aşısının barsakta inflamasyona yol açarak bir takım peptidlerin barsak bariyerini aşarak beyine ulaştıkları ve bunların opioid etkisi yaptıklarını böylece beyindeki endojen opioid disregülasyonu ile normal beyin gelişiminin bozulduğu hipotezini öne sürdüler. Kızamık virüsünün barsaklarda toksin salgıladığı ve bunun nörotoksik etkisinin olduğu, bu çocukların immün sistemlerindeki anormalliklerden dolayı aşı sonrası anormal bir immün yanıtın geliştiği ve bunun da nörotoksisite yaparak otizme neden olduğu diğer teorilerdendi. Bu bulgu daha sonra O’Leary ve arkadaşlarının otistik çocukların incebarsak örneklerinde kızamık virüsü RNA’sını izole etmeleri ile bir anlamda desteklenmiş oldu. Yine aynı yıl buna paralel bir teori de aşıların içine koruyucu olarak konan thimerosalin civa zehirlenmesine yol açarak otizm sıklığını arttırdığı yönündeydi. Ancak bu hipotezlerin doğrulanabilmesi için aşı yapılmış ve yapılmamış, otizmi olan ve olmayan çocukların karşılaştırılması gerekliydi^{101,102}.

Yapılan bir çalışmada 48 otistik ve 34 normal çocuğun serumları kızamık ve HHV-6 antikorları açısından incelenmiş ve IgG pozitifliği açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak kızamık IgG açısından pozitif olan çocukların %90’ı MBP; %73’ü NAFP otoantikorları açısından pozitif bulunmuştur. Yine otizm grubunda HHV-6 açısından pozitif olanların %84’ü MBP; %72’i NAFP otoantikorları açısından pozitif bulunmuştur¹²⁰.

Singh ve arkadaşları tarafından, 88 otistik çocuk (3-10yaş), 33 normal çocuk (4-10 yaş) ve 15 tane otistik çocuk kardeşi (4-11yaş) ile yapılan bir serolojik çalışmada kızamık antikor titresi otistik grupta diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksek

bulunmuştur. Kızamıkçık ve kabakulak titreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır¹⁰⁸. Yine bu çalışmada gösterilmiştir ki oluşan kızamık antikorları kızamık aşısı suşunda bulunan 74 kd moleküler ağırlığa sahip bir proteine karşı gelişmişlerdi. Yapılan çalışmalarda bu proteinin yapısı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte moleküler ağırlığı hemaglutinin (HA) proteinine benzemektedir. Bu nedenle kızamık virüsüne karşı hiperimmün cevap hemaglutinine yönelik olabilir denmektedir. Çocuklardan hiçbirisi kızamık enfeksiyonu geçirmemişti. Bu nedenle genetik olarak yatkın çocuklarda kızamık virüsü atipik enfeksiyon oluşturarak otizm etyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir¹⁰⁸. Singh ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 125 otistik çocuk ve 92 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve otistik çocukların %60'ında (125 çocuktan 75 tanesi) serolojik olarak MMR antikorları pozitif bulunmuştur. MMR antikoru açısından pozitif bulunan serumlar incelendiğinde %90'ının MBP otoantikorları açısından da pozitif olduğu görülmüştür. MMR aşısına karşı gelişen anormal immün cevap beyine karşı bir takım otoantikorların oluşması ile sonuçlanan anormal immün cevap oluşturarak otizm tablosuna yol açabileceği belirtilmiştir¹¹⁹.

