

Ordu İlinde Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılarının Yıllara Göre Değerlendirilmesi

Assessment Of Autism Spectrum Disorder Diagnoses According To Years In Ordu Province

Ömer Karaman

Ordu Üniversitesi Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Bölümü,
Psikolojik Rehber ve Danışmanlık Anabilim Dalı, Ordu/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ömer Karaman

Ordu Üniversitesi Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Bölümü,
Psikolojik Rehber ve Danışmanlık Anabilim Dalı, Ordu/Türkiye
T: +90 505 648 71 89 E-mail: : okaraman44@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : **19.02.2018** Kabul Tarihi / Accepted : **07.03.2018**

Öz

- Amaç** Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), bilişsel olarak gelişim geriliği ve sapsmalarla birlikte erken çocukluktan başlayarak yaşam boyu süren ve sosyal ilişkiler, iletişim ile davranışlarda sorunlar oluşturan yaygın gelişimsel bir bozukluktur. Son yıllarda dünyada ve Türkiye’de OSB tanılmasında artış yaşanmaktadır. Söz konusu artış insan vücudunun mikrobiyotasının bozulmasına, gastrointestinal bozukluklara, kötü beslenme alışkanlıklarına, aşırı antibiyotik kullanımına, Lyme hastalığına ve çocuklarda aşı kullanımına bağlanmaktadır. Dünyada OSB’nin artış hızı ile ilgili çeşitli oranlar verilmekte ve durumun önemi belirtilmektedir. Fakat Türkiye ile ilgili istatistiksel verilere rastlanılmamaktadır. Bu çalışmanın amacı Ordu ili Altınordu Rehberlik ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü (RAM) OSB tanılama verilerini değerlendirmektir. Böylece Türkiye’de literatürdeki OSB artış hızı oranları ile ilgili boşluk, başlangıç olarak doldurulmaya çalışılmıştır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2018, 8(1):127-133)
- Gereç ve Yöntemler** Retrospektif kohort olarak yürütülen bu çalışmada Ordu ili Altınordu RAM OSB tanılama verileri incelenmiştir. Elde edilen veriler SSPS programında Pearson Ki-kare ve tek örneklem Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.
- Bulgular** Araştırmada Ordu ilinde OSB’li birey sayısında yıllara göre anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Tanıların cinsiyete göre dağılımında yıllar arasında bir fark bulunamamıştır.
- Sonuç** Ordu ilinde OSB artış hızı ile ilgili analizler yapılmış ve Türkiye’de OSB ile ilgili erken tanı ve tedavi yaklaşımı temelli politikalar oluşturulması ve bu doğrultuda gastrointestinal yakınmalara önem verilerek tanı ve tedavisinin yapılmasına, uygun beslenme alışkanlıkları kazanma programlarına yer verilmesine, akılcı ilaç kullanımı çerçevesinde antibiyotik kullanımının düzenlenmesine, Lyme hastalığının tanı ve tedavisine ve aşılarla ilgili içerik düzenlemelerine gereksinim duyulmasına yönelik öneriler sunulmuştur.
- Anahtar Kelimeler:** Otizm Spektrum Bozukluğu; Otizm Artış Hızı; Retrospektif Kohort

