

Araştırma / Original article**Otistik spektrum bozuklukları ile Lyme hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi***Hatice ÜNVER,¹ Nursu ÇAKIN MEMİK,² Gülden SÖNMEZ TAMER³**ÖZ**

Amaç: Otistik spektrum bozuklukları (OSB) toplumsal, iletişimsel ve davranışsal becerilerde bozulmalarla giden, kronik gidişli nörogelişimsel bozukluklardır. Etiyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada OSB etiolojisinde rolünün olabileceği öne sürülen Lyme hastalığı ile OSB'nin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışmada OSB tanısı konan ve izlenmekte olan 3-18 yaşları arasındaki 40 çocuk ve anneleriyle, sağlıklı kontrol grubu olarak alınan OSB'li çocukların 18 kardeşinde serolojik ve klinik olarak Lyme hastalığı pozitifliği olup olmadığı karşılaştırılmıştır. OSB'nin şiddetini belirlemek amacıyla Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanmıştır. Serolojik incelemeler Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ve Western Blot (WB) testleriyle yapılmıştır. **Sonuçlar:** Tüm katılımcıların serumlarında ELISA ile *Borrelia burgdorferi* antikorları bakılmış, pozitiflik veya sınır düzeyi saptanan serumlara WB testi yapılmıştır. WB IgM testi ile antikor düzeyi ölçülen dört hastanın ve bir sağlıklı kontrolün hepsinin sonucu negatif saptanmıştır. WB IgG testi yapılan iki hastanın birinde sonuç negatif, birinde sınırdadır bulunmuştur. WB IgM testi yapılan bir (%2.5) annede sonuç negatif, WB IgG testi yapılan altı annenin ikisinde (%33.3) sınır, dördünde (%66.6) negatif sonuç saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna uygulanan WB testinin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. **Tartışma:** Türkiye'de kene kaynaklı enfeksiyonların sık görülmesine karşın otizm ve Lyme hastalığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların az olduğu görülmüştür. Bu çalışma da Lyme hastalığı ile OSB'nin ilişkisini araştıran az sayıdaki araştırmadan biridir. Çalışmamızda OSB'li hasta, anneleri ve sağlıklı kontrol olarak kardeşleri değerlendirilmiş; serolojik ve klinik olarak hiçbir katılımcıda Lyme hastalığı saptanmamıştır. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2018; 19(3):323-330)

Anahtar sözcükler: Otistik spektrum bozuklukları, Lyme hastalığı, çocuk, ergen

Evaluation of the relationship between autistic spectrum disorders with Lyme disease**ABSTRACT**

Objective: Autistic spectrum disorders (ASD) are chronic neurodevelopmental disorders leading to deterioration in social, communicative and behavioral skills. Etiology and pathogenesis of the disease has not been elucidated fully yet. In this study, the aim is to investigate the relationship between the Lyme disease with ASD. **Methods:** Forty children, aged between 3 and 18 years and their mothers participated as the study group and the patients' 18 healthy brothers participated as the control group in this study. The groups compared clinical and serological for Lyme disease. Autism severity was assessed by Childhood Autism Rating Scale (CARS). Serological evaluations

* 17th Congress of European Society of Child and Adolescent Psychiatry'de (ESCAP) sunulmuştur (08-12 Temmuz 2017, İsviçre).

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi uzmanlık tezi olarak düzenlenmiş ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İstanbul

² Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD; ³ Doç. Dr., Mikrobiyoloji ABD, Kocaeli

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Hatice ÜNVER, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pendik/İstanbul
E-mail: drhaticeunver@gmail.com,

Geliş tarihi: 22.10.2017, Kabul tarihi: 24.01.2018, doi: 10.5455/apd.281618

was applied with EnzymeLinked ImmunoSorbent Assay (ELISA) and Western Blot (WB) tests. **Results:** All participants' serums was analyzed by ELISA for *Borrelia burgdorferi* antibodies and WB test was applied to serums with positive and border levels. WB IgM antibody levels were determined negative for all four patients and one healthy control. WB IgG test performed in two patients, the result was found negative for one of them and one was border. The WB IgM test was made for one mother and it was found negative, WB IgG test was performed for six mothers and the results were found negative for four (66.7%) of them and two (33.3%) were border. No statistically significant difference was found between WB test results which applied for patients and control group. **Discussion:** Although tick-borne infections are common in Turkey, studies investigating the relation-ship between autism and Lyme disease have been limited. This study is one of the studies investigating the relationship between the Lyme disease with ASD. In our study the ASD patients, their mothers and healthy brothers as the control group was evaluated and Lyme disease was not detected in any participants serological and clinical. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2018; 19(3):323-330)

