

**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**OTİSTİK ÇOCUKLARDA ALERJİK HASTALIKLAR VE**  
**ATOPİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mahmut ÇAKIR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE**

**SAMSUN**

**2014**

## TEŞEKKÜR

*Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki oluşumunda büyük katkıları bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. Seher AKBAŞ'a, Doç. Dr. Koray Mehmet Zeynel KARABEKİROĞLU'na, aynı zamanda tez danışmanım olan Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE'ye ve Yrd. Doç. Dr. Gökçe Nur SAY'a,*

*Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteğini gördüğüm değerli meslektaşlarım; Dr. Zeynep Gülçin YILDIRIM'a, Dr. Dicle SAPMAZ'a, Dr. Zehra BABADAĞ'a ve çok değerli diğer asistan arkadaşlarıma,*

*Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Rifat ŞAHİN, Prof. Dr. Ali Cezmi ARIK, Prof. Dr. Hatice ÖZYILDIZ GÜZ, Doç. Dr. Ömer BÖKE, Doç. Dr. Gökhan SARISOY, Doç. Dr. Ozan PAZVANTOĞLU'na ve tüm değerli asistan arkadaşlarıma,*

*Tezimde kullanılan kan örneklerinin biyokimyasal analizlerinin tüm aşamalarını titizlikle yürüten Yrd. Doç. Dr. Ali OKUYUCU'ya,*

*Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Haydar Ali TAŞDEMİR, Doç. Dr. Ömer Faruk AYDIN, Doç. Dr. Hamit ÖZYÜREK ve Uzm. Dr. Turgay ÇOKYAMAN'a,*

*Tezimin istatistiksel değerlendirmelerinde bana yardımcı olan Doç. Dr. Yüksel Terzi ve Doç. Dr. Soner Çankaya'ya,*

*Kliniğimizin değerli psikologları Uzm. Tülay KESKİN ÇALIK'a, Arzu ALPTEKİN AKER'e ve kliniğimizde özveriyle çalışan tüm personel arkadaşlara,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca özveri göstererek desteğini hep sürdüren ve bana katlanan canlarım biricik eşim Çiğdem ÇAKIR'a, canım kızım İrem'e ve canım oğlum Mehmet'e,*

*Bana desteğini hiç esirgemeyen güzel insan kayınvalideme ve onurlu insan rahmetli kayınpederime,*

*Beni yetiştiren ve canlarından çok seven canım annem ve babama,*

**EN DERİN SAYGILARIMI VE SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM**

## **KISALTMALAR**

**AS:** Asperger Sendromu

**AH:** Alerjik Hastalık

**BA:** Bronşial Astma

**AR:** Alerjik Rinit

**AD:** Atopik Dermatit

**BSA:** Besin Alerjisi

**GİS:** Gastrointestinal Sistem

**Th2:** T helper 2 hücresi

**Th1:** T helper 1 hücresi

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**IgA:** İmmüoglobulin A

**IgG:** İmmüoglobulin G

**IgM:** İmmüoglobulin M

**IgG2:** İmmüoglobulin G2

**IgG4:** İmmüoglobulin G4

**IgE:** İmmüoglobulin E

**IL-25:** İnterlökin-25

**TES:** Total Eozinofil Sayısı

**DSM-IV-TR:** Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal (İstatistiksel) El Kitabı-Gözden

Geçirilmiş Baskısı

**DSM:** Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal (İstatistiksel) El Kitabı

**YGB:** Yaygın Gelişimsel Bozukluk

**OSB:** Otizm Spektrum Bozukluğu

**HVA:** Homovalinik Asit

**BOS:** Beyin Omirilik Sıvısı

**MHFG:** 3-metoksi-4- hidroksifenil glikol

**ANA:** Antinükleer Antikor

**ANoLA:** Antinükleolar Antikor

**NAI:** Nörootoimmün

**MMR:** Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı

**IL-12:** İnterleukin-12

**BBB:** Blood-Brain Barrier

**ADI-R:** Autism Diagnostic Interview-Revised (Revize Edilmiş Otizm Tanı Ölçeği)

**AOSI:** Autism Observational Scale for Infants (Süt Çocuğu Otizm Gözlemsel Tanı Ölçeği)

**ADOS:** Autism Diagnostic Observational Schedule (Otizm Gözlemsel Tanı Yöntemi)

**CARS:** Childhood Autism Rating Scale (Çocukluk Çağı Otizmi Değerlendirme Ölçeği)

**ABC:** Autism Behaviour Checklist (Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi)

**MR:** Mental Retardasyon

**BTA:** Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk

**EIBI:** Erken Dönem Yoğunlaştırılmış Davranışçı Müdahaleler

**ISAAC:** International Study of Asthma and Allergy in Childhood (Uluslararası Çocukluk

Çağı Astım ve Allerji Çalışması)

**GMCSF:** Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

**G-CSF:** Granülosit Hücre Stimülan Faktör

**ÇKPKBPT:** Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Provakasyon Testi

**TNF- $\alpha$** : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

**IL-1 $\beta$** : İnterleukin-1Beta

**CXCL**: Kemokin Ligand

**mAb**: nötralizan antikör

**CD4**: Cluster of Differentiation (Ayırım Kümesi)

**BAL**: Bronkoalveoler Sıvı

**IL-25r**: IL-25 reseptörü

**IL-17BR**:

**c-MAF**: Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Onkojen

**TSLP**: Timik Stromal Lenfoprotein

**Th17**: T helper 17 hücre

**CPT**: Cilt Prick Testi

**OB**: Otistik Bozukluk

**K-SADS-PL**: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme izelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli

**IFN- $\gamma$** : interferon gama

**DEHB**: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

**OKB**: Obsesif-Kompulsif Bozukluk

**DB**: Davranım Bozukluğu

**SGA**: Düşük Doğum Ağırlığı

**C/S**: Sezeryan

**ESK:** Evde Sigara Kullanımı

**FMS:** Formül Mama Alma Süresi

**ASS:** Anne Sütü Alma Süresi

**OŞS:** Otizm Şiddet Skoru

**BAS:** Bildirilen Alerjik Semptom

**DŞ:** Doğum Şekli

**DVA:** Doğum Vücut Ağırlığı

**YG:** Yaş Grubu

**Anti-MBP:** Anti-myelin basic protein

**Anti-MAG:** Anti-myelin associated glycoprotein

**TLR-3:** Toll-Like Receptor-3

**KBB:** Kan Beyin Bariyeri

## TABLolar DİZİNİ

| TABLO   | SAYFA |
|---|-------|
| <b>TABLO 1:</b> Hasta ve kontrol grubunda genel ve sosyodemografik veriler .....  | 40    |
| <b>TABLO 2:</b> Hasta ve Kontrol grubunda BA(Bronşial Astma), AR (Alerjik Rinit), ve AD (Atopik Dermatit) için bildirilen alerjik semptom sıklığının karşılaştırılması....                    | 41    |
| <b>TABLO 3:</b> Otistik ve Normal Grupta Alerjik Hastalıklar (AH), Alerjik Rinit (AR), Atopik Dermatit (AD), Besin alerjisi (BSA) ve diğer AH'ların karşılaştırılması.....                    | 42    |
| <b>TABLO 4:</b> Otistik ve Normal Grupta Cilt Prick Test (CPT) test sonuçlarının Karşılaştırılması.....   | 43    |
| <b>TABLO 5:</b> Hasta ve kontrol grubunda Serum IgE, TES (total eozinofil sayısı) ve IL-25 (interlökin-25) değerlerinin karşılaştırılması.....  | 44    |
| <b>TABLO 6:</b> Otistik ve Kontrol grubunda IgE yüksekliği ve eozinofili sıklığının karşılaştırılması.....  | 46    |
| <b>TABLO 7:</b> Otistik grupta Doğum Vücut Ağırlığı (DVA), Doğum Şekli (DŞ), Evde Sigara Kullanımı (ESK) ve Yaş Grubuna (YG) göre kümülatif Alerjik Hastalıkların (AH) karşılaştırılması..... | 47    |
| <b>TABLO 8:</b> Otistik Olgularda Alerjik Hastalığı (AH) Olanlarla Olmayanların IgE, TES ve IL-25 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....   | 48    |
| <b>TABLO 9:</b> Otistik Grupta Serum IgE, (TES), IL-25 ve Otizm Şiddet Skorlarının (OŞS) birbirleriyle korelasyonu.....   | 48    |
| <b>TABLO 10:</b> Otizm Şiddetine Göre Alerjik Hastalıklar (AH), Alerjik Rinit (AR), Atopik Dermatit (AD), Besin alerjisi (BSA) ve diğer AH'ların karşılaştırılması.....                       | 49    |
| <b>TABLO 11:</b> Tablo 11. Otizm Şiddetine Göre Cilt Prick Testi (CPT) Sonuçlarının Karşılaştırılması .....   | 50    |

**TABLO 12:** Otizm Şiddetine Göre Ortanca IgE, TES ve IL-25 düzeylerinin karşılaştırılması.....51

**TABLO 13:** Ağır ve hafif-orta otistik olgularda IgE yüksekliği ve eozinofili sıklığının karşılaştırılması.....51



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### ŞEKİL

### SAYFA

- ŞEKİL 1:** Otizmde santral sinir sisteminde öngörülen immunolojik mekanizmalar.....7
- ŞEKİL 2:** Hasta ve kontrol grubu olgularında serum IgE düzeyleri.....45
- ŞEKİL 3:** Hasta ve kontrol grubu olgularında serum TES değerleri.....45
- ŞEKİL 4:** Hasta ve kontrol grubu olgularında serum IL-25 düzeyleri.....45
- ŞEKİL 5:** Hasta grubunda ağır ve hafif-orta otistik olgularda serum IgE düzeyleri.....52
- ŞEKİL 6:** Hasta grubunda ağır ve hafif-orta otistik olgularda serum TES değerleri.....52
- ŞEKİL 7:** Hasta grubunda ağır ve hafif-orta otistik olgularda serum IL-25 düzeyleri.....52

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı otistik çocuklarda kümülatif Alerjik Hastalık (AH), Bronşial Astma (BA), Alerjik Rinit (AR), Atopik Dermatit (AD) ve Besin Alerjisi (BSA) sıklığını saptamak, alerjik mediyatörler ve cilt duyarlılığı ile ilişkili atopi ve alerji varlığını değerlendirmek, otizm klinik şiddeti ile AH'lar ve alerjik mediyatörlerin ilişkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya 2-15 yaş arası olan 40 otizmlili olgu (*hasta grubu*) ve bu olgular ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan 40 sağlıklı çocuk (*kontrol grubu*) alınmıştır. Tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu, Uluslararası Çocukluk Çağı Astma ve Alerji Çalışma Grubu Anketi uygulanmış ve Cilt Prick Testi yapılmıştır. Ayrıca altı yaş ve üzeri tüm katılımcılara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe uyarlaması uygulanmıştır. Çalışmaya katılan olgulardan AH olduğu saptanmış olanların tanısı Çocuk Alerji Uzmanı tarafından konulmuştur. Otistik olgulara Çocuk Otizm Derecelendirme Ölçeği uygulanmıştır. Tüm katılımcılarda serum Immünoglobulin E (IgE) , Total Eozinofil Sayısı (TES) ve İnterlökin-25 (IL-25) düzeyleri çalışılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda otistik grupta kümülatif AH sıklığı, serum TES ve IL-25 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken, BA gibi spesifik alerjik bozukluklar, serum IgE düzeyleri ve alerjen cilt duyarlılığı yönünden her iki çalışma grubu arasında fark bulunmamıştır. Otizm klinik şiddeti ile kümülatif AH, BA sıklığının, alerjik cilt duyarlılığının, serum IgE, TES ve IL-25 düzeylerinin ilişkili olduğu, serum IgE, TES ve özellikle IL-25 düzeylerinin otizm klinik skorlarıyla korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Serum TES ve IL-25 düzeyleri alerjik otistik olgularda alerjik olmayan otistiklere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda; otistik çocuklarda AH sıklığının sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğu, otizm klinik şiddeti ile AH ve BA'nın ve alerjik inflamasyon mediyatör düzeylerinin ve alerjik cilt duyarlılığının artış göstermesi ile karakterize alerjik yatkınlığın ya da atopinin ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız otizm ile alerji ilişkisine yönelik literatüre ek ve yeni bilgiler katmıştır. Bununla birlikte çalışmamız kısıtlı sayıda hasta örnekleme ile yapıldığı için sonuçlar genel popülasyonu temsil etmemektedir. Geniş örneklem

gruplarında ya da toplum temelli yapılacak çalışmalar otizm ile alerji ilişkisi hakkında yeni bilgiler sunacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Otistik Bozukluk, Atopi, Alerjik Hastalıklar, İmmünoglobulin E, Total Eozinofil Sayısı, İnterlökin-25

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the cumulative prevalence of Allergic Disease (AD), bronchial asthma (BA), allergic rhinitis (AR), atopic dermatitis (AD) and food allergy (FA) in autistic children, to evaluate the presence of atopy and allergy associated with allergic mediators and skin sensitivity and to investigate the relationship between clinical severity of autism and allergic disease (AD) and allergic mediators.

**Methods:** Forty autistic patients aged 2-15 (patient group) and gender and age-matched 40 healthy children (control group) were included in the study. All participants were applied to socio-demographic questionnaire, the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire and they underwent skin prick tests. In addition, all participants aged six and older were applied to Schedule for Affective Disorders for School Age Children and Schizophrenia Interview-Present and Lifetime Version, Turkish adaptation. Of those participating in the study, the diagnosis of AD was established by a pediatric allergist. The Childhood Autism Rating Scale (CARS) was administered to autistic patients. Serum Immunoglobulin E (IgE), total eosinophil count (TEC) and Interleukin-25 (IL-25) levels were measured in all participants.

**Results:** In the study, while the frequency of cumulative AD, serum TEC and IL-25 levels in autistic group were significantly higher than those in control group, there was no difference between two groups with respect to specific allergic disorders such as food allergy (FA), serum IgE levels and allergen skin sensitivity. It was determined that clinical severity of autism is associated with the frequency of cumulative AD, FA and allergic skin sensitivity with serum IgE, TEC and IL-25 levels. It was also determined that serum IgE, TEC and especially IL-25 levels correlate with autism clinical scores. Serum TEC and IL-25 levels in autistic patients were found to be significantly higher than those in non-allergic autistic group.

**Conclusion:.** In accordance with the study results, it was observed that the AD is more frequent in autistic children compared to healthy controls, clinical severity of autism is associated with AD and FA; and allergic inflammation mediator levels are associated with allergic predisposition or atopy which are characterized by allergic skin sensitivity. Our results make new contribution to the literature on the relationship between autism and allergies However, since our study involves a limited number patient sample, the results are not representative of the general population. Further studies involving large samples or

community-based works will provide new information about the relationship between autism and allergies.

**Keywords:** autistic disorder, atopy, allergic diseases, immunoglobulin E, total eosinophil count, Interleukin-25

# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR  |      |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                          | I    |
| TABLolar DİZİNİ .....                             | V    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                              | VII  |
| ÖZET .....  | VIII |
| ABSTRACT .....                                    | X    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                            | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                           | 3    |
| 2.1. OTİSTİK BOZUKLUK.....                        | 3    |
| 2.1.1. TANIMI VE TARİHSEL GELİŞİMİ.....           | 3    |
| 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....                         | 4    |
| 2.1.3. ETİYOLOJİ.....                             | 4    |
| 2.1.4. KLİNİK GÖRÜNÜM.....                        | 7    |
| 2.1.5. TANI VE TANI YÖNTEMLERİ.....               | 9    |
| 2.1.6. AYIRICI TANI.....                          | 10   |
| 2.1.7. TEDAVİ.....                                | 12   |
| 2.1.8. PROGNOZ.....                               | 13   |
| 2.2. ATOPİ VE ATOPİK BİREY.....                   | 13   |
| 2.3. ALLERJİK HASTALIKLARA BAKIŞ.....             | 14   |
| 2.3.1. TANIMLAR.....                              | 14   |
| 2.3.2. ALERJİK HASTALIKLARDA EPİDEMİYOLOJİ.....   | 14   |
| 2.3.3. ALERJİK HASTALIKLARDA ETİYOLOJİ.....       | 16   |
| 2.3.4. BRONŞİAL ASTMA.....                        | 17   |
| 2.3.5. ALERJİK RİNİT.....                         | 18   |
| 2.3.6. ATOPİK DERMATİT.....                       | 19   |
| 2.3.7. BESİN ALERJİSİ.....                        | 19   |
| 2.3.8. ALERJİK HASTALIKLARDA TANI.....            | 20   |
| 2.4. İNTERLÖKİN-25 (IL-25).....                   | 21   |
| 2.5. OTİZMİN ALLERJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ..... | 23   |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.5.1. OTİZM VE BRONŞİAL ASTMA.....  | 26        |
| 2.5.2. OTİZM VE ALERJİK RİNİT.....   | 26        |
| 2.5.3. OTİZM VE ATOPIK DERMATİT.....   | 27        |
| 2.5.4. OTİZM VE BESİN ALERJİSİ.....  | 27        |
| 2.6. AMAÇ.....   | 28        |
| 2.7. HİPOTEZ.....  | 28        |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....  | 29        |
| 3.1. ÖRNEKLEM GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....  | 29        |
| 3.1.1. Hasta Grubunun Oluşturulması.....   | 29        |
| 3.1.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması.....   | 30        |
| 3.2. ÇALIŞMA DESENİ.....   | 31        |
| 3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI-AKIŞI.....  | 31        |
| 3.4. GEREÇLER.....   | 32        |
| 3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu.....  | 32        |
| 3.4.2. Çocuk Otizmi Değerlendirme Ölçeği<br>( Children Autism Rating Sacale, CARS).....  | 33        |
| 3.4.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve<br>Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli<br>(K-SADS-PL) -Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)..... | 33        |
| 3.4.4. Uluslararası Çocukluk Çağı Astma ve Alerji Çalışma<br>Grubu Anketi (International Study of Asthma and Allergy<br>in Childhood, ISAAC).....                      | 34        |
| 3.4.5. Alerjik hastalıklara tanısal yaklaşımlar.....   | 35        |
| 3.4.6. Fizik Muayene.....  | 36        |
| 3.4.7. Cilt Prick Testi (CPT).....   | 36        |
| <b>3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE BİYOKİMYASAL<br/>ANALİZ.....</b>  | <b>36</b> |
| 3.5.1. Total IgE Düzeyi.....   | 36        |
| 3.5.2. Tam Kan Sayımı İncelemesi.....  | 37        |
| 3.5.3. IL-25 düzeylerinin çalışılması.....   | 37        |
| <b>3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....</b>   | <b>37</b> |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 3.7. ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE..... | 38 |
| 4. BULGULAR .....                   | 39 |
| 5. TARTIŞMA .....                   | 53 |
| 6. KISITLILIKLAR .....              | 67 |
| 7. SONUÇ ve ÖNERİLER .....          | 68 |
| 8. EKLER .....                      | 70 |
| 9. KAYNAKLAR .....                  | 85 |



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm, bozulmuş sosyal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişim yetersizliği, kısıtlı ve stereotipik davranış örüntüleriyle karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1) Otizm görülme sıklığı ortalama 10000 'de 4.4, tüm spektrumun prevalansı yaklaşık 60-70/10.000 ve E/K oranı 3-4/1 olarak saptanmıştır. (1,2,3)

Genetik, çevresel, nörolojik ve immünolojik faktörler patogeneizde önemli olmakla birlikte otizmin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. (1) Otizmin etiyolojisini araştıran pek çok immünolojik çalışma otistik hastaların kanında immün ve inflamatuvar süreçlerde dengesizlik olduğunu bildirmiştir (4). Otistik çocuklarda ailesel alerjik bozukluklar ve maternal otoimmün hastalıkların daha fazla olduğu, ayrıca gebelik sırasında maternal Bronşial Astma (BA) ve alerji varlığının otizm riskini artırdığı çalışmalarda vurgulanmıştır (5). Bu hastalarda kazanılmış immün cevapta Th2 dominansı, hem Th1 (T hepler1) hem de Th2 aktivasyon artışını içeren T hücre disfonksiyonu gözlemlendiği ve SSS proteinlerine karşı otoantikor reaktivasyonunun olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca süt antijenlerine karşı spesifik IgA, IgG ve IgM antikor düzeylerinin ve alerji gelişimde etkili olan IgG2 ve IgG4 serum düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır (6,7) Tüm bu bulgular anormal immün cevapların otizmde önemli olduğunu göstermektedir (5)

Diğer çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklarında olduğu gibi otistik çocuklar ve ailelerinin astım ve alerjiyle ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Otizmlili çocuklarda ailesel alerjik bozukluklar ve maternal otoimmün hastalıkların daha fazla olduğu, ayrıca gebelik sırasında maternal astım ve alerji varlığının otizm riskini artırdığı belirlenmiştir (5,8) Ancak bu çocuklarda atopi ya da alerjik hastalıkların prevalansının genel %25-30 düzeyinde ve genel popülasyonla aynı olduğu görülmüş, benzer bulgular ülkemizde yapılan çalışmalarda da saptanmıştır (9,10)

İfade edici dil bozukluğu, abartılı davranışlar ve tanısız değerlendirilmelere düşük toleranstan dolayı otistik çocuklarda alerjik hastalık tanısı koymak normal çocuklara göre daha zor olmuş, bu nedenle alerjik hastalık tanısı koyma ve tedavi etme oranı düşük kalmış ve aslında daha yaygın olması gerektiği düşünülmüştür (9)

Otizimde alerjik hastalıklar ve atopiyi araştıran çalışmalardan elde edilen klinik ve laboratuvar sonuçları tartışmalı olup sınırlı sayıda hasta ile birlikte farklı yaşlarda ve heterojen grupların çok az sayıda çalışılması yeni çalışmaların gerekliliğini göstermiştir. Türkiye'de Bakkaloğlu

ve ark. (2008) otistik çocuklarda atopik bulguların varlığını araştırmışlar, otistik çocuklarda daha fazla görülen atopik aile öyküsü dışında alerjik hastalıklar ve atopi yönünden kontrol grubuna göre farklılık saptamamışlardır (10). Buna karşın Magalhaes ve ark. Asperger Sendrom'lu çocuklarda klinik bulgular, atopik aile öyküsü, atopi insidansı, atopik aile oranı, atopik dermatit (AD), BA ve ağırlıklı olarak AR (Alerjik Rinit) oranının sağlıklı kontrollere göre Asperger hastalığında anlamlı artış gösterdiği sonucuna varmışlardır (11). Her iki çalışmada da hastalar farklı genetik yapı ve çevreye ait kontrol olguları ile karşılaştırılmış, farklı şiddet ve heterojeniteye sahip otizm kliniği olan olgular ile alerjik hastalıklar ve atopinin ilişkisi yeterince çalışılmamıştır (10,11).

Otizimde evresel antijenler ve diyete duyarlılığın etyolojik faktörlerden biri olduğu ngrlmştir. Bu hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) semptomların varlığı, diyetten buğday ve inek sütünün çıkarılmasıyla davranışların iyi yönde değişmesi bu hipotezi desteklemiştir. Ayrıca GİS semptomları olan otistik çocuklarda alerjik aile hikayesi ve maternal otoimmün hastalıkların daha sık olduğu bildirilmiştir (12,13)

İnterlökin-25 (IL-25) büyük oranda Th2 hücrelerden yapılmakta, Th2 aktivasyonunu artırmakta, IgE ve eozinofil artışına neden olmakta ve bu şekilde alerjik hastalıkların patogenezinde rol oynayan bir sitokin olarak bilinmektedir (14). Alerjik hastalıklar yanında otoimmün inflamasyonlarda da etkili olduğu gösterilmiştir (15). Otistik çocuklarda IL-25 düzeyi daha önce neredeyse yok denecek kadar az çalışılmıştır.

Bu bilgiler ve öneriler doğrultusunda yapılacak çalışmada; farklı otistik bulguları olan, daha geniş yaş aralığında ve daha fazla sayıda otistik ocukta BA, AR, AD ve besin alerjisini (BSA) içeren alerjik hastalıkların ve atopi varlığının araştırılması, IL-25 düzeylerinin ölçülmesi planlanmıştır. Ayrıca otistik çocuklarda alerjik hastalıklar ve atopi prevalansı, atopi ile alerjik hastalıkların korelasyonu, otizm ile alerjik hastalıklar ve atopi ilişkisi, otizm şiddetiyle atopi ve alerjik hastalıkların ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Otistik Bozukluk

#### 2.1.1. Otizmin Tanımı ve Tarihsel Gelişimi

Otizm, bozulmuş sosyal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişim yetersizliği, kısıtlı ve stereotipik davranış örüntüleriyle karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1) DSM-IV-TR'de yaygın gelişimsel bozukluklar başlığı altında; Otizm, Asperger Bozukluğu, Çocukluk Döneminin Dezintegratif Bozukluğu, Rett Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk yer almaktadır. Bu bozuklukların en iyi bilineni otistik bozukluk olup; karşılıklı sosyal etkileşimde, sözel iletişimde bozukluklar ve basmakalıp stereotipik davranış örüntüsü ile karakterizedir. Sözü edilen alanlarda işlevselliğin üç yaşından önce bozulduğu ve yaşam boyu sürdüğü bilinmektedir. Otistik bozukluğun doğasını anlamaya ve tedavi yollarını araştırmaya yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın otizm yüzyılımızda da gizemini sürdürmektedir. (16)

Otizm terimi ilk olarak 1911'de Bleuler tarafından tanımlanmıştır. Bleuler, otizmi iletişim alanında yaşanan ciddi zorluklar ve gerçekte olan bağların kopması şeklinde tanımlamıştır (17). Kanner, makalesinde otizmin duygusal temas ve kişilerarası ilişkilerde belirgin bozulmalarla seyreden, az sayıda tanımlanmış olgu olmasına karşın, beklenenden daha sık görülen bir sendrom olduğunu bildirmiştir (18) Bir yıl sonra Asperger, Kanner'ın tanımladığı sendroma benzer davranışları olan bir grup çocukla ilgili makalesini yayınlamıştır. Bu makalenin farkı sosyal etkileşim bozuklukları gösteren, ancak normal zekaya sahip olan olgular ve ilgili özelliklerin tanımlanmış olmasıdır (19)

İlk resmi tanı sınıflama sistemleri olan DSM-I ve DSM-II' de otizm çocukluk psikozları kapsamında ele alınmış; bu başlık altında yer alan hastalıklar için yalnızca "çocukluk şizofrenisi" terimi kullanılmıştır. 1970'lere kadar otizmin formal tanı ölçütleri geliştirilememiştir. 1971 yılında "İnfanıl otizm", iyi tanımlanmış bir klinik tablo olarak DSM-III' de yerini almıştır.

DSM-IV'de yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) birkaç grup bozukluktan oluşan bir grup olarak sınıflandırılmıştır. Bunlar: Otistik bozukluk, Rett bozukluğu, çocukluk döneminin dezintegratif bozukluğu ve Asperger bozukluğudur. Rett bozukluğu yalnızca kızlarda gözlenir. Rett'li çocuklar gelişimin ilk 5 ayında normaldir daha sonra dejeneratif gelişimsel gidiş gösterirler. Tipik olarak çocukta stereotipik el hareketleri, amaca yönelik davranışlarda

kayıp, sosyal etkileşimde azalma zayıf koordinasyon, ve azalmış dil kullanımı vardır. Çocukluk dezintegratif bozukluğunda: ilk 2 yılda normal gelişim görülürken, sonrasında iki veya daha fazla alanda önceki kazanılmış alışkanlıklarda kayıp başlar (dil kullanımı, sosyal etkileşim, motor beceriler, idrar ve kaka kontrolü). Asperger bozukluğunda çocukta dil gelişiminde gecikme olmaksızın sosyal ilişkilerde bozulma ve tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlar gözlenir. Bu çocukların bilişsel yetenekleri ve uyum becerileri normaldir (1)

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Etnik, ırk, sosyal, aile, yaşam biçimi ve eğitim düzeyi gibi değişkenler otizmin görünüm sıklığını etkilememektedir (20). Otizmin görülme sıklığının 10000'de 5-10 olduğu düşünülmektedir . ABD'de bu oranın 3.2-4/1000; Otizm Spektrum Bozukluğu'nun (OSB) 6-7/1000; İngiltere'de ise 5-11 yaş grubunda 1/175 oranında olduğu bildirilmektedir (21). Bu oranlarda görülen farklılıkların nedeni, araştırma yapan bazı kurumların tanı ölçütlerini kullanırken otizmi yaygın gelişimsel bozuklukların içinde göstermesi, diğer bazılarının da sadece otizm tanısı olarak değerlendirmesi ile ilgilidir.

Toplum genelinde otizm görülme sıklığı yirmi yıl öncesine kadar ortalama 10000 'de 4,4 olarak bildirilmiştir (2) Bununla birlikte 1992 ile 2001 yılları arasında yapılan çalışmalarda daha yüksek oranlar saptanmış ve bu dönemde otizm sıklığı ortalama 10000'de 12.7 olarak bulunmuştur Otizm sıklığının 10000'de 20, YGB sıklığının ise 10000'de 60-70 kadar olduğunu ortaya koyan bir gözden geçirme raporu yayımlanmıştır (22). Yakın zamanda yapılan çalışmalar toplum genelinin %1'ine yakın bir bölümünde OSB olduğunu göstermiştir. (23). Hastalığın değişik grup ve ırklardaki prevalansı ile ilgili bilgiler sınırlı olsa da eldeki veriler benzer oranlarda gözüktüğünü bildirmektedir (2)

Otistik bozuklukta cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerde kızlara oranla 3-5 kat oranında daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (24). 2011 yılında yapılan bir çalışma daha çarpıcı bir şekilde erkeklerde %3.74, kızlarda %1.72 oranında OSB varlığını bildirmiştir (3). Ancak, kızlarda otizmin seyri daha kötü ve aile öykülerinin daha yüklü olduğu bildirilmektedir.

### **2.1.3. Etiyoloji**

Yapılan çalışmalar etiyojide genetik etmenlerin rolüne işaret etmesine karşın , otizmin yaşamın ilk yıllarındaki özellikleri hakkındaki bilgilerimiz son birkaç dekada kadar oldukça sınırlı kalmıştır (24). Otizmin merkezi sinir sistemini etkileyen bir veya daha fazla faktörün sebep olduğu bir davranış sendromu olduğu görüşü hakim olmuştur. Otistik çocukların

otopsileri ve beyin görüntüleme çalışmalarında serebellum, beyin sapı ve frontal loblarda anormalliklerin saptanması biyolojik etiyojoloji lehine önemli kanıtlar olarak tarihsel gelişimde yerini almıştır (25). Son yirmi yıldır ise altta yatan biyolojik ve psikolojik etmenler göz ardı edilmeksizin otizmin etiyojolojisinde spesifik genetik ve immünolojik faktörlerin rolünün büyük olduğu düşünülmektedir. Otizmin etiyojolojisine yönelik olarak yapılan araştırmalar hastalığın patofizyolojisini tam olarak aydınlatamamakla birlikte genetik, immünolojik, nöroanatomik, biyokimyasal ve çevresel etkenler gibi çoklu nedenler üzerinde yoğunlaşmıştır (25).