Abstract

- Objective** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a broad developmental disorder with cognitive developmental retardation and deviations beginning in early childhood and continuing for life, forming problems with behavior related to social relationships and communication. In recent years there has been an increase in the diagnosis of ASD both globally and in Turkey. This increase has been linked to disruption of the microbiota in the human body, gastrointestinal disorders, bad nutritional habits, excessive antibiotic use, Lyme disease and the use of vaccines in children. Globally a variety of rates are given related to the increase rate for ASD and the importance of the situation has been stated. However, there are no statistical data for Turkey. The purpose of this study is to evaluate ASD diagnostic data from Altınordu Guidance and Research Center (GCM) directorate in Ordu province. Thus, an initial attempt is made to fill the gap in the literature related to the increase rates of ASD in Turkey. (*Sakarya Med J* 2018, 8(1):127-133).
- Materials and Methods** ASD diagnostic data from Altınordu GRC in Ordu province were analyzed in this research as a retrospective cohort study. Data were analyzed with the Pearson chi-square and single-sample chi-square test using the SPSS program.
- Results** The research identified a significant increase in the number of individuals with ASD in Turkey through the years. There was no difference between the year of diagnosis in the distribution by gender.
- Conclusion** Analyses related to the increase rate for ASD in Turkey were completed. Recommendations are presented related to the formation of basic policies for early diagnosis and treatment of ASD in Turkey and in line with this the need to attach importance given to diagnosis and treatment of gastrointestinal complaints, inclusion of programs to inform about appropriate nutritional habits, regulation of antibiotic use within the framework of smart medication use, and regulation of content related to diagnosis and treatment of Lyme disease and vaccinations..
- Keywords** Autism Spectrum Disorder; Autism Increase Rate; Retrospective Cohort

Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), bilişsel olarak gelişim geriliği ve sapmalarla birlikte erken çocukluktan başlayarak yaşam boyu süren ve sosyal ilişkiler, iletişim ile davranışlarda sorunlar oluşturan yaygın gelişimsel bir bozukluktur. OSB'ye genellikle zeka geriliği, epileptik bozukluklar ve EEG anormallikleri eşlik eder.¹ Son yıllarda genetik, beyin anatomi ve fizyolojisi ile histolojik çalışmalar OSB'nin nöropsikiyatrik bir bozukluk olarak tanımlanmasına yol açmıştır.² Fakat birçok hipoteze rağmen OSB'nin patofizyolojisi hakkında kesin bir görüş bulunmamaktadır.³

OSB her sosyal sınıfta görülebilir ve yaşamın ilk üç yılında belirginleşerek tekrarlayıcı, sınırlı ve olağan dışı davranış ve ilgilerle sosyal ilişkileri ve iletişimi oldukça zorlaştırır.⁴⁻⁶ Kronik bir bozukluk olan OSB'de, yaş ve olgunlaşma ile birlikte belirtilerin görünüm ve şiddetinde değişiklikler görülür.⁷

OSB'nin nedenleri olarak psikososyal etkenler, doğum öncesi ve sonrası oluşan problemler, nörobiyolojik faktörler ve genetik yatkınlık sıralanabilir.⁸ Türkoğlunun bildirdiğine göre OSB ilk olarak Kanner (1943) tarafından tanımlandığında, neden olarak psikanalitik yaklaşım temelli çocuk- ebeveyn ilişkilerinde ki olumsuz tutumlar öne sürülmüştür.⁹ Daha sonra yapılan çalışmalarda biyolojik faktörlerin etkisi artmıştır.¹⁰ Perinatal dönemde talidomite, antikonvülsanlara maruz kalma, viral enfeksiyonlar ile doğum komplikasyonlarının ve psikolojik stresin OSB'de rol oynadığı bildirilmiştir.^{11,12} Diğer taraftan bazı OSB'li çocuklarda görülen makrosefali ve magnetic resonance imaging (MRI) çalışmalarında kortikal beyaz cevherde anormal artış, frontal lop, temporal lop ve amigdala gibi limbik yapılarda anormal büyümeler tespit edilmiştir.¹³ Limbik sistemin iletişim ve motor becerilerde etkili olması ile OSB arasında ilişki olduğu düşünülebilir.¹⁴ Ancak araştırmaların tümü OSB'nin nedenini açıklamada yetersiz kalmaktadır.¹⁴

Son yıllarda OSB oranlarında genel nüfus artış oranı ile paralellik göstermeyen bir artış hızı olduğu görülmektedir. ABD'de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) açıkladığı 2000 yılı istatistiksel verilerine göre OSB görülme oranı 1/150 olarak belirtilmiş iken 2012 verileri her 68 çocukta 1 olarak açıklanmıştır.¹⁵ Cinsiyete göre ise OSB erkeklerde kızlara göre 5/1 oranında daha fazla görülmekte fakat kızlarda genel olarak daha ağır seyretmektedir.¹⁶ Ülkemizde OSB görülme oranı ve artış hızı ile ilgili veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle yürütülen çalışmalarda politika oluşturulmasında problemler yaşanmaktadır. Bu çalışmanın amacı Ordu ili Altınordu Rehberlik ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü (RAM) OSB tanılama verilerini değerlendirmektir. Çalışmanın, literatürde ülkemizde OSB'nin artış hızı ile ilgili veri eksiklikleri konusunda yol gösterici olacağı ve gelecek çalışmalara ışık tutacağı varsayılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Milli Eğitim Bakanlığı engellilere yönelik özel eğitim ile ilgi tanılama, bir eğitim kurumuna yerleştirme ve izleme işlemlerini 2006 yılında çıkarılan 26184 sayılı resmi gazete de ki özel eğitim hizmetleri yönetmeliği çerçevesinde gerçekleştirir.¹⁷ Bu doğrultuda OSB'li bireyi belirleyerek eğitsel yerleştirme işlemleri her ilde kurulan özel eğitim hizmetleri kurulu tarafından yürütülür. Kurulda yürütülen işlemlerin teknik alt yapı hizmetleri (tanılama, yerleştirme, izleme ve destekleme rapor ve önerileri) rehberlik ve araştırma merkezi müdürlükleri aracılığı ile verilir. Bu nedenle dokümantasyon ve arşiv merkezde tutulur. Retrospektif kohort olarak yürütülen bu çalışmada 2009-2017 yılları arasında Ordu ili Altınordu Rehberlik ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü (RAM) Özel Eğitim Bölüm Başkanlığı'nın OSB ile ilgili istatistiksel verileri izin alınarak değerlendirilmiştir. Çalışmada 2009-

2017 yılları arasındaki bütün OSB'li çocukların verilerine ulaşılmış olup toplamda 1043 çocuk tanı almıştır. Veriler sayı ve yüzde (%) ile özetlenmiştir. Değişkenler arası ilişki ise Pearson Ki-kare ve tek örneklem Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılmış ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmada elde edilen verilere göre 2009-2017 yılları arasında 1043 çocuk OSB tanısı almıştır.

Yapılan istatistiksel analize göre OSB sayısı yıllara göre anlamlı farklılık göstermektedir (Tek örneklem kıkare testi; $p < 0,05$) (tablo 1). Tablo incelendiğinde 2009 da tanı alan çocukların yüzdesi %5,5 iken 2017 yılında bu oran %17,8 olmuştur. Yapılan tek örneklem kıkare testine göre yıllar bazında anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir ($df=8$, $p=0,000$). Ancak yıllar ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Pearson Ki-kare testi; $p=0,886$) (tablo 1).

Tablo 1: Yıllara göre OSB düzeyinin yıllara ve cinsiyete göre dağılımı

Yıllar	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
2009	46	80,7	11	19,3	57	5,5
2010	52	80,0	13	20,0	65	6,2
2011	51	73,9	18	26,1	69	6,6
2012	74	77,9	21	22,1	95	9,1
2013	71	74,0	25	26,0	96	9,2
2014	103	81,1	24	18,9	127	12,2
2015	133	80,6	32	19,4	165	15,8
2016	145	79,2	38	20,8	183	17,5
2017	150	80,6	36	19,4	186	17,8
Toplam	825	79,1	218	20,9	1043	100,0

$p=0,000$ * = satır yüzdesi , ** = sütun yüzdesi

Tablo incelendiğinde erkeklerde OSB görülme yüzdesi (%79,1) kızlara göre (%20,9) daha fazladır. Ancak yapılan Pearson Ki-kare testine göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,005$).

Ordu ilinde 2009 – 2017 Yılları arasındaki OSB insidans hızları da tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. 2009 – 2017 Yılları Arasında Ordu İlindeki Otizm Spektrum Bozukluğu İnsidans Hızları

	OSB'li Çocuk Sayısı	Toplam Çocuk Nüfusu	OSB İnsidans Hızı (100.000 kişi - yıl)
2009	57	234.999	24,25
2010	65	229.142	28,36
2011	69	221.907	31,09
2012	95	225.676	42,09
2013	96	215.663	44,51
2014	127	208.580	60,88
2015	165	206.298	79,98
2016	183	208.452	87,78
2017	186	201.347	92,37

$\chi^2 = 226.468$, $p = < 0,001$

Tablo incelendiğinde yıllar itibari ile toplam çocuk nüfusu 234.999 dan 201.347 ye düşmesine rağmen OSB'li çocuk sayısı 57'den artarak 186 olmuştur. Yapılan ki-kare testine göre anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$)

Tartışma

Çalışmada elde edilen verilere göre Ordu ilinde OSB'nin artış hızı yüksektir. Benzer olarak ABD'de de yıllar bazında OSB tanılı birey sayısı artmıştır. CDC verileri incelendiğinde yıllara göre artışın anlamlı olarak artığı görülmektedir (tablo 3).¹⁵

Yıl	1975	1985	1995	2001	2004	2007	2009	2012	2014
Görülme Oranı	1/5.000	1/2.500	1/500	1/250	1/166	1/150	1/110	1/88	1/68

Faklı bölgelerde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; İngiltere'de bir çalışmada 9-10 yaş arası 56.946 çocuktan OSB tanısı alan çocuk 255 olup 1515 çocuğun ile risk altında olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Yine Avustralya'da her 160 çocuktan birinin OSB tanısı almıştır.¹⁹ Bir çalışmada da 2010 yılında 132 kişiden birinde OSB vakası olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar 1990-2010 yılları arasında prevalansında anlamlı bir değişiklik olduğuna dair bir kanıt bulunmadığı belirtmişlerdir.²⁰

OSB'nin son yıllarda ki artış hızı insan vücudunun mikrobiyotasına bağlanabilir. Mikrobiyota insan vücudunda yaşayan fakat zarar vermeyen (kommensal), ortak yaşama durumunda bulunan (simbiyotik) ve zarar veren (patolojik) mikroorganizmaların tümünün oluşturduğu ekolojik yapıdır.²¹ Mikrobiyota beyinin işlevlerini nöronlar, endokrin sistem ve immün sistem aracılığıyla etkiler.²² OSB'li bireylerde diğer belirtiler ile birlikte diyare ve dispepsi gibi birçok gastrointestinal belirtiler de görülür.²⁴ Ülkemizde 5 yaş altı çocuklarda diyare sıklığı %23'tür.²⁵ Diğer taraftan dispepsi oranı ise %20-30 arasında değişmektedir.²⁶ Bu nedenle ülkemizde gastrointestinal hastalıklarla ilgili görülme oranlarının yüksekliği ile OSB oranlarının yüksekliği arasında ilişki kurulabilir. Yine gastrointestinal sistem ile ilgili olarak OSB'li çocukların bağırsaklarının aşırı geçirgen olduğu ve beslenmede seçici olma durumunun vücutta birçok vitamin ve mineral eksikliğine yol açtığı bildirilmiştir.²⁷ Bu doğrultuda yapılan çalışmalar ve diyet uygulamalarının etiyojide rol oynayabileceği ve tedavide etkili olabileceği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.²⁸ Ülkemizde beslenme alışkanlıklarının son yıllarda değişmesi ve sosyo-ekonomik koşulların zengin beslenme olanaklarına etkisi düşünüldüğünde, OSB artış hızı ile beslenme arasında bağ kurulabilir.

Antibiyotik kullanımının da OSB'de ki artışa neden olduğu bildirilmiş ve 1950 yılından 1990'lara kadar ABD'de antibiyotik kullanımının 100 kat artmasının OSB'de ki artış ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹⁶ Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) tarafından '7. Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü' nedeniyle yapılan açıklamada, antibiyotiklerin Dünya'da ve Türkiye'de en fazla tüketilen ilaç olduğu ve antibiyotik tüketiminin son 15 yılda %36'lık artış gösterdiği belirtilmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de antibiyotik kullanımında 1 günde 1000 kişiye düşen tanımlanmış günlük doz olarak ifade edilen tüketim miktarı 42,28 olarak bulunmuş ve bu oranın Avrupa ülkelerine göre oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir.²⁹ Bu doğrultuda akılcı ilaç kullanımı kampanyaları düzenlenmiş ve Sağlık Bakanlığı 1 Ocak 2017 tarihinden itibaren reçetesiz antibiyotik satışını yasaklamıştır. Bu veriler değerlendirildiğinde Türkiye'de ki OSB artış hızı ile antibiyotik kullanma hızı arasında ilişki kurulabilir.

Lyme kenelerle taşınan kas-eklem ağrıları, ateş, halsizlikle seyreden ve grip belirtileri gösteren aylar hatta yıllar sonra bile latent enfeksiyonlarla birlikte deri, sinir sistem ve genellikle eklemlerde ısrarcı hastalıklara neden olan bakteriyel bir hastalıktır.^{30, 31} Lyme hastalığı ile OSB arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. Khun ve ark. Lyme hastalığı ile OSB belirtilerinin karışabileceğini belirtmişler ve 5 OSB tanılı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Lyme hastalığı tanılmasından sonra 6 aylık bir antibiyotik tedavisi yapmışlar ve OSB belirtilerinin düzeldiğini tespit etmişlerdir.³² Diğer taraftan Bransfield ve ark. annede var olan Lyme hastalığının ceninde enfeksiyonları teşvik ettiğini, duyarlı ve immünolojik olarak savunmasız bir ortam yarattığını ve bu durumun oluşturduğu açık ile birlikte sinirsel ağlar ve yapıların etkilendiğini, böylece OSB oluştuğunu, araştırmaları sonucunda öne sürmüşlerdir.³³ Türkiye’de riskli gruplarda Lyme hastalığı seropozitiflik oranı %7,8-35,9 arasında bölgelere göre değişiklik göstermektedir.³⁴ Türkiye kenelerin göç yolları içerisinde ve keneler aracılığı ile bulaşan hastalıklarla ilgili riskli bölgede yer almaktadır. Bu nedenle OSB artışında Lyme hastalığı da rol oynamış olabilir.

Aşıların da OSB oluşumunda etkili olduğu öne sürülmektedir. Aşı içerisinde yer alan civanın OSB’de etkili olduğu bildirilmiştir.³⁵ Ek olarak kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının da OSB’de rol oynayabileceği öne sürülmüştür.³⁶⁻³⁹ Diğer taraftan yine aşılarla yer alan alüminyumun da OSB oluşumunda önemli bir faktör olduğu belirtilmiş ve tek bir alüminyumlu aşı dozunun bile iki yıl beyinde aşırı aktivasyona neden olduğu saptanmıştır.⁴⁰ U S Food and Drug Administration (FDA) alüminyumun gün içerisinde 4-5 mcg’den az alınması durumunda vücudun bunu tolere edebileceğini bildirmiştir. Ancak aşılarla bu dozun çok üzerinde alüminyum bulunmaktadır (örn Hepatit B aşısında 250 mcg alüminyum bulunmaktadır. az olması gerektiğini bildirmiştir.^{41,42} Türkiye aşı ithal eden bir ülke olarak OSB artış hızı ile aşı kullanımını da değerlendirmelidir.

Sonuç ve Öneriler

Araştırmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde Türkiye’de OSB artış hızının anormal bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Tüm dünyada artış hızı önce medya ve aile destekli kuruluşların OSB ile ilgili farkındalık çalışmalarına ve tanı ölçütlerinin daha çok sayıda çocuğu içine alan değişikliklere bağlanmış fakat artış hızının daha sonra artarak devam etmesi bu görüşlerin değişmesine yol açmıştır.^{43,44} Günümüzde OSB salgın bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmış ve bu doğrultuda yayınlar çıkarılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin de tanılama ile ilgili yapay bir artış olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca ileride bu alanda yapılacak çalışmalarla bu durumun değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Türkiye’de OSB ile ilgili erken tanı ve tedavi yaklaşımı temelli politikalar oluşturulması elzemdir. Bu doğrultuda OSB tanı ve tedavisinde;

- Gastrointestinal yakınmalara önem verilerek tanı ve tedavisinin yapılmasına,
- Uygun beslenme alışkanlıkları kazanma programlarına,
- Akılcı ilaç kullanımı çerçevesinde antibiyotik kullanımının düzenlenmesine,
- Lyme hastalığının tanı ve tedavisine,
- Aşılarla ilgili içerik düzenlemelerine gereksinim bulunmaktadır.

Sonuç olarak, OSB ile ilgili daha kapsamlı taramaların yapılması gerekmektedir. Bu doğrultuda elde edilen veriler ile birlikte tüm paydaşların ortak çalışması, Türkiye’de OSB görülme oranlarında ki artış hızını ve tedavisini etkin bir şekilde oransal olarak düzelterek.

Teşekkür:

Çalışmanın verilerini sağlayan Ordu Rehberlik Araştırma Merkezi'ne ve istatistik değerlendirmeyi yapan Prof. Dr. Cemil Çolak'a teşekkür ederim.

1. Eigsti IM, Shapiro T. A systems neuroscience approach to autism: biological, cognitive and clinical perspectives. *MR and Dev Dis Res Rev*, 2003; 9:206–216. DOI: 10.1002/mrdd.10081
2. Lainhart JE. Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006; 142(1):33-9. DOI: 10.1002/ajmg.c.30080
3. Ulay HT, Ertuğrul A. Otizmde beyin görüntüleme bulguları: Bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20(2):164-174.
4. Baykara B. Otistik Çocukların Anne ve Babalarında Geniş Otizm Fenotipinin Nörobilişsel Görünümünün Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir 2003.
5. Şener EF, Özkul Y. Otizmin Genetik Temelleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 22(1):86-92.
6. Pehlivanlı B. Otistik Bozukluğu Olan Çocuklarda Bağlanma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15:56-63.
7. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943; 2:217–250.
8. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet* 2003; 362:1133-1141.
9. Türkoğlu S, Bilgiç A, Uslu R. Otistik spektrum bozukluğu olan ayrı yu-murta üzümleri: olgu sunumu ve gözden geçirme. *Nöro psikiyatri Arşivi*, 2012; 49:167-171.
10. Charney DS, Nestler EJ, Bunn BS. *Neurobiology of Mental Illness* 1. baskı, Oxford University Press; 1999.
11. Nelson KB. Prenatal and postnatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics*, 1991; 87(5):761-766.
12. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008; 32:1519-1532. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.06.004
13. Carper RA, Moses P, Tighe ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*, 2002; 16:1038–1051.
14. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009; 374:1627-1638.
15. Center for Disease Control and Prevention. Autism Spectrum Disorder (ASD). <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/index.html> (Ulaşım: 18.02.2018)
16. Yücesoy Özkan S, Ergenekon Y, Çolak A, Kaya Ö, Cavkaytar S. Cavkaytar A editör. Otizm Spektrum Bozukluğu. 2. Baskı. Ankara. Grafik-Ofset Matbaacılık Reklamcılık; 2016.
17. Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği, Devlet Bakanlığı ile Milli Eğitim Bakanlığı'ndan 31.05.2006 tarih ve 26184 sayılı Resmî Gazete.https://orgm.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2012_10/10111226_ozel_egitim_hizmetleri_yonetmeligi_son.pdf (Ulaşım: 19.02.2018).
18. Baird G, Simonoff E, Picles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames, the Special Needs and Autism Project (SNAP). *The Lancet* 2006; 368(9531): 210–215. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69041-7
19. The Interface Between Autism Spectrum Disorders and Mental Health: The Ways Forward. Australian Advisory Board on Autism Spectrum Disorders, 2012. <http://www.autismadvisoryboard.org.au/uploads/file/pdfs/The%20Interface%20between%20ASD%20and%20Mental%20Health%20AAB.pdf> (Ulaşım: 19.02.2018).
20. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW. The Epidemiology and Global Burden of Autism Spectrum Disorders. *Psychological Medicine* 2015; 45(3): 601-613.
21. Lederberg J, McCray AT. iOme Sweet 'Omics—A Genealogical Treasury of Words". *The Scientist* 2001; 15(7): 8,9
22. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Sahloss JA ve diğer. "The NIH Human Microbiome Project". *Genome Res* 2009; 19(12): 2317–2323.
23. Heberling CA, Dhurjati, PS, Sasser M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: Links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability. *Med. Hypotheses* 2013; 80: 264–27.
24. Salman T, Varol U, Yıldız İ, Küçükzeybek Y, Alacacioğlu A. Mikrobiyota ve kanser. *Acta Oncologica Turcica*. 2015; 48 (2): 73-78.
25. Çakmur H. Çocuklukta Enfeksiyöz Diyare ve Dehidratasyon. *Kafkas J Med Sci* 2013; 3(2): 96–102.
26. Özarslan E. Dispepsi. *İç hastalıklar dergisi* 2004; 11(4): 217-230.
27. Kahu na-Czapli ska J, Socha E, Rynkowski JB. Vitamin Supplementation Reduces Excretion of Urinary Dicarboxylic Acids in Autistic Children. *Nutrition Research*, 2011; 31(7): 497-502.
28. Cekici, H., Sanlier, N. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutr Neurosci*, 2017: 1-11.
29. Yeniçeri Ö. "2002-2003 yılları arasında tüketilen antibiyotik miktarına ve bilinçli tüketim için yapılan çalışmalar ışıkta" <http://www2.tbmm.gov.tr/d24/7/7-32984sgc.pdf> (Ulaşım: 19.02.2018).
30. Altındış M, Yılmaz S, Bilici D. Kuzey Kıbrıs bölgesinde Borrelia burgdorferi antikor sıklığının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16:2:163-6.
31. Ağaçağdın A, Badur S. Lyme hastalığı ve Laboratuvar Tanısı. *Dirim* 1992; 3-4:86-91.
32. 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 Disorder. *Medical Hypotheses* 2012; 78: 606–615.
33. Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT, Usman AI. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. *Medical Hypotheses* 2008; 70: 967–974
34. Şen E. Lyme hastalığı epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006; 36 (1): 55 – 66
35. DeSoto MC, Hitlan RT. Blood Levels of Mercury Are Related to Diagnosis of Autism: A Reanalysis of an Important Data Set. *J Child Neurol*, 2007; 22(11): 1308-1311
36. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci*. 2000; 45(4):723-9.
37. O'Leary JJ, Uhlmann V, Wakefield AJ. Measles virus and autism. *Lancet*. 2000; 356 (9231):772.
38. Singh VK, Jensen RL. Elevated levels of measles antibodies in children with autism. *Pediatr Neurol*. 2003;28(4):292-4.
39. Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet*. 1999; 354(9182):949-50.
40. Singh VK, Lin SX, Newell E, Nelson C. Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *J BiomedSci*. 2002; 9(4):359-64.
41. Redhead K, Quinlan GJ, Das RG, Gutteridge JM. Aluminum-adjuvanted vaccines transiently increase aluminum levels in murine brain tissue. *Pharmacol Toxicol*. 1992; 70(4):278-80.
42. Miller NZ. Aluminium in Vaccines: A neurological Gamble. <http://thinktwice.com/aluminum.pdf> (Ulaşım: 19.02.2018)
43. Korkmaz B. Otizm: Başlıca davranış sorunları ve pratik yaklaşım. *Yeni Symposium* 2010; 39: 26-34.
44. Yosunkaya E. Otizm etyolojisinde genetik ve güncel perspektif. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2013; 76:84-88.