Keywords: autistic spectrum disorders, Lyme disease, child, adolescent

GİRİŞ

Otistik spektrum bozuklukları (OSB) sosyal etkileşimde ve iletişimde niteliksel bozulma, etkinliklerde sınırlı ilgi örüntüsü ve yineleyici hareketlerle giden karışık etiyolojili, genellikle erken çocukluk çağında bulgu veren nörogelişimsel bozukluklardır.¹ Otizm, etiyolojisi yeterince aydınlatılmayan ve görülme oranı son yıllarda artış gösteren bir çocukluk çağı hastalığıdır. Hastaların çoğunda fiziksel belirti olmamasına rağmen, var olan dış dünyayla iletişimsizlik, konuşma ve zeka sorunları, yineleyici davranışlar yaşam kalitesini bozmakta; hastaları her yaşta ailesine bağımlı duruma getirmektedir.

OSB'nin etiyolojisini anlamaya yönelik araştırmalar son yıllarda hızla artmakta ve özellikle bozukluğun organik temellerine dikkat çekilmektedir. Genetik ve nöroanatomik özelliklerin çalışıldığı araştırmaların yanı sıra nörotransmitter sistemleri, bağışıklık sistemi, çevresel etkenler, oksidatif stres, enfeksiyon etkenleri üzerinde de durulmakta ve etiyolojisi aydınlatılmaya çalışılmaktadır.²⁻⁵ Enfeksiyonlarla OSB ilişkisinin incelenmesi kızamıkçık ve sifilizle ilgili araştırmalarla başlamıştır. Son dönemlerde yapılan OSB ile ilgili etiyolojik araştırmalarda tanınması güç, kronik ve tekrarlayabilen enfeksiyonlar üzerinde durulmaktadır.⁶ Lyme hastalığı tanısı konan hastalarla, OSB hastalarının benzer belirtileri paylaşması OSB'nin tedavi edilmemiş Lyme hastalığı nedeniyle oluşabileceğini düşündürmüştür. İki hastalıkta da konuşma ve iletişim bozukluklarının, yineleyici ve takıntılı davranışların, uyku bozukluklarının, sese ve ışığa duyarlılığın bulunduğu, NK hücreleri ve IL-6 düzeylerinde değişikliklerin saptandığı, temporal ve frontal bölgelerde hipoperfüzyon görüldüğü belirtilmiştir.⁷ Fetal dönemde Lyme hastalığının etkeni olan *Borrelia burgdorferi* (Bb) enfeksiyonuna yakalanmanın oksidatif stresi tetiklediği, serotonin miktarının azalmasına neden olduğu, mito-

kondriyal işlev bozukluğu, eksitoksisite, enerji üretim basamağında önemli olan kinürenin yolu hasarı gibi moleküler düzeyde sorunlara neden olduğu, amigdala ve diğer nöral yapıların gelişiminin bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir. Tüm bu etkenlerin bozulan bağışıklık sistemiyle birlikte OSB belirtilerine neden olduğu bildirilmiştir.⁸ Olgu bildirimi çalışmalarında serolojik ve klinik olarak Lyme hastalığı tanısı konulan OSB'li hastaların altı ay veya bir yıl süren antibiyotik tedavisi görmeleri sağlanmış; tedavi sonrasında göz ilişkisinin, yaşitlarıyla iletişimin ve konuşma becerisinin arttığı, yineleyici davranışların ve uyku sorunlarının azaldığı saptanmıştır.^{9,10} Bu konuda yapılan diğer bir serolojik araştırmada, 70 OSB'li hastanın hiçbirinde Lyme hastalığı saptanmamıştır.¹¹ Adams ve arkadaşları Lyme hastalığı tanısı koydukları 25 çocuğun dört yıllık izlemede herhangi bir nöropsikiyatrik belirti göstermediklerini belirtmişlerdir.¹² Literatürde Lyme hastalığı ve OSB ilişkisine yönelik tartışmalar ve araştırmalar sürmektedir. Bu çalışmada OSB tanısı konan hastalarda, onların annelerinde ve sağlıklı kardeşlerinde klinik ve serolojik değerlendirmeler ile Lyme hastalığı olup olmadığı araştırılmıştır.