Bizim çalışmamıza DSM-IV kriterlerine göre belirlenmiş, 41 otistik hasta (80.7±32.9 ay) ve 28 sağlıklı kontrol (77.3±29.1 ay) alınmıştır. Erkek/Kız oranı otistik grupta 35/6 iken sağlıklı kontrol grubunda 24/4 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Otizm grubunda 11 (% 26.8) olguda serum kızamık IgG antikoru pozitif iken sağlıklı kontrol grubunda 10 (%35.7) olguda pozitif idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p> 0.05). Kızamık IgM antikorları ise her iki grupta bulunan hastaların hiçbirinde pozitif bulunmamıştır. Otizm grubunda 17 (%41.5) olguda serum kızamıkçık IgG antikoru pozitif iken sağlıklı kontrol grubunda 12 (%42.9) olguda pozitif idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p> 0.05). Kızamıkçık IgM antikorları ise her iki grupta bulunan hastaların hiçbirinde pozitif bulunmamıştır. Otizm grubunda 23 (% 56.1) olguda serum kabakulak IgG antikoru pozitif iken sağlıklı kontrol grubunda 15 (% 53.6) olguda pozitif idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p> 0.05). Kabakulak IgM antikorları ise her iki grupta bulunan hastaların hiçbirinde pozitif bulunmamıştır. Belirtildiği gibi her iki gruptaki olguların her üç virüse karşı IgM negatif olması yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon ya da aşılamanın olmadığını göstermekteydi.

Taylor ve arkadaşları İngiltere’de yaptıkları popülasyon araştırmasında 1979 yılından beri otistik spektrum bozuklukta olan olgu sayılarında artış saptandığını ancak bu artışın 1988 yılında kullanılmaya başlanan MMR aşısından sonra keskinlik kazanmadığını göstermişlerdir. İkinci olarak etkilenmiş bireyler incelendiğinde, 18 aydan önce ve sonra aşılananlarla hiç aşılınmayanlar karşılaştırıldığında aşılanmanın otistik semptomların belirmesiyle zamansal bir ilişkisinin olmadığını saptamışlardır.

Taylor ve arkadaşları daha sonra olgu serileri ile çalışmışlardır. Bir çalışmada tanı tarihi, ebeveynin ilk farketme tarihi ve regresyon zamanını ve iki aşı kategorisini (MMR ve kızamık bileşeni olan herhangi bir aşı) incelemişler ve 14 karşılaştırmanın hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış sadece MMR aşısı ve ailenin otizmi ilk farketmesi arasında hafif artmış relatif insidans (1.48) saptanmış, ancak incelendiğinde bunun da ailelerin başlangıç zamanını hatırlamada zorlanmaları ve yaklaşık 18 ay olarak belirtmelerine bağlanmıştır¹¹¹.

MMR aşısı ile ilgili olarak suçlanan diğer faktörlerden birisi de aşılarda içinde koruyucu olarak bulunan thimerosaldir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan Danimarka çalışmasında thimerosal içeren ve içermeyen aşılarla maruz kalan çocuklar incelenmiş ve otizm sıklığı açısından her iki grup arasında fark bulamamışlardır. Yine Sichelles adasında yaşayan ve bol miktarda civa içeren deniz ürünleri yiyen gebe annelerin çocuklarının incelendiği bir çalışmada otizm sıklığında bir artış olmadığı gözlenmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada genetik olarak immün sistem disfonksiyonuna yatkın farelerde thimerosale maruziyet sonrası davranışsal değişiklikler ve hipokampal nöronlarda değişim gözlemlenmiştir. Ancak insanlarda böyle bir çalışma modeli yoktur. 1999 yılında bir infantın aşılama ile maruz kaldığı civa miktarı 187,5 µg iken, sonrasında bu miktar 3 µg’ın altına düşürülmüştür. Bununla birlikte otizm sıklığı değişmemiş ya da artıyor gibi görünmektedir. Bu gerçeklere ve şelasyon tedavisi etkinliğini veya riskini kanıtlayacak kontrollü çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen kontrolsüz bir şekilde şelasyon tedavisi otistik çocuklara yapılmaktadır. Risk altındaki çocuklarda nörotoksik etkisi olduğu bilinen kurşun zehirlenmesi dışında hiçbir akut veya kronik kanıt şelasyon tedavisinin yararını göstermemiştir. 2000 yılından sonraki aşılarla bulunan civa miktarı yok denecek kadar azaltılmıştır ancak yine de bu konu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.^{103,104,105,106,107,109}.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı aşılama protokolüne göre MMR aşısı 1988 yılında rutin uygulamaya girmiştir¹¹⁷. Bizim çalışmamızdaki çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm olgular 1988 yılından sonra doğmuşlardı ve ailelerden alınan öyküye göre MMR aşısı tüm çocuklara yapılmıştı.

