

NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR OTİZM



Uzm.Dr. Adil ZORLU

*Çocuk ve Genç psikiyatristi
Psikodramatist - Psikoterapist
Klinik psikonöroimmunoloji*



www.adilzorlu.com



0 532 068 36 38



@dr.adilzorlu



NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

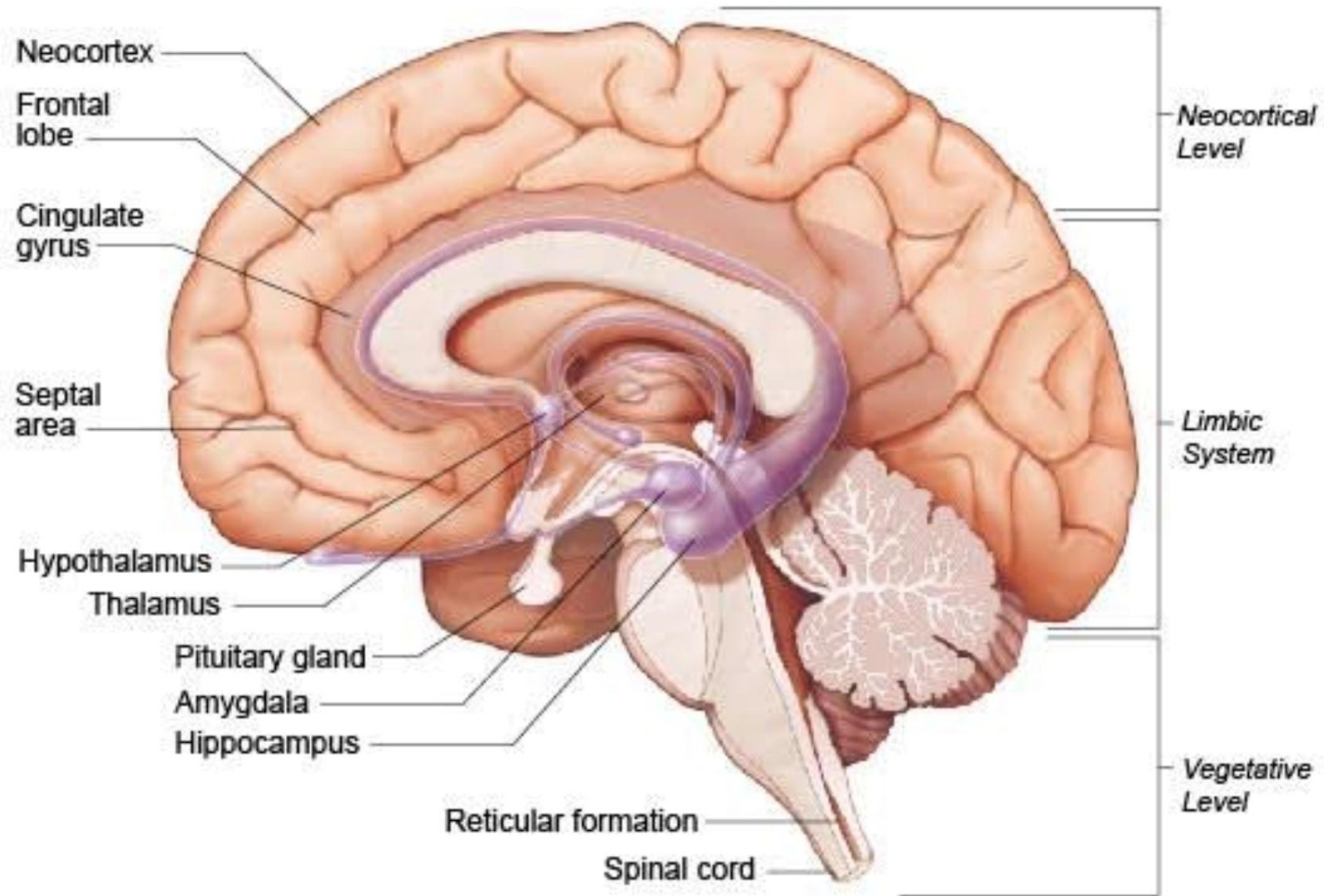
- DSM-V
 - Zihinsel entelektüel yetersizlikler
 - Otizm spektrum bozukluğu
 - DEHB
 - Öğrenme güçlükleri
 - Epileptik sendromların bazıları
 - Motor fonksiyon bozuklukları
 - Tik bozuklukları



SORUNLAR

- Biliş-dikkat-bellek ile ilgili sorunlar
- Sosyal gelişimde gecikme
- Öğrenme alanında sorunlar
- Kas tonunu ile ilgili sorunlar
- Duyusal sorunlar





OTİZM

TANIM

- OSB çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları içinde yer alan
- Belirtileri erken çocukluk çağında başlayan,
 - Sosyal - iletişimsel alanında belirgin yetersizlikler,
 - sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur.



Etyoloji

- Otizm spektrum bozukluklarının henüz tam sebepleri bilinmemekle birlikte,
- Pek çok faktörün rolü olabileceği,
- Genetik faktörlerin özel önemi olduğu söyleneğinde epigenetik değişimlerin rolünün çok daha belirgin olduğu
- Otizmin bir sistem hastalığı olduğu artık bilinmektedir.



Sıklık ?

- Uzun yıllar boyunca otizmin nadir bir bozukluk olduğu ifade edilmiştir.
- Bugün yapılan tüm çalışmalar OSB sıklığının çok hızla arttığını kanıtlamaktadır.
- Dünyanın farklı bölgelerinde farklı rakamlar
- Ortalama 44 çocuktan biri otizimli.



> J Autism Dev Disord. 1980 Sep;10(3):293-7. doi: 10.1007/BF02408288.

Maternal age and infantile autism

C Gillberg

PMID: 6927656 DOI: [10.1007/BF02408288](https://doi.org/10.1007/BF02408288)

2/10.000

Abstract

In a total population survey of childhood psychosis in the region of Göteborg, 20 children (2 in every 10,000) fulfilled the diagnostic criteria for infantile autism formulated by Rutter. There was a male preponderance with 15 boys and 5 girls. Eighty-five percent of the mothers were older than average. Mean maternal age in the autistic sample was 30.7 years, compared with 26.0 years in the general population. The difference is statistically significant at the .1% level. There was a strong tendency toward increasing risk of autism in the child with increasing maternal age. The fathers too were much older than average.