YÖNTEM

Çalışma grubunun seçimi

Bu çalışmaya Haziran 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısıyla izlenen 3-18 yaşları arasındaki 40 hasta ile annesi ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan OSB'li hastaların 18 kardeşi alınmıştır. Çalışmaya alınma ölçütlerine uyan tüm hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Annenin bulunmaması ve OSB tanısına ek bozuklukların olması olarak ikincil genetik veya metabolik çalışmadan çıkarılma ölçütleri olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya katılan tüm hastaların DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı doğrulanmış; daha sonra araştırmacının hazırladığı bir form ile sosyodemografik bilgiler, doğum öncesi, doğum ve hastalık öncesi özellikler sistemli olarak kaydedilmiştir. Görüşme sırasında hastanın belirtileri Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ile derecelendirilmiştir. Bir hastanın değerlendirilmesi yaklaşık bir saat sürmüştür.

Serolojik incelemeler

OSB'li hastalardan, annelerinden ve sağlıklı kontrol grubundan bir kez 2 cc venöz kan örneği biyokimya tüpüne alınmıştır. Örnekler oda sıcaklığında (25°C) 30 dakika bekletilmiş, 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları alınmış, serumlar polistren tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

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

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ): ÇODÖ, otizm tanısını koymak ve otizm olmayan gelişimsel olarak engelli çocuklar ile otizmi olan çocukları ayırt etmek amacıyla geliştirilmiş, 15 maddeden oluşan, klinisyen tarafından puanlanan, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir ölçektir. Türkiye'de ölçeğin çeviri ve yeniden çeviri çalışmaları Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından,¹³ Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması İncekaş tarafından yapılmıştır. Ölçek insanlarla ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedeninin kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, tatma, koklama, dokunma tepkisi, korku veya

sinirlilik, sözel iletişim, etkinlik düzeyi, zihinsel tepkilerin düzeyi ve tutarlılığı ile genel izlenim alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Gözlem sırasında çocuğun davranışları, aynı yaştaki normal gelişim özelliği gösteren bir çocuk ile karşılaştırılmalıdır. Davranıştaki gariplik, davranışın sıklığı, süresi ve yoğunluğu değerlendirilmelidir. Verilecek puana karar vermeden önce maddelerin davranışsal açıklamalarının okunması klinisyene yardımcı olmaktadır. Maddelerin her biri 1-4 arasında derecelendirilmekte, buçuklu puan verilebilmektedir. Bir puan o yaş çocuğu için normal sınırlarda davranışı, 2 puan hafif, 3 puan orta, 4 puan ağır düzeyde anormalliği göstermektedir. Toplam puanlamaya göre 15-29 puan alanlar otistik değil, 30-36.5 puan alanlar hafif-orta otistik, 37-60 puan alanlar ağır otistik olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁴

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler ise medyan (25. persantil - 75. persantil) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler için gruplar arasındaki farklılık bağımsız örneklem t-testi ile, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler için gruplar arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için ki-kare analizi kullanılmıştır. p<0.05 değeri istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmada sekizi (%20) kız, 32'si (%80) erkek olmak üzere 40 hasta OSB grubunu ve hastaların sekizi (%44.4) kız, 10'u (%55.6) erkek olmak üzere 18 sağlıklı kardeşi kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontroller 3-18 yaşları arasında olup, hastaların yaş ortalaması 89.83±42.91 ay, kontrollerin yaş ortalaması 136.12±64.02 aydır. Erkek/kız oranı çalışma grubu için 2.7 iken, OSB grubu için 4, kontrol grubu için 1.3 olarak hesaplanmıştır. Grupların cinsiyet, yaş ve doğum ayına göre dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Cinsiyet ve doğum ayı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yaşları açısından bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