MMR aşısının ve otizm ilişkini araştıran çalışmalar daha sonra da devam etmiştir. Kaliforniyada yapılan bir çalışmada 1980-1994 yılları arasında otizm olgularında artış olmasına rağmen immünizasyon oranları sabit kalmıştı. Benzer şekilde İngiltere’de yapılan bir popülasyon çalışmasında da 1988-1993 yılları arasında otizm insidansı 4 kat artmasına rağmen MMR aşısı prevalansı değişmemişti. Finlandiya’da yapılan retrospektif bir çalışmada 1-7 yaşları arasında hastane kayıtlarında aşılandığı belirlenen 535.533 çocuk incelenmiş ve aşı sonrasındaki ilk 3 ayda hiçbir çocukta otizm gelişmemiştir. Danimarka’da 1991-1998 yılları arasında doğan 537.303 çocuk geriye dönük olarak incelenmiş ve %82’sinin aşılandığı ve aşılanan çocuklarla aşılanmayan çocuklar arasında otizm sıklığı açısından bir fark saptanmamıştır.

Finlandiya, Danimarka, Japonya, İsveç ve İngilterede yapılan bu geniş çaplı popülasyon çalışmalarında MMR aşısına bağlı olarak gastrointesinal semptom ve otizm arasında ilişki bulunamamıştır^{104,105,106,110,111}.

Bizim çalışmamızda, ailelerden alınan öyküye göre; otizm tanısı konan çocukların hepsine MMR aşısı yapılmıştı ve hiçbirinde aşılama sonrasında otizm tablosu gelişmemişti. Yine ailelerden alınan öyküde çalışma grubundaki çocukların 1 tanesinde 3.5 yaşında kızamık geçirme öyküsü; 2 tanesinde sırasıyla 4 ve 5 yaşlarında kabakulak geçirme öyküsü saptanmıştır. Enfeksiyon geçirme zamanı ve otizmin fark edilmesi arasında zamansal bir ilişki saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocuklarda 1 olguda kızamık, 1 olguda kabakulak geçirme öyküsü alınmıştır (Tablo 13).

Yine bazı araştırmacılar genetik olarak yatkın olan çocuklarda aşı sonrası özellikle kızamık açısından döküntü olmadan ancak otizm ile seyredabilen atipik kızamık tablosuna yol açabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir.

Aşılama öncesi dönemde hemen hemen her çocuk kızamık geçirmekte ve %7’inde komplikasyon gelişmekteydi. Kızamık ensefaliti sonrası otistik regresyon 1/1000-10000 vakada görülmektedir. Eğer aileler yanlış olarak komplikasyondan korktukları için aşı yaptırmazlarsa geçirilen enfeksiyonlara bağlı olarak nörolojik komplikasyon sıklığı artacaktır¹⁰⁷. Kızamıkçık her ne kadar hafif atlatılan bir hastalık

olsa da gebeliğin erken döneminde geçirildiğinde doğacak olan çocukta oldukça ağır olabilen konjenital rubella sendromuna yol açabilmektedir. İngiltere’de aşı öncesi dönemde epidemik olmayan yıllarda gözlenen konjenital rubella sendromlu olgu sayısı 200-300 iken, bu sayı aşılama sonrası 1991-2003 yıllarında 40 olguya düşmüştür. Kabakulak çocuklarda viral menenjitin en sık görülen nedenlerinden biri olup; tek taraflı sağırılığın önemli nedenlerinden biridir. Kabakulak ve kızamık erişkin çağda geçirildiğinde oldukça ağır olabilmektedir.