Tanı

DSM-IV :

- Yaygın gelişimsel bozukluklardan biri. Üç temel alanda 12 belirti. (1994)

DSM-V :

- **Otizm spektrum bozukluğu.**
- Rett bozukluğu dışarda bırakılarak Otizm, Asperger bozukluğu, BTA-YGB ve Dezintegratif bozukluk aynı çatı altında toplandı.

DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

- 1) Sosyal -duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yaklaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)
- 2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)
- 3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, Örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranamamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi. Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

- 1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)
- 2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinlere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi.)
- 3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)
- 4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyarıların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.) Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşındıran fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelemiş olabilir.)

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSM sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-I'eV göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatic) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir. - Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini, - Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini - Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini, - Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını, - Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.



Klinik Özellikler

- Temel klinik özellikler;
 - sosyal-duygusal alanda kısıtlılık ve sapmalar,
 - sözel ve sözel olmayan becerilerde kısıtlılık ve sapmalar
 - tekrarlayıcı, törensel hareketler ve davranışlardır.



Klinik Özellikler

- Her bireyde farklı biçimde seyreder.
- Her otizmlili birey farklıdır.
- Ancak ortak işaretler de söz konusudur.





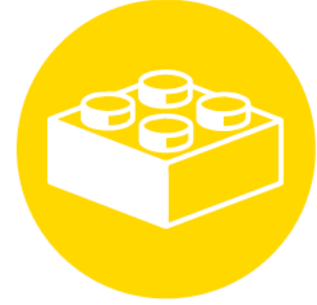
Göz teması
kuramıyorsa



İsmi söylendiğinde
dönüp bakmıyorsa



Parmağıyla
istediği şeyi
göstermiyorsa



Yaşıtlarının
oyunlarına
ilgi duymuyorsa



Sallanmak, parmak
uçlarında yürümek gibi
hareketlere sahipse



Dönen nesnelere
karşı aşırı ilgi
duyuyorsa



Takıntılı davranışlar
gösteriyorsa



Konuşmasında
gerilik yaşıyorsa

Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

- **0-1 yaş arası**
- Göz teması az,
- Gülümsemeye sosyal yanıtı kısıtlı,
- Yabancı kaygısı yoktur,
- İsmiyle seslenildiğinde bakmaz,
- Dokunma vedişer duyuşal uyararlara aşırı veya az tepki,
- 6 aylık agulama, 9 aylık babıldama yok ya da seyrekler,
- 1 yaşında anlamlı kelime genellikle görülmez.



FARKLI YAŞAM EVRELERİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER

- **0-1 yaş arası**
- Kucağa alınmaktan hoşlanmaz,
- Yalnız kalmaktan mutlu olur,
- Motor taklit gelişmemiştir,
- Meme emmede sorun yaşayabilir,
- Objelerin parçalarına aşırı veya atipik ilgi
- Tekrarlayıcı belli objelerle oyun



Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

- **1-3 yaş arası**

- En sık başvuru yaşı,
- En sık başvuru sebebi: Konuşma gecikmesi.
- Kucağa alınmak için kollarını açmaz,
- Ortak dikkatte sorun vardır,
- İlgisini paylaşmaz,
- Taklit yeteneği kısıtlıdır (bay-bay, öpücük, ce-ee oyunu),
- Seslenince bakmaz,
- Yaşıtlarına ilgisi yok veya zayıftır.



Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

- **1-3 yaş arası**
- Duyguları anlamakta zorluk yaşar,
- Çevreden izole görünür,
- 3 yaşında oyun kurma ve yürütebilmeyi başaramaz,
- Senaryolu oyunu başlamamıştır,
- 2 yaşında iki kelimeli cümleler kuramaz, komutları anlayamaz,
- Stereotipiler başlamıştır (parmak ucunda yürüme, dönme, sallanma, el çırpma, kol çırpma)
- Dönen cisimlere, ışıklı ve parlak nesnelere ilgi başlamıştır.



Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

- **Okul öncesi dönem (4-5 yaş)**
- Jest ve mimik kullanımı kısıtlı,
- Sosyal etkileşimde isteksiz,
- Yaşıt ilişkisini sürdüremez,
- Hayali oyunu yoktur,
- Duyguları anlamakta zorlanır,
- Dil becerilerindeki sorunlar devam edebilir (kısa cümleler, monoton ses tonu, ekolali),
- Motor stereotipiler sıktır,
- Törenselle davranışlar (oyuncak dizme, oyuncakların belli parçaları ile oynama) söz konusudur.



Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

- **Okul Çağı**

- Dil ve iletişim becerileri açısından bakıldığında, pek çok otistik çocuğun dil becerisi zayıftır ve konuşma paterninde sorunlar devam eder.
- Ağır retardelerde motor stereotipiler genellikle devam eder, iyi işlevlilerde törensel davranışlar ve dar ilgi alanları daha ön plandadır.
- Bu yaş grubunda eşlik eden psikiyatrik bozukluklar (DEHB, OKB, tikler, duygudurum bozuklukları) sık görülür.



Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

- **Ergenlik**

- Özellikle normal IQ'lu bireyler arkadaş gruplarından dışlanma ve farklı olduğunu hissetme nedeni ile sıklıkla depresyon geçirmekte, intihar düşünce ve girişimi yaygın olabilmektedir.
- Davranışsal sorunlar ön plandadır. Değişime direnç, öfke nöbetleri, kendine ve başkalarına zarar verme ve uygunsuz cinsel davranışlar söz konusu olabilir.



Farklı Yaşam Evrelerinde Klinik Özellikler

- Bir çocukta otizm spektrum bozukluğundan şüphelenmek için bu özelliklerin hepsinin olması gerekmemektedir ve tek bir belirtinin varlığında bile klinik değerlendirme yapıp çocuğun risk taşıyıp taşımadığı aileye bildirilmelidir (Wetherby 2004, Zwaignebaum, Landa 2006, 2007).



Etyoloji

- Otizm spektrum bozukluklarının henüz tam sebepleri bilinmemekle birlikte,
- Pek çok faktörün rolü olabileceği,
- Genetik faktörlerin özel önemi olduğu söylensed e epigenetik değışimlerin rolünün çok daha belirgin olduğu
- Otizmin bir sistem hastalığı olduğu artık bilinmektedir.