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

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

* χ^2 ** Student's t testi *** Mann-Whitney U testi

Tablo 2. ÇODÖ puanlarının dağılımı

	ÇODÖ puanları Ort.±SS
İnsanlarla ilişki	2.76±0.59
Taklit	2.66±0.74
Duygusal tepkiler	2.60±0.57
Bedenin kullanımı	2.61±0.53
Nesne kullanımı	3.13±3.11
Değişikliğe uyum	2.27±0.51
Görsel tepki	2.75±0.69
Dinleme tepkisi	2.36±0.58
Tatma, koklama tepkisi ve kullanımı	2.35±0.69
Korku veya sinirlilik	2.45±0.50
Sözel iletişim	2.87±0.74
Sözel olmayan iletişim	2.40±0.64
Etkinlik düzeyi	2.48±0.58
Zihinsel tepkilerin düzeyi ve tutarlılığı	2.23±0.59
Genel izlemler	2.81±0.64
Toplam puan	38.17±5.91

Tablo 3. Lyme hastalığı ile ilişkili değişkenlerin dağılımı

	OSB		Kontrol		
	Sayı	%	Sayı	%	
Hayvan teması					$\chi^2=0.115$
Var	30	75	9	50.0	
Yok	10	25	9	50.0	
Kene ısırma öyküsü					$\chi^2=0.167$
Var	2	5	3	16.7	
Yok	38	95	15	83.3	
Kronik fiziksel belirti					
Var	0	0	1	5.6	
Yok	40	100	17	94.4	
Eritema migrans					
Var	0	0	0	0	
Yok	40	100	18	100.0	
Kene ısırıldığında yaş (yıl)	(Ort.±SS)		(Ort.±SS)		
	6.50±3.53		8.66±4.16		

Hasta gruba uygulanan ÇODÖ puanlarının dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Belirtilerin fark edil-

me yaşının ay olarak 25.32±13.62 olduğu belirlenmiştir. ÇODÖ puanlarına göre hastaların 20'sinin (%50) ağır (37-60 puan), 20'sinin (%50) de hafif-orta (30-36.5 puan) düzeyde OSB belirtileri gösterdiği saptanmıştır.

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

Annelerin 19'unda (%47.5) hayvanlarla temas öyküsü saptanmış, 21'inde (%52.5) saptanmamıştır. Annelerin altısında (%15) kene tarafından ısırılma öyküsü vardı ve ısırıldıklarındaki yaş ortalamasının 16.50±5.08 yıl olduğu saptanmıştır. Annelerin üçünde (%7.5) kronik fiziksel belirti öyküsü vardı, 37'sinde (%92.5) yoktu. Eritema migrans döküntüsü öyküsünün bir (%2.5) annede olduğu saptanmıştır.

ELISA IgM ve IgG antikor düzeyi ölçümü tüm hastalar, sağlıklı kontroller ve anneleri için yapılmıştır. Test sonucuna göre antikor düzeyi pozitif veya sınır değerinde saptanan hasta, sağlıklı kontrol ve annelere WB doğrulama testi uygulanmıştır. Grupların ELISA sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrollerin annelerinin beşinde (%5) ELISA IgM antikor düzeyi pozitif, birinde (%2.5) sınır, 34'ünde (%85) negatif olarak saptanmıştır. ELISA IgG antikor düzeyi annelerin birinde (%2.5) pozitif, 39'unda (%97.5) negatif olarak saptanmıştır.

ELISA testine göre antikor düzeyi pozitif veya sınır değerinde saptanan hasta ve sağlıklı kontrollerine uygulanan WB testinin sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. WB testi altı (%15) hastaya ve bir

Tablo 4. Grupların serum ELISA IgM ve IgG antikor düzeylerinin dağılımı

		OSB		Kontrol		Anne	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
ELISA IgM	Pozitif	2	5	1	5.6	5	12.5
	Negatif	36	90	17	94.4	34	85.0
	Sınır	2	5	0	0	1	2.5
ELISA IgG	Pozitif	2	5	0	0	1	2.5
	Negatif	38	95	18	100.0	39	97.5
	Sınır	0	0	0	0	0	0