MMR aşısı ABD’de 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Ülkemizde de MMR aşısı 1988 yılından bu yana rutin uygulamaya girmiştir. Aşının kullanılmasından sonra kızamık, kızamıkçık, kabakulak insidansında önemli ölçüde azalma olmuştur. Bir doz MMR aşısı yapılan çocukların yaklaşık %5’inde kızamığa karşı gelişen immünite yeterli olmamaktadır. Bu nedenle MMR aşısının ikinci dozunun 4-6 yaşlarında uygulanması önerilmektedir. Üçlü aşı ve monovalan aşılardan etkinlikleri açısından aralarında önemli bir fark bulunmamakla beraber monovalan aşı otizm ilişkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Monovalan aşı ile de %90’ların üzerinde koruma bildirilmektedir. Ancak monovalan aşı uygulamasının vakit kaybına neden olabileceği ve aşılamalar arasındaki sürede aşılammamış virüse yakalanma olasılığının artabileceği bildirilmektedir^{87,88,89,118}

Aşı ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan dolayı aşı yaptırılmadığı takdirde enfeksiyon geçirme sıklığı artacak ve buna bağlı olarak da nörolojik komplikasyonlar daha sık oluşacaktır¹⁰⁷.

6. SONUÇ

Otizm etyopatogenezisini açıklamak amacıyla birçok teori öne sürülmüş olup; bunlar arasında otoimmün süreçlere önemli yer verilmiştir. Virüsler otoimmün hastalıkların önemli bir tetikleyicisi oldukları için otizmde de viruslerin indüklediği otoimmün süreçlerin önemli olabileceğini düşünerek yaptığımız bu çalışmada serolojik olarak ELISA yöntemi ile otistik çocuk ve sağlıklı kontrol grubunda kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgM ve IgG antikor pozitifliğini karşılaştırdık ve her iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Otizm grubundaki çocuklardan biri kızamık, ikisi kabakulak enfeksiyonu geçirmişti ve tüm çocuklara MMR aşısı uygulanmıştı. Ancak MMR otizm arasındaki ilişkinin tam olarak gösterilebilmesi için daha geniş bir popülasyonda, kantitatif olarak antikor değerlerinin hesaplandığı ve BOS gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili patolojik süreçleri daha iyi yansıtabilen örneklerle ve otoimmün süreçleri aydınlatmaya yönelik yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Lord C, Rutter M.** Autism and Pervasive Developmental Disorder. Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches. 4th , Rutter M, Taylor E, Hersov L (eds). Blackwell Science Inc. Cambridge MA. **1995**.
2. **Rutter M.** Infantile Autism and other Pervasive Developmental Disorders: In: Rutter M ,Hersov L. (eds) Child And Adolescent Psychiatry, London: Blackwell Scientific Publications, **1985**;545-566.
3. **Cohen DJ, Volkmar FR, Paul R.** Issues in the classification of pervasive developmental disorders history and current status of nosology. J Amer Acad Child Psychiatry, **1986**; 25:2:158-161
4. **Brud L, Fisher W, Kerbeshain J.** Childhood onset pervasive developmental disorder. J Child Psychol Psychiatry, **1988**;2 (2):155-163
5. **Volkmar F.** Autism and the Pervasive Developmental Disorders. In: Lewis M: Child and adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook, 3rd Ed. Philadelphia. Lippincot Willşams & Wilkins, **2002**:587-597
6. **Gökler B.** Çocukluk psikozlarında tanı ve sınıflandırma. Kerimoğlu E (ed). Otizm, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, **1993**.
7. **Tsai LY, Ghazuiddin M.** Autistic disorder. In: Wiener JM, Dulcan MC (Eds). Textbook of Child and Adolescent Psychiatry, New York: The American Psychiatric Publishing, **1998**:219-254
8. **Pomery JC.** Autism and childhood psychosis. In : Garfinkel BA, Carlson GA, Weller B (Eds): Psychiatric Disorders In Children And Adolescents. Philadelphia, **1990**:271-290
9. **Bender L:** Childhood Schizophrenia. J. Autism Childhood Schizophrenia. **1980**;24:5:211-220
10. **Rutter M.** Infantile autism and other child psychosis. In.: Rutter M. Hersov L.(Eds) Child Psychiatry . Modern Aproaches, Second Edition , Oxford : Blackwell. Scientific Publications, **1977**:717-747.
11. **Kolvin.** Studies in childhood psychosis: diagnostic criteria and clssification. Br J Psychiatry, **1971**;118:381-384
12. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders DSM-III. 3rd Ed., Washington DC: APA Pres, **1980**.
13. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders DSM-III. 3rd Ed., Revised. Washington DC: APA Press, **1987**.
14. **World Health Organization.** Mental Disorders: Glossary and Guide to Their Classification in Accordance with The Ninnth Revision of The International Classification of Diseases. WHO, Genova, **1987**