Genetik Etmenler

- DNA'daki mikrolelesyon ve duplikasyonlar da OSB ile ilişkilendirilmektedir (Rapin 2011).
- Epigenetik mekanizmalar, DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu etkileyen DNA veya histonların biyokimyasal modifikasyonlarıdır. Epigenetik mekanizmaların sinir sisteminin normal gelişiminde kritik olduğu düşünölmektedir
- Ör: valproat histon deasetilazı inhibe eder, folat metabolizmasını bozarak bir dizi epigenetik değişime neden olur.
- Önceleri otizmin büyük ölçüde genetik bozukluk olduğu belirtilirken son dönemlerde epigenetik değişikliklere vurgu yapılmakta.
- Bazı toksinler ve maddeler epigenetik değişim nedeniyle otizm ile ilişkilidir.



Çevresel Etmenler

ARAŞTIRMALARDA VURGU YAPILMIŞ

- Cıvaya maruziyet
- Timerosal
- Tarım ilaçlarına maruziyet
- Hava kirliliği
- Sigara
- Ekzoz dumanına hamilelikte sıklıkla maruz kalma
- Omega 3 eksikliği
- Beslenme bozuklukları
- Dvitamin eksikliği,
- Aşılar



Çevresel Etmenler

- Dvitamin eksikliği,
- Erken çocukluk çağında D vit. Eksikliği iki şekilde OSB' nin etyopatogenezinde rol oynamaktadır.
 - Birincisi beyin üzerine direk etki (homeostazis, bağışıklık sistemi ve nörogelişimsel etki)
 - İkincisi genleri etkileme yoluyla olmaktadır (kocovska 2012).
- Çevresel toksinler metilasyonu bozar
- Geçirgen bağırsak nedeniyle pek çok toksin geçişi olur.

Metilasyon

- Metilasyon ve redüksiyon kapasitesini değerlendiren çalışmalarda OSB grubunda kontrollere kıyasla
- SAM/SAH oranının düşük olduğu :düşük metilasyon kapasitesi
- DNA metilasyonunda bozulma ve mitokondrial disfonksiyon
- Homosistein yüksekliği genelde görülen bulgudur.(31 çalışmanın metaanalizi)
- Metyonin sentez mRNA sınır düşük olduğu bulgulanmış



Metilasyon

- **Bazı durumlarda homosistein düşüklüğü**
- ASD , kanda mitokondride , lenfoblastlarda ve beyin dokusunda düşük GSH konsantrasyonları ile ilişkilidir
- Yakın tarihli bir meta-analiz, 14 çalışmada OSB'de tutarlı GSH tükenmesi bulmuştur.
- GSH, homosisteinden (ve sisteinden) üretildiğinden, GSH tükenmesi, onu bir öncü olarak kullanarak homosisteinin tükenmesine yol açabilir.



Metilasyon

- SAM / SAH oranı) ortalama oranı olarak ifade edilen hücresel metilasyon kapasitesi, otizmi olan birçok çocukta önemli ölçüde azalmıştır.
- SAM / SAH oranındaki bir azalma, DNA, RNA, proteinler, fosfolipitler ve nörotransmitterlerin hipometillenmesiyle
- sırasıyla gen ekspresyonu, protein ekspresyonu, membran fosfolipit kompozisyonu ve dopamin sentezi açısından fonksiyonel sonuçlar doğurmuştur



Ebeveynler ile ilgili faktörler

- İleri ebeveyn yaşı: her 10 yılda risk %18-21 artıyor
- Gebelik –doğum ile ilgili sorunlar
 - C/S
 - Gestasyonel diyabet
 - Aşırı kilolu anneler
 - Gebelikte enfeksiyonlar
 - Otoimmün hastalıklar
 - Gebelikte valproat kullanımı.
 - Annenin sigara kullanımı



ANNE BESLENMESİ

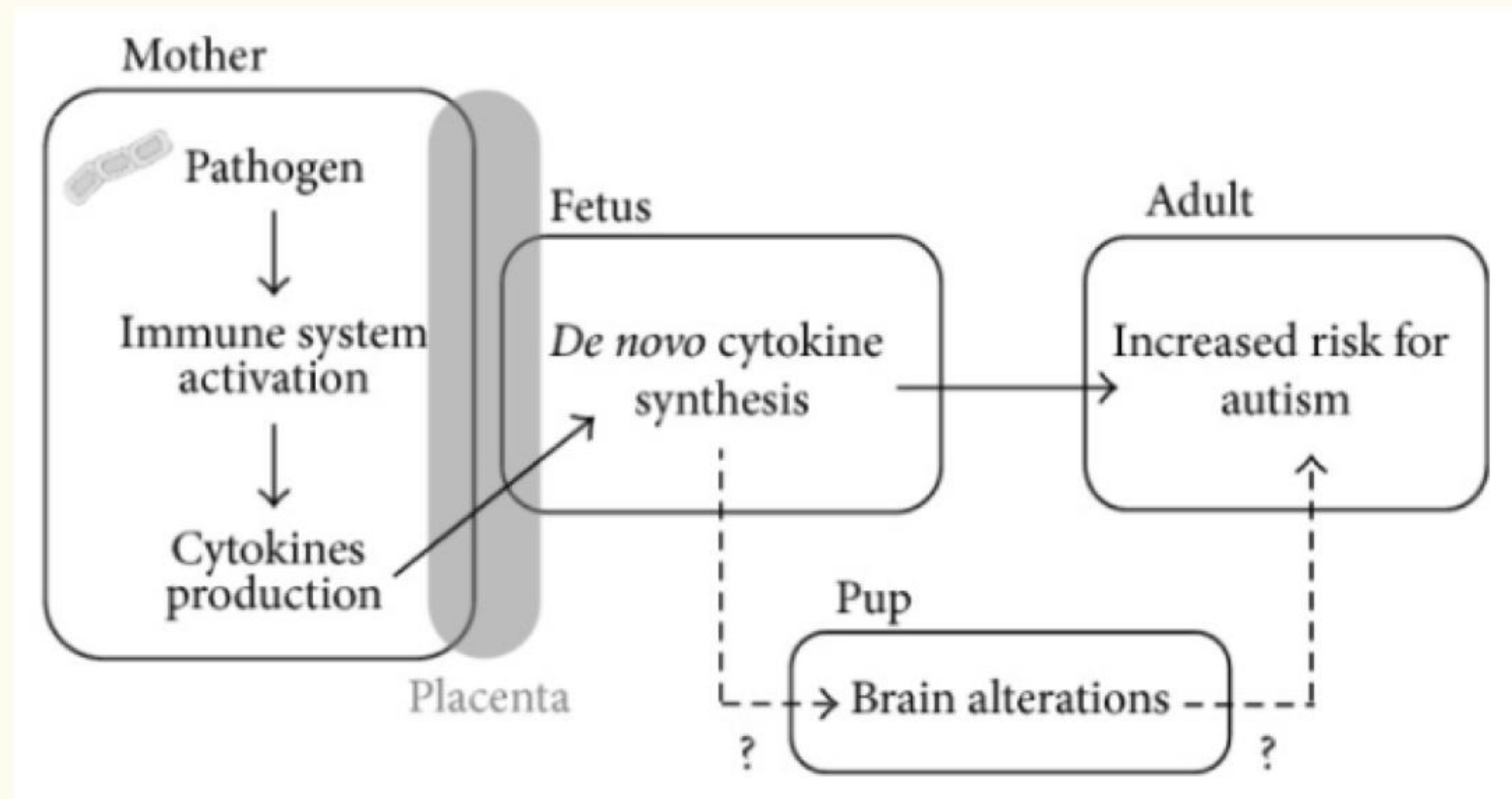
- Birçok çalışma, hamilelik sırasında annenin yüksek yağlı diyetinin yenidoğanlarda **Bacteroides** düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir
- Ayrıca, gebelikte anne obezitesi ve gestasyonel diyabet bağırsak mikrobiyotasını değiştirir ve otizmle ilişkilendirilebilir.
- Buffington ve diğerleri tarafından gösterildiği gibi annenin yağlı beslenmesi farelerde disbiyoz ve otizm benzeri tabloya neden olmaktadır.
- **Lactobacillus reuteri** bu değişiklikleri düzeltmeye yardımcı olur.