### **Genetik Faktörler**

Otizmin gelişimde önemli bir faktör genetik yatkınlıktır. Otistik bir çocuğun sonraki kardeşlerinde otizm gelişme riski %3-7'dir, yani %50 artmıştır. Tek yumurta ikizi olan otistik çocuklarda ise otizm %36-91 oranda görülmektedir (26). Eğer bir dizigot ikizde otizm görülürse eşinde de otizm ihtimali normal popülasyonda görülene yakın ve YGB gelişim ihtimali %10'dur. Monozigot ve dizigot ikiz eşlerinde hastalık görülme oranları arasındaki bu farklılıklar hastalıkta çok sayıda genin etkisi olduğunu düşündürür. Genetik faktörler için güçlü aile ve ikiz çalışmaları olsa da genom taramaları OSB ya da YGB'ler için lokus saptayamamıştır. Bu çalışmalar 20 kadar genin hastalıkta önemli olduğunu düşündürmektedir (27).

### **Nörobiyolojik Faktörler**

Nöropatoloji olgular arasında farklılık gösterebilir, ancak en sabit patoloji limbik sistemde gelişimin bozulması serebellum ve ilişkili çekirdeklerin anormal gelişimidir. Yine çok sayıda çalışma otizmde total beyin hacminde bir artış olduğunu göstermiştir (28). Amigdala bazı çalışmalar hacimsel artış gösterirken, bazı çalışmalar azalma göstermiştir. Singulat ve kaudatta normal kontrollerle karşılaştırıldığında hacimsel azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (29). Ayrıca yüzü tanıma, yüz ifadesini ve bakışı anlamlandırmada rolü olan fusiform girus, amigdala ve superior temporal sulkus alanlarında aktivasyon azlığı saptanmıştır (30).

### **Biyokimyasal Faktörler**

Otizimle ilgili ilk nörokimyasal araştırmalarda otistik çocukların kanlarında 5-hidroksitriptamin seviyesinin otistik olmayan çocuklara oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazı otistiklerde dopaminin en önemli yıkım ürünü olan homovalinik asitin (HVA) beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Otistik çocuklarda

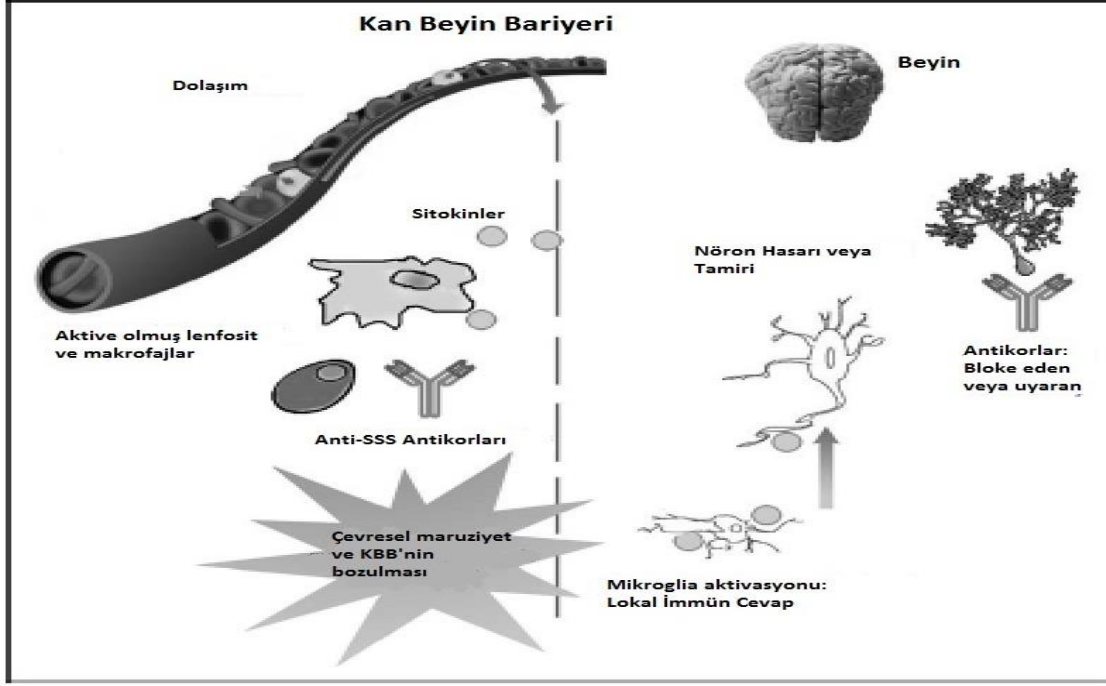
noradrenarjik etkinlikteki azalmayı gösteren araştırmacılar idrarda 3-metoksi-4- hidrokiifenil glikol (MHFG)düzeyinde de azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bir grup çalışmada da BOS'da opioid peptid düzeyleri araştırılmış ve özellikle kendine zarar verici davranışlarda bulunan ve ağrıya duyarsız olan bazı otistiklerde yüksek endorfin düzeyleri bulunmuştur. Güncel hipotezlerden biri de otizmin hipoglutamaterjik bozukluk olduğunu savunmaktadır (30).

### **Çevresel Faktörler**

Civaya mesleksel ve/veya çevresel maruziyetin, olası immün homeostaz modülasyonuyl a insan sağlığını tehdit ettiğine inanılır. Birçok alışma, metallerin neden olduğu immün regülasyon dengesizliğinin inflamatuvar sitokinlerin yetersiz veya aşırı üretimine yol açabileceğini göstermiştir (31). Bununla ilgili bazı patolojiler kronik inflamatuvar süreçler ile otoimmün hastalıkları kapsayabilir. Civaya karşı otoimmün yanıt, antinükleer antikorlar (ANA) ve antinükleolar antikorların (ANoLA) geçici varlığının gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (32).

### **İmmünolojik Faktörler**

Otizimli ocuklar tiroidit, romatoid artrit, Tip I diabet gibi ailesel otoimmün hastalık öyküsü gösterme eğilimindedirler. Çocuktaki otizm regresyonu ile ailesel otoimmün hastalıklar arasında ilişki belirlenmiştir (33) Viral otoimmünitenin rolünü açıklamak için otizmin spekülatif nörootoimmun (NAI) modeli açıklanmıştır. Bu modele göre; bir viral enfeksiyon IL-12 yoluyla antijen sunan hücreleri (makrofaj veya dendritik hücre) ve T lenfositleri aktive ederek oto immün cevabı tetikleyebilir. Yine kızamık gibi bir viral enfeksiyon, MMR aşısı ve latent veya mutant kızamık virüsü yada protein yapısı ile karşılaşmak otizmde NAI modelinin başlamasında etkili olmaktadır. Bu model otizmin farklı fenotipik alt tipi olarak ileri sürülmüştür. (34) Otizmde öngörülen santral sinir sistemi ile ilgili immunolojik mekanizmalar Şekil 1'de görölmektedir.



Şekil 1. Otizmde santral sinir sisteminde öngörülen immunolojik mekanizmalar

#### 2.1.4. Klinik Görünüm

Otistik bireyler bilişsel, sosyal ve gelişimsel olarak benzer profiller sergilemezler. Davranışsal anomaliler yaşamın ilk üç yılında belirginleşir, değişik dönemlerde değişim gösterir ve yaşam boyu devam eder. Yaşam boyu süren bir hastalık için özellikle ergenlik ve erişkinliğe yönelik tanı kriterlerinin oluşturulması; zeka geriliği olan ve olmayanların; cinsiyetin ve diğer değişkenlerin tanı sistemi üzerindeki etkilerinin mutlaka tartışılması gerekmektedir. Bu nedenle otizmdeki temel kayıpların olabildiğince ayrıntılandırılması hastalığın erken tanınmasında ve tedavisinde önemli bir süreçtir (35).

Otistik bireylerin sosyal ilişkiler sırasında yaşadıkları güçlükler ve sapmalar, otizmin en temel özelliğidir. Otizm anne-babayla bağ kuramama, diğer kişilere bağlanma geliştirememe ile kendisini göstermektedir (35). Otistik bebekler öpülmeye, kucaklanmaya ve sevilmeye karşı kayıtsız kalabildikleri gibi zaman zaman da aşırı tepkiler vererek kendilerine gösterilen ilgiyi protesto etmektedirler. Bebeklik dönemine ait en önemli belirti ise göz ilişkisi kuramamalarıdır.

Otistik çocuklar okul öncesi dönemde yaşlıları ile ilişki kurup geliştiremezler. Genellikle tek başlarına yapabilecekleri işleri uğraş haline getirmektedirler. Diğer çocukların oyunlarına katılmazlar. Cansız nesnelere geliştirdikleri bağlanma, insanlara geliştirdikleri bağlanmadan daha belirgindir (36).

Otistik çocukların dili, bir iletişim aracı olarak kullanabilme becerilerinde ciddi eksiklikler vardır. Dil ve iletişim güçlükleri; konuşma dilinin gecikmesi veya hiç gelişmemesi, diğerleri tarafından başlatılan konuşmaya tepki vermeme, karşılıklı konuşma başlatmama ve sürdürmeme, stereotipik ve yineleyici dil kullanımı, şahıs zamirlerini karıştırma, kelimeleri kendine özgü kullanma, konuşmanın tonlama, ritim ve vurgulanmasındaki anormallikler başlıkları altında toplanabilir (37).

Konuşmanın gecikmesi veya hiç gelişmemesi alternatif iletişim yolları ile (jest, mimik ve işaret gibi) telafi edilemeyen bir durumdur. Çünkü, otistik çocukların sözsüz iletişimde de problemler yaşadıklarına ilişkin araştırma bulguları bulunmaktadır. Özellikle iletişimde kullanılan yüz ifadesi, beden dilini kullanma ve anlama, hayret ve sempati gibi duygusal türdeki jest ve mimiklerin kullanımı bakımından, otistik çocukların yaşlılarının düzeyine ulaşamadıkları tespit edilmiştir. Otistik çocuklar bir şey söylendiğinde duymuyormuş izlenimi yaratırlar; örneğin isimleri söylendiğinde bile tepki vermeyebilirler. Otistik çocukların, kendilerine özgü konuşma tarzları vardır. Daha çok stereotipik ve yineleyici dil kullanımının hakim olduğu bu tarz ekolalik konuşma olarak adlandırılmaktadır. (38)

Otizmin diğer bir karakteristik özelliği ise, sınırlı ve yineleyici davranışlar ve ilgililerdir. Otistik çocukların dönen eşyalara karşı büyük ilgileri vardır. Otistik çocuklar nesnelere duyumsal özellikleriyle aşırı ilgilenebilirler. Örneğin nesnelere koklayıp, ağızlarına alabilirler. Otistik çocuklar "aynılığın korunması" konusunda aşırı ısrarcı davranmaktadırlar. Aynılığın korunması saplantısının çocuğun dil yetilerini de etkilediği bilinmektedir. Otistik çocuklar genellikle, aynı sözcük veya sözcük grubunun kullanılması konusunda ısrarcı olabilecekleri gibi, standart sorular sorup bunlara aynı yanıtların verilmesini beklerler. Bu çocukların katı rutinler geliştirdikleri görülmektedir. Örneğin, sadece belli türde kıyafetler giymek, belli yiyecekleri yemek ya da okula hep aynı yolu izleyerek gitmek gibi. Bu çocuklar çevrelerindeki küçük bir değişikliğe karşı - mobilyaların yerinin değiştirilmesi gibi aşırı duyarlıdırlar ve sert tepkiler verirler. (34).

Otizimde zeka geriliği sık gözlenir. Otizimli bireyler yaklaşık %50 oranında zihinsel olarak çeşitli derecelerde geri olup yaklaşık %15-20'sinde ağır zeka geriliği bulunmaktadır (IQ:35 altında). Çok azında ise olağandışı yetenekler olabilir (35). Zeka düzeylerini testler ile değerlendirmek güçtür, çünkü çoğu zeka testi otistik olmayan bireylere göre düzenlenmiştir. Otistik bireyler alışılmış yollarla çevreyi algılayamaz veya ilişki kuramazlar. Otizmde bilişsel süreçler özellikle performansın değerlendirilememesi ve ölçülememesi nedeniyle gizemini koruyan bir süreçtir (35)



### 2.1.5. Tanı ve Tanı yöntemleri

OSB belirtilerinin yaşamın ilk yıllarından itibaren gözlenebiliyor olmasına ve erken müdahalenin önemli olduğunun anlaşılmasına karşın bu yaş döneminde tanı konulması için net kriterler ortaya konulmamaktadır. OSB'nin nöropatolojisi ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır ve tanı koyabilecek özgül bir biyolojik belirleyici bulunmamaktadır Tanı davranışsal belirtiler temel alınarak konulmaktadır ve deneyimli bir klinisyen ile yapılan klinik değerlendirme hala altın standarttır (39).

Otizm tanısı DSM-IV kriterlerine konulmaktadır. DSM- IV'de otizm tanısının konulmasında imgesel, taklide dayalı oyunların yetersizliği, arkadaş ilişkisi kurma becerisinin olmaması ya da konuşma gecikmesi gibi bulguların varlığından söz edilmektedir. Ancak bu yetiler belli bir döneme dek tipik gelişimsel örüntü göstermiş olan çocuklarda da gelişmediğinden, bu ölçütlerin yaşamın erken dönemleri için uygulanabilirliği sınırlıdır.

### DSM-IV'de Otistik Bozukluğun Tanı Ölçütleri

A. En az birisi (1)'inci maddeden ve birer tanesi (2) ve (3)'üncü maddelerden olmak üzere (1), (2) ve (3)'üncü maddelerden toplam 6 (ya da daha fazla) maddenin bulunması:

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

- (a) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi bir çok sözel olmayan davranışta belirgin bir bozulmanın olması.
- (b) Yaşıtlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememesi.
- (c) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (örneğin, ilgilendiği nesnelere göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme).
- (d) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme.

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

- (a) Konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişmemiş olması (el, kol ya da yüz hareketleri gibi iletişim yolları ile bunun yerini tutma girişimi eşlik etmemektedir).
- (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 birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması:

- (a) İlgi düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağan dışı bir ya da birden fazla basmakalıp

ya da sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma.

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

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

(d) Eşyaların parçaları ile sürekli uğraşıp durma.

B. Aşağıdaki alanların en az birinde, 3 yaşından önce gecikmelerin ya da olağan dışı bir işlevselliğin olması:

(1) Toplumsal etkileşim

(2) Toplumsal iletişimde kullanılan dil

(3) Sembolik ya da imgesel oyun.

C. Bu bozukluk Rett bozukluğu ya da çocukluğun dezintegratif bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

### ***Otistik Bozuklukta Değerlendirme ve Tanı Koyma Araçları***

Revize Edilmiş Otizm Tanı Ölçeği (Autism Diagnostic Interview-Revised) (ADI-R), Süt Çocuğu Otizm Gözlemsel Tanı Ölçeği (Autism Observational Scale for Infants) (AOSI), Otizm Gözlemsel Tanı Yöntemi (Autism Diagnostic Observational Schedule) (ADOS) otizm değerlendirme araçları olup Türkiye’de standardizasyon çalışması yapılmamıştır (40,41,42). Çocukluk Çağı Otizmi Değerlendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale) (CARS) ve Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi (Autism Behaviour Checklist) (ABC) ülkemizde standardizasyonu yapılmış ve otizm belirti şiddetini belirlemek için kullanılmakta olan araçlar arasındadır (43,44)

#### **2.1.6. Ayırıcı Tanı**

Mental Retardasyon (MR), Sözel Anlatım ya da Dili Algılama Bozuklukları, Basmakalıp Davranış Bozukluğu, Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu, Yaygın Gelişimsel Bozukluk başlığı altında değerlendirilen Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Rett Bozukluğu, Landau-Kleffner Sendromu, Görme -İşitme engelliler, tepkisel bağlanma bozukluğu, selektif mutizm, çok erken başlangıçlı şizofreni ve fenilketonüri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. %15 -25’inde otizm tanısı alan frajil-X sendromu, genel popülasyona oranla 200-1000 kat daha fazla otizm riskiyle tuberosikleroz, otistiklerin %5’inde görülen nörofibromatozis, ortalama %25-40 komorbidite oranıyla epilepsi, %8’inde otistik semptomlar olan serebral palsi otizme eşlik eden bozukluklar arasındadır (45) .

Yapılan bir çalışmada özellikle yüksek fonksiyonlu alt tipinde daha belirgin olmak üzere otistik çocuk ve ergenlerde kaygı bozukluğu %83, yıkıcı davranım bozukluğu %70, tik bozukluğu %30, duygudurum Bozukluğu %16.7, enürezis-enkoprezis %10 ve psikotik bozukluk %3.3 oranında eşlik eden psikiyatrik bozukluklar olarak saptanmıştır (46)

Otistik bulgular tespit edilse bile bunun yaygın gelişimsel bozuklukların hangi alt tipi olduğunun belirlenmesi güç olabilmektedir Erken gelişimsel evrelerde otizm, BTA-YGB ve Asperger Sendromu arasındaki ayırımın yapılması da oldukça güçtür. Yapılan bir çalışmada BTA-YGB tanısı koulan olguların %10'dan fazlasının 5-9 yaşlar arasında spektrum dışında kaldığı bildirilmiştir. MR'si ya da dil gelişiminde gecikme olan birçok çocuk bazı otistik belirtiler gösterebildiğinden tanıyı güçleştirmektedir (47)

**Dil bozuklukları:** 1-3 yaş arsında algılayıcı dil problemi olanlarda otistikler gibi sosyal defisitler ve tekrarlayıcı hareketler görülebilir. Ancak bu yaşlarda bile işaret etme ve geleneksel jest –mimik kullanımı açısından otistiklerden daha iyi oldukları tespit edilmiştir

**Mental Retardasyon :** Otistiklerin büyük çoğunluğunda mental retardasyon olduğundan, ayrıca ağır seyreden mental retardelerde sosyal becerilerde defistlerde ve tekrarlayıcı davranışların sık görülmesi ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Ancak MR'ler erişkinlerin ilgisini çekmekten mutlu olur ve jest mimikleri daha canlıdır

**Tepkisel Bağlanma Bozukluğu:** DSM-IV bu tanı kategorisini özellikle uygunsuz bakıma “pathogenic care”e bağlı gelişen sosyal gelişmede aksamalar için kullanmıştır. Uygunsuz bakıma maruz kalan bazı çocuklarda sosyal ve iletişimsel becerilerde kısıtlılık otizm spektrumu ile karışabilir. Bu grupta “uygunsuz” bakımın tespit edilmesi ve sürecin ona bağlı olması, bakım düzeltilince tedaviye hızlı yanıt vermesi ayırıcı tanıda önemlidir. (48)

**Selektif Mutizm:** Bu çocuklarda tanıdık bireylerle sözel ve sözel olmayan etkileşimde problem yoktur. Tanımadığı kişilerin yanında sözel ve sözel olmayan bütün iletişim yollarını kapatmaktadır. Otistik bireylerde ise bu durum her ortamda görülmektedir

**Görme ve işitme engelliler:** Yapılan çalışmalarda görme engellilerde otizm prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur . Ancak otistik olmayan görme engellilerde de hafif ve geçici sosyal inhibisyon, ekolali, motor stereotipileri söz konudur. Bu grupta olan çocuklar, yaklaşıp iletişim başlatıldıktan sonra iletişimi yürütebilmekte, uygun duygusal yanıt verebilmektedirler.

**Çok erken başlangıçlı şizofreni:** Eğer erken gelişim evrelerinde sosyal-iletişimsel alanda ağır defisit yoksa, sonradan gerileme ve pozitif psikotik belirtiler eklenmişse bu psikotik süreç (kriterleri tam karşılıyorsa şizofreni)'tir. Ancak eğer erken yaşlardan itibaren gelişimsel aksamalar varsa öncelikli tanı otistik bozukluktur. Bazen iki durum birlikte görülebilir

**Landau-Kleffner Sendromu:** Eğer otistik belirtiler geç başlamışsa, başlangıçta normal gelişim gösterip daha sonra algılayıcı ve ifade edici dil gerilemişse, sosyal duyarsızlık ve davranışsal sorunlar bir nöbet sonrası görülmüşse veya tipik EEG anomalisi ile birlikte ise bu tanı akla gelmelidir

### **2.1.7. Otizmde Tedavi**

Tedavide ilk ve en önemli basamak erken tanı konulmasıdır. Tanı sonrası yapılacak erken müdahalenin otizm belirtileri açısından daha olumlu bir gidişe neden olduğu kabul edilmektedir. Otizmin uzun dönemli seyri ve tedaviye yanıtı ile ilgili kesin bir şey söylenmesi mümkün olmasa da bozukluğun hemen müdahale edilmesi gereken önemli bir problem olduğunun aileler ile paylaşılması gerekmektedir. Bununla birlikte erken dönem müdahalelerinin sonuçları ile ilgili bilgilerimiz yetersizdir (449)

Ebeveynlere geri bildirim verilirken çocuğun OSB yelpazesinde yer aldığı ve erken dönemde tedavi başlandığında farklı klinik sonuçları görülebileceği belirtilmelidir. Çocukta belirgin bir gerilik varsa izlem sırasında ebeveynlerin aşamalı olarak durumun ciddiyetini algılamaları sağlanmalıdır (2)

En etkin program Uygulamalı davranış analizidir (50) Uygulamalı Davranış Analizi temel alınarak geliştirilen Erken Dönem Yoğunlaştırılmış Davranışçı Müdahaleler (EIBI) otistik küçük çocuklarda haftada 30-40 saat olarak uygulanmaktadır. Bu yaklaşım ile otizmlilerde 5, BTA-YGB olan çocuklarda 20-25 puanlık bir IQ artışı elde edildiği bildirilmiştir (2) Günümüzde davranışçı ve gelişim temelli yaklaşımlar tek başlarına ya da bir arada kullanılabilir.

Risperidon ve aripiprazol başta olmak üzere atipik antipsikotikler irritabilite, öfke, tik ve hiperaktivitede, serotonin geri alım inhibitörleri tekrarlayıcı davranışlar, depresyon, obsesif kompulsif bozuklukta, atomoksetine ve psikostimülanlar hiperaktivite ve dikkat sorunlarında, antiepileptikler epilepside ve duygudurum düzenleyicisi olarak verilebilir. (51).

### **2.1.8. Prognoz**

Otizm varlığının erken dönem saptanmasının uzun dönemli etkileri ile ilgili bilgilerimiz yeterli değildir. Otistik bireyler çalışabiliyor ve tek başlarına yaşamlarını sürdürebiliyor olsalar da sosyal ve kişiler arası problemleri yaşamaya devam etmektedirler Başlangıçtaki ortak dikkati sağlama becerisinin ve iletişim berilerinin daha olumlu prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Tekrarlayıcı davranışların ve sosyal iletişim alanında belirgin bozulmanın varlığı, gelişim geriliği ve dil gelişiminde belirgin gecikme ilerleyen yaşlarda daha olumsuz gidiş ile ilişkilidir. Daha erken başlatılmış, hedefe yönelik ve yoğun müdahalelerin çocuğun uzun dönemli serini belirgin olarak değiştirip değiştirmediği ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır (2) Davranışçı tedaviyi takiben otistiklerin yaklaşık yarısının normal IQ seviyesine ulaşmış ve normal okula gidebildiklerini bildirilmektedir. (52)

## **2.2. ATOPİ VE ATOPİK BİREY**

“Atopi” terimi ilk olarak Coca ve Cooke tarafından 1920 yılında herediter geçiş gösteren bir grup hastalığı (astım, rinit, egzema) tanımlamak için kullanılmıştır (53). Daha sonraları ise, herediter geçiş özelliği, çevresel allerjenlerle karşılaşmada IgE üretiminde artış, IgE kaplı allerjenle – hücre temasında sorun olması gibi durumların birlikte olması sonucu ortaya çıkan tablo olarak tanımlanmıştır (54). Günümüze ise IgE tipi antikor sentezine yatkınlık olarak tanımlanmaktadır.

Önceleri atopinin otozomal dominant kalıtıldığı düşünülmüş, daha sonraları ise ‘‘multifaktöryel teori’’ üzerinde durulmuş ve antijenik uyarıya karşı gelişen aşırı IgE yanıtı üzerinde yoğunlaşmıştır (55). Buna yönelik olarakta IgE üretiminin düzenleyici genleri incelenmiş, son olarak doku grupları suçlanmıştır. Ancak atopi sadece genetik temelli değildir. Çevresel etkenlerinde atopi gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Bunlar içerisinde hava partikülleri içerisindeki mikropartiküler allerjenler, akarlar, polenler, hayvansal proteinler ve havayla iletilen diğer allerjenler bulunmaktadır (55).

Atopik bireyler astım, atopik dermatit ve allerjik rinokonjunktivit başta olmak üzere birçok allerjik hastalık gelişimi açısından daha risklidir. Bu hastalıkların birine sahip olan bireylerde sıklıkla ek bir allerjik hastalık varlığı da görülebilmektedir.

## **2.3. ALLERJİK HASTALIKLARA BAKIŞ**

Allerji çeşitli doku ve organları etkileyen özellikle atopik dermatit, gıda allerjisi, astım ve allerjik rinit gibi hastalıklarla sonlanan sistemik inflamatuvar bir fenomendir. Allerjik

hastalıklar çocukluk çağının en sık görülen rahatsızlıklarıdır. Alerjik hastalıkların ve astım prevalansının her yıl %0,5 arttığı, dünyada her ırktan ve yaştan 300 milyon astım bronşiale hastası olduğu tahmin edilmektedir (56).

### **2.3.1. Tanımlar**

Alerji, en basit ifadeyle ‘insanların çoğunluğu için zararlı olmayan bir maddenin bazı kişilerde oluşturduğu olumsuz bir reaksiyon’ olarak tanımlanabilir. Alerjen terimi, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde Ig E cevabını tetikleyen antijen için kullanılır. Alerjik hastalıklar IgE aracılıklı immün yanıt ile aynı alerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda bir veya daha fazla organda ortaya çıkan hastalıklardır (57).

Günümüzde alerji çeşitli alerjenlere karşı immün aracılıklı artmış cevap olarak tanımlanmaktadır. Atopi teriminin kökeni yerinde olmayan anlamına gelen ‘atopos’ kelimesine dayanmaktadır. Atopi, alerjen maruziyetine cevap olarak Ig E yapısında antikorlar oluşturmaya genetik eğilim olarak tanımlanmaktadır. Bireyde atopinin varlığının serumda yüksek düzeylerde spesifik IgE veya deri testlerinde pozitif cevapla kanıtlanması gerekmektedir (57).

Alerjik hastalıkların oluşumunda çok sayıda çevresel faktör ile karmaşık bir gen grubunun karşılıklı etkileşimi rol oynamakta ve başta BA, AR, AD ve BSA olmak üzere atopik hastalıklar gelişmektedir. Ayrıca anaflaksi, ürtiker ve anjiyoödem, venom ve ilaç alerjileri çocuklarda görülen alerjik hastalıklardır

### **2.3.2. Alerjik Hastalıkların Epidemiyolojisi**

Astım prevalansının tüm dünyada, özellikle son 20–30 yıl içinde önemli ölçüde arttığı farkedilmiştir. Elli altı ülke ve 156 merkezde gerçekleştirilen Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışmasında (ISAAC), çocuklarda astım prevalansı %1,6–36,8 arasında bulunmuştur (58). Alerjik rinit prevalansları %1.4 ile %39.7 arasında bulunmuş ve merkezler arasında otuz kat fark tespit edilmiştir. Atopik dermatit prevalansı %0.3 ile %20.5 arasında olup, merkezler arası fark atmış kattan fazladır.

Dünyada astım prevalansı ile ilgili ISAAC çalışmasıyla önemli veriler elde edilmiştir. ISAAC çalışmasından elde edilen en önemli veri bu hastalığın tüm dünyada giderek artmakta olduğu ve bu artışın gelişmiş ülkelerde geri kalmış ülkelere göre daha fazla olduğudur. Aynı zamanda astımla beraber alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker gibi diğer

alerjik hastalıkların prevalansı da artış göstermektedir (59). Ülkemizde ISAAC protokolü ile yapılan en geniş ve çok merkezli çocukluk dönemi astım epidemiyolojik araştırması Türkteş ve arkadaşları tarafından 1996 yılında, 27 ilin kent ve kırsal kesimlerinde, 0-17 yaş aralığındaki 46813 çocukta yapılmıştır. Bu çalışmada kümülatif astım prevalansı %14.7 olarak bulunmuştur (60). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda yapılan iki çalışmada vizingin yaşam boyu prevalansının %15.1'den %25.3'e, astım prevalansının %9.8'den %17.8'e yükseldiği görülmüştür (61).

İlimizde 1996 yılında Küçüköduk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astım prevalansı %10.2 olarak belirlenmiştir (62). 2006 yılında ilimizde 1310 çocukta alerjik hastalıkların prevalansını saptamak için yapılan çalışmada astım prevalansı %11, alerjik rinit prevalansı %10.5, atopik dermatit prevalansı %2.6 olarak saptanmıştır (63).

Batı topluluklarındaki alerjik hastalıklardaki artışın sadece genetik faktörler ya da tanı olanaklarındaki iyileşme ile açıklanmasının pek mümkün olmadığı vurgulanmakta, çevresel faktörlerin, özellikle batılılaşmış yaşam biçiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Besin alerjileri en sık olarak 0-3 yaş grubunda görülmektedir. Besin alerjisi etkenleri arasında bu yaş grubunda en sık olarak inek sütü, yumurta beyazı, soya alerjisi görülmektedir. Yaşın artması ile birlikte fıstık, fındık ve balık gibi besinler en sık sorumlu besinler arasında yer almaktadır (64). Tüm ülkelerde en sık besin alerjisi etkeni olarak yumurta ve süt saptanmaktadır. Ancak coğrafi ve kültürel faktörlere ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak bazı bölgelerde spesifik alerjilere daha fazla rastlanır.