15. **World Health Organization.** The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions And Diagnostic Guidelines. Oxford University Press Oxford, **1992**
16. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV. 4rd Ed., APA Press Washington DC, **1994**
17. **Waterhouse L, Fein D, Modahl C.** Neurofunctional Mechanism in Autism. Psychological Review, **1996**;103:457-489
18. **Belmonte M, Carper R.** Neuroimaging in Child Developmental Disorders. Garreau B(Ed). Springer Verlag Press, **1997**.
19. **Sauna V.** Is infantile autism a universal phenomenon : an open question. International Journal of Social Psychiatry, **1984**; 30(3) :163-177
20. **Ritvo E, Jorde L, Masson A.** The UCLA University of Utah epidemiological survey of autism : recurrence risk estimates and genetic counselling. American Journal of Psychiatry, **1989-A**; 146:1032-1036
21. **Ritvo E, Jorde L, Masson A.** The UCLA University of Utah epidemiological survey of autism: prevalence. American Journal of Psychiatry, **1989-B**; 149:194-199
22. **Ciadella P, Mamelie N.** Epidemiological Study of Infantile Autism in a French Department (Rhône) : A Research Note. Journal of Child Psychology and Psychiatry, **1989**;30:165-175
23. **Volkmar FR, Cohen DJ:** Diagnosis of pervasive developmental disorders. In : Lahey B, Kazdin A (eds): Advances in Clinical Child Psychology, vol2. New York, Plenum Press, **1988**: 249-284
24. **Klin A, Shepard BA.** Psychological assessment of autistic children. Child Adolescent Psychiatry Clin North America, **1994**:53-70.
25. **Akçakın M, Polat S, Kerimoğlu E.** Otistik ve zeka özürlü çocukların demografik ve doğumla ilgili özellikler yönünden karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi, **1993**;4:39-46
26. **Özatalay E.** Bir Grup Otistik Çocukta Sosyodemografik Özellikler ve Organik Etiyolojinin araştırılması. Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, **1993**.
27. **Tanguay, Peter E.** Pervasive Developmental Disorders . A 10-Year Review. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, **2000**, 39(9):1079-1095.
28. **Tuckman RF, Rapin I, Shinnar S.** Autistic and Dysphasic Children. Pediatrics, **1991**;88:1211-1218.
29. **Tuckman RF, Rapin.** Regression in Pervasive Developmental Disorders: Seizures and Epileptiform EEG Correlates. Pediatrics, **1997**;99:560-566.
30. **Kaplan HI, Sadock BJ.** Pervasive Developmental Disorder. Synopsis of Psychiatry, Baltimore, Williams and Wilkins; **1998**:1179-1192.