Tablo 5. Grupların serum WB IgM ve IgG düzeylerinin dağılımı

		OSB		Kontrol		Anne	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
WB	Var	6	15	1	5.6	7	17.5
	Yok	34	85	17	94.4	33	82.5
WB IgM (s=6)	Pozitif	0	0	0	0	0	0
	Negatif	4	100	1	100.0	1	100
	Sınır	0	0	0	0	0	0
WB IgG (s=8)	Pozitif	0	0	0	0	0	0
	Negatif	1	50	18	100.0	4	66.7
	Sınır	1	50	0	0	2	33.3

(%5.6) sağlıklı kontrole uygulanmıştır. WB IgM testi ile antikor düzeyi ölçülen dört hastanın ve bir sağlıklı kontrolün hepsinin sonucu negatif olarak saptanmıştır. WB IgG testi yapılan iki hastanın birinde (%50) sonuç negatif, birinde (%50) sınır değerinde bulunmuştur.

WB IgM testi yapılan bir annede; WB IgG testi yapılan altı annenin ikisinde (%33.3) sınır, dördünde (%66.7) negatif sonuç saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna uygulanan WB testinin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

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

TARTIŞMA

Bu çalışmada OSB hastaları, anneleri ve sağlıklı kontrol grubu olarak belirlenen OSB'li hastaların kardeşlerinde Bb'nin etkeni olduğu Lyme hastalığı olup olmadığı saptanmaya çalışılmış ve Lyme

hastalığı ile ilişkili etkenler incelenmiştir.

Şizofreni ile enfeksiyonların ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, polio ve grip epidemilerinin sık görüldüğü sonbahar ve kış aylarında doğanlarda şizofreni yaygınlığının ortalamaya göre %5-8 oranında daha yüksek olduğu belirtilmiştir.¹⁵ İlkbahar ve yaz aylarında Bb'nin bulaştırıcılığının arttığı belirtilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda hastaların ve kardeşlerinin doğum ayları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, iki grubun doğum ayları da ortalama olarak Bb'nin bulaştırıcılığının hem anne, hem de çocuk için arttığı yaz aylarına denk gelmektedir. Lyme hastalığı tanısı klinik bulgularla ve serolojik testlerle konur. Kene ile temas öyküsünün ve eritema migrans döküntüsünün varlığı tanı için gereklidir. Tanı koydurucu kabul edilen eritema migrans, hastaların ancak %30'unda görülmekte olup bu döküntünün bir ay içinde iyileşebildiği belirtilmiştir.⁶ Çalışmamızda hayvanlarla temas etme ve kene ısırması öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamış, eritema migrans öyküsü hasta ve kontrol grubunda saptanmıştır. Buna karşılık, literatürde hastaların çoğunun kene tarafından ısırıldığını veya gelişen eritema migrans döküntüsünü fark edemedikleri

de belirtilmiştir.⁶ Katılımcıların kene ısırmasını fark edemeyebilecekleri, geçmişe dönük bilgi alınması nedeniyle eritema migrans gelişip gelişmediğine ilişkin bilginin net olmayabileceği düşünülmüştür.

Bb'nin *Ixodes ricinus* cinsi kenelerin ısırması ile insan vücuduna girdiği bilinmektedir. Bb dışında farklı patojenleri taşıyan pek çok kene türü bulunmakta, kene türlerinin sıklığı da coğrafik koşullara göre değişmektedir. Türkiye'de özellikle Trakya bölgesinde *Ixodes ricinus* cinsi keneler çok bulunmaktadır. Bu kenelerin %4'ünde Bb izolasyonu yapılmış olup, diğer kenelerin farklı patojenlerle enfekte olduğu düşünülmektedir.¹⁶ Bununla birlikte, Trakya bölgesinde OSB'nin daha sık görüldüğüne ilişkin bir literatür bilgisi yoktur. Çalışmamızın yapıldığı bölgede de Bb taşıyıcısı olmayan kenelerin daha fazla bulunduğu bilinmektedir. Çalışmamızda OSB ile Bb arasında herhangi bir ilişkinin saptanmaması, bu bölgedeki kenelerin Bb patojenini taşıyor olması ile ilgili olabileceğini akla getirmiştir. Ayrıca yapraklarla ve toprakla kaplı nemli bölgelerde kenenin daha fazla görüldüğü bilinmektedir.¹⁶ Çalışmaya katılan hastaların ve ailelerinin büyük bir kısmı Kocaeli'de ilçe merkezinde yaşamaktadır. Bu durumun kene ile karşılaşmış olma olasılıklarını azalttığını düşündürmüştür.

Kene tarafından ısırılma öyküsü olan iki hastanın ısırıldıklarındaki yaşlarının ortalama 6.50 ± 3.53 yıl, sağlıklı kontrol grubundaki üç çocuğun da kene tarafından ısırıldıklarındaki yaşlarının ortalama 8.66 ± 4.16 yıl olduğu saptanmıştır. Hastaların kene tarafından ısırılma yaşlarının ortalamasının OSB belirtileri başladıktan sonraya denk geldiği dikkat çekmiştir. Bu durum bize Lyme hastalığı ile ilgili diğer bir varsayım olan anne karnında Bb ile karşılaşmış olmanın, bu enfektif ajanın hastada kronik evreye geçmiş olabileceğini ve OSB belirtilerinin geç başlayabileceğini düşündürmüştür. Lyme hastalığının aylar veya yıllar sürebilen latent bir evreye girebileceği, bazı hastalarda özellikle nöropsikiyatrik belirtilerin geç başlangıçlı olabileceği de bilinmektedir.⁷ Gebeliğinde hastalığı geçiren bazı annelerin fetuslarında Bb'ye rastlandığı belirtilmiş, ancak her hastada transplasental geçişin olduğu kesin olarak kanıtlanamamıştır.¹⁶ Bu konuda yapılmış maternal geçişi gösteren çalışmalarda, annenin verdiği enflamatuvar yanıtın fetusun beyin gelişimini etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. OSB'li hastaların annelerinde yapılan WB testlerinde OSB ile ilişkili olduğu düşünülen bazı antikorların (36, 39 ve 61 k

Dabant bölgeleri) yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁷ Diğer bir çalışmada, OSB'li çocuk doğuran annelerde saptanan otoantikorların fetusun beyin dokusu ile tepkime verdiği gösterilmiştir.¹⁸ Beyin gelişiminin incinebilir bir döneminde bu enfeksiyonla karşılaşmış olmanın nöron gelişimini ve farklılaşmasını olumsuz etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.^{19,20} Annelerin altısında kene tarafından ısırılma öyküsü vardı ve altı annenin ısırıldıklarındaki yaş ortalamasının 16.50 ± 5.08 yıl olduğu saptanmıştır. Annelerin kene tarafından ısırılma yaşlarının OSB'li ve sağlıklı kardeşlerinin gebelik sürecinden önceki döneme denk geldiği belirlenmiştir. Bu annelerin bazılarının ilk çocuğunun OSB'li olduğu, bazılarının ilk çocuğunun sağlıklı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda otoantikor bakılmamış, hiçbir katılımcıda kronik Lyme hastalığı düşündürtecek nörolojik veya fiziksel bulguya rastlanmamıştır. Bulduğumuz bölgede yaşayan kenelerde Bb taşıyıcılığının saptanmaması, hasta, sağlıklı kardeş ve annelerin Lyme hastalığı taşıyıcısı olmayan keneler tarafından ısırılmış olabileceklerini düşündürmüştür.

ELISA IgM ve IgG antikor düzeyi ölçümü tüm hastalar, sağlıklı kontroller ve anneleri için yapılmıştır. Test sonucuna göre antikor düzeyi pozitif veya sınır değerde saptanan hasta, sağlıklı kontrol ve annelere WB doğrulama testi uygulanmıştır. Serolojik ve klinik değerlendirmeler sonucunda hiçbir hasta, kontrol veya annede Lyme hastalığı saptanmamıştır. Helt ve arkadaşları Bb'nin serolojik olarak OSB'li hastaların yaklaşık %20'sinde bulunduğunu saptamışlardır.²¹ Çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki bu bilgiyle uyuşmadığı görülmüştür. Daha fazla katılımcı ile yapılacak başka çalışmaların sonuçlarının farklı olabileceği düşünülmüştür. Ajamin ve arkadaşlarının 70 OSB hastası ve 50 kontrolle yaptığı bir serolojik çalışmada da çalışmamıza benzer bir biçimde hiçbir hasta ve kontrolde Lyme hastalığı saptanmamıştır.¹¹