Amerika'da besin alerjisi ulusal prevalansı %16.8 bulunurken en yüksek prevalans %28.1 ile 1-5 yaş arası çocukluk yaş grubunda saptanmıştır. Bu yaş grubunda besin alerjisi etkeni olarak en sık %22 ile inek sütü ve ikinci sırada %13.9 ile yumurta tesbit edilmiştir (65). Ülkemizde çocuk yaş grubunda besin alerjisi prevalansını araştıran ve Doğu Karadeniz bölgesinde yapılmış olan bir çalışmada 6-9 yaş arasındaki 2739 çocuğun %5.7'sinde besin alerjisi bildirilmiştir. En sık alerjenik gıda olarak sırasıyla; kırmızı et, inek sütü, kakao, tavuk yumurtası ve kivi bildirilmiştir (66).

### **2.3.3. Alerjik Hastalıklarda Etiyoloji**

#### ***Perinatal Risk Faktörleri***

Normalde kord kanı IgE miktarı çok düşük miktardadır. Bazı yenidoğanlarda bu oran yüksek olarak saptanmıştır, bu da intrauterin olarak sensitizasyonun varlığını

göstermektedir. Bu yenidoğanlar, çocukluk döneminde alerjik hastalık geliştirmeye eğilimlidir (67). Anneleri atopik olan çocuklarla babaları atopik olan çocuklar karşılaştırıldığında, anneleri atopik olanlarda daha fazla alerjik hastalık saptanmıştır (67).

### ***Genetik Faktörler***

Alerjik hastalıkların bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Atopi, çevresel alerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentez edilmesi demektir. Atopinin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin önemli rolü vardır. Atopinin kalıtım biçiminin multifaktöryel, poligenik olduğu kabul edilmektedir.

Kromozom 5q31 bölgesi alerjik hastalıkların patogenezi ile ilişkili birkaç gen kümesi içerir. Bunlar arasında Th-2 sitokinlerini (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ve GM-CSF) kodlayan genler bulunur. IgE regülasyonundan sorumlu olan IL-4 bu gen tarafından kodlanmaktadır (68). Kromozom 11q13 bölgesi, bazofil ve mast hücrelerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörünü kodlamaktadır. Spesifik IgE'nin bu reseptörlere bağlanmasıyla mast hücre ve bazofiller degranüle olur. Açığa çıkan histamin, lökotrien gibi mediyatörler alerjik semptomların ortaya çıkmasından sorumludur (68). Bu kromozomlarda ortaya çıkacak bir defekt nedeniyle atopik genotiple doğan bir bebekte, prenatal veya postnatal dönemde karşılaştığı çevresel faktörlerin de etkisiyle, alerjik hastalık gelişebilir.

### ***Çevresel Risk Faktörleri***

Atopik hastalıkların oluşumunda çevresel faktörlerin çok büyük etkileri olduğuna dair pek çok kanıt vardır. Monozigot ikiz çalışmalarında her ikisinde birlikte astım ve alerji görülme oranı %20-60 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar bize hastalık oluşturmaya genetik olarak yatkın bireylerin hastalık oluşturabilmesi için mutlaka çevresel faktörlerin etkisinin olması gerektiğini göstermektedir. (69).

Astım ve atopi dünyanın özellikle ekonomik olarak gelişmiş ülkelerinde daha fazla sıklıkta görülmektedir. Bu ülkelerde genetik olarak benzer bireyler arasında yapılan çalışmalarda kırsal ve kentsel bölgelerdeki hastalık prevalansının farklı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar aradaki farkın kentsel bölgelerde hava kirliliğinin fazla olmasına bağlı olabileceğini belirtmektedir. (70)

Çocuklar zamanının çoğunu ev içinde geçirmektedir. Bu nedenle ev içi hava kirliliği ve ev alerjenleri (ev tozu akarları, küf mantarları, hamam böceği gibi) çok önemlidir. Ev içi



hava kirliliğinin en önemli nedeni sigaradır. Sigarayla alerjik sensitizasyon, astım ve diğer solunum yolu hastalıkları arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Pasif sigara içilmesi ile serum IgE düzeyi ve aeroalerjenlere karşı deri testi duyarlanması artar . Ayrıca ebeveynleri evde sigara içen çocuklarda vizing evde sigara içilmeyen çocuklara göre daha erken ortaya çıkmaktadır (70,71). Ev içinde rutubet ve küf oluşumu olan evler atopik hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır (70).

### ***Alerjenlerle Karşılaşma***

Alerjenlerle karşılaşmanın ve karşılaşılan alerjen miktarının, çocukluk yaş grubunda atopi gelişmesinde çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir Erken bebeklik döneminde ev tozu akarlarından arındırılmış bir ortamda tutulanlar arasında astım ve vizing prevalansı daha düşük saptanmıştır (72).

### ***Beslenme***

Son yıllarda görülen astım ve atopi sıklığındaki artışın zenginleşen toplumlardaki diyet alışkanlıklarındaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Omega-3 poliansatüre yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkisi invitro olarak gösterilmiştir (73). Antioksidanlardan fakir, omega-6 çoklu yağlardan zengin ve yüksek tuzlu diyetin BA riskini arttırdığı düşünülmektedir (73).

### **2.3.4. Bronşial Astma**

Astım; , Adezyon molekülleri ve farklı yapıda sitokinleri içeren aracı ve düzenleyici faktörler, mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerdeki diffüz hava yolu obstruksiyonu ve inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Havayolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle reverzibldir ve spontan olarak ya da tedavi ile düzelebilir. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon hava yollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına, bir başka deyimle bronş hiperreaktivitesine neden olmaktadır (74). BA'nın üç temel özelliği vardır:

1- Kronik hava yolu inflamasyonu

2- Bronş hiperreaktivitesi

### 3- Diffüz, reverzibl hava yolu obstrüksiyonu (ae-af)

Çocukluk çağında, astım gelişimine etkili iki önemli risk faktörü vardır. Birisi aile hikayesi, diğeri ise çevresel alerjenlere karşı oluşturulan tip1 hipersensitivite reaksiyonudur.

#### **2.3.5. Alerjik rinit**

AR, duyarlı olunan antijenle karşılaşma sonucu burunda tıkanıklık, kaşıntı, akıntı (rinore), kızarıklık, hapşırma ve geniz akıntısı yakınmalarından biri veya birkaçı ile ortaya çıkan, burun mukozasının immünoglobulin E (IgE) aracılığı ile gerçekleşen eozinofilik inflamasyonla seyreden bir rinit çeşididir (75).

AR'in en sık görülen tipik belirtileri burun tıkanıklığı, berrak sulu burun akıntısı, hapşırma ve kaşıntıdır (burunda, damakta ve/veya boğazda). Klinik tanım için, bu belirtilerin pek çok gün boyunca tekrarlaması ve günde en az 1 saat sürmesi ve akut üst solunum yolu infeksiyonu ile beraber olmaması gerekli görülmektedir (76). Son 20 yılda AR yaygınlığında artış gözlenmiştir. AR, insanların doktora başvuru nedeni olan hastalıkların başında yer almaktadır .

Rinitler genel olarak alerjik (IgE - aracılı) ve alerjik olmayan (IgE - aracılı olmayan) rinit şeklinde sınıflandırılır. AR, burun mukozasında allerjen ve IgE antikorları aracılığı ile ortaya çıkan tip I hipersensitivite reaksiyonudur. Hastalık eozinofilik inflamasyon ile birlikte görülür (76). Rinitli tüm hastaların yaklaşık yarısında neden allerjidir. Alerjik olmayan rinitli hastalarda sık rastlanan allerjenlere karşı IgE oluşumu ve eozinofili bulunmaz (76).

AR'li hastaların çoğunda belirtiler gündüz daha şiddetlidir (77). Burun tıkanıklığı hissi iki taraflı olabilir veya her iki tarafta değişiklik olarak ortaya çıkabilir. Sık burun çekme ve ağız solunumuna bağlı boğaz ağrısı, nazal konuşma ve horlama gibi bulgular görülebilir. Ağır burun tıkanıklığı, hırıltılı solunum ve obstrüktif uyku apnesi ataklarına neden olabilir. Bunun sonucunda, uyku bozukluğu, gün içinde yorgunluk, irritabilite, halsizlik, isteksizlik ve depresyon gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir (78).

#### **2.3.6. Atopik Dermatit**

Atopik dermatit (AD) çoğunlukla başka alerjik hastalıklarla da ilişkili olan, çok kaşıntılı ve kronik seyirli inflamatuvar deri hastalığıdır. Atopik dermatit tipik olarak yaşamın ilk aylarında belirtilerini göstermeye başlar ve erkeklerde kızlara göre iki misli daha fazladır. AD'li hastaların 2/3'ünde besinsel ve solunumsal alerjenlerle yapılan deri testleri pozitifdir.

Bununla birlikte atopik dermatit kimi kez IgE aktivasyonu bulguları olmaksızın da ortaya çıkabilmektedir. (79).

Tüm AD olgularının % 81'inin 1 yaşından, %91'inin 2 yaşından ve % 96'sının da 3 yaşından önce başladığı bilinmektedir. Klinik olarak %22'sinin hafif, % 44'ünün orta ve % 33'ünün ise ağır olgular olduğu bildirilmektedir. AD hafif olguların sıklıkla gözden kaçması nedeniyle sıklığı tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır (79)

Atopik dermatitin cilt lezyonlarında çok şiddetli bir kaşıntı, eritematöz papüller, seröz eksüdalı sıyrıklar vardır. Ancak kronikleşmiş durumlarda noneritematöz deri plakları ve deri çizgilenmelerinde belirginleşme mevcuttur. Tanı için özel bir laboratuvar testi yoktur ve klinik bulgulara dayanılarak tanı konulur. (80)

Atopik dermatitin şiddeti; etkilenen bölgelerin büyüklüğü, kaşıntının derecesi ve derinin genel görünümü ile derecelendirilir. AD tipik olarak bebeklik döneminde başlar. Bebeklikte, AD genellikle daha akuttur. Yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstensör yüzeylerini tutar. Daha büyük çocuklarda ekstremitelerin fleksural katlantılarına lokalize kronik AD gelişir. İnfant ve çocuklarda, AD gelişiminde besin alerjileri önemli yer tutar (80)

### **2.3.7. Besin Alerjisi**

Besin alımı sonrası gelişen herhangi bir anormal reaksiyon besin alerjisi (BSA) ya da besin reaksiyonu olarak adlandırılır. Besin alerjenleri, alerjene özgü bağışıklık hücreleri tarafından tanınan ve spesifik immün reaksiyonlarla karakteristik semptomlara neden olan besin veya besin içindeki maddeler (genellikle protein, ancak bazen de kimyasal haptin) olarak tanımlanır. Bazı alerjenler (en sık meyve ve sebze) ilk kez çiğ olarak yenildiğinde dahi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Çoğu besin alerjenleri pişmiş ya da mide ve bağırsaklarda sindirim geçirmiş olsa bile yine de reaksiyonlara neden olabilir (81).

Besin alerjisi gıdalara karşı immün temeli olmayan ancak klinik görünümü ile ona benzeyen besin reaksiyonlarından ayırt edilmelidir. Besin reaksiyonları iki gruba ayrılır. Herhangi bir alerjenin ve savunma sisteminin aşırı reaksiyonunun söz konusu olmadığı, diğer mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar “besin intoleransı” olarak nitelendirilir (81) Diğer reaksiyonlar ise immünolojik sistem aracılığı ile besinlere karşı gösterilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. IgE aracılı reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, IgE'nin yer almadığı reaksiyonlar sonucu da gözlenebilen reaksiyonlar besin alerjileri olarak sınıflandırılmaktadır (81,82). Besin alerjisine ait klinik bulgular deri bulguları, gastrointestinal

sistem bulguları, solunum sistemi bulguları ve sistemik reaksiyonlar olarak karşımıza çıkabilir (82) .

### **2.3.8. Alerjik Hastalıklarda Tanı**

Diğer tüm hastalıkların tanısında olduğu gibi anamnez, fizik bakı ve laboratuvar testleri alerjik hastalıkların tanısında önemlidir. Anamnezde özellikle tekrarlayan ve/veya persiste eden yakınmalar, yakınmaların alerjen ile temas sonucu oluşumu, mevsimsel veya perennial yakınma varlığı ve nonspesifik tetikleyicilerin varlığı sorgulanmalıdır (83). Alerjik hastalıkların tanısında aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Bir çocukta alerji gelişimi için en önemli faktörlerden biri ailevi yatkınlıktır. Prospektif çalışmalarda bir çocuğun alerjik hastalığının olması riski ebeveynlerden birinin alerjik hastalığı olması durumunda %50 iken, her iki ebeveynin de alerjik hastalığı olması durumunda %66 olduğu gösterilmiştir (59). Alerjik hastaların tam kan sayımlarında en sık görülen bozukluk eozinofilidir (>450 eozinofil/ $\mu$ L kan olarak tanımlanır) (83). Alerjik hastaların serumunda total IgE seviyesi artmış olarak bulunabilir. Serum IgE seviyeleri ilk yıllarda yükselerek 10 yaşında pik yapar ve daha sonra azalmaktadır. Yaş faktörünün yanı sıra genetik faktörler, ırk, cinsiyet, bazı hastalıklar, sigara dumanı, polen mevsimi ve alerjenlere maruziyet gibi birçok faktör IgE seviyelerini etkiler. Pek çok çalışmada total IgE düzeyinin alerjik erişkinlerde ve çocuklarda benzer yaşlardaki bireylere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ancak alerjik olmayan bireylerde de IgE düzeyleri yüksek olabilir ve normal IgE düzeyleri alerjinin olmadığını göstermez bu nedenle tanısal değeri kısıtlıdır (84). Epidemiyolojik araştırmalarda atopi göstergesi olarak sıklıkla pozitif epidermal deri testi veya serumda alerjen spesifik IgE varlığı kullanılmaktadır. Ancak bu testler herhangi bir atopik hastalık belirtisi olmadan da pozitif bulunabilir. Atopik hastalığın doğru tanısı için bu testler semptomlar ile korele değerlendirilmelidir. Ancak güçlü epidermal deri testi pozitifliği olan asemptomatik bireyler önemsenmelidir. Çeşitli toplum örneklerinde atopi prevalansını araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda atopi genellikle epidermal deri testi pozitifliği ile daha az bir kısımda ise epidermal deri ve/veya serum spesifik IgE yüksekliği ile tanımlanmıştır (85).

Diğer bütün hastalıklar gibi besin alerjisinin tanısal yaklaşımı da anamnez ve fizik muayene ile başlar. Bu basamaklar temel alınarak çeşitli laboratuvar çalışmalarının yapılması önerilir. Tıbbi anamnezin değeri hastanın semptomlarının toplamına ve hekimin besin aşırı duyarlılığı ile diğer etyolojileri ayırt edebilme yeteneğine dayanır (82). Besin alerjisi demek için besin alındıktan iki saat içinde alerjik reaksiyonun görülmesi ve aynı besinle tekrar tekrar oluşması

öngörülmektedir. Bu hastalarda besin intoleransından farklı olarak çoklu sistem tutulumun eşlik ettiği cilt reaksiyonu belirtileri görülmektedir. Saha çalışmalarında anket sorgulaması ile elde edilen BSA tanısı oranı ayrıntılı öykü ve değerlendirme ile elde edilen oranın on katı olduğu bildirilmektedir (82)

Deri testleri sıklıkla IgE aracılı besin alerjilerini göstermede kullanılır. Bu testleri uluslararası geçerli kabul edebilmek için deri testi solüsyonunun standardize olması ve test prosedürü önemlidir. Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi (ÇKPKBPT) besin alerjisi tanısında 'altın standart'tır (82). Burada seçilecek besin öykü, cilt testi ve/veya spesifik I E testlerine göre belirlenir. IgE aracılı besin alerjilerinde serum alerjen spesifik IgE testleri de tanıda kullanılır. Son on yıl içinde yapılmış çalışmalarda ile besin spesifik IgE antikorlarının kantitatif ölçümlerinin semptomatik IgE aracılı besin reaksiyonları ile daha korele olduğu gösterilmiştir (82).

#### **2.4. İnterlökin-25 (IL-25)**

Tip 2 immunité alerjik inflamasyon ile karakterize, eozinofili, goblet hücre hiperplazisi ve mukus üretiminin olduğu, B hücrelerinin Ig E üretimi yönünde dönüştürdüğü, Th-2 hücrelerce üretilen IL(İnterlökin)-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 sitokin oluşumunun eşlik ettiği bir immün reaksiyon durumudur. (14)

IL-17E olarak da bilinen IL-25, IL-17 sitokin ailesinin bir üyesi olup ailenin diğer üyelerinden farklı olarak çok daha fazla Th2 hücre cevabını artırır. (86) IL-17 sitokin ailesi aktive T klonlarından sentezlenen)başta IL-17A olmak altı tane (A-F arasında olacak şekilde) sitokin içermektedir. Prototipi IL-17A olup sistein içerikli bir glukoproteindir (87). IL-17A ile IL-17F birbirine yapı ve işlevsellik olarak benzerken IL-17 E (IL-25) farklıdır. IL-17A doğal immüniteyi düzenler ve alerjik reaksiyonları destekler. IL17A ve IL-17F, TNF- $\alpha$  (Tümör Nekrozis Faktör-alfa), IL-1 $\beta$  , G-CSF (Granülosit Hücre Stimulan Faktör) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri artırarak lokal inflamasyonu yönlendirir (88). CXCL(Kemokin Ligand)1, CXCL2, CXCL8 ve IL-8 gibi kemokinleri bronş epiteli, bronş fibroblastı, havayolu düz kas hücrelerinde artırarak inflamasyonun oluşumuna katkıda bulunur (89) Tüm bu mekanizmalar havayoluna nötrofil kemotaksisine de neden olarak BA patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar.

Farklı bir yapısı ve işlevselliği olan IL-25 ise öncelikle Th2 (T herper2) hücreden sentezlenen bir sitokin olarak tanımlanmasına rağmen, IgE çapraz bağlanması sonucu aktive mast

hücreleri, alveolar makrofajlar ve alerjen stimülasyonu sonrası aktive bazofil ve eozinofillerden de sentezlenebilmektedir (90). Özellikle alerjik aktivasyon sonrası alerjik hastalarda daha belirgin miktarda IL-25 üretilir. IL-25'in sistemik alımı ya da fazla eksprese olması Th2 kaynaklı sitokin üretiminde artmaya neden olarak eozinofili, IgE artışı, mukus hiperplazisi ve diğer başka patolojiler oluşturmaktadır. Ayrıca deneysel alerjik astma modellerinde anti-IL-25 mAb (anti-IL-25 nötralizan antikolar) verildiğinde IL-5, IL-13 ve IgE üretiminde azalma ile birlikte eozinofil ve Th2 hücre infiltrasyonunda azalma olduğu, bunun sonucunda hava yolu aşırı duyarlılığında belirgin düzelme sağlandığı ve anti-IL-25 antikolarının alerjik durumdan koruyucu olduğu belirlenmiştir (91,92). IL-25, CD4+(Cluster of Differentiation -Ayrım Kümesi) T hücreleri, non B ve non T hücrelerini düzenleyerek de tip 2 immün cevabı ya da alerjik inflamasyonu artırmaktadır (90). Alerjik havayolu aşırı duyarlılığın şiddetine paralel olarak akciğer, balgam, BAL (Bronkoalveoler Sıvı) ve serumda IL-25 artışı saptanmıştır.(94)

IL-25 reseptörlerinin (IL-25r veya IL-17BR) Th2 hafıza hücresi CD4+ proteini üzerinde oluşması, Tip 2 immün cevabı artırmada IL-25'in CD4+ Th2 hücreleri üzerinde direk etkisi ve fonksiyonu olduğunu göstermektedir. (95) Gerçektende IL-25'in Th2 hafıza hücreleri uyardığı ve polarize olmalarını sağladığı, özellikle IL-5 üzerinden c-MAF (Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Onkojen), IL-4 yoluyla junB gibi gen transkripsiyon faktörlerini artırdığı gözlenmiştir . Bu gen transkripsiyon faktörlerinin ise T hücre farklılaşmasını sağladığı ve Th2 oluşumu yönünde uyardığı belirlenmiştir (96) IL-25, Tip 2 alerjik cevabın başlaması ve şiddetini kontrol etmede önemli bir faktör olduğu için Tip -2 immün cevabın olduğu patolojilerde bir alternatif terapötik hedef olmuştur ve çalışmalar bu yönde devam etmektedir (14).

Aynı mekanizmalarla bir Th2 sitokini olan ve Th2 kaynaklı sitokin artışına neden olan IL-25'in Atopik Dermatit (AD) oluşumu ve patogenezinde önemli role sahip olduğu bulunmuş, ayrıca AD'de inflamasyon ile deri bariyer fonksiyonunun ilişkili olduğu, IL-25'in bu ilişkide etkin rol oynadığı saptanmıştır (97).

Besinlerin glikozilasyonu, lipit bağlama ve proteaz aktivitesi besin alerjilerindeki Tip-2 immün cevabın oluşumuna neden olur. BSA'de hem endojen (parazit) hem de eksojen aktivatörler, IL-25, TSLP (Timik Stromal Lenfoprotein) ve IL-33 yoluyla doğal immüniteyi etkileyip Tip -2 yönünde aktive etmektedirler. Bu durum BSA oluşumunda IL-25 aracılığının önemli olduğunu göstermektedir (96). Ayrıca doğal bağışıklığın Th2 yönünde eğilime neden

olan IL-25 aracılı sinyallerinin tama yakın olarak anlaşılmasının özellikle BSA'dan korunmada yeni tedavi stratejilerine yol açabileceği düşünülmektedir.

AR patogeneğinde IL-25'in mast hücre salınımı, eoznofil migrasyonu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu yoluyla alerjik inflamasyonu düzenlediği ve etkili olduğu belirtilmektedir. AR patofizyolojisinde IL-25, TSLP ve IL-33'ün önemli olduğu vurgulanmış, AR olgularının nazal lavaj sıvısında TSLP ve IL-25 düzeylerinin kontrollerden önemli derecede yüksek olduğu ortaya konulmuştur (98)

Alerjik inflamasyonda olduğu gibi otoimmün reaksiyonlarda da IL-25 anahtar rol oynamaktadır. IL-25, Th17 hücre fonksiyonunu ve sitokin salınımını düzenleyerek otoimmün inflamasyon gelişimini artırmaktadır (15).

## **2.5. Otizmin Alerjik Hastalıklarla İlişkisi**

Çocukluk döneminin psikiyatrik bozukluklarıyla alerjik hastalıkların birlikteliği ve etkileşimleri çalışmalarda ortaya konmuştur. Alerjik rinitin (AR) irritabilite gibi davranış semptomları üzerinde etkileri tanımlanmıştır (99). Bir çalışmada AR'li hastalarda depresyon ve anksiyete oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (99) Epidemiyolojik çalışmalarda Bronşial Astma (BA) hastalarında anksiyete ve panik bozukluğunun artmış sıklığı ortaya konulmuştur (99) Alerji uzman tanısı alan BA ve yeni astma semptomları olan bireylerde anksiyete bozukluğu, özgül fobi, panik bozukluğu ve panik atağın komorbid olarak görüldüğü belirlemiştir (100).

Alerjik hastalıkların aynı zamanda OSB'li çocuklarda olması da olasıdır. Alerjik hastalıklarla ilişkili rahatsızlık OSB çocuklarında davranışsal semptomların sıklığını ve şiddetini artırabilir (101). Epidemiyolojik çalışmalarda otistik çocukların ailelerinin astım ve alerjiyle ilişkisini ispatlanmıştır (8) Pratik uygulamada doktorlar alerjik hastalıkların OSB çocuklarının bilişsel aktivitesi ve davranışsal semptomları üzerindeki potansiyel etkisinin farkında olmalıdırlar. (101)

Çocukluk otizminde çevresel antijenler ve diyetle duyarlılığın etyolojik faktörlerden biri olduğu öngörülmüştür (101) Bu hastalarda gastrointestinal semptomların varlığı, diyetten buğday ve inek sütünün çıkarılmasıyla davranışların iyi yönde değişmesi bu hipotezi desteklemiştir. Otistik çocuklarda ailesel alerjik bozukluklar ve maternal otoimmün hastalıkların daha fazla olduğu, ayrıca gebelik sırasında maternal astma ve allerji olmasının

otistik bozukluk riskini artırdığı çalışmalarda vurgulanmıştır (12). GİS semptomları olan Otistik çocuklarda alerjik aile hikayesi ve maternal otoimmün hastalıkların daha sık olduğu bildirilmiştir (13). Ancak bu konudaki çalışmalar, klinik ve laboratuvar sonuçları tartışmalı olup sınırlı sayıda hasta ve heterojen gruplar çalışılması yeni çalışmaların gerekliliğini göstermiştir (10). OSB’de hem IgE hem de nonIgE aracılı alerjik reaksiyonların davranışları değiştirdiği, bu bağlamda OSB takibinde doktorların nonallerjik hastalıklarda olduğu gibi yaygın olan alerjik hastalıkların tanısını koymada da farkındalıklarının artırılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (101).

Alerji kliniğine başvuran OSB olan çocuk ve ergenlerde alerjik hastalıkların sıklığının retrospektif olarak genel popülasyonla aynı olduğu görülmüştür (102) Ne yazık ki ifade edici dil bozukluğu, abartılı davranışlar ve tanısız değerlendirilmelere düşük toleranstan dolayı OSB olan çocuklarda alerjik hastalık tanısı koymak normal çocuklara göre daha güç olmuştur (103). Bundan dolayı otistik çocuklarda alerjik hastalıklarda tanı konma ve tedavi edilme oranı düşük kalmış olup aslında daha yaygın olması gerektiği düşünülmüştür (102).

Alerjik hastalıklar OSB davranış semptomları üzerinde etkili olsa bile farklı çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak her bireyde bu etki tamamen farklı olabilmektedir. (104) Özellikle OSB popülasyonunda davranışsal semptomlar üzerinde alerjik hastalıkların etkisini araştıran sınırlı çalışma vardır ve IgE ya da nonIgE aracılı alerjik durumlar uygulamada genel pediatristler ve aileleri tarafından atlanmaktadır (101).

Otizmle ilişkili önceki yayınlar, Th1 predominansı ya da Th2 citokin profili, IgE ya da non-IgE aracılı alerjik reaksiyonlar, süt antijenlerine karşı yüksek IgA, IgM ve IgG yüksek düzeyleri ve değişken hücre aracılı immünite veya T hücrelerinden TNF-alpha üretimiyle ilişkili bulguları kapsamaktadır (6) İlginç bir şekilde atipik antipsikotikler gibi ilaçların OSB olgularında Th2’den Th1 hücre dominasına kaymaya ya da Th2 citokin oluşumunda azalmaya neden olabilecek potansiyele sahip olmasının terapötik faydasının olduğu açık uçlu bir çalışmada bulunmuştur (105)

Türkiye’de Bakkaloğlu ve ark (2008), 2-4 yaş arası, yeni tanı almış 30 otistik çocukta atopik bulguların varlığını ve Th2 hücrelerinin aracılık ettiği alerjik durumları araştırdıkları bir çalışmada, atopik aile öyküsü oranı (%30) kontrollere göre yüksek olduğunu, alerjik deri testleri ve serum total IgE düzeylerine dayanan alerjik bulguların kontrol grubundan farklı olmadığını, alerjik deri testi pozitifliği oranının (%47.8) ve IgE düzeylerini kontrollerle aynı olduğunu bulmuşlardır (10). Aynı çalışmada elde edilen otistik çocuk alerjik semptomlar ve klinik bulguların sıklığının (%30) ile otistik olmayan çocuklardaki genel alerjik hastalıklar



veya atopi çalışma serilerindeki sıklığı (%25-50) (106) ile benzer olduğu belirlenmiş ve farklılık olmadığı bulunmuştur. Çalışmada otistik olgularda daha yüksek ailesel atopi hikayesi olmasına rağmen kontrollere benzer ya da daha düşük atopik bulgular elde edilmesi otizmde özellikle immün cevap örüntülerinin veya kazanılmış ve çevresel durumların farklı etkisine bağlanmıştır (10).

Buna karşın Magalhaes ve ark. (2009), AS'lu çocuklarda klinik bulgular, atopik aile öyküsü, IgE düzeyleri, total eozinofil sayısı ve cilt prick testiyle elde ettikleri atopi insidansını ve atopik aile oranını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (11). Ayrıca atopik dermatit (AD), astma ve ağırlıklı olarak AR oranının sağlıklı kontrollere göre AS olgularında artış gösterdiği sonucuna varmışlardır (11). Önceki çalışmalara uygun olarak AS olgularının %86'sında, kontrollerin %76'dan azında atopi saptanmıştır. AS hastalarında antijen duyarlılığı ve eozinofil sayılarının atopi gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçların AS'de farklı ve yüksek alerjik cevap örüntüsünü yansıttığı ve böyle hastalarda alerjik cevabın analiz edilmesinin önemli olabileceği vurgulanmıştır. Bakkaloğlu ve Magalhaes çalışmasında farklı otizm kliniği ve otizmin şiddetiyle alerjik hastalık ve atopinin ilişkisini ortaya koyan çalışmaların gerekliliği belirtilmiştir (10,11)

Epidemiyolojik çalışmalarda otistik çocukların ailelerinin astma ve alerjiyle ilişkisi belirlenmiştir (8). Alerji-immünoloji kliniğinde takip edilen otistik çocuklarda alerjik konjunktivit, alerjik rinit, atopik BA, IgE aracılı BSA ve ekstresek egzama IgE aracılı olaylar olarak değerlendirilirken, nonallerjik rinit, nonatopik astma, tekrarlayan veya kronik rinosinüzit, adenoidhipertrofisi, besin protein nedenli enterokolit sendromu ve intrinsek astma non-IgE aracılı bozukluklar olarak ele alınmaktadır (101).

OSB'de Th1 veya Th2 hücre düzeylerinde artış saptanmış olup, bazı yayınlarda otistik çocukların beyin dokusunda Th1 sitokin düzeyleri artmış bulunurken (101), bazıları ise Th2 sitokin düzeyi artışıyla alerjik reaksiyonların oluştuğu sonucuna varmışlardır (101,107) Başka çalışmalarda in vitro sitimüle olan T lenfositlerden salınan IL-4'de artış ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) düzeyinde azalma gösterilmiştir (108). Diğer başka çalışmalarda ise farklı bir şekilde OSB'de Th1 ya da Th2 ağırlıklı bir sitokin cevabı gözlenmemiş olup OSB'de atopik hastalıkların prevalansının çocuklarda genel populasyon kadar olduğu sonucuna varılmıştır (109) Ayrıca otistik çocuklarda alerjik hastalıkların akut semptomlarına sebep olan ve dakikalar içinde ortaya çıkan ani alerjik reaksiyonlar dışında non-IgE aracılı besin alerjisi gibi saatler içinde ortaya çıkan durumlar da vardır (109)

### **2.5.1. Otizm ve Bronşial Astma**

Epidemiyolojik çalışmalar BA hastalarında anksiyete ve panik bozukluğunun artmış frekansını ortaya koymuşlardır (110). Benzer şekilde pediatrik alerji kliniğine gelen OSB çocuklarında görülen AR ve BA'nın bu çocuklarda diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi davranışsal semptomları artırdığı ve pekiştirdiği ettiği gözlemlenmiştir (102). Bundan dolayı OSB'de tıbbi bakımın gerekli olduğu durumlarda alerjik hastalıklar gibi durumlar mutlaka değerlendirilmelidir (109)

### **2.5.2. Otizm ve Alerjik Rinit**

Alerjik rinitin irritabilite gibi davranış semptomları üzerinde etkileri tanımlanmıştır (101). Başka bir çalışma AR'li hastalarda depresyon ve anksiyetle oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (99)

Buna uygun olarak OSB'li küçük çocukların da soğuk havaya maruziyet sonrası nazal konjesyon nedeniyle tedavi gördükleri, bilateral nazal konjesyonun mast hücre medyatör salınımıyla birlikte olduğu görülmüştür (111). Yine OSB çocuklarında komorbid olarak gözüken uyku bozukluğunda etyolojik bir faktör olarak adenoid ve tonsiler hipertrofinin ekerte edilmesi gerektiği vurgulanmış ve adenoid hipertrofinin ise non-IgE aracılı allergik reaksiyon sonucu olduğu ileri sürülmüştür (111)

### **2.5.3. Otizm ve Atopik Dermatit**

AD'li çocuklar irritabilite ve kısa dikkat süresi ile ilişkili olup özellikle eşlik eden kaşıntı hastalarda davranışsal sorunlarla ilişkili bulunmuştur (99). Özellikle IgE aracılı reaksiyonlar sonucu otistik çocuklarda AD oluşma riskinin belirgin olarak arttığı gözlenmiş, AD semptomlarının da otizmde davranış sorunlarını artırdığı bulunmuştur (10, 112).

### **2.5.4. Otizm ve Besin Alerjisi**

OSB olan çocuklar gastrointestinal ve uyku bozuklukları içine alan çoklu komorbid durumlardan yakınrlar (113) OSB'li çocuklarda görülen gastrointestinal semptomlarının çoğu non-IgE aracılı besin alerjisi durumunda göze çarpmaktadır (102) Bu nonIgE aracılı besin alerjisi inek sütü proteinine karşı immün reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Bu aynı zamanda besin protein nedenli enterekolit sendromu olarak da bilinmektedir. Diyetten reaksiyona neden olan besin proteininin çıkarılmasıyla hem GİS semptomlarında hem de

davranış paternlerinde belirgin düzelme gözlenmiştir (114). Bu durum OSB'li çocuklarda gözlenen davranış semptomları üzerinde BSA'nin etkili olabileceğini göstermektedir (101). Ayrıca bu hastalarda diyetten buğday ve inek sütünün çıkarılmasıyla gastrointestinal semptomlarla ile birlikte davranış örüntülerinin iyi yönde değişmesi BSA'nın OSB etiolojisindeki rolünü ve OSB-BSA birlikteliğini savunan hipotezleri desteklemektedir (112)

## 2.6. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı;

- 1) Otistik çocuklarda kümülatif Alerjik Hastalık (AH), BA, AR, AD ve BSA sıklığını araştırmak,
- 2) Otistik çocuklarda Serum IgE, total eozinofil sayısı (TES), IL-25 düzeylerini çalışarak ve cilt prick testi (CPT) yaparak atopi ve alerji varlığını değerlendirmek,
- 3) Otizm klinik düzeyi ya da şiddeti ile alerjik hastalıkların, CPT'nin ve sözü edilen alerjik mediyatörlerin ilişkisini ya da korelasyonunu saptamaktır.

## 2.7. HİPOTEZ

- 1) Otizmin gelişiminde immünolojik faktörlerin rolü olması ve otistik bozukluk ile alerjik hastalıkların birlikteliği noktasından hareketle otistik çocuklar, ebeveyn ve kardeşlerinde atopi ve alerjik hastalıklar normal popülasyona göre daha sık görülebilir.
- 2) Farklı şiddet ve heterojeniteye sahip otizm kliniği olan olgularda alerjik hastalıklar ve atopiye yatkınlık farklı olabilir ve hastalığın şiddeti ile eşlik eden alerjik hastalıklar ve mediyatörler arasında anlamlı korelasyon gözlenebilir

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÖRNEKLEM GRUBUNUN OLUŞTURULMASI**

Çalışmamızın örneklemini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 2012 ve 2013 yılında başvuran ve burada takip edilen, DSM-IV tanı kriterlerine göre ‘Otistik Bozukluk’ (OB) tanısı alan, yaşları 2-15 arasında 40 kız ve erkek çocuk hasta grubu ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından birebir eşleştirilmiş 40 kişilik sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır.

##### **3.1.1. Hasta Grubunun Oluşturulması**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve tıpta uzmanlık öğrencileri tarafından yapılan klinik değerlendirme sonrasında OB tanısı alan çocuk ve ergenlerden seçilmiştir. Çalışmanın işleme kriterlerini karşılayan çocuk ve ergenler ile gerçekleştirilen yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme neticesinde DSM IV-TR tanı kriterlerine göre OB tanısı alan, yapılan psikiyatrik klinik değerlendirme, altı yaş ve üzerinde ÇDŞG-ŞY-T ( Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe Uyarlaması) yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi, altı yaşın altında ise DSM-IV tanı ölçütleri ile komorbid psikiyatrik rahatsızlık tanısı almayan 2-15 yaş arası 40 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

##### **Hasta Grubu İçin İşleme Kriterleri**

- 1.** 2-15 yaş arası erkek ya da kız olmak
- 2.** Yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde DSM-IV tanı kriterlerine göre OB tanısı almış olmak
- 3.** Herhangi bir ek psikiyatrik tanı almamış olmak
- 4.** En az bir haftadır herhangi bir psikiyatrik ya da psikiyatrik olmayan ilaç almamış olmak
- 5.** Hastaların ve ebeveynlerinin gerekli klinik vizitler ve laboratuvar tetkikleri için belirlenen randevulara uyum sağlayacakları konusunda güvenilir bulunması
- 6.** Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler açıklandıktan sonra, hem çocuk veya ergenin hem de ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

## **Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri**

1. İki yaşından küçük, 15 yaşından büyük olmak
2. Çalışmadan en az bir hafta önce psikiyatrik ya da psikiyatrik olmayan herhangi bir ilacın kullanılması
3. Daha önceden herhangi bir sistemik veya metabolik hastalık olması
4. Genetik hastalık için klinik özelliklerin ve dismorfik görünümün olması
5. Klinik olarak aktif epilepsi tanısının olması
6. Herhangi bir psikiyatrik hastalığının olması
7. Bilinen kronik bir nörolojik hastalığının olması
8. Bilinen görme ve/veya işitme engelinin olması

### **3.1.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görevli personel ve üniversitenin epidemiyolojik çevresi çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş olup, çalışmaya katılmayı kabul edenlerin yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, 2-15 yaş arası olan çocuklarının polikliniğimize gelmesi sağlanmıştır. Yapılan psikiyatrik klinik değerlendirme, altı yaş ve üzerinde ÇDŞG-ŞY-T yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi, altı yaşın altında ise DSM-IV tanı ölçütleri ile herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısı almayan, ayrıca ebeveynlerinden elde edilen bilgilere göre geçmişte de herhangi bir psikiyatrik hastalık teşhisi konulmamış olan ve uygulanan rutin laboratuvar tetkikleri ile genel tıbbi durum açısından sağlıklı olduğu belirlenen 40 çocuk ve ergen, "*Sağlıklı kontrol grubu*" olarak çalışmaya dahil edilmiştir

### **Kontrol Grubu İçin İşleme Kriterleri**

1. 2-15 yaş arası erkek ya da kız olmak
2. Yapılan psikiyatrik klinik değerlendirmeler neticesinde DSM-IV tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısı almamış olmak
3. En az bir haftadır psikiyatrik ya da psikiyatrik olmayan ilaç almamış olmak
4. Hastaların ve ebeveynlerin gerekli klinik ziyaretler ve laboratuvar tetkikleri için belirlenen randevulara uyum sağlayacakları konusunda güvenilir bulunması
5. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler açıklandıktan sonra, hem çocuk ya da ergenin hem de ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

## **Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri**

1. İki yaşından küçük, 15 yaşından büyük olmak
2. Çalışmadan en az bir hafta önce psikiyatrik ya da psikiyatrik olmayan herhangi bir ilacın kullanılması
3. Önceden herhangi bir sistemik veya metabolik hastalık olması
4. Herhangi bir psikiyatrik hastalığının olması
5. Bilinen Kronik bir nörolojik hastalığının olması
6. Bilinen görme ve/veya işitme engelinin olması
7. Klinik olarak Mental Retardasyon tanısı almak

## **3.2. ÇALIŞMA DESENİ**

Yapılan klinik görüşmeler sırasında tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu, Alerjik hastalıkların tanısına yönelik standartize edilmiş uluslararası çocukluk çağı astım ve alerji çalışma gurubu ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) anketi Türkçe formu (115) aileler tarafından doldurulmuştur. Hasta grubuna hastalığın şiddetini değerlendirmek için Çocuk Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS) uygulanmıştır (43). Yaşı altı ve üzerinde olan tüm olgular K-SADS-PL yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi (116), altı yaşın altında olan tüm katılımcılar DSM-IV tanı ölçütleri ve psikiyatrik görüşme ile değerlendirilip komorbid psikopatoloji saptanan çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastalara fizik muayene, Total İmmünoglobulin E (TIgE), Total Eozinofil Sayısı (TES) ve IL-25 ölçümlerinin yapılmasına yönelik kan örneklerinin alınması, Cilt Prick Testi (CPT) işlemleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Alerji polikliniğinde, çalışmaya dahil edilen çocuklara uygulanmıştır.

## **3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI-AKIŞI**

Hasta grupta olguların bir kısmını polikliniğimizde yeni otizm tanısı alanlar oluşturdu ve ebeveynleri ile o sırada görüşüldü. Hastaların geri kalanını ise önceden otizm tanısı alıp polikliniğimizde takip edilen olgular oluşturdu, ebeveynlerine ile telefonla görüşülüp kendileri çalışma hakkında kısaca bilgilendirildi ve çalışmaya davet edildi. Kontrol olguları fakültemiz genel çocuk polikliniğine tıbbi durum kontrolü ve/veya rutin kan tetkiki yaptırmak için gelen herhangi bir organik rahatsızlığı olmayan çocuklardan oluşturuldu ve o sırada ebeveynleri ile görüşülüp kendileri çalışma hakkında kısaca bilgilendirildi ve çalışmaya davet edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerin hasta çocuklarından hiç ilaç kullanmamış olanlar ve ilacı bittiği için yazdıramayıp en az bir haftadır herhangi bir ilaç

almayanlar randevu verilip çağırıldılar. Çalışmayı kabul eden ebeveynlerin sağlıklı çocuklarından o sıra ateşli ya da ateşsiz enfeksiyon hastalığı olmayanlar ve en az bir haftadır herhangi bir ilaç tedavisi olmayanlar çalışmaya katıldı. Çalışılmaya başlanan tüm katılımcı ebeveynlerine çalışma için ayrıntılı bilgi verildikten sonra kendilerine yazılı onam formu verilip onaylatıldı. Tüm olgular ilk önce Genel Pediatri Polikliniğinde pediatri uzmanı tarafından, daha sonra Çocuk Alerji Polikliniğinde çocuk alerji uzmanı tarafından fizik muayene ile değerlendirildi. Sonrasında tüm katılımcılara psikiyatrik değerlendirme yapıldı. Hasta ile psikiyatrik görüşme yapılırken ebeveynlerden biri ya da ikisine birden ISAAC anket formu verilip önceden açıklama yapılarak doldurmaları sağlandı. Psikiyatrik görüşmede altı yaşın altında olan olgular DSM-IV tanı ölçütleri, altı yaş ve üzerinde olanlar DSM-IV tanı ölçütleri ve ÇDŞG-ŞY-T yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi ile değerlendirildi, hastalardan komorbid psikopatolojisi olmayanlar ve kontrollerden ise herhangi bir psikopatolojisi olmayanlar ile çalışmaya devam edildi. Sonra hasta olgulara CARS testi uygulandı ve klinik olarak hastalar kategorize edildi. Verilen ISAAC anketinde ebeveynlerin bildirdikleri alerjik tanı ve belirtiler varsa görüşme sırasında nasıl olduğu, ne zaman başladığı, ilaç kullanıp kullanmadığı ve kim tarafından tanı konulduğuna ilişkin sorular sorularak bildirimleri onaylandı. Tüm katılımcılardan tam kan sayımı ve IgE düzeyleri için kan istemi yapıldı. Çocuk kan alma ünitesine giderken ve kan alma sırasında ailelere eşlik edildi. Biyokimya tüpüne IL-25 ölçümü için kan alındı ve alınan kan en fazla bir saat içinde santrifüj edilerek ependorf tüplerinin içinde -80 °C’de derin dondurucuya konuldu. Daha sonra tüm olgulara çocuk alerji polikliniğinde çocuk alerji uzmanı tarafından tekrar fizik muayene yapıldı ve peşinden CPT uygulandı. Tüm katılımcı ebeveynlerine teşekkür edildi ve sonuçlarla ilgili kendilerine geri bildirim yapılacağı söylendi. Tüm sonuçlar çıktığında aileler ile telefonla ya da poliklinik kontrollerinde yüz yüze görüşülerek sonuçlarla ilgili geri bildirim yapıldı.

### **3.4. GEREÇLER**

#### **3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların yaş, cinsiyet gibi özellikleri, ailesel özellikleri (anne-baba birlikliği, evde kimlerin yaşadığı, aylık geliri vs.), ebeveyn özellikleri (yaş, meslek, hastalık, eğitim düzeyi), prenatal ve postnatal gelişim öyküsü (planlı gebelik olup olmadığı, gebelikte tıbbi/psikiyatrik bir hastalık olup olmadığı, kaç haftalık doğduğu, kaç gram doğduğu, doğumda küvöz/yoğun bakımda kalıp kalmadığı, önemli bir hastalık geçirip geçirmediği), geçirdiği ya da aktif olarak var olan sistemik, metabolik, nörolojik ya da



epileptik hastalığı, psikiyatrik önceden veya halen kullandığı psikiyatrik ya da psikiyatrik olmayan ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri içermektedir.

### **3.4.2. Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği ( Children Autism Rating Scale, CARS)**

Schopler ve arkadaşları tarafından 1971’de geliştirilen Çocuklar İçin Otizm Derecelendirme Ölçeği yaygın olarak otizm tanısında ve diğer gelişimsel bozuklukların ayırılmasında kullanılmaktadır (117). Ölçeğin Türkçe uyarlaması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996’da yapılmıştır (43). Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmakta ve değerlendirmenin gözlem yapmadan önce 15 maddenin tanımını ve puanlamasını çok iyi bilmesi gerekmektedir. Ölçek ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmakta, ölçeğin doldurulmasıyla çocukta otizm derecesi belirlenebilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedenin kullanılması, değişikliğe tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ve genel izlenimler başlıkları altında toplanmakta ve her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile değerlendirilmektedir. Burada 1, o davranışın çocuğun yaşı için normal sınırlar içerisinde olduğunu, 4 ise yaş için çok anormallik olduğunu belirtmektedir. Değerlendirme sonrası 30-36 arasında puan alanlar hafif/orta, 37-60 arasında olanlar ise ağır otizm olarak kabul edilmiştir.

### **3.4.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme**

#### **Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) -Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)**

Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme ölçekleri arasında K-SADS-PL oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. K-SADS-PL çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-IV, 1994 yılında yayımlandıktan sonra K-SADS-PL Kaufman ve arkadaşları tarafından K-SADS-P’den uyarlanmıştır. Kaufman ve arkadaşları (1997) K-SADS-PL’nin geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (116). Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği 2004 yılında Bahar Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (118).

Form üç bölümden oluşmaktadır;

- 'Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi' olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik

tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir.

- 'Tanı amaçlı tarama görüşmesi' ile 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla aşağıdaki 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri verilmiştir.
- 'Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği' ise çocuğun şu andaki işlev düzeyini belirlemek için düzenlenmiş olan üçüncü bölümdür.

K-SADS-PL belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir, tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. K-SADS-PL, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır (116).

#### **3.4.4. ISAAC anketi Türkçe formu**

ISAAC, alerjik hastalıkları taramak ve tanı koymak, BA ve diğer alerjik hastalıklarının prevalansını karşılaştırmak için belirli yaş gruplarında uygulanmak üzere standart bir ankettir (115) ISAAC anketi alerjik hastalarda ve ailelerinde solunum, göz, gastrointestinal sistem ve cilt semptomlarını, alerjik semptomların mevsim, besin ve çevresel değişkenlerle ilişkisini, ailede otoimmün hastalığı ve ev ortamı durumlarını sorgulamaktadır. Alerjik hastalıkların (astım, alerjik rinit atopik dermatit ve besin alerjisi) semptomları, ailedeki atopik hastalık öyküsü, risk faktörleri (köy/şehir yaşamı, sigara dumanına maruziyet, evcil hayvan, evdeki kişi sayısı, formula mama ile beslenmeleri, anne sütü alma süreleri) ile ilgili soruları kapsamaktadır. (115) Türkçeye çevrilmiş Türkçe formu olan bu anket daha önce Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda kullanılmıştır.(62,63) Ailede hastalık semptomu yoksa 0, ailede semptomvarsa 1, olgularda semptom varsa 2, aile ve olguda semptom varsa 3 puan olacak şekilde 0-3 arasında skora yapılmıştır.

### **3.4.5. Alerjik hastalıklara tanısal yaklaşımlar**

ISAAC anket formunda bulunan ve BA ile ilgili sorular tüm katımcılara sorulmuştur. Yine tüm katılımcılar toplumumuzda doktorlar tarafından BA ile eş anlamlı olarak kullanılan bronşit, kronik bronşit, alerjik bronşit, astmatik bronşit gibi tanımlar açısından özellikle sorgulanmıştır. Ailelere bunlar ve benzeri tanımların doktor tarafından söylenmiş olması durumunda, öykü derinleştirilmiş, BA ile uyumlu öykü alınması durumunda BA olarak kabul edilmiştir. Yine bronşit tanısı söylenmiş olgularda, öyküde tekrarlayan bronşit ataklarının olması ve son 12 ayda en az bir bronşit atağı geçirmesi durumu BA kabul edilmiştir.

Anket sorularına ek olarak ailelere atopik dermatite yönelik resimler gösterilerek “Çocuğunuzun bu zamana kadar hiç böyle kaşıntılı kızamık lezyonu oldu mu?” şeklinde sorular yöneltilmiştir. Muayene sırasında tespit edilen bulgular AD tanısı yönünden Çocuk Alerji Uzman hekimisi tarafından değerlendirilmiştir.

Alerjik rinit açısından anket formu sorularına ek olarak burun akıntısı, burun kaşıntısı, burunda tıkanıklık, sık hapşırma bulguları olan, muayenede burun mukozasında solukluk, hipertrofi, akıntısı tespit edilen hastalara alerjik rinit tanısı konulmuştur.

Anket formu ile birlikte şüpheli besinin özelliği ve miktarı, besin alımından semptomların görülmesine kadar geçen süre, ortaya çıkan semptomlar, sorumlu besin her alındığında aynı semptomların gelişip gelişmediği, semptomların oluşumunu tetikleyen egzersiz gibi faktörlerin varlığı, besin reaksiyonunun en son ne zaman gözlemlendiği sorgulanmıştır. Besin alındıktan iki saat içinde alerjik reaksiyonun görülmesi, aynı besinle tekrar tekrar oluşması ve çoklu sistem tutulumun eşlik ettiği cilt reaksiyonu belirtilerinin olması BSA lehine değerlendirilmiştir.

### **3.4.6. Fizik Muayene**

Başvuruda tüm çocukların genel fizik muayeneleri yapılmıştır. Ayrıca tüm olguların BA, RA, AD ve BSA gibi alerjik hastalıklar açısından Çocuk Alerjisi uzman hekimi tarafından fizik muayeneleri yapılmıştır.

### **3.4.7. Cilt Prick Testi (CPT)**

Cilt Prick Testleri (CPT) çalışmaya katılan tüm çocuklara aynı kişi tarafından uygulanmıştır. Deri testleri sık karşılaşılan 10 alerjen olan Ağaç Karışımı, Ot Karışımı, Yabani Otlar, Mantarlar (*alternaria alternata* ve *aspergillus fumigatus*), Akarlar (*Dermatophagoides Pteronyssimus* ve *Dermatophagoides Farinea*), Tekstil ve epiteller (kuş tüyü ve kedi) ve hamam böceği (*Cochroach*) alerjenleri ile yapılmıştır. Deri testi yapılmadan önce hastaların en az bir ay içinde herhangi bir ilaç alım öyküsü sorulmuş, bu zaman diliminde ilaç alım öyküsü varsa test sonraki bir tarihe ertelenmiştir. Yine son 10 gün içinde antihistaminik ve bir gün öncesinde montelukast kullanılması durumunda deri testi sonraki bir tarihe ertelenmiştir. Deri testi deneklerin sırt veya ön kolun volar kısmına prick yöntemiyle yapılmış, negatif kontrol için serum fizyolojik, pozitif kontrol için histamin hidroklorid 10 mg/ml kullanılmıştır. Alerjen test solüsyonları her bir alerjen için en az aralarında 2 cm olacak şekilde ve her bir alerjen için damlatılmış, damlatılan bölge 1 mm'lik tek kullanımlık lansetle epidermisi geçmeyecek ve kanatılmayacak şekilde delinmiştir. 15 dakika sonra oluşan endurasyonun (kabarıklık) çapı ölçülmüş, negatif kontrolde kabarıklık varsa ve alerjenin oluşturduğu kabarıklığın çapı negatif kontrolden en az 3 mm daha büyükse test pozitif olarak değerlendirilmiştir (119). Epidermal deri testlerinde en az bir alerjenle pozitif reaksiyon elde edilmesi atopi olarak kabul edilmiştir (120)

## **3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE BİYOKİMYASAL ANALİZ**

### **3.5.1. Total IgE Düzeyi**

Deneklerin her birinden antikoagülan içermeyen tüplere alınmış, santrifüjlenmiş 0.5 cc serum örnekleri ayrılmış ve çalışılincaya kadar -80°C de saklanmıştır. Serum örneklerinden immunassay nefometre yöntemiyle Dode Behring (Reagent) kitleri kullanılarak Dode-Behring cihazında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarında nonspesifik total IgE düzeyi çalışılmıştır. Çalışmamızdaki yaş grubu için 100 IU/ml ve üzerindeki total IgE değeri yüksek olarak kabul edilmiştir(83).

### **3.5.2. Tam Kan Sayımı İncelemesi**

Tüm olgulardan 2,5 cc antikoagülan içeren tüplere kan örnekleri alınmış, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Hematoloji Laboratuvar'ında, Coulter LH 750 aleti ile tam kan sayımı çalışılmıştır. Tam kan sayımındaki eozinofil sayısı değerlendirilmiş, Eozinofil sayısı >450 eozinofil/ $\mu$ L kan ise eozinofili olarak tanımlanmıştır (83).

### **3.5.3. IL-25 düzeylerinin çalışılması**

Tüm katılımcılardan alınan 2 cc kan antikoagülant içermeyen tüpe alınacak, tüpün oda sıcaklığında (en az 30 dakika en fazla 2 saat) kendiliğinden pıhtılaşması için bekletilmiştir. Numuneler pıhtılaştıktan sonra 3000g'de 10 dakika santrifüj edilecek, elde edilen serum örnekleri IL-25 analizi için ayrı ayrı ependorf tüplerine konulup analizler yapılmaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır. Çalışmadan önceki gece serum örneklerinin  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de kendiliğinden çözünmesi beklenmiş, IL-25 düzeyleri serum örneklerinden üretici firmanın direktifleri doğrultusunda 'Human IL-25 ELISA Kit' (CUSABIO Cat No:CSB-E11715h, Wuhan-China) kullanılarak Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvar'ında çalışılmıştır.

### **3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 20.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median (ortanca) değer ve %25-75'lik dilime karşılık gelen median değer şeklinde ve frekans veriler sayı (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normalite testleri yapılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin gruplar arası çapraz karşılaştırmasında "Ki kare testi ( Chi square test)" ve "Fisher'in Kesin testi (Fisher's exact test)" kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren nitel değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında "Student's t-test", normal dağılım göstermeyen nitel değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki korelasyonu belirlemek için "Spearman's Correlation" testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak güçlü korelasyon  $r>0.7$ , orta derecede korelasyon  $0.4<r\leq 0.7$  ve düşük korelasyon  $r\leq 0.4$  şeklinde değerlendirilmiştir.

### **3.7. ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE**

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Uygulamalar Etik Kurulu tarafından OMÜ-Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu yönergesine göre 10.12.2012 tarihli Etik Komisyonda incelenerek etik açıdan uygun bulunmuştur. Ayrıca T.C. Samsun İl Özel İdaresi Araştırma Geliştirme Daire Başkanlığı'nın 25.04.2013 tarih ve 47772053-600/218 sayılı kararı ile 'Bilimsel Araştırma Proje Faaliyeti' çerçevesinde 6.000.00 TL ödenek ile desteklenmiştir.

## **4.BULGULAR**

### **4.1. GENEL VE SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR**

Çalışmamızın örneklemini, yaşları 2-15 arası değişen otizm tanılı 40 çocuk ve ergen ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 çocuk ve ergenden oluşturulmuştur. Her iki çalışma grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildiği için her iki grup olguların yaş ortalaması eşit ve  $5,85 \pm 3,438$  iken, her iki grupta olguların 31'i erkek (%77,5), 9'u (%22,5) kız olarak değerlendirilmiştir. Yine her iki grubun yaş grubu dağılımı ve oranları aynı olup 2-6 yaş için 28 (%70), 7-15 yaş için 12 (%30) olarak bulunmuştur.

Düşük Doğum Ağırlığı (SGA), prematürite, il içi ikamet, kentsel yaşam, evde sigara kullanımı (ESK), sezeryan (C/S) ile doğum, anne ve baba olmak üzere ebeveyn alerjisi açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Ancak en az bir kardeşte alerji sıklığı 29 (%72,5) otistik grupta kontrol gruba göre 6 (%15) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Hasta ve kontrol grubunda genel ve sosyodemografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir

#### **4.1.1. Otistik grupta CARS testi değerlendirmesine ilişkin bulgular**

Hastalar ve ebeveynleri ile yüz yüze görüşülerek uygulanan CARS ölçeği ile elde edilen Otizm Şiddet Skoru (OŞS) değerleri ortalama  $36,83 \pm 5,52$  (min=30, max=51) olarak bulunmuştur. CARS testi sonucuna göre OŞS 30-36 arası olan 25 (%62,2) hasta hafif-orta, 37 ve üzeri olan 15 (%37,5) hasta ise ağır otizm olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda genel ve sosyodemografik veriler**

|                      | Otistik Grup | Kontrol Grup | p     |
|----------------------|--------------|--------------|-------|
|                      | n (%)        | n (%)        |       |
| Erkek cinsiyet       | 31 (77,5)    | 31 (77,5)    | 1     |
| 2-6 yaş grubu        | 28 (70)      | 28 (70)      | 1     |
| Prematür Doğum       | 8 (20)       | 3 (7,5)      | 0.105 |
| Düşük Doğum Ağırlığı | 8 (20)       | 3 (7,5)      | 0.105 |
| Sigara Kullanımı     | 29 (72,5)    | 20 (50)      | 0.108 |
| İl İçi İkamet        | 26 (65)      | 27 (67,5)    | 0.813 |
| Kentsel Yaşam        | 26 (65)      | 28 (70)      | 0.633 |
| C/S (Doğum)          | 22 (55)      | 20 (50)      | 0.654 |
| Anne Alerjisi        | 17 (42,5)    | 6 (15)       | 0.056 |
| Baba Alerjisi        | 11 (27,5)    | 2 (5)        | 0.056 |
| Kardeş Alerjisi      | 29 (72,5)    | 6 (15)       | 0.001 |
| Evcil Hayvan         | 6 (15)       | 3 (7,5)      | 0.288 |



## 4.2. HASTA VE KONTROL OLGULARINDA ALERJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

### 4.2.1. Hasta ve kontrol grubunda bildirilen alerjik semptomlara ilişkin sonuçlar

Ebeveynlere verilen ve doldurulduktan sonra geri alınan ISAAC anketinde “çocuğunuzun göğsünde şimdiye kadar hiç hışıltı duydunuz mu ve şimdiye kadar nezle ve enfeksiyon dışında gece nöbetler halinde kuru öksürüğü oldu mu?” şeklinde BA için bildirilen alerjik semptom (BAS-BA) sorgulanmıştır. AR için bildirilen alerjik semptom (BAS-AR) varlığının tespiti için aynı ankette ebeveynler “Çocuğunuzda hiç nezle grip olmadan burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı oldu mu ve çocuğunuzda burun problemi ile birlikte gözlerde sulanma, kaşıntı, kızarıklık oldu mu?” sorularını yanıtlamışlardır. Yine AD için bildirilen alerjik semptom (BAS-AD) varlığını belirtmek için aynı ankette ebeveynler “Çocuğunuzda en az 6 ay süre içinde tekrar eden kaşıntılı döküntü oldu mu ve eğer varsa döküntü kaç yaşında ortaya çıktı?” sorularını yanıtlamışlardır.