31. **Le Couter A, Rutter M, Lord C.** Autism Diagnostic Interview . A semistructured Interview for Parents and Caregivers of Autistic Persons.J Autism Dev. Disorder.,**1989**;12:317-322
32. **Dawson G, Osterling j.** Early intervention in autism:Effectiveness and common elements of current approaches. In : Guralnick MJ (ed) . The Effectiveness of Early Intervention . Second Generation Research . Baltimore, Brooks **1997**.
33. **Rogers S.** Empirically supported comprehensive treatments for young children with autism . J Clin Child Psychol. **1998**;27:167-168
34. **Yavaş İ.** Otistik Bozukluk. Güleç C, Köroğlu E (Ed). Psikiyatri Temel Kitabı, 1. Baskı, Ankara. Hekimler Yayın Birliği,**1998**:1079-1098.
35. **Tanguay PE, Robertson j, Derrick A.** A Dimensional Classification of Autism Spectrum Disorder by Social Communication Domains. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,**1998**;37(3):271-277.
36. **Challman TD, Barbaresi WJ, Katusic SK, Weaver A.** The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord, **2003**;33(2):187-92.
37. **Yorbık Ö, Özdağ MF, Söhmen T.** Otistik bozuklukta EEG,BBT ve MRI inceleme sonuçları.Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, **2001**;2:94-98.
38. **Schopler E, Andrews CE, Strupp K.** Do autistic children come upper-middle class parents? J Autism Dev Disord. **1980**; 10:91-103.
39. **Cohen DJ, Pauls D, Volkmar FR.** Recent research in autism. Child Adolesc Psychiatry Clin North Am,**1994**;3:161-171.
40. **Rutter M.** Genetic studies of autism: From 1970's into the millennium. J Abnormal Child Psychology, **2000**;28:3-14.
41. **Szatmari P, Jones MB, Zwagenbaum L.** Genetics of autism: overview and new directions. J Autism Dev Disorder,**1998**;28:351-368.
42. **State MW, Lombroso PJ, Pauls DL.** A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. J Child Psychol Psychiatry, **1989**;30:405-416.
43. **Cook EH, Courcesne RY.** Linkage disequilibrium mapping of autistic disorder with 15q11-13 markers, Am J Hum Genet,**1998**;62:1077-1083.
44. **Korvatska E, Van de Water J, Anders TF.** Genetic and immunologic considerations in autism. Neurobiol Dis,**2002**;9.107-125.
45. **Klauck SM, Poutska F,Benner A.** Serotonin transporter gene variants associated with autism? Hum Mol Genet,**1997**;6:2233-2238.

46. **Zhang H, Liu X.** Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*, **2002**;7:1012-1017.
47. **Zhong H, Seragee FJ, Nabi R.** No association between the EN2 gene and autistic disorder. *J Med Genet*, **2003**;40:e4.
48. **Nelson K.** Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics*, **1993**;31:761-766.
49. **Cook E, Lenenthal B.** The serotonin system in autism. *Curr Opin. Pediatr*, **1996**;8:348-354.
50. **Chugani D, Muzik O.** Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol*, **1997**;42:666-669.
51. **Young L.** Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: Lessons from animals model. *Am. J. Med. Genet*, **2001**;105:53-54.
52. **Gillberg C.** Endogenous opioids and opioid antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Dev Med Child Neurol*, **1995**; 37:239-245.
53. **Comings DE, Comings BG, Muhleman D et al.** The dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, **1991**;266(13):1793-1800.
54. **Gilberg C, Coleman M.** The biology of autistic disorders. In: *Clinics in Developmental Medicine*. 3rd ed. London, United Kingdom: Mac Keith Pres; **2000**.
55. **Hopvath K, Papadimitriou JC, Rabitsztyn A, et al.** Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr*, **1999**;135(5):559-63.
56. **Yorbık Ö.** Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimler ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, **1999**.
57. **Zimmerman A. W. Commentary:** Immunological treatments for autism: In search of reasons promising approaches. *J. Autism Dev Disord*, **2000**;30:481-484.
58. **Romagnani S.** Biology of Th1 and Th2 cells. *Journal of Clinical Immunology*, **1995**;15:121-129.
59. **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**;26:439-452.
60. **Gupta S, Lee T, Aggarwal S.** Alterations in Th1 and Th2 subsets of CD4+ and CD8+ T cells in autism. *Journal of Neuroimmunology*, **1998**;14:499-504.
61. **Rumsey J, Ernst M.** Functional neuroimaging autistic disorders. *Ment Retard Dev Disabil. Res Rev*, **2000**;6:171-179.