Bb diğer pek çok enfeksiyon ajanıyla koenfeksiyona neden olabilmektedir. Bb'nin sıklıkla birlikte bulunabildiği patojenlerin serolojik testlerde Bb'ye özgü antijen bant bölgelerini kapatarak yalancı negatif sonuçlar alınmasına neden olabildikleri belirtilmiştir. Bu durumda Bb'nin birlikte bulunabildiği mikoplazma ve babesia gibi OSB ile ilişkilendirilen patojenlerden ayrımı güç olabilmektedir.⁶ Bb'nin diğer patojenlere göre daha sık genetik değişikliğe uğruyor olması da serolojik test sonuçlarını etkileyebilmektedir. Serolojik testlerimizin sonuçlarının Bb ile birlikte bulunabilen diğer enfeksiyon ajanları tarafından

etkilenmiş olabileceği, genetik değişikliğe uğramış Bb bakterisini testlerimizin saptayamamış olabileceği de akla gelmiştir.

Serolojik testlerde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik sıkça görülebilmektedir. Bakken ve arkadaşları Lyme hastalığı ile ilgili çalışmalarında sağlıklı donörlerin serolojik incelemelerinde %55 yanlış pozitiflik saptadıklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada Bb'nin kan kültüründe üretilmesi, eritema migrans varlığı ve klinik bulgular eşliğinde Lyme hastalığı tanısı konulan hastaların %35'inin erken ve geç dönemde yapılan serolojik testlerinde yanlış negatiflik saptandığı gösterilmiştir.²² CDC'ye göre Lyme hastalığının serolojik tanısının duyarlılığı %56'dır ve serolojik tanı klinik belirtilerle desteklenmelidir.²³ Çalışmamızda kullanılan testlerde yanlış negatiflik olabileceği olasılığı olmakla birlikte, hiçbir hastada Lyme hastalığı öyküsünün bulunmaması da önemlidir.

Bransfield bir olgu sunumunda Lyme hastalığı tanısı konulan bir annenin üç çocuğunun hepsinin OSB'li olduğunu saptadığını belirtmiştir.⁷ Bu annenin kene ısırığı öyküsünün olmadığı, ancak serolojik ve klinik olarak Lyme hastalığı tanısı konduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda anneler, hasta ve sağlıklı çocukları değerlendirilmiş, ancak hiçbirinde Lyme hastalığı saptanmamıştır. Kene ısırığı öyküsü olan ancak Lyme tanısı konmayan annelerden birinin kene tarafından 15 yaşında ısırıldığı öğrenilmiş, ilk çocuğunun herhangi bir sağlık sorunu bulunmadığı, ikinci çocuğuna OSB tanısı konduğu, üçüncü çocuğunun da herhangi bir sağlık sorunu bulunmadığı saptanmıştır. OSB'li hastada ve kardeşlerinde de Lyme hastalığı saptanmamıştır. OSB'li çocuk

sahibi olmanın başka pek çok etkenle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. OSB'li çocukların kardeşleri ve annelerinin paylaşılan çevresel ve genetik etkenler nedeniyle uygun birer kontrol grubu olamayabileceği de akla gelmiştir. WB IgG testi sonucu sınır değerde saptanan bir OSB'li hastanın kene tarafından ısırılma öyküsü ve kronik fiziksel belirtisi yoktu. Bu hastanın annesinin hastaya hamileliğinden sonra kene tarafından ısırıldığı ve düşük yaptığı bilgisi alınmıştır. Yeniden çocuk sahibi olmayan bu annenin de serolojik testleri negatif sonuç vermiştir. Bu durum bize testlerin saptayamadığı geçirilmiş hastalık öyküsü olabileceğini veya testlerin yanlış negatif sonuç verebileceğini düşündürmüştür. Çalışmamıza alınan ikiz kardeşlerden biri OSB'li, diğeri sağlıklı olup test sonuçları negatiftir ve annelerinden kene teması öyküsü alınmamış, serolojik testi de negatif sonuç vermiştir. Bu hastaların annelerinin serolojik testlerin saptayamadığı ve geçmişe dönük anımsayamadığı geçirilmiş Lyme hastalığı olsa bile, ikizlerden birinde OSB'nin görülüp diğerinde görülmemesi enfeksiyon geçirme dışında OSB'ye neden olabilen pek çok etkenin bulunduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda göre hiçbir hasta, kontrol veya annede Lyme hastalığı saptanmamıştır. Bunun nedenleri, bulunduğumuz bölgede kene sayısının az olması, bölgemizde bulunan kenelerde Lyme hastalığının etkeni olan Bb'nin saptanmaması, ailelerin kentte yaşamaları nedeniyle kene ile karşılaşma olasılıklarının düşük olması veya Lyme hastalığı ile OSB'nin ilişkili olmaması olabilir.