Hasta ve kontrol grubu arasında BAS-BA açısından anlamlı bir fark bulunmamış [sırası ile 16 (%40) ve 9 (%22,5),  $p=0.091$ ], aynı durum BAS-AD [sırası ile 8 (%20) ve 4(%10),  $p=0.210$ ] ve BAS-AR sonuçlarında da [sırası ile 12(%30) ve 5 (%12,5),  $p=0.056$ ] gözlenmiştir (Tablo 2)

**Tablo 2. Hasta ve Kontrol grubunda BA(Bronşial Astma) için bildirilen alerjik semptom (BAS-BA), AR (Alerjik Rinit) için bildirilen alerjik semptom (BAS-AR) ve AD (Atopik Dermatit) için bildirilen alerjik yakınma (BAS-AD) sıklığının karşılaştırılması**

|        | Otistik Grup | Kontrol Grup | p     |
|--------|--------------|--------------|-------|
|        | n (%)        | n (%)        |       |
| BAS-BA | 16 (40)      | 9 (22,5)     | 0.091 |
| BAS-AR | 12 (30)      | 5 (12,5)     | 0.056 |
| BAS-AD | 8 (20)       | 4 (10)       | 0.210 |

#### 4.2.2. Hasta ve kontrol grubunda kümülatif ve spesifik Alerjik Hastalıklara (AH) ilişkin değerlendirme sonuçları

Doldurulan ISAAC anketinde ebeveynler tarafından bildirilen AH, BA, AR, AD, besin alerjisi (BSA) ve diğer spesifik AH tanısı olan tüm katılımcıların aldıkları alerjik tanıların daha önceden dış merkez ya da fakültemiz çocuk alerji kliniğinde değerlendirilerek konulduğu ebeveynler ile yüz yüze görüşme sırasında onaylanmıştır. AD tanısı şüpheli olan bir otistik ve bir kontrol hastası kliniği ortaya çıktığında tekrar çocuk alerji polikliniğinde değerlendirilmiş ve AD oldukları doğrulanmıştır.

Otistik grupta AH sıklığı açısından erkekler (%64,5) ve kızlar (%77,7) arasında fark bulunmamıştır (p=0.416)

Hasta grubu ile kontrol grubu kümülatif AH, BA, AR, AD ve BSA bakımından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda kümülatif AH olanların oranı [27 (%67,5)] kontrol grubundan [17 (%42,5)] anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.02). Buna karşın Hasta Grubu BA, AR, AD ve BSA oranları [(sırası ile 15 (%22,5), 1 (%2,5), 3 (%7,5) ve 8 (%20)] ile Kontrol Grubu oranları [(Sırası ile 5 (%12,5), 2 (%5), 2 (%5) ve 5 (%12,5)] istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p değerleri sırası ile 0.115, 0.386, 0.519, 0.227). (Tablo 3)

**Tablo 3. Otistik ve Normal Grupta Alerjik Hastalıklar (AH), Alerjik Rinit (AR), Atopik Dermatit (AD) ve Besin alerjisi (BSA) sonuçlarının karşılaştırılması**

| AH     | Otistik (n=40) | Normal (n=40) | p     |
|--------|----------------|---------------|-------|
|        | n (%)          | n (%)         |       |
| AH (+) | 27 (67,5)      | 17 (42,5)     | 0.02  |
| BA     | 15 (22,5)      | 5 (12,5)      | 0.115 |
| AR     | 1 (2,5)        | 2 (5)         | 0.386 |
| AD     | 3 (7,5)        | 2 (5)         | 0.519 |
| BSA    | 8 (20)         | 5 (12,5)      | 0.227 |

#### 4.2.3. Hasta ve kontrol grubu Cilt Prick Testi (CPT) değerlendirme sonuçları

CPT için ağaç karışımı, ot karışımı, yabancı otlar, mantarlar (*Alternaria alternata* ve *Aspergillus fumigatus*), akarlar (*Dermatophagoides pteronyssimus* ve *Dermatophagoides farinae*), tekstil ve epiteller (kuş tüyü ve kedi) ve hamam böceği (*Cockroach*) alerjenleri olmak üzere 10 alerjen örneği kullanılmıştır. Yaşı için üzerinde olanlara kol ön yüzünden, yaşı üç ve altında olanlara ise vücut sırt bölgesinden CPT uygulanmıştır.

Hastaların 6'sında (%15) ve kontrollerin 4'ünde (%10) en az bir alerjene karşı cilt duyarlılığı gözlenmiş ve bu olgular CPT (+) olarak tanımlanmıştır. Total CPT (+)'liği yönünden her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.498$ ). Akarlara karşı gelişen CPT (+)'liği hasta grubunda kontrol olgularına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [(sırası ile 4 (%10) ve 1(%2,5),  $p=0.018$ )]. Bir otizm hastasında sadece yabancı otlar, iki kontrol olgusunda yabancı otlar ve ağaç karışımına karşı CPT (+)'liği belirlenmiştir. Bir otizm hastası ve bir kontrol hastasında ağaç karışımı, otlar, yabancı otlar, *Alternaria alternata* ve *Aspergillus fumigatus* olmak üzere beş alerjen için CPT(+)'liği saptanmıştır. Akarlar dışında belirtilen diğer alerjenlere özgü CPT (+)'liği açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır [1-4 alerjen CPT (+)'liği için  $p=0.386$  ve  $\geq 4$  alerjen CPT (+)'liği için  $p=1$ ] (Tablo 4) .

**Tablo 4. Otistik ve Normal Grupta Cilt Prick Test (CPT) sonuçlarının Karşılaştırılması**

| CPT                       | Otistik (n=40) | Normal (n=40) | p     |
|---------------------------|----------------|---------------|-------|
|                           | n (%)          | n (%)         |       |
| Total CPT (+)'liği        | 6 (15)         | 4 (10)        | 0.498 |
| 1-4 alerjen (+)'liği      | 1 (2,5)        | 2 (5)         | 0.386 |
| $\geq 4$ alerjen (+)'liği | 1 (2,5)        | 1 (2,5)       | 1     |
| Akar CPT (+)'liği         | 4 (10)         | 1 (2,5)       | 0.018 |

#### 4.2.4. Hasta ve kontrol grubunda alerjik mediatörlere ilişkin değerlendirme sonuçları

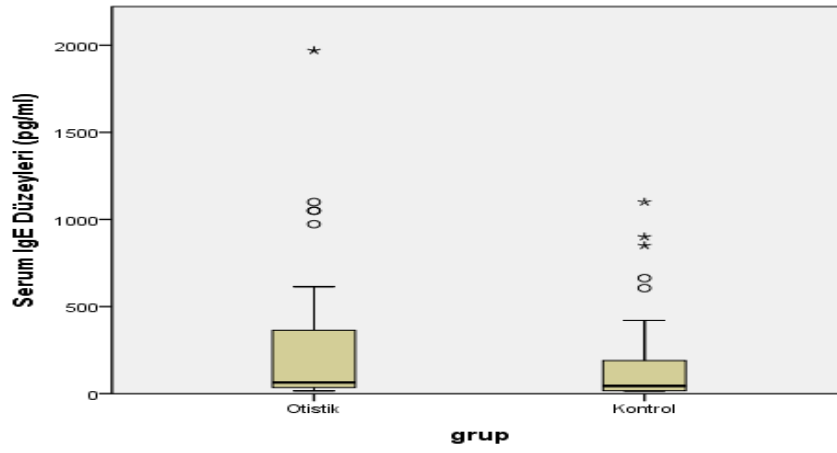
Hasta ve kontrol grubu arasında serum ortanca total eozinofil sayısı (TES) (sırası ile 380 ve 235 eozinofil/ $\mu$ L) ve ortanca IL-25 düzeyleri (sırası ile 596 ve 139,5 pg/ml) açısından anlamlı fark bulunurken (her bir değişken için p değeri sırası ile 0.03 ve <0.001), serum ortanca IgE düzeyleri yönünden (62,5 ve 44,5 IU/ml) her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0.139)(Tablo 5). Hasta ve kontrol grubu olgularında serum IgE düzeylerinin dağılımları Şekil 2, TES değerlerinin dağılımları Şekil 3 ve IL-25 düzeylerinin dağılımları Şekil 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda Serum IgE, TES (total eozinofil sayısı) ve IL-25 (interlökin-25) değerlerinin karşılaştırılması**

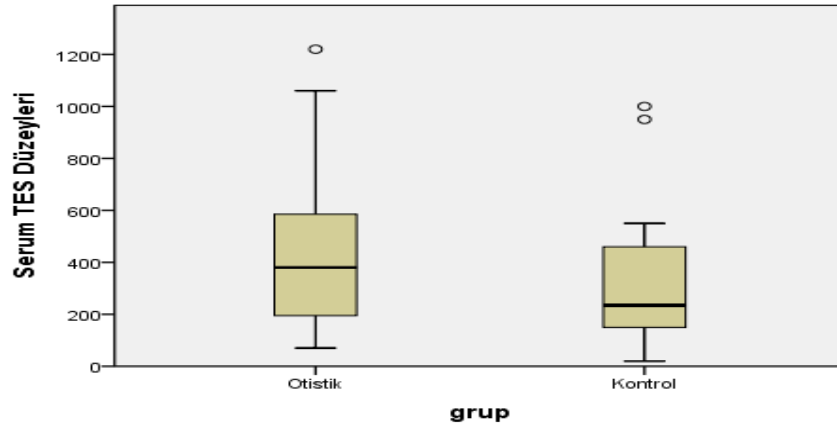
|                          | Grup      | Median | (%)25 - 75     | p      |
|--------------------------|-----------|--------|----------------|--------|
| IgE (IU/ml)              | Otistik*  | 64,2   | 33,75 – 366,25 | 0.139  |
|                          | Kontrol** | 44,5   | 17 – 219,25    |        |
| TES (eozinofil/ $\mu$ L) | Otistik   | 380    | 192,5 – 587,5  | 0.03   |
|                          | Kontrol   | 235    | 150 - 460      |        |
| IL-25 (pg/ml)            | Otistik   | 596    | 272 - 1176     | <0.001 |
|                          | Kontrol   | 139,5  | 77 – 273,25    |        |

\*n=40, \*\*n=40

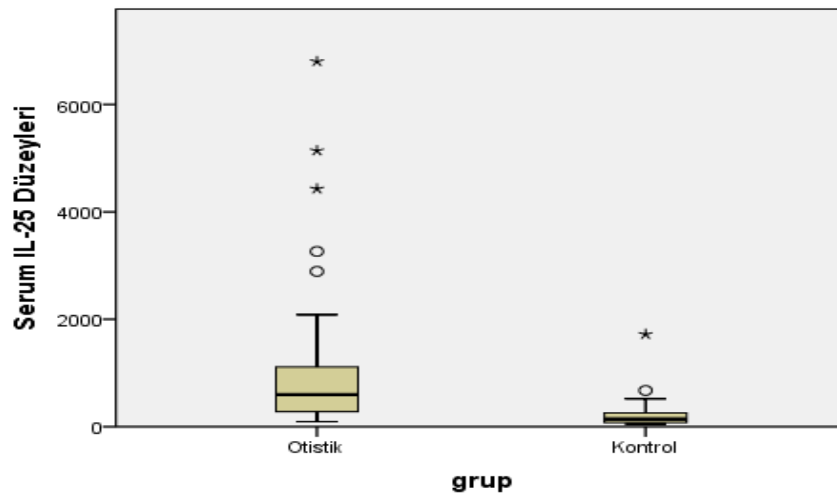
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu olgularında serum IgE düzeyleri



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu olgularında serum TES değerleri



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu olgularında serum IL-25 düzeyleri



Çalışmamızda IgE için elde edilen 100 IU/ml ve üzerinde olan serum düzeyleri yüksek olarak kabul edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yüksek IgE sıklığı yönünden belirgin fark gözlenmemiştir [sırası ile 19 (%47,5) ve 12 (%30), p=0.102]

Yine tam kan sayımında hesaplanan TES değerinin >450 eozinofil/ $\mu$ L üzerinde olması eozinofili olarak tanımlanmıştır. Hasta grubunda eozinofilisi olanların oranı [16 (%30)], kontrol grubundan [11 (%27,5)] istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p=0.233) (Tablo 6)

**Tablo 6. Otistik ve Kontrol grubunda IgE yüksekliği ve eozinofili sıklığının karşılaştırılması**

|                | Otistik, n(%) | Kontrol, n(%) | p     |
|----------------|---------------|---------------|-------|
| IgE yüksekliği | 19 (47,5)     | 12 (30)       | 0.102 |
| Eozinofili     | 16 (40)       | 11 (27,5)     | 0.233 |

### 4.3. OTİSTİK HASTA GRUBUNDA ALERJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

#### 4.3.1. Hasta grubunda Alerjik Hastalıkların olguların Doğum Ağırlığı, Doğum Şekli, Yaş Grubu ve Evde Sigara Kullanımına göre karşılaştırma sonuçları

Hasta grubunda doğum vücut ağırlığı (DVA) 2500 gr altında olanlarla 2500 gr ve üstünde olanlar AH sıklığı yönünden değerlendirilmiş ve istatistiksel bir fark bulunmamıştır [sırası ile 4(%50) ve 23(%71,8), p=0.259]

Otistik grupta C/S ile doğan 22 hastanın 12'inde (%54,5), normal doğan 18 hastanın 15'inde (%83,3) kümülatif AH olduğu saptanmış ve normal doğanlarda AH sıklığının anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür (p=0.037).

Otistik grupta yaşları 2-6 arasında olan 28 hastanın 19'unda (%67,8), yaşları 7-15 olan 12 hastanın 8'inde (%66,6) kümülatif AH olduğu saptanmış ve AH sıklığı açısından her iki hasta alt grubu arasında fark gözlenmemiştir (p=0.941)

Yine hasta grupta kümülatif AH sıklığı yönünden evde sigara kullanım (ESK) öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir [sırası ile 21(%72,4) ve 6 (%54,5), p=0.298] (Tablo 7).

**Tablo 7. Otistik grupta Doğum Vücut Ağırlığı (DVA), Doğum Şekli (DŞ), Evde Sigara Kullanımı (ESK) ve Yaş Grubuna (YG) göre kümülatif Alerjik Hastalıkların (AH) karşılaştırılması**

|     |              | n(%)      | AH, n(%)  | p     |
|-----|--------------|-----------|-----------|-------|
| DVA | <2500 gr     | 8 (20)    | 4 (50)    | 0.259 |
|     | ≥2500 gr     | 32 (80)   | 23 (71,8) |       |
| DŞ  | C/S doğum    | 22 (55)   | 12 (54,5) | 0.037 |
|     | Normal Doğum | 18 (45)   | 15 (83,3) |       |
| ESK | Var          | 29 (72,5) | 21 (72,4) | 0.298 |
|     | Yok          | 11 (27,5) | 6 (54,5)  |       |
| YG  | 2-6 yaş      | 28 (70)   | 19 (67,8) | 0.941 |
|     | 7-15 yaş     | 12 (30)   | 8 (66,6)  |       |

#### **4.3.2. Otistik grup alerjik olgularda alerjik mediyatör değerlendirme sonuçları**

Hasta grubundaki olgular AH olanlar 27 (%67,5) ve olmayanlar 13 (%32,5) şeklinde kendi içinde iki alt gruba ayrılmış, alerjik mediyatör olarak çalıştığımız serum ortanca IgE, TES ve IL-25 değerleri açısından her iki hasta alt grubu karşılaştırılmıştır.

AH'lığı olan otistik olguların ortanca TES ve IL-25 düzeyleri (sırası ile 540 eozinofil/ $\mu$ L ve 771 pg/ml) ile AH olmayan otistik hastaların düzeyleri arasında (sırası ile 200 eozinofil/ $\mu$ L ve 290 pg/ml) belirgin olarak anlamlı fark saptanmıştır (her bir değişken için sırasıyla p değerleri 0.006 ve 0.004). Ancak belirtilen her iki hasta alt grubu arasında ortanca serum IgE düzeyleri yönünden (her bir hasta alt grubu için sırası ile 108 ve 63,4 IU/ml) fark gözlenmemiştir (p=0.228). (Tablo 8)

**Tablo 8. Otistik olgularda Alerjik Hastalığı (AH) olanlarla olmayanların IgE, TES ve IL-25 Düzeylerinin Karşılaştırılması**

|                          | Gruplar  | Median | (%)25 – 75 | p     |
|--------------------------|----------|--------|------------|-------|
| IgE (IU/ml)              | AH (-)*  | 63,4   | 33 – 171   | 0.228 |
|                          | AH (+)** | 108    | 40 – 387,5 |       |
| TES (eozinofil/ $\mu$ L) | AH (-)   | 200    | 160 – 380  | 0.006 |
|                          | AH (+)   | 540    | 305 – 645  |       |
| IL-25 (pg/ml)            | AH (-)   | 290    | 178 – 596  | 0.004 |
|                          | AH (+)   | 771    | 421 – 1869 |       |

\*n=13, \*\*n=27

#### 4.3.3. Otistik grupta alerjik mediyatörlerin birbirleriyle ve otizm skorlarıyla korelasyonlarına ilişkin sonuçlar

Otistik hasta grubunda alerjik mediyatörler olarak çalıştığımız serum IgE, TES ve IL-25 düzeylerinin birbirleriyle ve OŞS puanları ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Otistik grupta IgE serum değerlerinin TES düzeyleri, IL-25 düzeyleri ve OŞS ile orta (sırası ile  $r=0.503$  0.638 ve 0.531) düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. TES düzeylerinin IL-25 düzeyleri ve OŞS ile orta (sırası ile  $r$  değerleri 0.645 ve 0.462) düzeyde korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. IL-25 düzeyleri ile OŞS arasında güçlü korelasyon ( $r=0.723$ ) tespit edilmiştir (Tablo 9).

**Tablo 9. Otistik Grupta Serum IgE, (TES), IL-25 ve Otizm Şiddet Skorlarının (OŞS) birbirleriyle korelasyonu**

|       | IgE (r) | TES (r) | IL-25 (r) | OŞS (r) |
|-------|---------|---------|-----------|---------|
| IgE   |         | 0.503   | 0.638     | 0.531   |
| TES   | 0.506   |         | 0.645     | 0.462   |
| IL-25 | 0.638   | 0.645   |           | 0.723*  |
| OŞS   | 0.531   | 0.462   | 0.723*    |         |

\*Güçlü Korelasyon



#### 4.4 OTİSTİK GRUP OLGULARINDA HASTALIĞIN ŞİDDETİNE GÖRE ALERJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

##### 4.4.1. Otistik olgularda hastalığın şiddeti ile Alerjik Hastalıkların ilişkisine yönelik bulgular

Hastalarımız OŞS'larına göre ağır [15 (%37,5)] ve hafif orta kliniği olanlar [25 (%62,5)] şeklinde kendi içinde iki gruba ayrılmış, daha sonra kümülatif ve spesifik alerjik durumlar, alerjik cilt duyarlılığı, alerjik mediyatörler olarak çalışılan IgE, TES ve IL-25 değerleri yönünden her iki grup karşılaştırılmıştır.

Ağır otizmi olan 15 hastanın 14'ünde (%93,3) ve hastalığı hafif-orta şiddette olan 25 hastanın 13'ünde (%52) kümülatif AH saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001) Yine ağır otizmi olan grubun 10'unda (%66,6) ve hafif-orta otizm kliniği olanların 5'inde (%20) BA varlığı belirlenmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.001). Ancak ağır otistik olgularda AR, AD ve BSA oranları [(sırası ile 0 (%0), 1(%6,6) ve 3(%20)] hafif- orta otistiklerden [(sırası ile 1(%4), 2(%8) ve 5(%20)] farklı bulunmamıştır [(sırası ile p değerleri 0.307, 0.874 ve 1 ](Tablo 10).

**Tablo 10. Otizm Şiddetine Göre Alerjik Hastalıklar (AH), Alerjik Rinit (AR), Atopik Dermatit (AD) ve Besin Alerjisi (BSA) sonuçlarının karşılaştırılması**

|     | Hafif- Orta (n=25) | Ağır (n=15) | p     |
|-----|--------------------|-------------|-------|
|     | n ( %)             | n ( %)      |       |
| AH  | 13 (52)            | 14 (93.3)   | 0.001 |
| BA  | 5 (20)             | 10 (66.6)   | 0.001 |
| AR  | 1 (4)              | 0 (0)       | 0.307 |
| AD  | 2 (8)              | 1 (6.6)     | 0.874 |
| BSA | 5 (20)             | 3 (20)      | 1     |

#### 4.4.2. Otistik olgularda hastalığın şiddeti ile alerjik cilt duyarlılığı ilişkisine yönelik sonuçlar

Ağır otistik olanların total CPT (+)'liği oranı (n=5, %33,3)] hafif-orta otistiklere göre (n=1, %4) belirgin şekilde daha yüksek saptanmıştır. Akarlara özgü CPT (+)'liği oranı açısından ağır ve hafif-orta otistik gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [her bir grup için sırası ile 4(%26,6) ve 0(%0)], p=0.020). Diğer alerjenlere karşı oluşan CPT (+)'liği açısından ağır ve hafif-orta otistik gruplar arasında fark görülmemiştir (Tablo 11).

**Tablo 11. Otizm Şiddetine Göre Cilt Prick Testi (CPT) Sonuçlarının Karşılaştırılması**

|                      | Hafif- Orta (n=25) | Ağır (n=15) | p     |
|----------------------|--------------------|-------------|-------|
|                      | n ( %)             | n ( %)      |       |
| Total CPT (+)'liği   | 1 (4)              | 5 (33,3)    | 0.022 |
| 1-4 alerjen (+)'liği | 1(4)               | 0(0)        | 0.307 |
| ≥4 alerjen (+)'liği  | 0 (0)              | 1 (6,6)     | 0.301 |
| Akar CPT (+)'liği    | 0(0)               | 4 (26,6)    | 0.020 |

#### 4.4.3. Otistik olgularda hastalığın şiddeti ile alerjik mediyatörlerin ilişkisine yönelik bulgular

Ağır otizm kliniği olanlarda elde edilen ortanca serum IgE, TES, IL-25 değerleri ( sırası ile 369 IU/ml, 590 eozinofil/ $\mu$ L ve 1860 pg/ml), kliniği hafif-orta olanlara göre (sırası ile 46 IU/ml, 360 eozinofil/ $\mu$ L ve 336 pg/ml) belirgin olarak yüksek bulunmuştur (her biri için sırasıyla p değerleri 0.002, 0.005 ve <0.001)(Tablo 12)

Hasta grubunda ağır ve hafif-orta düzeyde otistik olan olguların serum IgE düzeylerinin dağılımları Şekil 5, TES değerlerinin dağılımları Şekil 6 ve IL-25 düzeylerinin dağılımları Şekil 7'te gösterilmiştir.

**Tablo 12. Otizm Şiddetine Göre Ortanca IgE, TES ve IL-25 düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | Otizm Şiddeti | Median | (%)25-75    | p      |
|-----------------------------|---------------|--------|-------------|--------|
| IgE (IU/ml)                 | Hafif-Orta*   | 46     | 27,5-108    | 0.002  |
|                             | Ağır**        | 369    | 63-1050     |        |
| TES<br>(eozinofil/ $\mu$ L) | Hafif-Orta    | 360    | 140-510     | 0.005  |
|                             | Ağır          | 590    | 320-770     |        |
| IL-25 (pg/ml)               | Hafif-Orta    | 336    | 177,5-604,5 | <0.001 |
|                             | Ağır          | 1860   | 660-3264    |        |

\*n=25, \*\*n=15

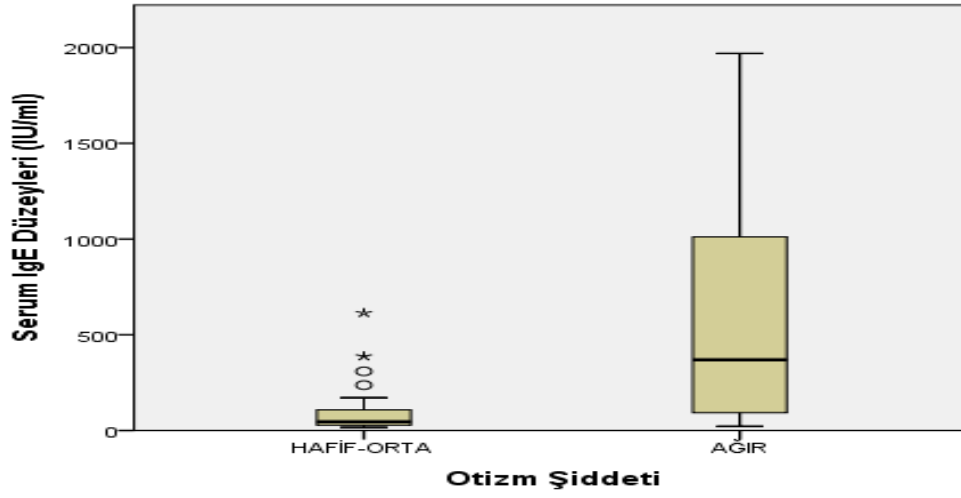
#### 4.4.4. Otistik grupta hastalığın şiddeti ile yüksek IgE ve eozinofili sıklığının ilişkisine yönelik bulgular

Ağır ve hafif-orta otistik olgular arasında yüksek IgE sıklığı yönünden belirgin fark gözlenmiştir [sırası ile 11 (%73) ve 8 (%32), p=0.002]. Ancak ağır otistiklerde eozinofili oranı [9(%60)], hafif-orta otizm şiddeti olanlardan[7(%28)] istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p=0.351) (Tablo 13)

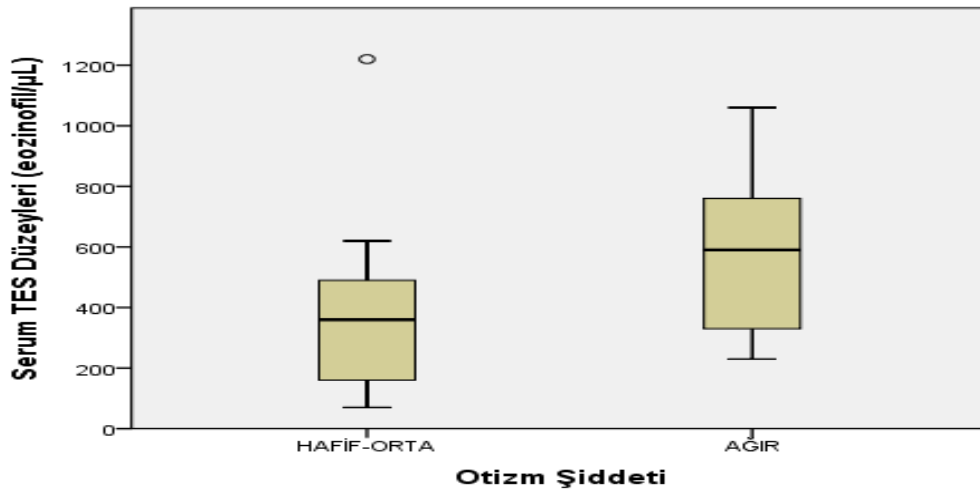
**Tablo 13. Ağır ve hafif-orta otistik olgularda IgE yüksekliği ve eozinofili sıklığının karşılaştırılması**

|                | Ağır, n(%) | Hafif-orta, n(%) | p     |
|----------------|------------|------------------|-------|
| IgE yüksekliği | 11 (73)    | 8 (32)           | 0.002 |
| Eozinofili     | 9 (60)     | 7 (28)           | 0.351 |

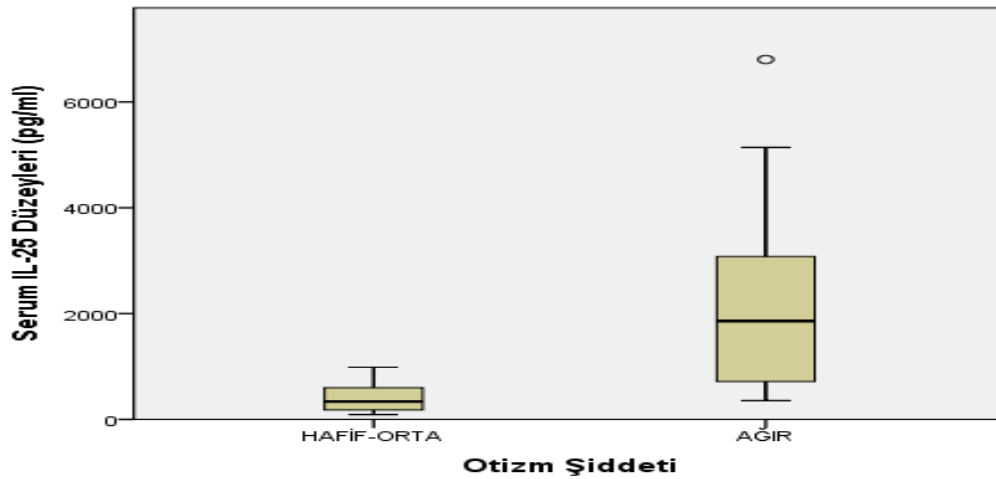
Şekil 5. Hasta grubunda ağır ve hafif-orta otistik olgularda serum IgE düzeyleri



Şekil 6. Hasta grubunda ağır ve hafif-orta otistik olgularda serum TES değerleri



Şekil 7. Hasta grubunda ağır ve hafif-orta otistik olgularda serum IL-25 düzeyleri



## 5. TARTIŞMA

### *Otizm Erkek cinsiyet ilişkisi*

Cinsiyet dağılımına bakıldığında otistik bozukluğun genel popülasyonda erkeklerde kızlara oranla 3-5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (24) Otizmde alerji sıklığını araştıran çalışmalarda da genel popülasyona benzer şekilde katılımcılarda erkek cinsiyet oranının yaklaşık 3-5 kat fazla olduğu saptanmıştır (10,121,122). Bakkaloğlu ve ark. (10) yaptığı çalışmada hasta grubunun %80'inin, Renzoni ve ark (121) yaptığı çalışmada %88,3'ünün erkek hastalardan oluştuğu bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da hasta grubunda katılımcıların %77,5'inin erkek ve erkek oranının kızlara göre yaklaşık olarak dört kat fazla olduğu bulunmuştur.

### *Otizimli olgularda cinsiyet-Alerjik Hastalık (AH) ilişkisi*

Sağlıklı çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle havada bulunan alerjenler başta olmak üzere alerjenlere artmış duyarlılık ve alerjik hastalıkların cinsiyetle ilişkili olmadığı belirtilmiştir (123). Ancak otistik çocuklarda AH sıklığı ile cinsiyet arasındaki ilişki çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda AH sıklığı açısından otizimli erkek (%64,5) ve kız (%77,7) çocuklar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.416$ ). Elde ettiğimiz bu sonuç otizmdeki alerjik duyarlanmada cinsiyetin belirleyici olmadığı ile ilgili fikir verebilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### *Hasta ve kontrol grubunda kümülatif ve spesifik Alerjik Hastalıklara (AH) ilişkin değerlendirme sonuçları*

Otizmde AH sıklığının daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10,121,122,124). Tersine yaygın deri alerjisi semptomlarının olduğu mastositoz (125) olgularında otizm sıklığının sağlıklı bireylerden beş kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (126). Bu doğrultuda otizm ve alerjik hastalık arasında ilişki olduğu söylenebilir.

Türkiye'de Bakkaloğlu ve ark. 2-4 yaş arası otistik çocuklarda yaptıkları bir çalışmada (10) AH sıklığının otistik grupta (%20) kontrol grubundan (%17) farklı olmadığı saptanmıştır. Farklı olarak çalışmamızda AH sıklığı otizm grubunda (%67,5) kontrol grubuna (%42,5) göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0.02$ ). Elde edilen bu farklı sonuçlar her iki çalışma grubunda çalışılan otistik hastaların yaş aralığının farklı olması, hastaların alerjenle karşılaşmış ve karşılaşmamış ve karşılaşma sıklığı (127,128) ile birlikte bireysel alerjik

duyarlılığın farklı olması, çevresel alerjen florası farklı olan bölgelerde farklı çalışma örneklemelerinin kullanılması gibi faktörlere bağlı olabilir.

Mostafa ve ark yaptığı bir çalışmada (124) otistik çocuklarda AH oranı kontrol olgularından belirgin yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Aynı araştırmacının 50 otistik hasta ile 50 kontrol grubunu karşılaştıran başka bir çalışmasında otistik grupta kümülatif AH oranı kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur (122) Otistik çocuklarda yapılan çalışmaların yanında Magalhaes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (11) 7-18 yaş arası 15 Asperger hastası AH yönünden aynı sayıda sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak incelenmiş, AH ve atopi oranı hasta grubunda kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde çalışmamız otistik olgularında AH sıklığı kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tüm bu çalışma verilerinden otizmin alerjik duyarlanma ve AH için bir risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Otizimde homolog beyin otoantijen dizisini moleküler olarak taklit eden diyetel ya da başka proteinlerin otoreaktif T hücrelerini aktif hale getirdiği, daha sonra otoreaktif T hücrelerinin KBB'ni geçerek oligodendrositler üzerinde demiyelinizasyon ile sonuçlanan hasarlar oluşturduğu, bunun sonucunda nöroflamentlerden salınan nöronal antijenlerin dolaşıma geçerek spesifik immün cevabı Th2 hücre üzerinden başlattığı, IL-4 üzerinden IgE ve IL-5 üzerinden eozinofil artışı yaparak alerjik belirtileri ortaya çıkardığı belirtilmiştir (129). Çalışmamızda kümülatif AH oranının otistik olgularda kontrollere göre yüksek olması ile ilgili elde ettiğimiz sonuç bunu destekleyen bir veri olabilir.

Bakkaloğlu ve ark. yaptığı çalışmada (10) kontrol grubunda BA sıklığı otizm grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Farklı olarak çalışmamızda BA açısından her iki çalışma grubu arasında fark gözlenmemiştir. Elde edilen farklı sonuçlar çalışma gruplarının farklı olması ile ilişkili olabilir. Çalışma grupları arasında spesifik AH olarak BA sıklığının karşılaştırıldığı Bakkaloğlu ve ark. yaptığı çalışma (10) dışında otizm ile alerji ilişkisini araştıran diğer çalışmalarda otistik ve kontrol grup olguları BA, AR, AD ve BSA gibi spesifik AH'lar açısından karşılaştırılmamıştır (5,121,122). Çalışmamızda farklı olarak spesifik AH'ların sıklığı her iki çalışma grubunda karşılaştırılmış ve otizm olgularında BA, AR, AD ve BSA sıklığı (%22,5, %2,5, %7,5 ve %20) sağlıklı kontrollerden (%12,5, %5, %5 ve %12,5) farklı bulunmamıştır (her bir değişken için  $p>0.05$ ). Otizimli hastalarımızda kontrollerden farklı saptanmayan spesifik AH oranları bireyler arasında perinatal ve posnatal

immün-alerjik duyarlılığın (5,102) ve çevresel alerjik ortamın farklı olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca otistik çocuklarda gözlenen BSA oluşumunda IgE aracılı olmayan ve Th1 hücre aracılı olan besin alerji reaksiyonlarının da etkili olması (130) hastalarımız BSA oranının kontrollerden farklı olmamasını açıklayan gerekçelerden biri olabilir.

Bazı bireylerde IgE aracılı olmayan alerji benzeri durumlar alerji dışı tetikleyicilerin uyarması sonucu mast hücrelerinden inflamatuvar mediyatörlerin salınması ile ilişkilendirilmiştir (131). Örneğin mast hücreleri üzerindeki viral Toll-Like Receptor-3 (TLR-3) reseptörünün çift zincirli RNA virüsleri tarafından uyarılması sonucu diğer sitokinlerle birlikte IL-5, IL-10 salınımı gerçekleşmekte ve artan IL-5 ve IL-10 gibi alerjik sitokinler aracılığı ile spesifik alerjik bulguların ortaya çıktığı belirtilmiştir (132). Bizim hastalarımızda kümülatif AH sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı fazla olmasına karşın bildirilen BA, AR ve AD semptom sıklığının hasta grubunda sağlıklı kontrollerden fazla olmaması, yukarıda belirtilen mekanizmaya uygun olarak özellikle kontrol olgularımızda alerjiye neden olan, gizli ya da subklinik seyreden viral ya da bakteriyel tetikleyicilerin IgE'nin kullanılmadığı bir mekanizma ile (131) alerji semptomları oluşturduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hastalarımızda bildirilen BA, AR ve AD semptom sıklığının kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmaması otizm alerjisindeki heterojeniteyi gösterebilir.

### ***Otistik olgularda hastalığın şiddeti ile Alerjik Hastalıkların ilişkisine yönelik bulgular***

Ağır ya da şiddetli otizm kliniği olan hastaların AH ve alerjik belirtiler sıklığının hafif-orta olanlara göre belirgin yüksek olduğu önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur (122,133). Bir çalışmada (133) AH sıklığı ağır otistik olanlarda ve hafif-orta hastalığı olanlara anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuşken ( $p=0.02$ ), benzer şekilde başka bir çalışmada (122) ağır otizm olan çocuklarda AH sıklığı (%66,7) hafif-orta olanlara göre (%20) anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmalara uygun olarak çalışmamızda ağır kliniği olan otistik olgularda AH oranı (%93,3), hafif-orta olanlara (%52) göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Bu sonuçlar otizm şiddetinin AH ile ilişkili olduğunu gösterebilir.

İnek sütü proteinine besin alerjisi reaksiyonunun farelerde sosyal davranışlarda azalma ve tekrarlayıcı-stereotipik davranışlarda artmaya neden olduğu gösterilmiştir (134). İntestinal alerjik cevabın nöroimmün etkileşimler için kritik bir düzenleme yolu ile etkili olduğu, tekrarlayan davranışsal, bilişsel ve sosyal etkileşimle ilişkili beyin devrelerini böylece etkilediği belirtilmiştir (134). Buradan hareketle genetik yatkınlık ve çoklu çevresel

faktörlerle birlikte alerjik immün aktivasyonun OSB'li olgularda davranışsal anormallikleri alevlendirerek klinik kötüleşmeye neden olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (134). Buna uygun olarak kliniği ağır hastalarımızın kümülatif AH ve BA oranlarının hafif-orta olanlara göre yüksek olması, inek sütü gibi alerjen proteinlerin tüketilmesi ile oluşan olası intestinal alerjik reaksiyonun (6,7) otizm belirtilerini şiddetlendirmesi yanında artmış sistemik alerjik duyarlanmaya neden olduğunu düşündürmektedir.

Kliniği ağır olan otizm olgularımızda BA sıklığı (%66,6) kliniği hafif-orta olanlardan (%20) daha yüksek saptanmışken ( $p=0.001$ ) AR, AD ve BSA sıklığı açısından böyle bir farkın bulunmamış olması otizm şiddetinin hava yolunun artmış alerjik duyarlılığı ile de ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Otizimde genetik olarak farklı bir serotonin metabolizması nedeni ile serotoninin ailesel otizmin bir markırı olarak kabul edilebileceği ve otizm semptomları ilişkili olduğu bildirilmiştir (135). Ayrıca serotoninin otistik bireylerde IL-2, IL-6 ve INF- $\gamma$  gibi Th1 tipi sitokinleri azaltıp Th2 hücre dominansı yönünde bir eğilim oluşturduğu, başta BA olmak üzere AH'ların patogenezinde katkıda bulunduğu ve immün cevabı modüle ettiği gösterilmiştir (136). Buna uygun olarak bir çalışmada alerjik otistiklerdeki serotonin düzeyinin alerjik olmayan otistiklerden belirgin derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (124). Çalışmamızda ağır otistik olgularda hafif-orta olanlara göre daha yüksek saptanmış olan kümülatif AH ve BA sıklığı fark edilmeyen stres faktörlerinin olası serotonin artışı ile otizm davranım semptomlarını şiddetlendirmesine ve birlikte bazı alerji semptomlarını artırmasına bağlı olabilir.

### ***Hasta ve kontrol grubunda alerjik mediatörlere ilişkin değerlendirme sonuçları***

Otistik çocuklarda alerjik hastalıkların temel nedeninin Th1/Th2 oranında Th2'ye doğru bir kayma olabileceği (128) ve Th2 hücrelerin IgE üretimi ile ilişkili IL-4 ve eozinofil artışına neden olan IL-5 gibi iki Th2 tipi sitokin oluşturarak alerji patogenezinde temel rol oynadığı belirtilmiştir (137). Buradan hareketle otistik çocuklarda Th2 hücre artışı ile birlikte IgE düzeyleri ve eozinofil sayısının farklı şekilde etkilenebileceği düşünülebilir. Buna uygun olarak otistik olgularımızda (%40) kontrollere (%27,5) göre eozinofili sıklığı yönünden bir fark gözlenmese de ortanca TES değerleri otistik grupta yüksek bulunmuş, farklı bir şekilde IgE düzeyleri ve yüksek IgE sıklığı açısından fark gözlenmemiştir. Alerjenlerle önceden karşılaşma ya da karşılaşma sıklığının IgE dahil tüm alerjik mediyatörlerin sonuçlarını



etkilediği ve alerjik duyarlanmayı artırdığı yazında belirtilmiştir (127). Bu yönde elde ettiğimiz farklı sonuçlar bireyler arasında alerjen duyarlılığı ve alerjenlerle önceden karşılaşma sıklığının olası farklı olması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Çoğu çalışmada atopi ve alerji ile eozinofil sayısı ve IgE düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (138). Renzoni ve ark. (121) 43 otistik çocuğu aynı sayıda MR olan çocuk ile alerjik durumlar açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, gruplar arasında IgE düzeyleri ve yüksek IgE sıklığı açısından fark bulunmamış, ancak eozinofili sıklığı ve ortalama TES değerleri otistik olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde çalışmamız ortanca IgE düzeyleri ve yüksek IgE sıklığı açısından hasta (sırası ile 64,2 IU/ml ve %47,5) ve kontrol grubumuz (sırası ile 44,5 IU/ml ve %30) arasında anlamlı fark saptanmamışken, TES'in hasta grubumuzda (380 eozinofil/ $\mu$ L) kontrollere göre (235 eozinofil/ $\mu$ L) belirgin yüksek olduğu ( $p=0.03$ ) ve bu çalışmadan farklı olarak eozinofili sıklığı açısından hasta (%40) ve kontrol grubu (%27,5) arasında anlamlı farkın olmadığı bulunmuştur ( $p=0.233$ ). Renzoni ve ark. yaptığı çalışma (121) ve bizim çalışmamızda otistik olgular ve kontroller arasında IgE düzeyleri yönünden fark olmamasına karşın TES düzeylerinin daha fazla saptanmış olması otizm alerjisinde IgE dışı faktörlerin de etkili olabileceği (139) şeklinde yorumlanabilir. Başka bir çalışmada ise çalışmamızdan farklı bir şekilde otistiklerde serum total IgE düzeylerinin ve yüksek IgE sıklığı oranının (%46) kontrollerden (%12) yüksek olduğu bulunmuştur (122). Asperger Sendromu olgularında yapılan bir çalışmada (11) bizden farklı olarak serum total IgE düzeyleri kontrollere göre yüksek, TES değerleri ise bize benzer şekilde otistik olularda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Ancak Bakkaloğlu ve ark. yaptığı çalışmada (10) hasta ve kontrol grubu arasında IgE düzeylerinin bizim sonuçlarımıza benzer şekilde farklı olmadığı saptanmıştır. Yine çalışmamıza benzer şekilde Menape ve ark (139) farklı şiddette otizm kliniği olan altı çocuğun hepsinde en az bir AH olmasına karşın sadece bir olguda yüksek serum IgE değeri belirlemişler ve böyle bir sonucu otizmde alerjik bulguların oluşumunda IgG4 tipi subgrup antikorların da etkin olması gibi IgE'den bağımsız mekanizmalara bağlamışlardır (139). Çalışmamız da dahil olmak üzere belirtilen çalışmalarda IgE düzeyleri, yüksek IgE ve eozinofili sıklığı ile ilgili elde edilen farklı sonuçlar genel olarak AH eşlik etsin ya da etmesin otizmde IgG4 tipi subgrup antikorlarla oluşan IgE dışı mekanizmaların varlığını (139), maruz kalınan çevresel alerjen türlerinin (140) ve bu alerjenlere duyarlılığın farklılığını, atopik ya da alerjik bünyenin farklı olması sonucunda IgE gibi alerjik mediatör yanıtının da farklı oluştuğunu düşündürebilir.

IL-25'in alerjik inflamasyonda olduğu gibi otoimmün reaksiyonlarda da anahtar rol oynadığı (15) ve Th17 hücre fonksiyonunu ve sitokin salınımını düzenleyerek otoimmün inflamasyon gelişimini artırdığı gösterilmiştir (15). Farklı bir şekilde deneysel IL-25 yetersizliği ve fonksiyon bozukluğu yapıldığında farelerin eksperimental otoimmün ensefalomyelit oluşumuna belirgin duyarlı hale geldikleri görülmüştür (141). Ancak hayvan deneylerinde IL-25'in otizm benzeri davranışlarla ilişkisi yönünde çalışma yapılmamış olup, bu konuya odaklanan gelecek çalışmalar yapıldığında olası IL-25 ilişkili otistik bulgu ve belirtilerin varlığı saptanabilecektir. Bir çalışmada otizmli çocuğu olan annelerin gebeliklerinin 15-19 haftasında alınan serum örneklerinde alerjik inflamasyon sitokinleri olan IL-4 ve IL-5 düzeyleri daha yüksek, otizm olmaksızın gelişimsel geriliği olan çocuk annelerinde ise proinflamatuvar sitokinler olan IL-2 ve IL-6 düzeylerini daha yüksek bulunmuştur (142). Bu sonuç ile birlikte otizmin etiolojisinde alerjik inflamatuvar mediyatör ve sitokinlerin daha önemli olduğu söylenebilir. Ayrıca otizmli hastalarımızda IL-5 gibi bir Th2 hücre tip sitokin olan IL-25 (15,143,144) düzeyinin (596 pg/ml) kontrollere (139,5 pg/ml) göre belirgin yüksek bulunmasının ( $p<0.001$ ) otizmde alerjik-immünolojik mediyatörlerin spesifik önemini vurgulayan bu çalışma (142) sonucunu desteklediği düşünülebilir. Otizm-alerji ilişkisi ile ilgili çalışmalarda bir immün-alerjik mediyatör olarak IL-25'nin etkinliği ve rolü daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızın bu yönüyle literatüre katkı sağlayacak ilk çalışma özelliği taşıdığı söylenebilir.

### ***Otistik olgularda hastalığın şiddeti ile alerjik mediyatörlerin ilişkisine yönelik bulgular***

Serum Ig düzeyleri ile otizm kliniği, şiddeti ve davranış örüntülerinin ilişkisi yeterince aydınlatılamamıştır, ancak beyin sinyal yolunda olası bir defektin nörogelişim ve immün fonksiyonlarda değişiklik ve düzensizlik yapması sonucu böyle ilişkinin olası olduğuna yönelik hipotezler ileri sürülmüştür. (145) İmmün fonksiyonların otizm davranış örüntüsü, otizm şiddeti ve şiddet skorlaması ile ilişkisinin ilk olarak ortaya konulduğu Heuer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalığın ağırlığı ile serum IgE düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (146). Mostafa ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ortalama serum total IgE düzeyleri ile birlikte yüksek IgE düzeyi sıklığının ağır otistiklerde hafif-orta olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ )(122). Heuer ve ark. yaptığı çalışmadan (146) farklı ve Mostafa ve ark. yaptığı çalışmaya (122) uygun şekilde çalışmamızda serum ortanca IgE düzeylerin ağır otistik hastalarda (369 IU/ml) hafif-orta olanlara (46 IU/ml) göre daha yüksek bulunmuş ( $p=0.002$ ) ve yüksek IgE sıklığı ağır otizm

kliniği olan olgularda (%73) hafif-orta olanlara göre (%32) belirgin yüksek saptanmıştır (p=0.002). Çalışma sonuçları arasındaki farklılıklar farklı çalışma gruplarının alınması, bireyler arasındaki alerjik inflamasyon düzeylerinin olası farklı olması ve alerjenle karşılaşma sıklığının farklılığı gibi bir çok faktöre bağlı olabilir. Diğer taraftan otizmde bozulan Th1 ve Th17 cevaplarının bireyleri başta viral enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyonlara daha duyarlı hale getirdiği, bunun sonucunda özellikle davranış örüntüleri ve otizm kliniğinde kötüleşme ile birlikte Th2 hücre tipi sitokinler üzerinden alerjik mediatör oluşumunun arttığı bildirilmiştir (147). Th2 hücre tipi sitokinlerin regüle ettiği eozinofil hücre artışının (137) çalışmamızda olduğu gibi ağır otistik hastalarda (590 eozinofil/ $\mu$ L) sağlıklı kontrollere (360 eozinofil/ $\mu$ L) göre daha belirgin bulunmuş olması (p=0.005) bu hastalarda kliniği şiddetlendiren ve alerjik inflamasyonu artıran olası subklinik ya da gizli bir enfeksiyonun varlığı ile ilgili bir ipucu verebilir. Otizm şiddeti ile eozinofili sıklığı ilişkisi çalışmalarda araştırılmamıştır. Çalışmamızda serum ortanca TES değerlerinin ağır otistiklerde daha fazla bulunmasına karşın (p=0.005), eozinofili sıklığı açısından ağır (%60) ve hafif-orta otistik olgular (%28) arasında anlamlı fark bulunmaması (p=0.351) bize otizm şiddeti ile serum TES değerlerinin daha ilişkili olduğunu düşündürtebilir.

Hsiao ve arkadaşları yaptığı fare çalışmasında maternal immün aktivasyonun yavrularda IL-6 ve IL-17 oranını artırdığı ve bununla ilişkili olarak otistik davranış örüntülerine neden olduğu saptanmıştır (148) Bu veriden hareketle maternal alerjik aktivasyonun IL-17 ile aynı aileden olan IL-25 (143) üzerinden çocuklarda otizm patogenezi ve otistik davranışların oluşumunda rol alabileceği hipotezi kurulabilir. Ağır otistik hastalarda IL-25 düzeylerinin daha yüksek saptanması belirtilen Hsiao ve ark. yaptığı çalışma [148] verisini ve bu hipotezimizi destekler nitelikte olduğu söylenebilir. Otizmde klinik regresyon gösteren olgularda IL-5'in ve leptin gibi işlevi IL-6 ve IL 12'ye benzerlik gösteren faktörlerin KBB'ni geçerek bu olgularda klinik kötüleşmeye neden olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (145,149). IL-25 düzeyi ile otizm klinik şiddeti arasındaki ilişki çalışmalarda gösterilmemiş olmasına karşın, otizm şiddeti ile serum IL-25 düzeyinin ilişkili olduğuna yönelik elde ettiğimiz sonuç, belirtilen çalışmalara uygun olarak genel bir yaklaşımla özellikle alerjik sitokinlerin otizm olgularının davranış örüntüleri ve kliniğinde etkili olduğunu destekleyen bir veri olabilir.

***Otistik hastalarda IgE, TES ve IL-25 düzeylerinin birbirleriyle ve otizm skorlarıyla korelasyonu***

IL-25'in sistemik alımı ya da fazla eksprese olması Th2 kaynaklı sitokin üretiminde artmaya neden olarak eozinofili, IgE artışı, mukus hiperplazisi ve diğer başka patolojiler oluşturmaktadır (90) Ayrıca IL-25'in, Th2 ve mast hücrelerinden IL-4 ve IL-5 oluşumuna neden olduğu ve BA gibi alerjik duyarlılık ve bozuklukların patogeneğinde önemli olan Th2 tip immün cevabın başlaması ve sürdürülmesinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir (93,150). Buradan hareketle IL-25'in IL-4 üzerinden IgE düzeyini ve IL-5 üzerinden ise eozinofil sayısını artırmasının doğal bir sonucu olarak bu alerjik mediatörler arasında karşılıklı etkileşim ve ilişkinin olduğu söylenebilir. Buna uygun olarak yapılan bir çalışmada IgE aracılı atopik BA' sını olan olgularda atopik olmayan BA olgularına göre serum IL-25 düzeylerinin belirgin daha fazla olduğu ve en önemlisi atopik duyarlanma ve alerjik inflamasyon sırasında IL-25'in eozinofilleri aktive ettiği saptanmıştır (151) Çalışmamızda IL-25 düzeyi ile TES ve IgE arasında orta düzeyde korelasyon belirlenmiş olmasının (sırası ile r değerleri 0.654 ve 0.638) bu çalışma sonuçlarını onayladığı söylenebilir.

Alerjik inflamasyon sırasında aktive olan Th2 hücreden aynı anda salınan IL-4 üzerinden IgE artışı ve IL-5 üzerinden eozinofil hücre artışı olduğu bildirilmiştir (137) Buradan IgE ve eozinofil hücrelerinin sanki ayrılmaz ikili şeklinde alerjik durumlarda rol oynadığı rahatlıkla dile getirilebilir. Buna uygun olarak otistik hastalarda da IgE ve TES değerlerinin ilişkisi ya da korelasyonu bazı çalışmalarda vurgulanmıştır. Bir çalışmada (121) otizmli hasta grubunda eozinofilik olgularda eozinofilik olmayanlara göre daha yüksek IgE düzeyleri (sırası ile %46 ve %10) saptanmışken, kontrol grubunda eozinofiliklerle eozinofilik olmayanlar arasında aynı parametre açısından fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde otistik grup IgE ile TES düzeyleri arasında orta derecede korelasyon saptanmıştır (r=0.506) Bizim çalışmamızdan farklı olarak başka bir çalışmada (11) Asperger hastalarında yüksek IgE düzeyi sıklığının TES düzeyi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada olduğu gibi (11) alerjik reaksiyonların bazen olası IgE dışı mekanizmalarla olabilmesi (121,152) ve alerjik duyarlanması farklı olan hasta gruplarının çalışılması gibi faktörler nedeniyle bazı otizm alerjisi durumlarında IgE ve TES ilişkisi ya da korelasyonu görülmeyebilir.

Karşılaşılan çevresel alerjenlerin alerjik duyarlılık oluşturma potansiyeli ve alerjene maruz kalma sıklığı gibi bir çok faktörün otistik çocuklarda otizm şiddeti ile birlikte eozinofil hücre artışı ve IgE gibi alerjik mediatörlerin de farklı olmasına neden olduğu belirtilmiştir (127). Napolioni ve ark yaptığı bir çalışmada (152) konuşmayan otistiklerin konuşanlara ve regresif otistiklerin regresif olmayanlara göre daha yüksek Th2 tipi sitokin olan IL-5 ve

Th17 hücre tipi sitokin olan IL-17 düzeylerine sahip oldukları, IL-5 ile IL-17 arasında önemli korelasyon olmasına karşın AH olan otistiklerde AH olmayanlara göre bu iki sitokin açısından fark olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç AH'dan bağımsız olarak otizmde klinik şiddeti belirleyen belirtilerin oluşumunda Th2 ve Th17 hücre sitokinlerinin önemli olduğunu göstermiş olabilir. Çalışmamızda otizm şiddet skoru ile Th2 hücre sitokinlerinin regüle ettiği (137) IgE ve TES düzeyleri arasında saptanmış olan orta düzeyde korelasyonun (sırası ile r değerleri 0.531 ve 0.462) ve otizm şiddet skoru ile Th17 hücre sitokini olan (15, 86, 143) IL-25 düzeyleri arasında saptanan daha belirgin pozitif korelasyonun ( $r=0.763$ ) Napolioni ve ark yaptığı çalışma sonucunu (152) desteklediği ve özellikle IL-25'in otizm şiddetinde önemli olduğuyla ilgili bir ipucu verdiği söylenebilir.

### ***Otistik grup alerjik olgularda alerjik mediyatör değerlendirme sonuçları***

AH'ların ortaya çıkışında atopik bünye, bireyde atopinin göstergesi olan IgE, TES, cilt alerjen duyarlılığı ve güncel alerjik markır olan IL-25 düzeylerinin önemli olduğu belirtilmiştir. (84, 151,153). Çoğu çalışmada sağlıklı çocuklarda atopi ve alerjik duyarlılık ile eozinofil sayısı ve IgE düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (138). Yine AH'larda serum IL-25 düzeylerinin arttığı, atopik duyarlanma ve alerjik inflamasyon sırasında artan IL-25'in eozinofil aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (151). Benzer şekilde otistik hastalarda T regülatör (Treg) hücrelerde azalma olması sonucu Th1 hücre fonksiyonunda düzensizlik, alerjik inflamasyonda etkili Th17 ve Th2 hücrelerde artış olduğu (154) belirlenmiştir. Böylece otizmde Th17 ve Th2 fonksiyonları ile regüle edilen eozinofil hücre sayısı (137) ve olası IL-25 düzeyinde (15, 151) artış olacağı söylenebilir. Yapılan bir çalışmada (121) serum total yüksek IgE ve eozinofili sıklığı yönünden AH olan otistik çocuklarla olamayanlar arasında anlamlı fark bulunmamışken, farklı olarak başka bir çalışmada (122) AH olan otistik hastalarda IgE düzeylerinin ve yüksek IgE düzeyi sıklığının AH olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada AS'lu hastaların IgE düzeyleri ve eozinofil sayılarının atopi ve AH gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11). Çalışmamızda AH olan otistik olgular ile AH olmayan otizimli hastalar arasında IgE düzeyleri (sırası ile 108 ve 63,4 IU/ml) bakımından anlamlı fark yok bulunmamışken ( $p=0.228$ ), TES (sırası ile 540 ve 200 eozinofil/ $\mu$ L) ve güncel bir alerji markırı olan IL-25 açısından (sırası ile 771 ve 290 pg/ml) anlamlı ve belirgin fark saptanmıştır (sırası ile p değerleri 0.006 ve 0.004). Bizim çalışmamız ve yukarıda belirtilen bazı çalışma sonuçları (11,121,122) otizmde AH sıklığının daha fazla olmasında yüksek alerjik mediyatörlerin önemli olduğunu ve IgE dışı mekanizmaların da

dikkate alınması gerektiğini (139) düşündürebilir. Ayrıca çalışmamızın otistik çocuklarda AH varlığı ile IL-25 ilişkisini değerlendiren ve pozitif bir ilişki saptayan ilk çalışma olduğu söylenebilir. Tüm bu verilerden hareketle sağlıklı çocuklarda olduğu gibi (84,151,153) AH olan otistik çocuklara AH olmayanlara göre daha yüksek düzeyde alerjik markırların eşlik etmesini beklemek doğru bir yaklaşım olabilir.

### **5.2.3. Hasta ve kontrol grubu Cilt Prick Testi (CPT) değerlendirme sonuçları**

Alerjik bireylerde alerji tanısının alerjik ekstrelerle yapılan cilt testinde ortaya çıkarıldığı ve hazırlanan alerjenlerle elde edilen negatif cilt testi sonuçlarının bu alerjenlere karşı gelişen IgE aracılı alerji olasılığını ekarte ettirdiği bildirilmiştir (155). Diğer taraftan cilt testinin pozitif olmasının aynı alerjenlerin alerjik semptomlara neden olduğu anlamına gelmediği (155) ve AH'lar ve alerjik semptomların IgE dışı mekanizmalarla da oluşabildiği ileri sürülmüştür (156). Bizim hastalarımızda kontrol grubuna göre yüksek olan kümülatif AH oranına rağmen total CPT pozitifliğinde hasta ve kontrol grubu (sırası ile %15 ve %10) arasında fark gözlenmemesinin ( $p=0.498$ ) yukarıda belirtilen CPT (+)'liği ile AH klinik bulgularının örtüşmesi gerekmediği yönündeki bilgiyi (155) desteklediği söylenebilir. Ayrıca yukarıda sözü edilen negatif CPT olmasının IgE aracılı mekanizmayı ekarte ettirdiğine yönelik bilgiye uygun bir şekilde her iki çalışma grubumuz arasında total CPT pozitifliği yanında serum IgE düzeyleri ve yüksek IgE sıklığı açısından da fark saptanmamış olması otizmli olgularımızın alerjisinde IgE dışı mekanizmaların da etkin olduğunu düşündürebilir. Yine çalışma gruplarımız arasında alerjen cilt duyarlılığı açısından fark saptanmamış olması katılımcıların alerjenle önceden karşılaşmış ve karşılaşmamış durumu ve karşılaşma sıklığı (127) ile ilgili olabilir.

Renzoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (121) otistik olgularda pozitif CPT oranının kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada (11) Asperger Hastalığı olgularında özellikle mantarlara karşı alerjik cilt duyarlılığın kontrol olgularına göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Bakkaloğlu ve ark. yaptığı çalışmada (10) CPT sadece otistik olgulara uygulanmış ve dolayısı ile kontrollerle karşılaştırma yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda farklı 10 yaygın alerjenden en az birine karşı elde edilen CPT (+)'liği oranı açısından otistik olgularla kontrol olguları arasında fark bulunmamıştır. Farklı çalışmalarda alerjen cilt duyarlılığı sonuçlarının değişkenlik göstermesinin farklı örneklem gruplarının çalışılması ile ilgili olabileceği söylenebilir.

Bakkaloğlu ve ark. yaptığı çalışmada (10) otistik çocuklarda akar, polen ve küf cilt duyarlılığı sırasıyla %13, %31,7 ve %26 olarak belirlenmiş, ancak kontrol olgularına CPT yapılmadığı için her iki grup arasında bu yönden karşılaştırma yapılamamıştır. Otizmde alerji araştıran diğer çalışmalarda otistik olgularda total CPT oranı kontrol olguları ile karşılaştırılmışken, spesifik alerjen cilt duyarlılığı oranları kontrollerle karşılaştırılmamıştır (10,121). Bizim çalışmamızda ot, mantarlar ve ağaç polenleri gibi alerjenleri içeren 1 ile 4 arası alerjene karşı pozitif CPT oranı otistik grupta (%2,5) kontrol grubundan (%5) farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde dört ya da daha fazla çoklu alerjen duyarlılığı oranları otistik olgularda kontrol grubu ile aynı (%2,5) saptanmıştır. Her iki çalışma grubumuz arasında spesifik alerjen cilt duyarlılığı açısından fark gözlenmemesi hasta ve kontrol olgularında spesifik alerjen cilt duyarlılığının ve yaşadıkları çevrede spesifik alerjen florasının benzer olduğunu düşündürebilir.

Otizmde ev tozları ya da akarlara alerjik duyarlılığı inceleyen bir çalışmada otistik çocukların ebeveyn odasındaki PVC döşemenin kapalı havadaki fitalatların önemli bir kaynağı olduğu ve bu durumun OSB olgularında BA ve alerji prevalansının ebeveyn odası yerleşik tozundaki fitalat yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157). Bu sonuç otizm olgularının alerjik duyarlanmasında ev akarlarının ve içeriğinin önemli olduğunu gösterebilir. Çalışmamız otizm olgularında genel CPT (+)'liğinin kontrollerden farklı olmamasına karşın özellikle akarlara karşı cilt reaksiyonunun otistik olgular lehine anlamlı farklı çıkması yukarıdaki çalışmaya uygun olarak otizm alerjik duyarlanmasında akarların önemli olduğunu düşündürebilir.

Çalışmamız ağır otistik hastalarımızda AH sıklığı ve alerjik duyarlılığın önceki çalışmalara uygun şekilde (122, 133) kliniği hafif-orta olanlara göre daha fazla bulunması otizm şiddeti ile alerjik duyarlılık ve atopik yatkınlık arasındaki ilişkiyi gösterebilir. Çalışmamızda buna uygun olarak atopi ve alerjik duyarlılığın göstergesi olan CPT (+)'liği (155) ve akar cilt duyarlılığının ağır otizm kliniği olan olgularımızda hafif-orta olanlara göre anlamlı yüksek bulunmasının doğal ve beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir.

### ***Hasta Grubunda Alerjik Hastalıkların olguların Doğum Kilosu, Doğum Şekli, Yaş Grubu ve evde sigara kullanımına göre karşılaştırma sonuçları***

Alerjik bulguların iki yaşında ortaya çıkma oranı SGA'lı çocuklarda doğum ağırlığı normal olanlara göre daha düşük saptanmış ve altı yaşında bu alerjik farklılığın ortadan

kalktığı bildirilmiştir (158). Yazında otistik çocuklarda SGA ile alerjik durumların ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız hasta grubunda AH sıklığının SGA öyküsü olanlarda SGA'sı olmayanlardan yüksek bulunmamış olması SGA'lı doğan sağlıklı çocuklara benzer şekilde (158) otizmlı çocukların SGA'lı doğmasının AH için bir risk faktörü olmadığı yönünde düşünmemize neden olabilir.

Bazı çalışmalarda C/S ile doğumun sonradan oluşacak BA, AD ve AR gelişimi ile ilişkisi olmadığı belirtilmişken (159), diğer bazı çalışmalarda C/S ile doğanların normal doğanlara göre daha fazla BA gelişim riski taşıdıkları vurgulanmıştır (160) Farklı bir şekilde çalışmamızda normal doğan otistik hastalarda AH sıklığı C/S ile doğanlara göre anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu farklı sonuç hasta örnekleminizde normal doğan çoğu otistik olguda tesadüfen AH olması ile ilgili olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Sağlıklı normal çocuklarda atopik eğilim, alerjik duyarlılık ya da bozukluk sıklığının yaşla birlikte azaldığı ve özellikle 6-7 yaşından sonra bu azalmanın belirginleştiği saptanmıştır (63,161). Ancak bununla ilgili Asperger olgularında yapılan bir çalışmada yaşın atopik eğilim ve alerjik duyarlılık için belirleyici olmadığı rapor edilmiştir (11). Bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamız 2-6 ve 7-15 yaş grubu otistik olguları arasında AH sıklığının (sırası ile %67,8 ve %66,6) farklı olmadığı ( $p=0.941$ ) saptanmıştır. Çalışmamızda yaş grupları arasında AH sıklığı açısından fark bulunmamış olması farklı yaş gruplarındaki otistik olguların aynı alerjik özellikte olması ile ilişkili olabilir. Otizmde yaş faktörü ve AH ilişkisine ışık tutacak daha ileri çalışmalara gereksinim duyulabilir.

Gebelik sırasında anne ya da her iki ebeveynin sigara kullanmasının daha yüksek BA semptom sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (162,163). Otizmlı çocukların AH'lığı ve alerjik duyarlanmasında anne sigara kullanımının önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır (157). Ancak bizim çalışmamızda AH sıklığı yönünden evde sigara kullanımı olan hastalarla (%72,4) sigara kullanımı olmayan hastalar (%54,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.298$ ). Çalışmamızda bu açıdan farklı sonuç elde edilmesi sigaranın tetiklediği alerjik duyarlılıkta bireysel farklılığın belirleyici faktör olduğu yönünde düşünmemize neden olabilir.

***Otistik ve kontrol olgularında ebeveyn ve kardeşlerde ailesel AH sıklığının karşılaştırılması***



Bakkaloğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada (10) otistik çocuklarda ailesel atopi ya da alerjik hastalık sıklığının sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Yine Asperger Hastalığı olan olgular ile yapılan bir çalışmada ebeveyn AH sıklığı hasta grubunda sağlıklı kontrollere daha fazla bulunmuştur (11). Farklı olarak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz anne ve baba AH oranları (sırası ile %42,5 ve %27,5) kontrol olgularımızdan (sırası ile %15 ve %5) farklı bulunmamıştır (her biri için  $p=0.056$ ). alışmalar arasındaki farklı sonuçlar alerjik duyarlılığın bireysel ve toplumsal farklılık gösterdiğini düşündürebilir.

Otistik ocuk annelerinde yüksek AH sıklığı olmasına rağmen maternal immün ya da alerjik uyarının otistik bebeği bazen etkilemediği ileri sürülmüştür (5). Bazı çalışmalarda ise otizmde alerji gelişiminde maternal alerjik olmayan faktörlerin de etkili olduğuna vurgu yapılmıştır (102). Bu verilerden hareketle otistik çocuklarda alerjik duyarlanmanın anne alerjisinden bağımsız olarak değişkenlik gösterebileceği söylenebilir. Çalışmamızda AH sıklığı açısından otistik olguların anneleri ile kontrol grubu anneleri arasında anlamlı fark bulunmamış olmasına karşın, otistik olgularda kümülatif AH sıklığının kontrollerden daha yüksek saptanmış olması otizm alerjisinin anne alerjisinden bağımsız olarak gelişebileceğini destekleyen bir veri olabilir. Diğer taraftan otistik ocuk alerjisinin sadece anne alerjisi ile paralellik göstermediği ve baba alerjisinin de bu açıdan bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (164). Ancak çalışmamız otistik olguların babalarında AH sıklığının kontrol olgularından daha fazla gözlenmemesi ( $p=0.056$ ) alışma grubunun ve alerjik duyarlılığın olası farklı olmasına bağlı olabilir.

Otizimli ocuklarda alerjik durumları araştıran çalışmaların tamamına yakınında ailesel AH'ların varlığı ebeveynler ile ilişkilendirilmiş ve kardeş ya da kardeşlerde alerjik ykw genellikle sorgulanmamıştır (10,122,133) Yapılan az sayıda çalışmada ise otistik çocukların otistik olmayan kardeşlerinde llen tüm alerjiye spesifik sitokin değerlerinin ve AH oranının otistik çocuklar ile benzer olduğu bulunmuştur (152). Aynı şekilde otistik ocuk kardeşlerinde alerji ykw'sn sorgulayan çalışmalardan birisi olan çalışmamızda en az bir kardeşte alerji sıklığı hasta grubunda (%72,5) kontrol grubuna göre (%15) belirgin yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Elde ettiğimiz bu sonuç otistik çocukların kendilerinde olduğu gibi kardeşlerinde de olası artmış alerjik duyarlılık sonucu daha fazla alerjik semptomların görülebileceğini düşündürebilir. Diğer taraftan hasta grupta kontrollere göre daha fazla saptanan kardeş alerji sıklığı, otistik çocuğa sahip ebeveynlerin sağlıklı kontrollerin

ebeveynlerine göre diğer sağlıklı kardeşlerin alerjik belirtilerine olası daha duyarlı olmaları nedeni ile daha subjektif öykü vermeleri sonucu ortaya çıkmış olabilir.

Bu sonuçlar; Çocuk ve ergenlerde otizm varlığının kümülatif AH'lar, akar cilt duyarlılığı, serum TES ve IL-25 değerleri ile ilişkili olduğunu, ancak BA, AR, AD ve BSA gibi spesifik AH'lar, genel alerjen cilt duyarlılığı ve serum IgE düzeyleri ile ilişkili olmadığını, otizm şiddetinin ya da klinik düzeyinin kümülatif AH'lar, BA, akarlar dahil genel alerjen cilt duyarlılığı ve sözü edilen tüm alerjik mediyatörlerle ilişkili olduğunu düşündürmüş olup, konu ile ilgili yapılacak yeni çalışmalar ile bu bulguların desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır.

## 6. KISITLILIKLAR

Bu çalışmada otistik olgularda IgE, TES ve IL-25 olmak üzere alerjik duyarlanma ile ilişkili kısıtlı sayıda alerjik mediatör değerlendirilmiştir. Bu alerjik mediyatörlerle birlikte alerjik inflamasyonda etkili diğer mediyatörlerin geniş otizm örneklem grubunda çalışılması otizmde alerji patogenezinine yönelik daha kapsamlı bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

Alerjen spesifik AH'lığı tanımlamada önemli olan serum alerjen spesifik IgE düzeyleri çalışmamızda bakılmamıştır. Özellikle besin spesifik IgE antikör kantitatif ölçümlerinin semptomatik IgE aracılı besin reaksiyonları ile daha korele olduğu göz önüne alındığında otizmde alerjen duyarlılığı ve atopinin değerlendirilmesinde spesifik IgE bakılması ile daha değerli veriler elde edilecektir.

Çalışma örneklemimiz kısıtlı sayıda hasta ile yapıldığı için sonuçlarımız genel popülasyonu temsil etmemektedir ve bu konuda toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Daha güvenilir ve tutarlı sonuçlar elde edilmesi için bu yöndeki çalışmaların takip çalışmaları şeklinde olması uygun olacaktır. Hasta sayısı daha fazla tutularak ve özellikle hastaların farklı zaman aralıklarında değerlendirildiği takip çalışmaları yapılarak literatüre daha kapsamlı bilgi aktarımı sağlanabilecektir.

Çalışmamızda otizm grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. AH ve alerjik mediyatörler açısından otistik grup ile Mental Retardasyon gibi nörogelişimsel bozuklukluğu olan hastalardan oluşan bir grubun karşılaştırılması ile birlikte otizmin diğer gelişimsel bozukluklardan farklı olarak alerji ile olan ilişkisi daha iyi bir şekilde gösterilebilir.

## 7. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Prematürite, düşük doğum ağırlığı, C/S ile doğum, evde sigara kullanımı, kentsel yaşam, evde evcil hayvan bulundurma açısından her iki çalışma grubu arasında fark gözlenmemiştir.
- Her iki ebeveyn alerjisi yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark saptanmamış, ancak kardeş alerjisi otistik grupta istatistiksel olarak belirgin yüksek bulunmuştur.
- BA, AR ve AD ile ilişkili bildirilen alerjik semptomlar yönünden her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.
- Hasta grubunda kümülatif Alerjik Hastalık (AH) oranı kontrol grubundan fazla bulunmuşken, Bronşial Astma (BA) , Alerjik Rinit (AR), Atopik Dermatit (AD) ve Besin Alerjisi (BSA) gibi spesifik alerjik hastalık sıklığının her iki grupta farklı olmadığı belirlenmiştir.
- Otistik çocuklarda akar cilt duyarlılığı kontrollerden daha fazla saptanmış, ancak total alerjen cilt duyarlılığı farklı bulunmamıştır.
- Otistik grupta TES ve IL-25 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmış, ancak IgE düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- Otistik grupta AH'lığı olanların AH'lığı olmayanlara göre daha yüksek TES ve IL-25 düzeylerine sahip oldukları, IgE düzeyleri açısından aynı şeyin söz konusu olmadığı gözlenmiştir.
- IgE ve TES düzeyleri ile otizm skorları arasında orta düzeyde korelasyon, IL-25 değerleri ile otizm skorları arasında güçlü bir korelasyon belirlenmiştir.
- Kümülatif AH ve BA sıklığı ağır otistik olgularda hafif-orta otizmi olan olgulara göre anlamlı şekilde daha fazla bulunmuş, ancak diğer spesifik AH'larla otizm klinik şiddeti arasında bir ilişkisi gözlenmemiştir.
- Ağır otizm kliniği olan olguların hafif-orta olanlara göre daha fazla genel alerjen ve akar cilt duyarlılığına sahip oldukları belirlenmiştir.

- Ağır otistik hastaların serum IgE, TES ve IL-25 düzeyleri hafif-orta düzeyde otizmi olanlara göre belirgin daha yüksek saptanmış ve otizm klinik şiddeti bu alerjik mediyatörlerin ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Otizm ve otizm şiddeti ile alerjik bulguların pozitif ilişkisinin bulunması bazı otizm olgularının patogeneğinde immün-alerjik mekanizmaların olası nedensel rolünü gösterebilir. Aynı zamanda çalışmamızda olduğu gibi otizmde bazı alerjik hastalıkların ve mediyatörlerin yüksek saptanması otizm ile alerji arasında karşılıklı neden sonuç ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkiyi destekleyecek ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir

## 8. EKLER

### EK 1- ETİK KURUL ONAYI

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/462-

10.12.2012

Sayın Yrd. Doç. Murat YÜCE

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Otistik Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Alerjik Hastalıklar ve Atopinin Araştırılması** başlıklı, OMÜ KAEEK 2012/ 61 Karar nolu Mikrobiyoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına: çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 28.06.2012 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim

  
Prof. Dr. Abdülkerim BEDİR  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Başkanı

## **EK 2- AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

### **ARAŞTIRMANIN ADI ( ÇALIŞMANIN AÇIK ADI ):**

### ***OTİSTİK SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA ALERJİK HASTALIKLAR VE ATOPİNİN ARAŞTIRILMASI***

### **Gönüllünün Baş Harfleri << >>**

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

### **BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?**

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

### **ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız**

Çalışmanın konusu otizmli Çocuklarda Alerjik hastalıkların varlığını ve sıklığını araştırmakla ilgilidir. Çalışmanın amacı otistik çocuklarda allerjik hastalıkların sıklığını ve otizmin allerjik hastalıklarla ilişkisini belirlemek, allerjik deri testi ve serum allerjik mediatörlerini kullanarak atopinin varlığını araştırmak, serum allerjik madde düzeyleri ve alerji deri testi sonuçlarıyla otizm ve otizm şiddetinin ilişkisini saptamaktır.

### **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Her çocuk ebeveyni allerjik hastalıkları ve belirtileri sorgulayan çalışma anketini dolduracaktır. Bu sırada tüm katılımcılar psikiyatrik testlerle ve psikiyatrik görüşme ile ruhsal yönden değerlendirilecektir. Otizmli çocuklara çalışama ölçeği uygulanıp hastalığının şiddeti belirlenecektir. Çalışmaya katılan her çocuktan laboratuvar çalışması bir kez kan alıp serum allerjik maddelerinin düzeyleri bakılacak ve her çocuğa alerji testi uygulanacaktır. Katılımcılar hasta ve kontrol grubu şeklinde ikiye ayrılarak belirtilen tüm işlem sonuçları her iki grup arasında karşılaştırılacaktır

### **BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?**

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

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

Çalışmada katılımcılara yapılacak alerjik deri testi sırasında çok nadir de olsa kullanılan alerjen örneklerine karşı aşırı alerjik reaksiyon sonucu vücutta şişme, yaygın kaşıntı, tansiyonun ani düşmesi ve nefes almakta zorlanma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Ancak tüm bu riskler göz önüne alınarak alerji deri testi tüm müdahale imkanlarının olduğu çocuk alerji polikliniğimizde ve çocuk alerji uzman doktorun gözetiminde yapılacaktır. Bunun dışında çalışmaya katılmanın olası riski bulunmamaktadır.

### **GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ**

Yöntemin gebelik ya da doğum kontrolü üzerine bir yan etkisi yoktur.

### **ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)**

Otizm sebebi kesin olarak saptanabilmiş bir hastalık değildir ve oluşumunda bağışıklık sisteminin farklı çalışması ve alerjik olayların rolü üzerinde durulmaktadır. Ayrıca otizmlı çocuklarda alerjik hastalıklarda artış olduğu, bazı diyetle alınan besinlerin otizm belirtilerini artırdığı ileri sürülmektedir. Çalışmamızda otizmlı çocuklarda alerjik hastalıkların sıklığı, neye karşı alerjisi olduğu belirlenecektir. Elde edilen sonuçlar birlikt ebeveynlerin otizmlı çocuğunun neye karşı alerjisi olduğu saptanarak alerjik olduğu şeylerden uzak durması ile ilgili geri bildirim yapılacaktır. Ayrıca ebeveynlerin otizm belirtilerinin artış göstermesi ile muhtemel ilişkisi olan alerjik besin ya da durumlarla ilgili farkındalıkları artırılacak ve hastaya olan yaklaşımlarında değişiklik olacaktır.

### **GÖNÜLLÜ KATILIM**

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilceğim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.



## **CALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir. Ayrıca çalışmaya bağlı makul miktardaki yol gideriniz makbuzları gösterildiği takdirde karşılanacaktır.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

## **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ( “Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod (“Kod”) numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsizsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsizsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyicisi firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir. Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

## **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:**

Dr. Mahmut akır, 0530 325 56 00

Yrd. Doç. Dr. Murat Yüce, 0505 823 06 53

**CALIşMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:** Varsa açıklayınız

**YENİ BİLGİLER ÇALIşMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR**

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

**Çalışmaya Katılma Onayı**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

**\* Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

### EK 3- SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Formun doldurulduğu tarih:...../...../.....(gün/ay/yıl) Çocuğun cinsiyeti: (1)Erkek (2)Kız

Çocuğun adı-soyadı:..... (gerçek) doğum tarihi:...../...../.....(gün/ay/yıl)

Telefon ev: 0...../.....cep: 05...../.....

Adres:.....

Annebabası birlikte mi? (1)birlikte (2)boşanmış (3)evli ama ayrı yaşıyor (4)anne ya da babası öldü

Yaşadığı evde toplam kaç kişi kalıyor?:..... Evdeki diğer kişiler kimler?

( )Anne ( )Baba ( ) kardeş/kardeşler ( ) babaanne ( ) anneanne ( ) dede ( ) teyze ( ) hala ( )diğer:..... Ailede kaçınıcı çocuk

Hananın ortalama aylık geliri? ( )800 YTL'den az ( )800-2500 YTL ( )2500-5000 YTL ( )5000'den çok

Annesi sağ mı? (1)Evet (2) Hayır

Öz mü? (1)Evet Hayır [(2)üvey anne (3)evlat edinildi (4)koruyucu aile

Annesinin yaşı:..... mesleği:..... çalışıyor mu? (1)Evet (2)Hayır

Annesinin herhangi bir sağlık sorunu/ hastalığı var mı?: (1) Evet: [Nedir?.....] (2) Hayır

Annesinin en son bitirdiği okul ?

(1)Okur-yazar değil (2)Okur-yazar (3)ilkokul (4)ortaokul (5)lise (6)üniversite (7) y. lisans/doktora

Babası sağ mı? (1)Evet (2) Hayır

Öz mü? (1)Evet (2)Hayır [(2)üvey baba, (3)evlat edinildi, (4)koruyucu aile]

Babasının yaşı:..... mesleği:..... çalışıyor mu? (1)Evet (2)Hayır

Babasının herhangi bir sağlık sorunu/ hastalığı var mı?: (1) Evet: [Nedir?.....] (2) Hayır

Hayır

Babasının en son bitirdiği okul ?

(1)Okur-yazar değil (2)Okur-yazar (3)ilkokul (4)ortaokul (5)lise (6)üniversite (7) y. lisans/doktora

Planlı ve istenen bir gebelik miydi? (1)Evet (2)Hayır (3)Bilmiyorum/emim değilim Zamanında mı doğdu?

(1)Evet (2) Erken doğdu: [Kaç haftalık?.....] (3)Geç doğdu: [Kaç haftalık doğdu?.....]

Doğum nasıl oldu? (1)Normal (2)Sezaryen (3)Bilmiyorum

Doğum sırasında tıbbi bir sorun oldu mu?

(1)Evet: [Ne oldu?.....] (2)Hayır (3)Bilmiyorum

Doğum kilosu.....

Doğumda ağlamama ya da morarma.....

Oturma... Yürüme..... Konuşmaya başlama (tek kelime)..... Cümle kurma.....

Tuvalet eğitimi.....

Otonom öz bakım becerileri..... Var mı? (1) Evet.... (2) Hayır

Ne zaman kazandı

Bebek en az 24 saat kuvözde/yoğun bakımda kaldı mı? (1)Evet (2)Hayır (3)Bilmiyorum/emin Değilim

Çocuğun bildiğiniz önemli bir hastalığı var mı?

(1)Evet: [Nedir ya da nelerdir?.....] (2)Hayır

Hastalığının yada hastalıklarının ilk tanısı ne zaman .(1).....(2).....(3).....

Özel eğitim, (1) evet (ne zamandan beri.....) (2)hayır

Sürekli ya da halen kullandığı ilaç veya ilaçlar var mı? (1)Evet:

[Nelerdir?.....] (2)Hayır (3)Bilmiyorum

İlaç veya ilaçların kullanımına ne zaman başladı?.....

Kullandığı ilaç veya ilaçları en son ne zaman aldı?.....

Çocuğunuzda ve/veya sizde hangi besinler alerji yapar?.....

Sizde Bu besin ne kadar yenildiğinde alerji yapıyor?.....

Bu besin her defasında alerji yapıyor mu ?.....

Besin alımından ne kadar zaman sonra şikayetler başlıyor? .....

Besin alımından sonra alerji varsa egzersiz yapma bunu artırıyor mu?.....

Besin alımı sonrası olan Alerjik bulgular neler?.....

**EK 4- ÇOCUK OTİZMİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ ( CHILDREN AUTISM RATING SCALE, CARS)**

Ç . O . D . Ö

ÇOCUKLUK OTİZMİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı, Soyadı : \_\_\_\_\_ Cinsiyet: \_\_\_\_\_

Test Tarihi : Yıl: \_\_\_\_\_ Ay: \_\_\_\_\_ Gün: \_\_\_\_\_

Doğum Tarihi : Yıl: \_\_\_\_\_ Ay: \_\_\_\_\_ Gün: \_\_\_\_\_

Takvim Yaşı : Yıl: \_\_\_\_\_ Ay: \_\_\_\_\_

Değerlendiren: \_\_\_\_\_

Kategorileri Dereceleme Puanları

|   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |    |     |      |     |    |          |  |
|---|----|-----|----|---|----|-----|------|----|---|----|-----|------|-----|----|----------|--|
|   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |    |     |      |     |    |          |  |
| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X | XI | XII | XIII | XIV | XV | Toplam P |  |

Toplam Puan

|               |    |    |    |               |    |    |    |                       |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|---------------|----|----|----|-----------------------|----|----|----|----|----|----|
| 15            | 18 | 21 | 24 | 27            | 30 | 33 | 36 | 39                    | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 |
| Otistik Değil |    |    |    | Hafif Otistik |    |    |    | Ağır Derecede Otistik |    |    |    |    |    |    |

Copyright (c) 1988 by Western Psychological Services. Translated and reprinted by under supervision of Fusun Akkök for research use by permission of the publisher, Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA

Telif hakkı (c) Bu ölçeğin araştırma amacıyla tercüme ve kullanımı hakkı, yayıncı Western Psychological Services tarafından Fusun Akkök'e verilmiştir.

## Ç O D D Değerlendirme Ölçeği

**Önerge:** Herbir kategori için, herbir ölçeğin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemleyi bitirdikten sonra, ölçeği-  
addeleriyle ilgili davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız  
ki ifade arasında değerlendirme gerekiyorsa 1.5, 2.5 ya da 3.5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her ölçek için kısaltılmış  
değerlendirme ölçütü gösterilmiştir. Maddelerin yarıntılı açıklamaları için El Kitabı'nın ikinci bölümüne bakınız.

| I. İNSANLARLA İLİŞKİ  | III. DUYGUSAL TEPKİLER   |
|---|--|
| <p>1 İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok<br/>Çocuğun davranışı yaşına uygun. Bir şey yapması istendiğinde<br/>utanççılık, kızgınlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlemlenir,<br/>ancak bunlar atipik derecede değildir.</p> <p>1.5 Hafif derecede anormal ilişki • Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan<br/>kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı<br/>zaman huysuzlanabilir, çok utanç olabilir, yetişkine tipik tepkiler<br/>vermeyebilir ya da yaşlılarından biraz daha fazla anne-babaya<br/>yapışabilir.</p> <p>2 Orta derecede anormal ilişki • Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş<br/>(yetişkinin farkında değilmiş) gibi görünür. Çocuğun dikkatini<br/>çekmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir.<br/>Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.</p> <p>2.5 Ağır derecede anormal ilişki • Çocuk sürekli bir şekilde çevreden<br/>kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen<br/>hemen hiç bir zaman yetişkine tepki vermez ya da yetişkinle ilişki<br/>başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı<br/>girişimlerin bir etkisi olabilir.</p> | <p>1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler • Çocuk, duygusal tepkilerini,<br/>uygun tarz ve derecede, yüz ifadesi duruş ve davranış değişikliği<br/>ile gösterir.</p> <p>1.5 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler • Arasına çocuk, kısmen uygun<br/>olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen,<br/>çevredeki nesnelere ve olaylarla ilişkili değildir.</p> <p>2 Orta derecede anormal duygusal tepkiler • Çocuk belirgin olarak uygun<br/>olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış<br/>ya da abartılı ya da duruma bağıntısız olabilir; duygu uyandıran<br/>belirgin olaylar ve nesnelere olmasa bile "grimace", gülme, ya da<br/>kaşkate kesilme görülebilir.</p> <p>2.5 Ağır derecede anormal duygusal tepkiler • Tepkiler nadiren duruma<br/>uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu<br/>değiştirmek çok zordur. Buna karşın çocuk, hiçbir şey değişmediği<br/>halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.</p>   |
| <p>Gözlemler:</p>   | <p>Gözlemler:</p>  |
| II. TAKLİT  | IV. BEDENİN KULLANIMI  |
| <p>1 Uygun taklit • Çocuk, beceri düzeyine uygun ses, kelime ve<br/>hareketleri taklit edebilir.</p> <p>1.5 Hafif derecede anormal taklit • Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses<br/>çıkartma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece<br/>zorlandıktan sonra ya da çekimeli olarak taklit eder.</p> <p>2 Orta derecede anormal taklit • Çocuk, arasıra ve ancak yetişkinin<br/>yoğun yardım ve ısrarı ile taklit eder; taklit çoğunlukla<br/>çekimeli olarak ortaya çıkar.</p> <p>2.5 Ağır derecede anormal taklit • Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına<br/>rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da<br/>hiç etmez.</p>  | <p>1 Bedenin yaşa uygun kullanımı • Çocuk normal yaşlıları ile aynı<br/>rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.</p> <p>1.5 Bedenin hafif derecede anormal kullanımı • Mantıklık, yineleyici<br/>hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü<br/>tuhaflıklar olabilir ya da seyrek olarak alışılmadık beden<br/>hareketlerine rastlanabilir.</p> <p>2 Orta derecede anormal kullanımı • Bu yaşta bir çocuk için<br/>alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri,<br/>tuhaflıklar ve vücut duruşu, bedenin bir parçasına takılıp kalma ya<br/>da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak<br/>oyunama, ayak uçlarında yürüme gibi davranışlar görülebilir.</p> <p>2.5 Bedenin ağır derecede anormal kullanımı • Yukarıda sıralanan<br/>hareketlerin sık ya da yoğun görülmesi, bedenin ağır derecede anormal<br/>kullanımının belirtileridir. Bu davranışları bunları engelleme ya da<br/>çocuğu başka etkinlikler içine sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir<br/>devamlılık gösterebilir.</p> |
| <p>Gözlemler:</p>   | <p>Gözlemler:</p>  |

#### V. NESNE KULLANIMI

- 1 Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım • Çocuk, kendi beceri düzeyine uygun oyuncaklara ve diğer nesnelere normal ilgi gösterir ve bu oyuncakları normal şekilde kullanır.
- 1.5 Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım • Çocuk bir oyuncaca atıptık bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeksi biçimde oynar (oyuncağa vurma, emme gibi).
- 2.5 Oyuncak ve nesnelere orta derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım • Çocuk oyuncaklara ve diğer nesnelere çok az ilgi gösterebilir ya da bir oyuncak ya da nesneyi tuhaf bir şekilde kullanmaya kendini kaptırması olabilir. Oyuncağın özensiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncanın bazı kısımlarını hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.
- 3.5 Oyuncak ve nesnelere ağır derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım • Çocuk yukarıdaki davranışları daha sık ve yoğun olarak gösterebilir. Bu uygun olmayan etkinliklere kendini kaptırdığında, çocuğun dikkatini bir başka tarafa çekmek zordur.

Gözlemler:

#### VIII. DİNLEME TEPKİSİ

- 1 Yaşa uygun dinleme tepkisi • Çocuğun dinleme davranışı normal ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyuyla birlikte kullanılır.
- 1.5 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi • Belirli seslere karşı hafif tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkiler gecikebilir, çocuğun dikkatini çekilecek için sesin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı (dıştan gelen) seslerle dağılabilir.
- 2 Orta derecede anormal dinleme tepkisi • Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defada sesi duymazlıktan gelebilir, bazı günlük sesleri isittiği zaman ürkebilir ya da kulaklarını kapatabilir.
- 2.5 Ağır derecede anormal dinleme tepkisi • Çocuk, sesin türünden bağımsız olarak, seslere karşı aşırı derecede tepkisel ya da tepkisiz davranabilir.

Gözlemler:

#### VI. DEĞİŞİKLİĞE UYUM

- 1 Değişikliğe yaşa uygun uyum • Çocuk, alıştığı düzendeki değişiklikleri fark etse ya da bunları (sözel olarak) belirtse de yersiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri kabul eder.
- 1.5 Değişikliğe hafif derecede anormal uyum • Yetişkin yapılan etkinliği değiştirmeye kalktığı zaman çocuk aynı etkinliğe ya da aynı araç-gereci kullanmaya devam eder.
- 2.5 Değişikliğe orta derecede anormal uyum • Çocuk alıştığı düzendeki değişikliklere ciddi biçimde direnir, eski etkinliğe devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.
- 3.5 Değişikliklere ağır derecede anormal uyum • Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da işbirliği yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

Gözlemler:

#### IX. TATMA, KOKLAMA, DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

- 1 Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım • Çocuk yeni nesnelere yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyuvarını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı veren durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.
- 1.5 Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım • Çocuk nesnelere ısrarlı bir şekilde ağızına koyabilir, yemeyen nesnelere koklayabilir, tadabilir, normal çocukların rahatsızlık ifade ettikleri orta şiddetli ağrıları fark etmiyor gibi davranabilir ya da aşırı tepki verebilir.
- 2.5 Tatma, koklama ve dokunmaya orta derecede anormal tepki ve kullanım • Çocuk insanlara ya da nesnelere dokunma, koklama ve tatmaya yönelik orta derecede bir eğilim gösterebilir, çok az ya da çok fazla tepki verebilir.
- 3.5 Tatma, koklama ve dokunmaya ağır derecede anormal tepki ve kullanım • Çocuk normal kullanım ve keşfetme yerine, sadece duyuşsuz amaçla nesnelere koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı (acıyı) tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlara çok aşırı tepki verir.

Gözlemler:

#### VII. GÖRSEL TEPKİ

- 1 Yaşa uygun görsel tepki • Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyuyla birlikte kullanılır.
- 1.5 Hafif derecede anormal görsel tepki • Çocuğa zaman zaman nesnelere bakması hatırlatılmalıdır. Arkadaşları yerine ışığa ya da aymaya bakmakla daha çok ilgilenilebilir, arasıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan kaçınabilir.
- 2.5 Orta derecede anormal görsel tepki • Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesnelere gözlerine çok yakın tutabilir.
- 3.5 Ağır derecede anormal görsel tepki • Çocuk ısrarlı bir şekilde insanlara ya da belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda tanımlanan diğer görsel tepkilerin aşırı biçimlerini sergiler.

Gözlemler:

#### X. KORKU YA DA SINIRLILIK

- 1 Normal korku ya da sınırlılık • Çocuğun davranışları hem yaşına hem de durumuna uygundur.
- 1.5 Hafif derecede anormal korku ya da sınırlılık • Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, arasıra çok az ya da çok fazla korku ve sınırlılık gösterir.
- 2.5 Orta derecede anormal korku ya da sınırlılık • Çocuk, benzer durumdaki daha küçük bir çocuk için bile tipik olandan biraz daha az ya da biraz daha fazla korku gösterir.
- 3.5 Ağır derecede anormal korku ya da sınırlılık • Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yinelenen deneyimlerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yastaki diğer çocukların kaçtığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte başarısızdır.

Gözlemler:

|   |  |
|---|--|
| <p style="text-align: center;"><b>XI. SÖZEL İLETİŞİM</b></p> <p>1 Yaşa ve duruma uygun normal sözel iletişim.</p> <p>1.5 Hafif derecede anormal sözel iletişim • Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir. Bazı özel sözcükler ve jargon kullanılabilir.</p> <p>2 Orta derecede anormal sözel iletişim • Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, 'anlamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, za'ir değiştirme gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anlamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarla durma gibi özellikler görülebilir.</p> <p>2.5 Ağır derecede anormal sözel iletişim • Anlamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksî sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer sesler, konuşmaya yakın karışık sesler çıkarabilir ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.</p> <p>Gözlemler:</p> | <p style="text-align: center;"><b>XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ</b></p> <p>1 Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi • Çocuk benzer durumdaki normal bir yaşıtımdan ne daha fazla ne de daha az hareketlidir.</p> <p>1.5 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi • Çocuk hafif derecede huzursuzdur ya da biraz "tembelce" ve yavaş hareket edebilir. Cocuğun etkinlik düzeyi performansını hafif biçimde etkiler.</p> <p>2 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi • Çocuk oldukça aktiftir ve onu zaptetmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçirebilmek için çok fazla çaba gerekebilir.</p> <p>2.5 Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi • Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğeri ne geçebilir.</p> <p>3.5</p> <p>Gözlemler:</p>                                      |
| <p style="text-align: center;"><b>XII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM</b></p> <p>1 Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı.</p> <p>1.5 Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı • Olgunlaşmamış sözel iletişim; yaşlıtlarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.</p> <p>2 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim • Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade edemez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimini anlayamaz.</p> <p>2.5 Ağır derecede anormal sözel olmayan iletişim • Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.</p> <p>3.5</p> <p>Gözlemler:</p>   | <p style="text-align: center;"><b>XIV. ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI</b></p> <p>1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka • Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.</p> <p>1.5 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik • Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.</p> <p>2 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik • Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.</p> <p>2.5 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik • Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.</p> <p>3.5</p> <p>Gözlemler:</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>XV. GENEL İZLENİMLER</b></p> <p>1 Otizm yok • Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.</p> <p>1.5 Hafif otizm • Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.</p> <p>2 Orta derece otizm • Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.</p> <p>2.5 Ağır otizm • Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.</p> <p>3.5</p> <p>Gözlemler:</p>   |  |

**EK 4- ULUSLARARASI ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTMA VE ALERJİ ÇALIŞMA GRUBU ANKETİ (INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDHOOD, ISAAC)**



## Sorgulamada kullanılan Türkçeye Çevrilmiş ISAAC Anket Formumuz

Çocuğun Adı

VA:

BOY:

1-Doğum Tarihi/ Yaşı

3-.Cinsiyeti:

2-Yaşadığı yer

Telefon

4-Çocuğun şimdiye kadarki bakımı

YER

Varsa işaret koyunuz

5- Sigara içen

|                  |  |  |
|------------------|--|--|
| Ev, anne         |  |  |
| Ev, bakıcı       |  |  |
| Başka ev, bakıcı |  |  |
| Kreş             |  |  |
| Diğer            |  |  |

6-Çocuğunuzun göğsünde herhangi bir zamanda hışıltı duydunuz mu?

Evet

Hayır

7-Son 12 ay içinde çocuğunuzun göğsünde kaç kez hışıltı oldu?

a. Hiç b.1-3 c.4-12 d.12 den fazla

8-Son 12 ay içinde çocuğunuz hırıltı nedeni ile yaklaşık kaç kez rahat uyuyamadı ?

a.Hiçbir zaman b.Haftada bir geceden az c.Haftada bir veya daha fazla

9-Çocuğunuza hiç astımı (alerjik bronşit) olduğu söylendi mi?

Evet

Hayır

10-Son 12 ay içinde egzersiz sonrası çocuğunuzun göğsünde hışıltı duydunuz mu?

Evet

Hayır

11-Çocuğunuzda son 12 ay içinde nezle ve enfeksiyon dışında gece nöbetler halinde kuru öksürüğü oldu mu?

Evet

Hayır

12-Çocuğunuzda nezle grip olmadan burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı oldu mu?

Evet Hayır

13-Son 12 ay içerisinde çocuğunuzda nezle grip olmadan burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı oldu mu?

Evet Hayır

14-Son 12 ay içerisinde çocuğunuzda burun problemi ile birlikte gözlerde sulanma kaşıntı kızarıklık oldu mu?

Evet Hayır

15-Burun yakınmaları geçtiğimiz 12 ayda hangi aylarda oldu?

|        |         |       |       |       |         |
|--------|---------|-------|-------|-------|---------|
| Ocak   | Şubat   | Mart  | Nisan | Mayıs | Haziran |
| Temmuz | Ağustos | Eylül | Ekim  | Kasım | Aralık  |

16-Çocuğunuza hiç saman nezlesi tanısı konuldu mu?

Evet Hayır

17-son 12 ayda bu burun problemi günlük aktivitelerini ne kadar engelledi?

a. hiç b. Az miktarda c. Orta miktarda d. Çok fazla

18-Çocuğunuzda en az 6 ay süre içinde tekrar eden kaşıntılı döküntü oldu mu?

Evet Hayır

19. son 12 ayda hiç kaşıntılı döküntü oldu mu?

Evet Hayır

20-Bu döküntü vücudun hangi bölgesinde oldu?

a. bilekler b.diz arkasında c. Dirsek önlerinde d. Kalça altlarında e. Boyun etrafında f. Kulaklarda g. gözlerde

21-Bu döküntü kaç yaşında ortaya çıktı?

a. 2 yaşından önce b.2-4 yaş arası c.5 yaş ve sonrasında

22-son 12 ayda bu döküntünün tamamen ortadan kalktığı oldu mu?

Evet Hayır

23-son 12 ayda çocuğunuz ne sıklıkla gece bu kaşıntılı döküntü nedeni ile uyandı?

a. hiç b. Haftada 1 den az c.haftada birden çok

24-Çocuğunuza hiç egzema tanısı konuldu mu?

Evet Hayır

25-Doğumdan itibaren herhangi bir doktor çocuğunuza aşağıdaki tanılardan birini koydu mu?

a.Astım b.Saman nezlesi c.Egzema d.Ürtiker e.Gıda alerjisi

ANNENİN ALERJİ ÖYKÜSÜ

26-Astım Evet Hayır Doktor tanılı  
27-Saman nezlesi Evet Hayır Doktor tanılı  
28-Egzema Evet Hayır Doktor tanılı  
29-Diğer alerjik hastalıklar? Evet Hayır Doktor tanılı

BABANIN ALERJİ ÖYKÜSÜ

30-Astım Evet Hayır Doktor tanılı  
31-Saman nezlesi Evet Hayır Doktor tanılı  
32-Egzema Evet Hayır Doktor tanılı  
33-Diğer alerjik hastalıklar? Evet Hayır Doktor tanılı

34-Kardeşlerin alerji öyküsü (Tüm Kardeşleri yazınız)

| Kardeş adı, cinsi, yaşı |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|--|
| Astım                   |  |  |  |  |
| Doktor tanılı           |  |  |  |  |
| Aktif                   |  |  |  |  |
| Saman nezlesi           |  |  |  |  |
| Doktor tanılı           |  |  |  |  |
| Aktif                   |  |  |  |  |
| Egzema                  |  |  |  |  |
| Doktor tanılı           |  |  |  |  |
| Aktif                   |  |  |  |  |

35-Kardeşlerinden herhangi birinin geçmişte veya şimdi yukarıda sorulmayan herhangi bir hastalığı oldu mu?

Çocuğun adı Tanısı İlaçları

36-Doğum şekli NSVD C/S 37-Doğum Kilosu:

38-Gebelikte sigara annenin içmesi: 39-Gebelikte Babanın Sigara içmesi:

40-Anne sütü alma süresi (ay): 41-Formüla mama ile beslenme :

#### EV VE ÇEVRE

42-Evde toplam çocuk sayısı 43-Aile kaçınıcı çocuk

44-Evcil hayvan var mı? 45-Evde sigara kullanan var mı?

#### LABORATUVAR

46-IgE (IU/ml)

47- Eozinofil /  $\mu$ L kan

48-eozinofili ... 49- IL-25....

49-Prick testi Alerjen Test sonucu

Pozitif kontrol

Negatif kontrol

## KAYNAKLAR

1. Baron-Cohen S, Belmonte MK. Autism: a window onto the development of the social and the analytic brain. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:109–126.
2. Lord C, Risi S, Dilavore PS, Shulman C. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:694-701.
3. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E. Prevalance of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-912.
4. Ashwood P. The immune response in autism: a new frontier for autism research *J Leukoc Biol* 2006;80:1–15.
5. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a casecontrol study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:151–7.
6. Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:76–84.
7. Enstrom A, Krakowiak P, Onore C, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Van de Water JA, Ashwood P. Increased IgG4 levels in children with autism disorder. *Brain Behav Immun* 2009;23:389-95
8. Becker KG. Autism, asthma, inflammation, and the hygiene hypothesis. *Med Hypotheses* 2007;69:731–740.
9. Jyonouchi H, Sun S, Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol* 200;120:170–179.
10. [Bakkaloglu B](#), [Anlar B](#), [Anlar FY](#), [Oktem F](#), [Pehlivan Türk B](#), [Unal F](#), [Ozbesler C](#), [Gökler B](#). Atopic features in early childhood autism. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:476-9.
11. [Magalhães ES](#), [Pinto-Mariz F](#), [Bastos-Pinto S](#), [Pontes AT](#), [Prado EA](#). Immune allergic response in Asperger syndrome. *J Neuroimmunol* 2009;216:108-12.
12. Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougle CJ. Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Am J Psychiat* 2003;160:1691–3.
13. Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, Wershil BK, Cohen H, Shinnar S. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27(Suppl. 2):128–36.
14. [Barlow JL](#), [McKenzie AN](#). IL-25: a key requirement for the regulation of type-2 immunity. *Biofactors* 2009;35:178-82.

15. [Saadoun D](#), [Terrier B](#), [Cacoub P](#). Interleukin-25: key regulator of inflammatory and autoimmune diseases. [Curr Pharm Des](#) 2011;17:3781-5.
16. Zwaingenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestaion of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:143-152.
17. Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT Autism and pervasive developmental disorders *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:83-94.
18. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:217-250.
19. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders:some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord* 1993;23:572-5.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (1<sup>st</sup> ed). 1953 Washington DC: APB Press.
21. Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: the etiologic role of rare diseases. *Am J Psychiatry* 1990;147:1614-1621.
22. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009;65:591-98.
23. Lazoff T, Zhong L, Piperni T, Fombonne E. Prevalance of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal School Board. *Can J Psychiatry* 2010; 55:715-720.
24. Holt R, Monaco AP. [Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders](#). *EMBO Mol Med* 2011;3:438-50.
25. Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:269-78.
26. Klauck SM. Genetics of autism spectrum disorders. *Eur J Hum Genet* 2006;14:714-20.
27. Cook EK. Genetic of autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2001;10: 333-350.
28. Zilbovicius M, Meresse I, Boddaert N. Autism:neuroimaging. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:21-8.
29. Bajaj S, Lamichhane B, Adhikari BM, Dhamala M. Amygdala Mediated Connectivity in Perceptual Decision-making of Emotional Facial Expressions *Brain Connect* 2013;3:386-97.
30. Hunsinger DM, Hguyen T, Zebraski SE. Is there a basis for novel pharmacotherapy of autism? *Life Sci* 2000;67:1667-1682.
31. Safieh-GarabedianB, Haddat JJ, Sade NE. Cytokines in the central nervous system;Target for therapeutic intervention. *Neurol Disord* 2004;3:271-280.

32. Nielsen JB, Hultman P. Experimental studies on genetically determined susceptibility to mercury-induced autoimmune response. *Ren Fail* 1999;21:343-348.
33. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, Dawson G, Bernier R, Dunn M, Hyman SL. Familial autoimmune thyroid disease as a risk factor for regression in children with Autism Spectrum Disorder: a CPEA Study. *J Autism Dev Disord* 2006;36:17-24.
34. Singh VK. Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): A major subset of autism. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21:148-161.
35. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet* 2003;362: 1133-41.
36. Sheinkoph SJ, Seigel B. Home-based behavioral treatment of young children with autism. *J Autism Dev Disord* 1988;28:15-2.
37. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord* 1987;22:459-482.
38. Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, Drew A. A screening instrument for autism at 18 month of age: A six-year follow-up study. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry* 2000;39:694-702.
39. Barbaro J, Dissanayake C. Autism Spectrum disorders in infancy and toddlerhood: a review of the evidence on early signs, early identification tools, and early diagnosis. *J Dev Behav Pediatr* 2009;30:447-459.
40. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24:659-685.
41. Bryson SE, Zwaigenbaum L, McDermott C, Brian J. The autism Observation Scale for infants: scale development and reliability data. *J Autism Dev Disord* 2008;38:731-738.
42. Luyster R, Gotham K, Guthrie W, Coffing M. The Autism Diagnostic Observation Schedule-toddler module: a new module of a standardized diagnostic measure for autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39:1305-1320.
43. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçüklere ilişkin bir çalışma. *3P Dergisi* 1996;4:6-12.
44. Yılmaz IT, Tekinsav SS, Aydın A, Sorias O. Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlilik ve Güvenirliliğinin Saptanması, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2007;14: 13-23.
45. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:486-92.

46. Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:964-71.
47. Bishop SL, Luyster R, Richler J, Lord J. Diagnostic assessment. In K. Chawarska A. Klin ve V. FR. (Eds.) , *Autism spectrum disorders in infants and toddlers diagnosis, assessment, and treatment* (pp.23-49). 2008; New York: The Guilford Press.
48. Mukaddes NM, Bilge S, Alyanak B, Kora ME. Clinical characteristics and treatment responses in cases diagnosed as reactive attachment disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2000;30:273-87.
49. Vismara LA, Rogers SJ. [Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know?](#) *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:447-68.
50. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, Pandey J, Boorstein H, Herbert M, Fein D. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychol Rev* 2008;18:339-66.
51. Siegel M. Psychopharmacology of autism spectrum disorder: evidence and practice. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012;4:957-73.
52. Cohen H, Amerine-Dickens M, Smith T. Early intensive behavioral treatment: replication of the UCLA model in a community setting. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:145-55.
53. Coca A, Cooke R. Opinions on the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923;8:763-71.
54. Recognition of the atopic status. Proceedings of workshop panel, WHO meeting, Florence, June 1984. *Clin Allergy* 1986;16:19-26.
55. Cooke R, Van-Der-Veer A. Human sensitization *J Immunol* 1916;1:201-305.
56. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
57. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: A whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2003;108:1-8.
58. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1232-55.
59. Karaman Ö, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayiğit A, Köse S and Tezcan D. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9 to 11 year old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24.



60. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43:1-11.
61. Ones U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-53.
62. Küçüköçük Ş, Aydın M, Çetinkaya F, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996;38:149-53.
63. Anlar FY, Sancak R, Öztürk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:635-38.
64. Boyce JA, Assa'ad A, Burks W, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011;31:61-75.
65. Liu AH, Jaramillo R, Stat M, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AV et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:798-806.
66. Orhan F, Karakaş T, Çakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1027-35.
67. Björkstén B, Kjellman B, Zeiger RS. Development and prevention of allergic disease in childhood. In: Middleton E, Reed CE, Ellis, Adkinson FN, Yunginger JW, Buse WW editors. *Allergy: principles and practice volume 2.5th ed.* St Louis: Mosby, 1998;12: 816-87.
68. Sly MR. Allergic disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia; 2000, 17th edition, chapter 134, 614-18.*
69. Wirght RJ, Weis ST Epidemiology of allergic disease. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM editors. *Allergy. 2nd ad.* London: Mosby, 2001;19:203-12.
70. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
71. Halcken S, Host A, Nilsson L. Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995;50:95-105.
72. Sporik R, Ingram JM, Price W. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
73. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000;16: 861-5.
74. Gemicioğlu B. Bronş astımı. In: Erk M.ed. *Göğüs Hastalıkları. 1st.ed.* İstanbul. İ.Ü. Yayınları No 4297, 2001;621-658.
75. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:350-353.

76. Andersson M, Greiff L, Svensson C. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Busse WW, Holgate ST (eds). *Asthma and rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995;145-146.
77. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 9-15.
78. Passalacqua G, Baiardini I. Quality of life in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy Rev* 2006;6:62-66.
79. Ong PY, Lenung DYM. Atopic dermatitis. In: Gramer LC, Greenberger PA editors. *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;12:297-98 .
80. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:114-22
81. Boyce JA, Assa'ad A, Burks W, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011;31;61-75.
82. Sampson HA, Burks AW. Adverse reactions to foods. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate S (Eds.). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7th Edition. St. Louis: Mosby, 2009; p.1139-63.
83. Sly MR. Allergic disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia; 2000,17th edition, chapter 134:619-20.
84. Burney P, Malmberg E, Chin S. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:314-22.
85. Host A, Andrea S, Chanrkin S. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58: 559-69.
86. [Kleinschek MA](#), [Owyang AM](#), [Joyce-Shaikh B](#), [Langrish CL](#), [Chen Y](#). IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. [J Exp Med](#) 2007;204:161-70.
87. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, Armitage RJ. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995;155:5483-5486.
88. Linden A, Laan M, Anderson GP. Neutrophils, interleukin-17A and lung disease. *Eur Respir J* 2005;25:159-172.
89. Cheung PF, Wong CK, Lam CW. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J Immunol* 2008;180:5625-5635.
90. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, Menon S, Clifford T, Hunte B, Lesley R. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001;15:985-995.

91. Kim MR, Manoukian R, Yeh R, Silbiger SM, Danilenko DM, Scully S, Sun J, DeRose ML, Stolina M, Chang D. Transgenic overexpression of human IL-17E results in eosinophilia, Blymphocyte hyperplasia, and altered antibody production. *Blood* 2002; 100:2330-2340.
92. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S, Menon S, Seymour B, Jackson C, Kung TT. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol* 2002;169:443-453.
93. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, Kagami S, Hatano M, Seto Y, Suto A, Suzuki K, Watanabe N, Saito Y. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a Th2 cell dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:606-614.
94. Kolls JK, Kanaly ST, Ramsay AJ. Interleukin-17: an emerging role in lung inflammation *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:9-11.
95. Wang YH, Ito T, Wang YH, Homey B, Watanabe N, Martin R, Barnes CJ, McIntyre BW, Gilliet M, Kumar R. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells *Immunity* 2006;24:827-838.
96. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, Hippe A, Corrigan CJ, Dong C, Homey B. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 2007;204:1837-1847.
97. [Hvid M](#), [Vestergaard C](#), [Kemp K](#), [Christensen GB](#), [Deleuran B](#), [Deleuran M](#). IL-25 in atopic dermatitis, a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? [J Invest Dermatol](#) 2011;131:150-7.
98. Broide DH. Allergic rhinitis:Pathophysiology *Allergy and Asthma Proc* 2010;31:370-374,
99. Brawley A, Silverman B, Kearney S. Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:663–667.
100. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125–1130.
101. Jyonouchi H. Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:397–411.
102. Jyonouchi H, Geng L, Cushing-Ruby A, Quraishi H. Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study *J Neuroinflammation* 2008;5:52.
103. Tsai LY. Medical treatment in autism. In: *Autism Spectrum Disorders: Identification, Education, and Treatment* (3rd Edition). Zager D (Ed.). 2005, Erlbaum, NJ, USA, 395–492.
104. Kang SG, Lee HJ, Choi JE, An H, Rhee M, Kim L. Association study between glutathione S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:55–60.

105. Boris M, Kaiser CC, Goldblatt A. Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children. *J Neuroinflammation* 2007;4:3.
106. Saraclar Y, Yigit S, Adalioglu G, Tuncer A, Tuncbilek E. Prevalence of allergic diseases and influencing factors in primary-school children in the Ankara Region of Turkey. *J Asthma* 1997;34:23–30.
107. Gupta S, Aggarwal S, Rathanravan B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J. Neuroimmunol* 1998;85:106–109.
108. Singh VK. Plasma increase of interleukin-12 and interferon-g. Pathological significance in autism. *J. Neuroimmunol* 1996;66:143–145
109. Jyonouchi H. Food allergy and autism spectrum disorders: is there a link? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:194–201.
110. Deshmukh VM, Toelle BG, Usherwood T, O’Grady B, Jenkins CR. Anxiety, panic and adult asthma: a cognitive-behavioral perspective. *Respir Med* 2007;101:194–202.
111. Proud D, Bailey GS, Naclerio RM. Tryptase and histamine as markers to evaluate mast cell activation during the responses to nasal challenge with allergen, cold, dry air, and hyperosmolar solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1098-1110
112. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes *Nutr Neurosci* 2002;5:251-61.
113. Johnson KP, Giannotti F, Cortesi F. Sleep patterns in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:917-928.
114. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:470–475
115. Asher [MI](#), Keil [U](#), Anderson [HR](#). International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods *ERJ* 1995;8:483-491.
116. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.
117. Schopler E, Reichler RJ, De Vill R, Daly K. Towards objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disorder* 1980;10:91-103.
118. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. ‘Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği’. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004;11:3.

119. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques and interpretation. In: Allergy. Principles and practice 1998, volume 1 Middleton E, Reed CE (eds), 11:433.
120. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national database. *Clin Exp Allergy* 2004;34:520-6.
121. Renzoni E, Beltrami V, Sestini P, Pompella A, Menchetti G, Zappella M. Brief report: allergological evaluation of children with autism. *J Autism Dev Disord* 1995;25:327–33.
122. Mostafa GA, Hamza RT, El-Shahawi. Allergic manifestations in autistic children: relation to disease severity. *J Ped Neurology* 2008;6:115-123.
123. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H, Bellander T. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:767-76.
124. Mostafa GA, El-Sherif DF, Hamza RT, Al Shehab A. Hyperserotonemia in Egyptian autistic children: Relation to allergic manifestations. *J Ped Neurology*; 2008;6:227-236.
125. Valent P, Akin C, Escribano L. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:435–453.
126. Theoharides TC. Autism spectrum disorders and mastocytosis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:859– 865.
127. Niazi S, Atra V, Awsare B. Allergic Inflammation: Initiation, Progression, and Resolution. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al, eds. *Allergy Principles and Practice*, 6th edition. Philadelphia: Mosby 2003:453-464.
128. Cohly HH, Panja A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol* 2005;71:317–341.
129. Vojdani A, Pangborn JB, Vojdani E, Cooper EL. Infections, toxic chemicals and dietary peptides binding to lymphocyte receptors and tissue enzymes are major instigators of autoimmunity in autism. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16:189-99.
130. Schouten B, Van Esch BC, Van Thuijl AO. Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1308–14.
131. Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 2007;217: 65–78.
132. Kulka M, Alexopoulou L, Flavell RA. Activation of mast cells by double-stranded RNA: evidence for activation through Toll-like receptor 3. *J Allergy Clin Immunology* 2004;114: 174–182.

133. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. *J Neuroimmunol* 2013;261: 77–81.
134. [De Theije CG](#), [Wu J](#), [Koelink PJ](#). Autistic-like behavioural and neurochemical changes in a mouse model of food allergy. *Behav Brain Res*. 2014;261:265-74.
135. DeLong GR, Teague LA, McSwain Kamran M. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:551-62.
136. Burgess NK, Sweeten TL, McMahon WM, Fujinami RS [Hyperserotoninemia and altered immunity in autism](#). *J Autism Dev Disord* 2006;36:697-704.
137. Akidis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol* 2006;18:738–744.
138. Miescher, SM, Vogel M. Molecular aspects of allergy. *Mol Aspects Med* 2002;23:413–462.
139. Menape P, Thibault G, Martineau J, Herault J, Muh JP, Barthelemy C, Lelord G, Bardos P. [An IgE mechanism in autistic hypersensitivity?](#) *Biol Psychiatry*. 1992;31:210-2.
140. Dochniak MJ. Autism spectrum disorders—exogenous protein insult. *Med Hypotheses* 2007;89:545–549.
141. Kinschek MA, Owyang AM, Shaikh BJ, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation *J Exp Med* 2007;204:161-70.
142. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J Increased midgestational IFN-g, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism:A case-control study. *Molecular Autism* 2011; 2:1-11.
143. Nakajima H, Kawashima S, Tamachi T et al. Role of Interleukin-25 in allergic airway inflammation and vascular damage. *Inflammation and Regeneration* 2011;31:421-424.
144. Corrigan CJ, Wang W, Meng Q, Fang C, Wu H, Reay V. T-helper cell type 2 (Th2) memory T cell-potentiating cytokine IL-25 has the potential to promote angiogenesis in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:1579-84.
145. Goines P, Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol* 2010;23:111-7.
146. Heuer L, Ashwood P, Schauer J, Goines P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen L A. Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms. *Autism Res* 2008;1:275–283.
147. Jyonouchi H, Geng L, Streck DL, Totuner A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum

- disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): a case study. *J Neuroinflamm* 2012;9:1-12.
148. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH: Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:12776–12781.
149. Ashwood P, Kwong C, Hansen R, Hertz-Picciotto I, Croen L, Krakowiak P. Brief report: plasma leptin levels are elevated in autism: association with early onset phenotype? *J Autism Dev Disord* 2008;38:169–75.
150. Corrigan CJ, Wang W, Meng Q, Fang C, Eid G, Caballero MR. Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:116-24.
151. Tang W, Smith SG, Beaudin S, Dua B, Howie K, Gauvreau G, O'Byrne PM. [IL-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma](#). *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163: 5-10.
152. Napolioni V, Ober-Reynolds B, Szelinger S, Corneveaux JJ. Plasma cytokine profiling in sibling pairs discordant for autism spectrum disorder. *J Neuroinflamm* 2013;10:1-11.
153. Nadi E, Arjipour M, Sharifi S, Zamani A. Assay of IL-22 and IL-25 in serum, whole blood, and peripheral blood mononuclear cell cultures of patients with severe asthma. *Allergol Immunopathol*.2013;15:1-5.
154. Noriega DB, Savelkoul HF. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *Eur J Pediatr* 2014;173:33-43.
155. D.Y. M.Leung, Diagnosis of allergic disease and principles of its treatment, in: Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed.), R.E. Behrman, R:M: Kliegman and H.B. Jenson eds, Philadelphia:WB Saunders, 2004, pp. 747-758
156. Leung,in:Allergy and the Basis Immunologic of Atopic Disease, R.E. Behrman, R:M: Kliegman and H.B. Jenson, eds, Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed.), Philadelphia:WB Saunders, 2004, pp. 743-746.
157. [Larsson M](#), [Weiss B](#), [Janson S](#), [Sundell J](#), [Bornehag CG](#). Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. [Neurotoxicology](#) 2009;30:822-31.
158. Agosti M, Vegni C, Gangi S, Benedetti V, Marini A. Allergic manifestations in very low-birthweight infants: a 6-year follow-up. *Acta Paediatr* 2003;91:44-7.
159. Park YH, Kim KW, Choi BS, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:28-33.

160. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, Brunekreef B. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* 2009;64:107-13
161. Burks AW, Tang M, Sicherer S. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-20.
162. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:979-88.
163. Gonzalez-Barcala FJ, Pertega S, Sampedro M, Lastres JS, Gonzalez MA, Bamonde L, Garnelo L, Castro TP. Impact of parental smoking on childhood asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:294-9.
164. Gurney JG, McPheeters ML, Davis MM. Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National Survey of Children's Health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:825-30.