62. **Croonenberghs J, E Bosmans, Deboutte D.** Activation of the Inflammatory Response System in Autism. *Neuropsychobiology*, **2002**;45:1-6.
63. **Ashwood P, Water J.** Is autism an autoimmune disease?. *Autoimmunity Reviews*, **2004**; 3:557-562.
64. **Canitano R, Lucetti A, Zappella M.** Epilepsy, Electroencephalographic Abnormalities and Regression in Children With Autism. *Journal of Child Neurology*, **2005**;20:27-31.
65. **Volkmar F, Nelson D.** Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **1999**;29:127-129.
66. **Nass R, Gross A.** Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol*, **1998**;40:453-458.
67. **Minschew N.** Indices of neural function in autism: clinical and biological implications. *Pediatrics*, **1991**;775:774-780.
68. **Bauman MN, Kemper T.** Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Devl Neuroscience*, **2005**; 23:183-187.
69. **Bailey A, Lutter P, Dean A, Harding B.** A clinicopathological study of autism. *Brain*, **1998**;121:889-905.
70. **Bauman ML, Kemper T.** Is autism a progressive process?. *Neurology*, **1997**; 48:285.
71. **Courchesne E, Townsend J, Saitoh O.** The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, **1994**; 44:214-223.
72. **Egaas B, Courchesne E, Saitoh O.** Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol*, **1995**;52:794-801.
73. **Happé F, Ehlers S, et al.** Theory of mind in the brain. *Neuroreport*, **1996**;8:197-201.
74. **Haznedar M, Buchbaum S.** Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, **2000**;157:1994-2001.
75. **Rumsey J, Duara M, Sceery W.** Brain metabolism in autism. resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography (PET). *Arch Gen Psychiatry*; **1985**;42:448-455.
76. **Horwitz B, Rumsey J, Cheryl L.** The cerebral metabolic landscape in autism. *Arch Neurol*, **1988**;45:749-755.
77. **George M, Ring H, Costa D.** Neuroactivation and neuroimaging with SPECT. Springer- Verlag London Limited, Great Britain. **1991**.

78. **Türkbay T, Söhmen T.** Yaygın gelişimsel Bozukluklar.Erişim:(<http://www.GataEdu.Tr/Dahilibilimler/Çocukruh/Ygb2.Htm>)**2006.**
79. **Berkowitz CD, Konop R, Pataki C, Kappelman MM.** Pervasive developmental Disorder:Autism Erişim: (<http://www.emedicine.com/ped/topic180.htm>) **2006.**
80. **Christofer J, Posey D.** Autistic and other pervasive developmental disorders. Martin A, Scahill L, Charney DS, Leckman J, Eds. Pediatric Psychopharmacology, Oxford University Pres,**2003**:563-576.
81. **Campbell M, Adams P, Small A.** Efficacy and safety of fenfluramine in autistic children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,**1988**;27:434-439.
82. **Campbell M, Anderson LT, Meier M.** A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. J Am Acad Child Psychiatry. **1978**;17:640-655.
83. **Willemssen S, Engeland V.** The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children. A double blind placebo controlled crossover study. Biol Psychiatry,**1996**;39:1023-1031.
84. **McDougle CG, Kresh LE.** Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders:treatment with serotonin reuptake inhibitors. J Autism Dev Disord, **2000**;30:425-433.
85. **Posey DJ, McDougle CJ.** The pharmacotherapy of target symptoms associated with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. Harv Rev Psychiatry;**2000**;8:45-63.
86. **Potenza MN, Holmes JP.**Potential of atypical antipsychotics in the treatment of nonpsychotic disorders. CNS Drugs,**1998**;9:213-232.
87. **Cutts FT, Heano A, Olive JM.** Measles elimination: progress and challenges. Vaccine,**1999**;17:47-52.
88. **Mahkene M, Diaz P.** Clinical presentations and complications of suspected measles in hospitalized children. Pediatric Infect Dis J,**1993**;12:836-840.
89. **Watson B, Laufer D, Kuter B, et al.** Safety and immunogenicity of a combined live attenuated measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. J Infect Dis, **1996a**;173:731-734.
90. **Wakefield AJ.** MMR vaccination and autism. Lancet; **1999**;354:949-951.
91. **Barclay AJG, Foster A, Sommer A.** Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomized clinical trial. Br Med J,**1987**,294.294-296.
92. **Reef SE, Frey TK, Frey TK, Theall K, et al.** The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. JAMA, **2002**;287:464.
93. **Mellinger AK, et al.** High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. Pediatr Infect Dis J, **1995**;14:573.