Yazarların katkıları: H.Ü.: Planlama, literatür tarama, araştırmanın yürütülmesi, makaleyi yazma; N.Ç.M.: Konuyu bulma, literatür tarama, araştırmanın yürütülmesi, makalenin gözden geçirilmesi; GST: Literatür tarama, araştırmanın yürütülmesi, planlama.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatry Publishing, 2013.
2. Challman TD, Barbaresi WJ, Katusic SK, Weaver A. The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2003; 33(2):187-192.
3. Miles JH. Autism spectrum disorders: a genetic review. *Genetics Med* 2011; 13:278-294.
4. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22:219-225.
5. Chugani DC. Neurotransmitters. D Amaral, G Dawson, DH Geshwind, (Eds), *Autism Spectrum Disorders*, Oxford: Oxford University Press, 2011, p.567-589.
6. Bransfield RC. The diagnosis, treatment and prevention of Lyme disease. *J Am Med Assoc* 1998; 280:1049-1065.

7. Bransfield RC. Preventable cases of autism: relationship between chronic infectious diseases and neurological outcome. *Ped Health* 2009; 3(2):125-140.
8. Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT, Usman AL. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. *Med Hypotheses* 2008; 70:967-974.
9. Kuhn M, Grave S, Bransfield R, Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorders. *Med Hypotheses* 2012; 78: 606-615.
10. Planche P, Botbol M. Lyme disease, autism spectrum disorder and antibiotic therapy: a case report. *Elsevier Masson* 2013; 171(10):711-714.
11. Ajamin M, Kosofsky BE, Wormser GP, Alaedini A. Serologic markers of Lyme disease in children with autism. *J Am Med Assoc* 2013; 309(17):1771-1775.
12. Adams VW, Rose CD, Eppes SC, Klein JD. Long-term cognitive effects of Lyme disease in children. *Applied Neuropsychology* 1999; 6(1):39-45.
13. Hergüner S, Özbaran B. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler-Yaygın Gelişimsel Bozukluklar, Yıkıcı Davranış Bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2010.
14. İncekaş S. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Yayımlanmamış Tez Çalışması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2009.
15. Torrey EF, Miller J, Rawling R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997; 28(1):1-38.
16. Polat E, Turhan V, Aslan M, Müsellim B, Önem Y, Ertuğrul B. Türkiye'de ilk kez etkenleri kültürde üretilen üç insan Lyme hastalığı olgusu. *Mikro Bül* 2010; 44:133-139.
17. Singer HS, Morris CM, Gause CD, Gillin PK, Crawford S, Zimmerman A. Antibodies against fetal brain in sera of mothers with autistic children. *J Neuroimmune* 2008; 194(1-2):165-172.
18. Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, Yoshida CK, Fireman B, Grether JK, et al. Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biol Psychiatry* 2008; 64(7):583-588.
19. Ashwood P, Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmune Rev* 2004; 3:557-562.
20. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Van De Water J. Brain specific autoantibodies in plasma of subjects with autistic spectrum disorders. *Annals New York Acad Sci* 2007; 1107:92-103.
21. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsych Rev* 2011; 18(4):339-366.
22. Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, Schell RF. Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/ College of American pathologists proficiency testing program. *J Clin Microbiol* 1997; 35:537-543.
23. CDC Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Multiple Areas of US, Surveillance 2000-2002. www.cdc.gov.