Maternal İmmün Aktivite

- Epidemiyolojik çalışmalar maternal enfeksiyon ile ASD gelişimi arasında güçlü bir bağ olduğunu göstermektedir.
- 1964 kızamıkçık salgınına maruz kalan annelerin çocuklarında %8-13 görülürken, kontrollerde %0.05 bulunmuştur.
- Sitokinlerin düzeyi ile yakın bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Otizmlı çocukların annelerinin kanında yüksek IFN γ ,İL4 ,İL5 düzeyleri göstermektedir.
- Amniotik sıvıdaki proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile otizm arasında korelasyon oluşu gösterilmiştir.





ARTMIŞ GLİAL AKTİVASYON

- Çoğu nöron ventriküler bölgede (VZ) üretilir ve gelişen neokortekse radyal olarak yayılır ve kemirgenlerin yaklaşık% 75'inin ve insan nöronlarının% 90'ının glial güdümlü göç kullandığı tahmin edilir.
- Nöronal göçten sonra, nöronlar geniş morfolojik değişikliklerden geçerler, Uzun aksonal genişleme ile hedef nöron bağlantıları geliştirilir.Ardından dendritik dallanma gelişir. Böylece beyindeki ağ yapıları geliştirilir



ARTMIŞ GLİAL AKTİVASYON

- Mikroglia beyin gelişimi, plastisite ve bilişte kilit rol oynamaktadır
- Doğuştan gelen bu immün hücreler, beyindeki hücrelerin yaklaşık olarak% 10'unu oluşturur
- sinaptik yapıyı ve işlevi modüle ederek nöral devrelerin plastisitesine katkıda bulunur
- GABA – glutamatt sistemini modüle eder



ARTMIŞ GLİAL AKTİVASYON

- ASD ile ilişkili beyin yapılanmasında erken çocukluk döneminde bozulmuş nöronal gelişime eşlik eden hücre morfolojisindeki farklılıklar, beyin büyümesinin anormal şekilde hızlanmasının, ASD'lerde ortak özellikler olduğunu göstermektedir.
- Ek olarak, sonuçta fonksiyonel ve bilişsel bozukluklara yol açan sinaps oluşumundaki ve sinaptik plastisitedeki bozukluklar, ASD patolojisinin altında yatan temel faktörlerdir.



GIS SORUNLARI

- Otizmli çocuklarda bağırsak sorunları çok daha fazla(4 kat)
- Sıklıkla kabızlık ve/veya ishal
- Kabızlık sorunu olanlarda davranışsal sorunlarda artış, kortizol düzeyleri kontrollere daha yüksek.
- Uyku bozuklukları ve nöbet görülmek sıklığı GIS sorunları gösterenlerde daha sık.



BAĞIRSAK MİKROBİYOTA BEYİN İLİŞKİSİ

- Mikrobiyota ve OSB'li çocuklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, aşırı antibiyotik kullanımının spor oluşturan Clostridium'un aşırı büyümesine yol açtığını ileri sürmüştür .
- Bu görüş vankomisin tedavisinin davranışları önemli ölçüde iyileştirdiği bir otizm vakasına dayanıyordu.



BAĞIRSAK MİKROBİYOTA BEYİN İLİŞKİSİ

- Regresif otizmlı çocuk annesi Ellen Bolte çocuğunun dışkıındaki koku ve sorunlarına dikkat çekmesinden yola çıkarak çocuktaki sorunlardan clostridiumların sorumlu olduğunu vurguladı. Antibiyotik verildikten sonra çocuğun bulgularında anlamlı gerileme oldu.
- Bu gözlemden yola çıkılarak otizmlı 11 çocuğa 8 hafta süreyle vankomisin tedavisinden sonra 4 haftalık oral probiyotik kürü verildi (L.acidophilus,l.bulgaris, b.bifidum) . 11 çocuktan 8 inde anlamlı düzelme gösterdi.



BAĞIRSAK MİKROBİYOTA BEYİN İLİŞKİSİ

- Fareler ile yapılan bir çalışmada
 - sıkı bağlantı proteinlerinin azalması
 - Artmış bağırsak geçirgenliği
 - Clostridia, Bacterioides ve Lachnospiraceae popülasyonlarındaki değişikliklerle karakterize edilen mikrobiyal disbiyoz gösterilmiştir.
- Bu farklılıklar, artan indolpiruvat, 5-HT ve 4-etilfenilsülfat (4-EPS) seviyeleri dahil olmak üzere serum metabolitlerindeki çeşitli anormalliklerle ilişkilendirilmiştir.



BAĞIRSAK MİKROBİYOTA BEYİN İLİŞKİSİ

- İlginç bir şekilde, B. Fragilis verilmesi sonrası disbiyozis bulgularında düzelme, indolpiruvat ve 4-EPS'deki serum anormalliklerinde düzelme ve davranışsal anormalliklerde iyileşme gözlenmiştir.
- Çünkü bağırsak geçirgenliği B. fragilis'ten sonra normalize edildi.
- Araştırmacıların yorumu; bu mikrobiyal takviyenin bağırsak bariyerini onardığını, böylece toksik moleküllerin (örneğin 4-EPS) seruma sızmasını önlediğini, böylelikle nörotoksisitenin engellendiği yönündedir..



BAĞIRSAK MİKROBİYOTA BEYİN İLİŞKİSİ

- Lactobacillus
- Clostridium
- Desulfovibrio
- Caloramator
- Alistipes
- Sarcina
- Akkermansia
- Sutterellaceae ve
- Enterobacteriaceae ,
- **ASD'li çocuklarda ve kardeş kontrollerinde sağlıklı çocuklardan daha fazla bulunmuştur .**



ANTİBİYOTİK KULLANIMI

- Otizmli çocuklarda sık görülen kulak enfeksiyonları nedeniyle kontrol grubuna göre daha fazla miktarda antibiyotik kullanılmıştır.
- Bu durumun otizmdeki sosyal davranışların patogeneğinde rol oynayan önemli faktörleri (ör: lipopolisakkaritler) üreten *Desulfovibrio* türlerinin aşırı büyümesine yol açmış olabileceği belirtilmiştir.



CLOSTRIDIUM

- Clostridiaceae ayrıca, insanlar için potansiyel olarak toksik olan fenoller, p-kresol ve indol türevleri gibi bazı metabolitleri üretebilir
- bu metabolitler, PDD-NOS'lu çocukların dışkı örneklerinde ve AD'li çocuklardan alınan örneklerde daha da yüksek miktarlarda saptanmıştır .

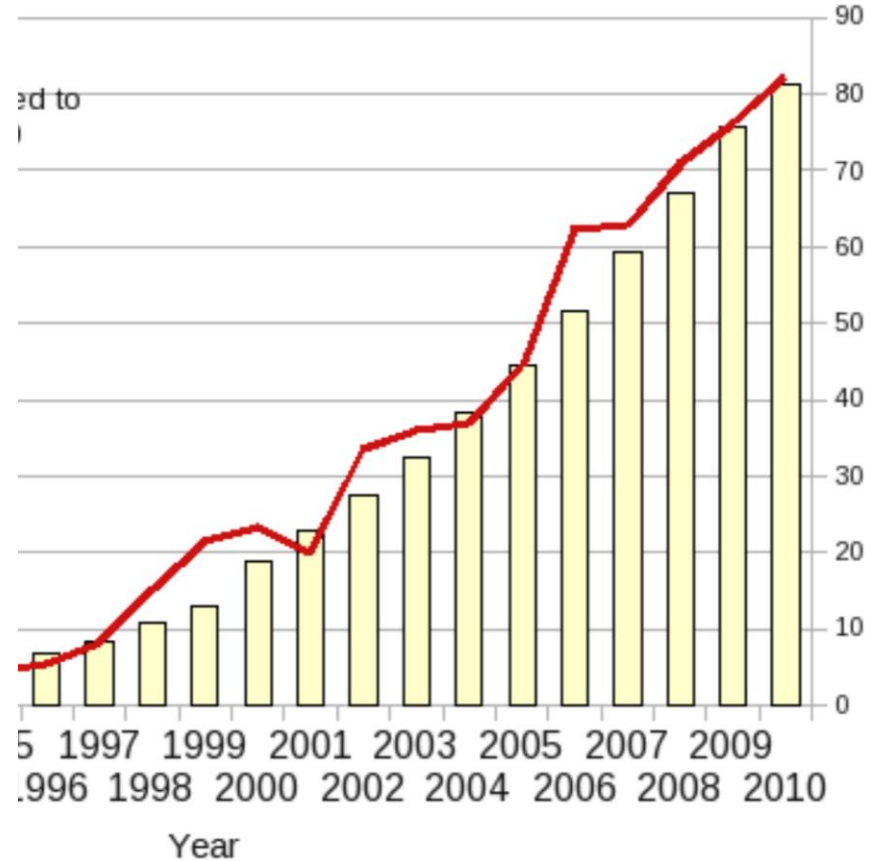


GLİFOSAT OTİZM İLİŞKİSİ

- Bu alanda yapılan araştırmalardan birisinde GLİFOSATın toksin üreten Clostridia'nın aşırı çoğalmasına ve otizmin patogeneğinde önemli bir etkisinin oluşunu ortaya koydu.
- C.perfringens ve C.botulinumun, bifidobacterium ve lactobasillerin aksine GLY aşırı dirençli oldukları bilinmektedir.

n (6-21yrs) with autism served by IDEA

use on corn & soy (R = 0.9893, p <= 3.629e-07)
ces: USDA:NASS; USDE:IDEA



CANDIDA

- *Candida albicans* kontrollere göre otizmlı çocuklarda iki kat daha fazladır.
- *Candida albicans* gibi bağırsakta bulunan maya, karbonhidratların metolizması sonrası ortaya çıkan bileşiklerin salınım ve emilimine neden olur ve toksinlerin salınmasına neden olur.
- *Candida*, mikrobiyota topluluğuyla etkileşime girebilir ve disbiyoza katkıda bulunabilir.



CANDIDA

- Kantarcioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otizmlili bireylerin 415 dışkı örneğinden 338 maya suşu izole edilmiştir.
- Maya suşlarının %81,4'ü *Candida albicans* idi.
- Strati ve arkadaşları, *Candida*'nın OSB'li bireylerde normal bireylere göre iki kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır.



CANDIDA

- Fazla miktarda bulunduğunda otizm ile ilişkilendirilebilir çünkü gastrointestinal sistemde propiyonik asit ile reaksiyona giren ve beta-alanin'e dönüştürülen amonyak üretir.
- Beta alanin, BBB'yi geçebilir ve GABA reseptör bölgelerini kısmen bloke eden kısmi GABA antagonisti olarak hareket eder. Bu durum reaktif GABA artışına neden olur.
- Bu nedenle üretilen aşırı GABA (inhibe edici nörotransmitter) kısmen otizmdeki bazı davranışların ortaya çıkışını açıklamaya yardımcı olabilir.



ZONULIN

- Otizmlı çocuklarda zonulin düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksektir.

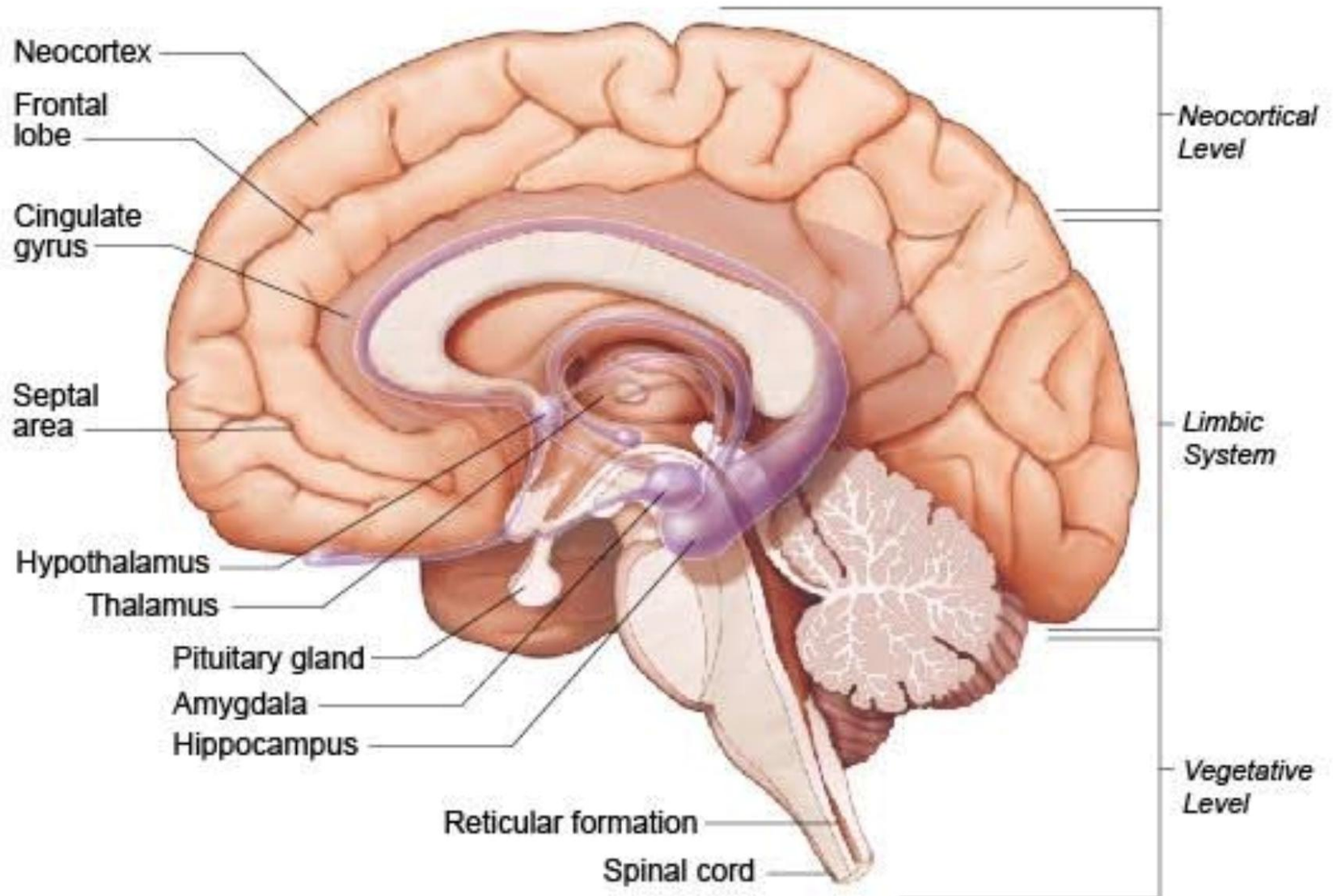


ÖZETLE

- Bakteriler tarafından üretilen 5-HT, GABA ve dopamin gibi nöroaktif bileşiklerin seviyesi, bağırsak disbiyozu nedeniyle değişir.
- SCFA'lar gibi bağırsak mikrobiyal metabolitleri ve diğer metabolitler kan beyin bariyerini geçerek CNS etkiler.
- *Proteobakteriler gibi gram negatif bakteriler LPS üretir*
- LPS; BBB'nin geçirgenliğini artırır. Böylece nöroinflamasyonu tetikleyerek otizm bulgularını arttırır. ve çocuklarda otizmi güçlendirmenin başka bir nedeni olan nöroinflamasyona yol açar.
- Nöroaktif bileşikler HPA eksenini uyarır ve dolaşımdaki kortizol düzeylerinin artmasına yol açarak beyin gelişimi üzerinde zararlı etkiler yaratırlar.



Nörotransmitterler



Katekolaminler

- Dopamin -noradrenalin ile ASD arasındaki ilişkinin kanıtı, otizmlı çocuklarda ve ebeveynlerinde DBH (Dopamin B Hidroksilaz) aktivitesinde azalma ve serum noradrenalin düzeylerinde artış bildiren çalışmalardan toplanmıştır
- Bulgular, OSB'li çocuklarda kan, idrar ve beyin omurilik sıvısının katekolamin düzeylerini arttığını göstermektedir.
- Başka bir destekleyici çalışma, ASD'li hastalarda, dopaminin bir bozunma ürünü olan idrar homovalinik asit seviyesinin arttığını göstermiştir

Asetilkolin

- ASD'li bireylerin beyinlerinde yapılan kimyasal ve histokimyasal çalışmalar, nikotinik reseptörlerin kaybını göstermiştir,
- Buna ek olarak bazal ön beyin kolinergik nöronlarının anormal derecede büyük ve fazla olduğu bildirilmiştir



Serotonin

- Otizmlı çocukların 1/3 ünde kanda serotonin yüksekli saptanmıştır. ancak bu çocukların beyindeki serotonin seviyelerin kontrollere göre daha düşük oluğu bulunmuştur. Serotonin yüksekliği olan grupta GIS problemlerine çok daha az rastlanmıştır.
- Erkek farelerde hipocampusta serotonin reseptörlerinde artış, BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.
- Dorsal hipokampus, uzamsal öğrenme ve hafızada rol oynar, ventral hipokampus ise tercihen anksiyeteyi ve stres tepkisini düzenler.
- CNS gelişimindeki bu anormallikler, ve azalmış sosyalleşme dahil olmak üzere OSB'deki davranışsal bozukluklarla ilişkilidir

GABA

- ASD hastalarında inhibitör GABA dengesi bozulursa. Uyarı inhibisyonu dengesi bozulacağından tepkilerin biçimi, dolayısıyla davranışsal değişimler meydana gelir.
- Çoklu duyuşal modaliteleri entegre eden yüksek dereceli motor alanlarda azaltılmış GABA seviyeleri, OSB hastalarında duyuşal aşırı duyarlılığın arkasında olabilir.
- Farelere *Lactobacillus rhamnosus* uygulandığında GABA reseptörlerinin transkripsiyonunun bir uyarımı vardı.



GLUTAMAT

- ASD hastalarda glutamaterjik sistem araştırılmış, bu sistemin rolüne ilişkin iki karşıt hipotez öne sürülmüştür
 - Düşük glutamin düzeyleri
 - ikincisi, sonunda hiperglutamaterjik duruma yol açan GABAerjik inhibisyon eksitasyon / inhibisyon oranının azaldığını varsaymıştır



DEĞERLENDİRME

- 1. Sosyal beceriler
- 2. Dil ve iletişim becerileri,
- 3. Bilişsel beceriler,
- 4. Eğitsel değerlendirme
- 5. Aile değerlendirmesi



Ayırıcı Tanı

- **Dil Bozuklukları** : İşaret etme ve jest-mimik kullanımı otizmlilerden daha iyidir. Yaş ilerledikçe sosyal becerileri artar. Otizmlilerden sözel olmayan iletişim ve sosyal beceriler ile ayrılırlar.
- **Mental Retardasyon** : İlk bir yaşta otizmlileri diğer gelişimsel bozukluklardan ayıran en önemli fark ismi çağırılınca bakmamalarıdır. Üç yaşında ise OSB' lilerin çevreden izole görünmeleri, ilgi çekmekte isteksizlikleri ve sese garip duyarlılıklarıdır (Gillberg 1990).
- **Tepkisel Bağlanma Bozukluğu** : Ayırıcı tanı kolay değildir fakat iyi ve ayrıntılı bir anamnezle çocuğun bakım koşulları öğrenilebilir. Önemli faktörlerden biri tedaviye daha iyi yanıt vermeleridir. Sadece çevresel koşullara bağlı gelişen tabloların çok daha kısa sürede ve çevresel koşullar uygun hale dönünce iyileşebileceği bildirilmektedir (Mukaddes, 2004).
- **Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni** : İyi bir gelişimsel öykü ve belirtilerin başlama öyküsü ayırıcı tanıda yardımcıdır. Eğer erken gelişim evrelerinde sosyal - iletişimsel alanda güçlük yoksa, gerileme ve psikotik belirtiler sonradan eklenmişse bu psikotik süreçtir. Ancak erken yaştan itibaren gelişimsel aksamalar varsa öncelikli tanı OSB' dir.



Ayırıcı Tanı

- **Görme ve İşitme Engelliler :** Görme engellilerde otizm prevalansı oldukça yüksek bulunmuş
- **Selektif Mutizm :** Tanıdık bireylerle sözel ve sözel olmayan etkileşim normaldir.
- **Landau-Kleffner Sendromu :** Erken çocuklukta görülen edinsel afazi ve otistik davranış ile tanımlanır. Uyku ve uyanıklık EEG'lerinde tipik bozuklukların gösterilmesi ile tanı konur. Ayırıcı tanıda EEG ve nöroloji konsültasyonu yardımcı olur.
- **Rett Bozukluğu :** En önemli ayırıcı tanı ölçütü baş çevresinin OSB' lilerde azalmamasıdır.



Tanısal testler-ölçekler

M-CHAT

CARS

EK 1. Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT)

Lütfen aşağıdaki formu çocuğunuzun genelde nasıl olduğunu göz önünde bulundurarak doldurunuz. Lütfen her soruyu cevaplamaya çalışınız. Eğer belirli bir davranışı nadiren yapıyorsa (yani söz konusu hareketi bir veya bir iki kere yaptığını gördüyseniz), çocuğunuz o davranışı yapmıyormuş gibi yanıtlayın.

Test no:

Tarih:

Çocuğun adı-soyadı:

Yaşı (ay olarak):

Cinsiyeti:

Adresi:

Telefon numarası:

Bağlı bulunduğu Aile Sağlığı Merkezi:

Test sonucu: a) risk var b) risk yok

Testi yapan:

1. Çocuğunuz kucakta sallanmaktan, dizinizde hoplatılmaktan ya da benzeri oyunlardan hoşlanır mı?
a) Evet b) Hayır
2. Çocuğunuz başka çocuklarla ilgilenir mi?
a) Evet b) Hayır
3. Çocuğunuz eşyaların üzerine tırmanmayı mesela merdiven çıkmayı sever mi?
a) Evet b) Hayır
4. Çocuğunuz ce'-e (yüzünüzü ellerinizle kapatıp açarken ce-e demek) veya saklambaç oynamaktan hoşlanır mı?
a) Evet b) Hayır
5. Çocuğunuz hiç hayali oyunlar oynar mı? (örneğin, telefonu alıp karşısında biri varmış gibi konuşur mu veya oyuncak araba/bebekle oynarken sanki arabayı sürerek bir yerden başka bir yere götürüyormuş gibi/bebeğini uyutuyormuş, besliyormuş gibi oynar mı?)
a) Evet b) Hayır
6. Çocuğunuz bir şey istemek ya da göstermek için işaret parmağını hiç kullanır mı?
a) Evet b) Hayır
7. Çocuğunuz bir şeyin ilgisini çektiğini belirtmek için işaret parmağıyla hiç gösterir mi?
a) Evet b) Hayır
8. Çocuğunuz küçük oyuncaklarla (arabalar ya da küpler gibi) onları ağızına almadan, kurcalamadan ya da düşürmeden düzgün bir şekilde oynayabilir mi?
a) Evet b) Hayır

9. Çocuğunuz size göstermek için eşyaları alıp size hiç getirir mi?

a) Evet b) Hayır

10. Çocuğunuz gözünüze bir iki saniyeden uzun süre bakar mı?

a) Evet b) Hayır

11. Çocuğunuz sese/gürültüye karşı aşırı hassasiyeti olduğunu hiç düşündür müsünüz? (kulaklarını tıkar mı?)

a) Evet b) Hayır

12. Çocuğunuz sizin yüzünüze ya da gülümsemenize karşılık olarak gülümser mi?

a) Evet b) Hayır

13. Çocuğunuz sizi taklit eder mi? (örneğin siz bir yüz ifadesi takınsanız, bunu taklit eder mi?)

a) Evet b) Hayır

14. Çocuğunuza ismiyle seslendiğinizde bir karşılık verir mi?

a) Evet b) Hayır

15. Odanın diğer ucundaki bir oyuncakı parmağınızla göstermeniz çocuğunuz o oyuncaka mı?

a) Evet b) Hayır

16. Çocuğunuz yürüyor mu?

a) Evet b) Hayır

17. Çocuğunuz sizin bakmakta olduğunuz şeylere bakar mı?

a) Evet b) Hayır

18. Çocuğunuz yüzünün yakınında alışılmadık (acayip) parmak hareketleri yapar mı?

a) Evet b) Hayır

19. Çocuğunuz sizin dikkatinizi, yaptığı işe çekmeye çalışır mı?

a) Evet b) Hayır

20. Çocuğunuzun sağır olup olmadığını hiç merak ettiniz mi?

a) Evet b) Hayır

21. Çocuğunuz insanların ne söylediğini anlar mı?

a) Evet b) Hayır

22. Çocuğunuz bazen boşluğa gözünü dikip bakar mı ya da amaçsızca etrafa dolanır mı?

a) Evet b) Hayır

23. Çocuğunuz alışıktı bir şeyle karşılaştığında tepkinizi görmek için yüzünüze bakar mı?

a) Evet b) Hayır

M-CHAT

değerlendirme

- 23 Sorudan oluşuyor
- 19 soruda evet olumlu yanıt iken
- 11,18,20,22 sorularda evet olumsuz yanıt olarak kabul edilmektedir.
- 23 sorudan toplam 3 soruya olumsuz yanıt almak ya da
- 2,7,.9,13,14, ve 15 sorulardan ikisine olumsuz yanıt almak otizm açısından RİSKLİ olarak kabul edilmektedir.



CARS(Childhood Autisme Rating Scale)

- CARS ve GARS ikinci düzey tarama için geliştirilmiş olsalar da tanılama araçları olarak da kullanılmaktadırlar.
- CARS gelişimsel düzey olarak 2 yaştan 4-5 yaşına kadar olan çocuklarda daha etkilidir (Bishop ve diğerleri, 2008).
- Otistik davranışların ne kadar ağır olduğunu belirler.
- Uygulanması için eğitim gereklidir.
- 15 maddeden oluşur ve her maddeden en yüksek verilen puan 4 olarak belirlenmiştir.
- **30 ve üzerinde puan alan bireylerin OSB olduğu düşünülür (Wolkmar ve Wiesner, 2009).**



CARS(Childhood Autisme Rating Scale)

- Çocuğun ebeveynleri ya da bakıcıları ile yapılan görüşmelerle ve çocuğun gözlenmesiyle tamamlanan bir ölçektir (Sucuoğlu, 2013).
- Ölçekteki maddeler insanlarla ilişkiler, taklit, vücut kullanımı, cansız nesnelerle ilişkiler, çevresel değişimlere adapte olma, görsel, işitsel tepki verme, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim gibi becerilerle veya davranışlarla ilgili özellikleri içerir.
- CARS-2 daha çok yüksek işlevli otizmi olan bireylerin belirlenmesi için genişletilmiştir. CARS sadece tanı koymada değil işlevsel becerileri belirlemede ve bireye uygun müdahaleler tasarlamada da yardımcı bir araçtır.



Aile desteği

- Beklentilerin değişimi
- Farklı olanla yaşamak
- ötekileştirilme
- Günlük yaşam zorlukları
- Aile içi etkileşim



Tedavi Yaklaşımları

Otizm radikal tedavisi olmayan bir durumdur ve bu nedenle tedavide üç temel yaklaşım ele alınacaktır.

- **Eğitsel tedaviler**

- ilaç tedavileri

- Fonksiyonel –Tamamlayıcı- ve alternatif tedaviler

Klinisyen OSB tanısı koyduktan sonra hastanın takip ve tedavi programını hızlı bir şekilde düzenlemelidir.

Tedavi Yaklaşımları

ÖZELLEŞTİRİLMİŞ EĞİTİM VE DESTEK UYGULAMALARI.

- Temel yaklaşım eğitsel tedavi yaklaşımlarıdır.
- Eğitsel tedavilerle sosyal - iletişimsel alanda gelişme, istenmeyen davranışların azaltılması ve yeni becerilerin kazanılması hedeflenmektedir.
- Bilişsel, duygusal,duyusal,eğitsel destekler ile yaş dönemi özelliklerini geliştirmek, sorunları gidermek.
- Aile- ebeveynleri desteklenmek. Özellikle ülkemizde annelerin tekin ve tedavi sürecini yalnız yürütmeleri nedeniyle anneler ile çalışmak, desteklemek.



Uzm.Dr. Adil ZORLU



www.adilzorlu.com



0 532 068 36 38



@dr.adilzorlu