94. **Gut JP, Lablache C, Behr S, et al.** Symptomatic mumps virus reinfections. *J Med Virol*, **1995**;45:17.
95. **Ashwood P, Water JV.** Is autism an autoimmune disease? *Autoimmunity Reviews*, **2004**; 3:557-562.
96. **Nelson KB.** Toward a biology of autism: possible role of certain neuropeptides and neurotrophins. *Clinical Neuroscience Resarch*, **2001**;1:300-306.
97. **Betaneur C, Corbex M, Spilevoy C.** Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. *Mol Psychiatry*, **2002**;7:67-71.
98. **Gimpl G, Fahrenholz F.** The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Psychol Rev*, **2001**;81:629-638.
99. **Van GT, Heijnen CJ, Treffers PD.** Autism and the immune system .*J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*, **1997**;38:337-349.
100. **Singh VK, Rivas WH.** Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neurosci Lett*, **2004**;355:53-56.
101. **Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al.** Ileal –lymphoid- nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorders in children. *Lancet*, **1998**;351:637-641.
102. **O’Leary JJ, Uhlmann V, Wakefield AJ.** Measles virus and autism. *Lancet*, **2000**; 356:772.
103. **Chez MG, Chin K, Hung P.** Immunizaations, Immunology, and Autism. *Pediatric Neurology*, **2004**,11:214-217.
104. **Dales L, Hammer SJ, Smith NJ.** Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA*, **2001**;285:1183-1185.
105. **Taylor B, Miller E, Lingam , et al.** Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problemsor developmental regression in children with autism:population study. *BMJ*, **2002**;324:393-396.
106. **DeStefano F, Thompson WW.** MMR vaccination and autism:is there a link? *Expert Opin Drug Safety*, **2002**;1:115-120.
107. **Makela A, Nuorti JP, Peltola H.** Neurologic disorders after measles, mumps, rubella vaccination. *Pediatrics*, **2002**;110:957-963.
108. **Singh VK, Jensen RY.** Elevated Levels of Measles Antibodies in Children with Autism. *Pediatric Neurology*, **2003**,28:292-294.
109. **Hviid A, Stelfeld M, Wohlfahrt J.** Association between thimerosal containing vaccine and autism. *JAMA*, **2003**;290:1763-1766.

110. **Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa W.** An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn Infect Dis*, **2003**;56:114-117.
111. **Taylor B, Miller E, Lingam R.** Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ*, **2002**;324:393-396.
112. **Schopler E, Reichler RJ, Rochen Renner B.** The childhood Autism Rating Scale (CARS) Manuel. Los Angeles: Western Psychological Services;1988.
113. **Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, et al.** A study of assesment tools in children with autism. *Psychiatry Psychol Psychopharmacol*, **1996**;4:116-121.
114. **Fombonne E.** The epidemiology of autism. *Psychol Med*, **1999**;29:769-786.
115. **Spence S.** The genetics of autism. *Seminars In Pediatric Neurology*, **2004**;11:196-204.
116. **Pehlivan Türk B, Bakkaloğlu B, Ünal F.** Otistik Bozukluk Etiyolojisi: Genetik Etkenler, **2003**;10 (2):88-96.
117. **Aygen B.** Kızamık-Kızamukçık-Kabakulak Aşıları. Usluer G, Leblebicioğlu H, Ünal S (Ed).Aşılama ve Profilaksi El Kitabı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, **2005**:149-162.
118. **Sengupta N, Bedford H, Elliman D.** Does the MMR triple vaccine cause autism? Evidence – Based Healthcare and Public Health, **2004**;8:239-245.
119. **Singh VK, Lin SX, Newell E, Nelson C.** Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *J Biomed Sci*, **2002**,9:359-364.
120. **Singh VK, Sheren X, Yang VC.** Serological Association of Measles Virus and Human Herpes Virus-6 with Brain Autoantibodies in Autism. *Clinical Immunology and Immunopathology*, **1988**;89:105-108.
121. **Savaşır I, Sezgin N, Erol N.** Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı. Ankara, Türk Psikologlar Birliği;1994.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Meryem Yelda TAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 10.04.1974/ Mersin
Medeni Hali : Bekar
Adres : Beyazevler Mah., 23 Sk. No: 23, Alpargün apt, Kat: 5
Daire:10/Adana
Telefon : 0 (322) 224 25 00
Fax : -
E-mail : yeldatan@superonline.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Mersin, Adana
Dernek Üyelikleri : Türk Psikiyatri Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil (ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -