

## OTİSTİK BOZUKLUKTA DOKU UYUMU ANTİJENLERİ (HLA) DAĞILIMI VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Behiye ALYANAK,\* Uğur AKAR,\*\* Nahit MOTAVALLI MUKADDES\*, Fatma SAVRAN OĞUZ \*\*, Mahmut ÇARİN\*\*

### ÖZET

Bu çalışmada, 3-15 yaşları arasında DSM-IV'e göre otistik bozukluk tanısı alan 92 olgu ile 195 sağlıklı kontrol grubunda HLA sınıf I ve sınıf II antijenlerine serolojik yöntemle (Terasaki Mikrolenfositotoksitate) bakılmış; bu antijenlerin klinik belirti, bulgular ve bazı özellikli durumlarla ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışma ve kontrol grupları HLA sınıf I ve sınıf II DR grubu antijenlerine göre karşılaştırıldığında en yüksek rölatif risk, HLA-B57 antijeni için 4.5 bulunmuştur.

İkinci yüksek sıklıktaki antijen HLA-DR14'ün rölatif riski 4.1'dir ve klinik parametrelerden sadece kendine zarar verme davranışıyla ilgili bulunmuştur. (p=0.0006). HLA-B7'nin rölatif riski 3.4'dir; ayrıca bu antijenin hamilelikte kanama ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur (p=0.03).

Otistik belirtilerin şiddetiyle (ÇODÖ ve DSM-IV semptom sıklığı esas alınarak) HLA antijenleri arasında ilişki bulunmazken, bebeklikte duygusal tepkisellik ile HLA-DR1 (p=0.004), hareketlilik ile HLA-DR4 (p=0.02), otitis media geçirme ile HLA-A3 (P=0.004) ve HLA-DR4 (p=0.05), hamilelikte kanama ile HLA-B7 (p=0.03), HLA-DR6 (p=0.02) ve HLA-B44 (p=0.03), annede romatizmal özellikler ile HLA-DR1 (p=0.04) ayrıca kendine zarar verici davranış ile HLA-DR6 (p=0.05) da ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Otizm, HLA, MHC.

### SUMMARY

*The investigation of HLA data in autistic population and its relation to clinical symptoms.* In this study HLA class I and class II antigens are investigated using serological method (Terasaki microlymphocytotoxicite) of 92 cases diagnosed as autistic disorder according to DSM-IV, between 3 and 15 years old, and 195 healthy cases in the control group; the relation of clinical symptoms, signs and history based some characteristic situations. It is aimed to obtain of our autistic population's datas (HLA haplotypes, known to show variation according to ethnic and geographical differences) and to find HLA haplotypes relation to the autism's immunoetiopathogenesis. When the work and control groups are compared according to HLA class I and class II DR group antigens, the highest relative risk is found to be 4.5 for HLA-B57. The second more frequent antigen is HLA-DR 14. It's relative risk is found 4.1.HLA-DR-14 is found to be associated only with self destructive behaviour (p=0.0006). The speculation that HLA-DR-14 may be associated with self sensation, self recognition and autism process may call attention. The relative risk of HLA-B7 is found 3.4.Also HLA-B7' s association with maternal bleeding is meaningful (p=0.03). HLA antigens and some clinical parameters are found to be associated as follows; HLA-DR4 with emotional reactivity, hyperactivity (p=0.002), HLA-A3 with otitis media history (p=0.004), HLA-B44, HLA-B7 with maternal bleeding (p=0.03), HLA-DR1 with rheumatic characteristics of mother (p=0.04), HLA-DR14 with self destructive behaviour(p=0.0006). Our findings are seemed to reflect autism's heterogenous nature.

**Key words:** Autism, HLA, MHC

### GİRİŞ

Otistik Bozukluk iletişim, sosyal ve duygusal etkileşim bozukluğu, cansız nesnelere

dönük sınırlı, tekrarlayıcı, yoğun ilgi ve basmakalıp davranışlarla tanınır. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar grubu içinde yer alır ve

Mecmuaya geldiği tarih: 22.05.2001

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

- Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Proje No:T-376/190397

klirik belirtilerin Őiddeti olgular arasında hafiften ağıra deđiŐen bir spektrum gsterir (8,25).

Etiyolojide, enfeksiyöz, toksik, psikolojik, endokrinolojik, morfolojik, epileptojenik etkenlerin yanısıra genetik yapının rolü önemli görölmektedir. Pek çok genetik hastalıkta otistik özellikler görülebilmekte ancak buna yol açan mekanizmaların ne olduğu henüz bilinmemektedir (9,10,12,23).

Otistik bozuklukta bađıŐıklık sisteminde işlev bozuklukları son 20 yılda kısıtlı sayıda çalışmayla araştırılmıŐ; immün işlev baskılanması, hatalı immün regölasyon ve otoimmün mekanizmaların rolü olabileceği düşünölmüŐtür.

Otistik bireylerde T hücre işlev yetersizliği, doğal öldürücü hücre aktivite düşüklüğü, makrofaj migrasyonu inhibisyonu, kompleman C4b düzeyinde düşüklük saptanmıŐ, özellikle viral enfeksiyonlara (prenatal/postnatal) yatkınlık üzerinde durulmuŐtur (6,7,28).

HLA-B44-SC30-DR4 haplotipinde sıklık ve HLA-DRB1'in üçüncü hipervariable (çok değişken) bölgesi ile otizmi belirleyici gen/genler ilişkisi öne sürölmüŐtür. Bu bölgenin romatoid artritte de benzer biçimde belirleyicilik göstermesi ve otistik çocukların annelerinde %12.5 oranında romatoid artritte rastlanılması fetal dokuya karşı bir maternal immün atak olasılığını ve otizmin otoimmün doğasını tartıŐmaya açmıŐtır. Otistik bireylerde miyelin bazik proteine, nörofilament proteinlerine karşı serumda antikorların saptanması bu tartıŐmaları güçlendirmiŐtir (4,16,17, 27,30).

Hücre yüzeyinde bulunan HLA molekülleri içerdikleri aminoasit dizisine göre antijeni bağlayıcı yer özelliği gösterir ve hücre içinde iŐlenmesine olanak tanır.

İnsan MHC kompleksi HLA (insan lökosit antijeni) olarak bilinir ve 6. kromozomun kı-

sa kolunda yaklaşık 3500 kilobazlık bir segmente yerleŐiktir. Kompleks içinde en az 4 gen sınıfı (class) ve en az 82 gen ve psödogenler vardır.

HLA haplotipleri polimorfizm gösterir. HLA genleri dölplikasyonlara giderek geniş bir multigen ailesine yayılmıŐtır, ayrıca bu genlerde mikrorekombinasyon veya gen konversiyonu benzeri olaylar görölür. Bu kombine mekanizmalarla HLA moleküllerinin, yapısal bütünlüğü korunarak iŐlevsel bölgelerinde olağanüstü çeŐitlilik ortaya çıkar (21,22).

Otistik bozuklukta bazı MHC genlerinin alelik ürünlerinin ilişkisini araŐtıran bir çalışmada HLA-DRB1\* 0401/0404 genotipi %46 olguda bulunmuştur (26).

Bu çalışmada etnik ve coğrafi dağılıma göre deđiŐiklikler gösterdiği bilinen HLA haplotiplerinin kendi otistik popölasyonumuzdaki verilerini elde etmeyi ve klinik özelliklerle ilişkisini araŐtırmayı amaçladık.

Otizm girdabı, çözülmüŐ nöral yapıya rağmen bir kendilik merkezini bulma gayreti midir ve bu süreçte kendini self veya yabancı (antijen) olarak algılamanın bir rolü var mıdır?

## MATERYAL ve METOD

### 1. Olgular:

Bu araŐtırmada incelenen olgular Yaygın Gelişimsel Bozukluklar ve Çocukluk çağı psikotik bozukluklarının takip ve tedavisinin yürütöldüğü, İstanbul Tıp Faköltesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı Otistik-Psikotik Bozukluklar Polikliniği'nde ve Eğitim Grubu'nda izlenen hastalar arasından seçilmiştir. Bu polikliniğe, Genel polikliniğe baŐvuran hastalardan bu grup bozukluklar arasında yer aldığı düşünölerek sevk edilenler alınmaktadır.

## 2. Gereçler:

### A) DSM-IV'e Göre Tanının Kesinleştirilmesi ve Detaylı Anamnez Alınması:

Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (Childhood Autism Rating Scale CARS)

Bu ölçek, Schopler ve arkadaşları tarafından 1971 yılından beri otizm tanısı koyulmasında ve bu otizmin diğer gelişimsel bozukluklardan ayrılmasında yaygın olarak kullanılan, 15 alt ölçekten oluşan bir ölçektir (18).

### B) Ankara Gelişim Envanteri (AGTE):

AGTE, bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi sağlayan bir değerlendirme aracıdır.

### C) HLA tayini:

Araştırmaya alınan vakaların HLA tayinleri İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Serolojik bir yöntem olan Terasaki Mikrolenfositotoksite Toksikite yöntemi uygulandı (20).

### D) İstatistiksel değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirme standart bilgisayar programı (SPSS) kullanılarak yapıldı. Normal dağılımlı değişkenler için Student's t testi kullanılırken grupsal değişkenler Ki-kare testiyle değerlendirildi.

## BULGULAR

92 olgudan oluşan çalışma grubu ile 195 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu, organ bağışlayıcısı olmak için başvurdukları Tıbbi Biyoloji ABD HLA Ünitesince değerlendirmeye alınan bireyler arasından seçilmiştir. HLA antijenlerinin yaş, cins ile ilişkisi olmadığı bilindiğinden grupların oluşturulmasında dikkate alınmamıştır. Kontrol ve çalışma gruplarında HLA antijenleri bakılarak,

HLA antijenlerinin her iki grupta görülme sıklıkları ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı bulunanlar HLA-DR2 (p=0.007), HLA-DR4 (P=0.04), DR6 (p=0.001), DR17 (p=0.004), HLA-B7 (p=0.02), oldu. Bu antijenlerde rölatif riske de bakıldı. Sırasıyla HLA-B7, HLA-DR6, HLA-DR17'nin rölatif risklerinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 1).

HLA-B44, çalışma grubunda %17.4, kontrol grubunda %17.5 oranındaydı (p=1). Otistik olgularla normaller arasında bir fark bulunmadı.

Çalışma grubunda 2 olguda HLA B44 ve DR4 birlikte bulunurken (%2); kontrol grubunda 16 olguda (%8) bulundu.

Çalışmaya alınan 92 olguda HLA-B7, HLA-B44, HLA-A3 ve HLA-DR grubu antijenlerin varlığı ile klinikte özellikli parametrelerin; DSM-IV'de karşılanmış toplam ölçüt sayısı, ÇODÖ, AGTE genel toplam skoru, AÇOEY skoru, annede romatizma, annede guatr, annede depresyon, hiperemesis, hamilelikte infeksiyon, hamilelikte kanama, doğum komplikasyonu, bebeklikte sakinlik/aşırı ağlama durumu (BSA), motor gelişim, pasif kendi halinde olma/aktif hareketli olma, kendine zarar verici davranış, havale, epilepsi öyküsü olması, EEG bulgusu olması, akrabalarda konuşma gecikmesi, akrabalarda psikoz görülmesi arasındaki ilişkilere Ki-kare testleriyle bakıldı. İlişkili bulunan parametreler tablo 2'da gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmaya alınan 92 otistik olgu 15 yaş altındaydı. (ortalama 60.7 ay). 27 ay kadar küçük yaştaki olgular en az 8 ay süreyle izlendiğinden, izlem sürecinde 3. yaşını doldurmuş oldular. Böylece tam için 3 yaşını tamamlama ölçütü karşılanmış oldu.

Olguların erkek: kız oranı 4.7 olarak bulundu. Bu bulgu klinik vaka serilerinde bildiri-

Tablo 1. Olguların HLA tiplerinin normallerle karşılaştırılması

	Otistik Grup		Normal Kontroller		SD	x <sup>2</sup>	P	Relatif Risk
	(%)	n= 92	(%)	n= 195				
HLA- A3	21.7	20	17.4	34	1	0.50	0.47	1.3
HLA-A 23	1.08	1	10.2	20	-	Fisher	0.002*	0.096
HLA- A31	1.08	1	7.1	14	-	Fisher	0.02	1,8
HLA-B7	14.1	13	4.6	9	1	6.4	0.01	3.4
HLA-B8	7.6	7	3.1	6	1	2.01	0.15	
HLA- B17	17.4	16	5.6	11	1	8.79	0.003	1.59
HLA- B35	28.2	26	38.9	76	1	2.68	0.10	0.61
HLA-B44	17.4	16	17.5	34	1	0	1	
HLA- B57	14.1	13	2	4	-	Fisher	0.0001*	4.547
HLA- BW6	66.3	61	12.4	24	-	84.8	0.000	0.60
HLA-DR1	15.2	14	18	35	1	0.16	0.68	
HLA-DR2	44.5	41	28.2	55	1	6.79	0.009	2.046
HLA-DR4	19.5	18	32.8	64	1	4.75	0.02	0.49
HLA- DR5	30.4	28	43	84	1	3.68	0.04	0.578
HLA-DR6	21.7	20	8.7	17	1	8.31	0.002*	2.90
HLA- DR7	13	12	27.1	53	1	6.34	0.01	0.40
HLA- DR9	1.08	1	7.1	14	-	Fisher	0.02	0.15
HLA- DR14	9.7	9	2.5	5	-	Fisher	0.01	4.12
HLA-DR17	17.4	16	7	14	1	5.91	0.01	2.72
HLA- DR53	34.8	32	47.7	93	1	3.74	0.04	0.58

\*Bonferroni düzeltilmiş  $p < 0.0025$

len 4:1, 5:1 erkek:kız oranı ile uyumludur (25).

Anne baba arasında akrabalık olguların %12.7'sinde bildirildi (yakın akrabalık %7.4). Toplumumuzda akraba evliliğinin %20 dolayında olduğu göz önüne alınırsa çalışma grubumuzda toplum normundan daha düşük oranda akrabalık saptanmıştır. Bu otistik bozukluğun otozomal geçişle ilgili olmadığına bir kanıt olarak alınabilir.

Annelerin gebelik öykülerinde; %13 kanama, %18 hiperemesis, %3.2 gebelik toksemisi, %9.6 ağır bir infeksiyon tanımlandı. Kanama dışındakilerin HLA antijenleri ile ilişkisi saptanmadı.

Önemli bir risk etkeni olabileceği çalışma-

mızda da görülen maternal midtrimester kanama olgularımızın %13'ünde bildirildi. Bu oran 173 otistik çocukta maternal kanamayı %16 bulan Deykin ve MacMahon'ın bildirdiğine yakındır (7).

Midtrimester kanamanın anlamını yorumlamak ilginçtir. Eğer kanama fetusun hasara uğramasından bir süre sonra veya eşzamanlı oluyorsa beynin gelişimi ve matürasyonu için çok önemli olan ikinci trimester sürecindeki kanama etiyolojiyi açıklayıcı olabilir.

Olgularımızda maternal kanama ile HLA antijenlerinin ilişkisine bakıldığında HLA-B7 (p=0.03), HLA-B44 (p=0.03) ve HLA-DR6 (p=0.02) ile anlamlı ilişki görüldü.

Perinatal etkenlerin otistik olguların çoğu-

Tablo 2. Özellikli bulunan HLA antijenlerinin klinik bulgularla ilişkisi

KLİNİK ÖZELLİK	n	HLA	n	%	P	$\chi^2$
Hamilelikte kanama	9	B44	(4)	44.4	0.036	Fisher
		DR6	(4)	44.4	0.025	Fisher
Bebeklikte duygusal tepkisellik	54	DR1	(10)	18.5	0.004	Fisher
Hareketlilik	74	DR4	(11)	14.8	0.028	Fisher
Kendine zarar verici dav.	41	DR6	(16)	39.0	0.056	Fisher
Otitis media geçirme	39	DR4	(12)	30.7	0.055	Fisher
		A3	(14)	35.8	0.004	Fisher

nun etiolojisinde esasen rolü olmadığı ancak bazı risk faktörlerine bağlı bir epifenomen olduğu anlaşılmıştır (7,12,13).

Reiten ve Massaro, 40 otistik çocuğu, 34 sağlıklı çocukla karşılaştırdıkları çalışmalarında, annelerin sağlığıyla ilgili problemleri otistik çocuk grubunda %38 (15 annede), sağlıklı kontrol grubunda %12 bulmuşlar; 5 otistik çocuk annesinde romatoid artrit (RA) (%12.5) rastlamışlardır (9). Bizim olgularımızın 15'inin annesinde şüpheli RA, 1'inde kesin RA tanısı düşünülmüştür (%17.1). Annelerinde RA şüphesi olan olgularda HLA-B1 sıklığı anlamlı bulunmuştur (p=0.004).

Erişkin hipotiroidizm olgularının çoğu otoimmün hastalık nedeniyledir. Bizim olgularımızın 16'sinin annesinde (%16) guatr tanımlandı ancak tiroid fonksiyonları ile ilgili verilen bilgiler yetersizdi, hipotiroidinin varlığı ve hamilelik sürecine etkisiyle ilgili değerlendirme yapılamadı. Guatr bildiren annelerin çocuklarında HLA antijenlerinde bir özellik bulunmadı.

Olgularımızda karşılanan DSM ölçütü sayısı, yani otistik belirtilerin ağırlığı ile herhangi bir HLA antijeni ilişkili bulunmamıştır.

Waterhouse çalışmasında, otizmin sosyal alt tipleri olarak Wing'in belirlediği kendi halinde, pasif, aktif fakat acayip alt gruplarını karşılaştırmış olguların esasen iki grupta toplandıkları saptamıştır (25). A kümesi

Wing'in aktif fakat acayip sosyal alt tipine karşılık gelebilir; B kümesi olguları kendi halinde, pasiftir ve daha çok otizme özgü belirtiler gösterir. Bu ayırmada kesin bir bölünme değil kümeler arası geçişler vardır. Biz olgularımızı bu şekilde hareketli, aktif olma ölçütü ile ayırarak baktığımızda hareketlilik ile HLA-DR4 arasında ilişki olduğunu gördük.

HLA -DR4 otitis media geçirme ile de ilişkili bulundu (p=0.05). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu'nda (DEHB) otitis media geçirme sıklığının yüksek olduğu bilinir (1,19). Yine DEHB'de ve Otistik bozuklukta C4B kompleman düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (28). Bu durum otistik bozukluk ve DEHB komorbiditesi konusunu ve HLA-DR4 aracılı bir ilişkinin varlığı sorusunu akla getirmektedir.

Çalışma ve kontrol grupları HLA sınıf I ve sınıf II DR grubu antijenlerine göre karşılaştırıldığında anlamlı sıklıkta bulunan aleller görülmektedir (Tablo 1).

En yüksek rölatif risk, HLA-B57 antijeni için 4.5 bulunmuştur. Yazında, HLA-B57 seronegatif artropatilerde kardiyak ve eklem tutulumu ile ilişkili bulunmuş; HIV enfeksiyonunda bir restriksiyon elemanı olarak işlev gördüğü, HLA-B57 olanlarda enfeksiyonun yavaş ilerlediği bildirilmiştir (2). IgA eksikliğinde sık görülen B57-SC61-DR7 haplotipine 40 otistik olgunun 3'ünde rastlanmıştır. Bu olgularda IgA da çok düşük dü-

zeylerde bulunmuştur (24,29). Biz olgularımızda HLA-B57 ile klinik parametreler arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

İkinci yüksek sıklıktaki antijen HLA-DR14'ün rölatif riski 4.1 olarak bulundu. Pemfigüs vulgaris gibi bazı dermatolojik hastalıklarda HLA-DR14 sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir. HLA-DR14'ün in vitro self ve nonself peptidlerinin ayırımı belirsizleştirerek antijenik stimülasyonu kuvvetlendirdiği saptanmıştır (14). Klinik özelliklerden sadece kendine zarar verici davranışla ilişkisini anlamlı ( $p=0.0006$ ) bulduğumuz HLA-DR14, kendini algılama, selfi tanıma ve otoimmün süreçlerle ilişkili olabilir.

HLA-B7'nin de rölatif riski yüksek bulunmuştur. HLA-B7'nin bipolar duygudurum bozukluğunda sık görüldüğünü bildiren bir çalışma vardır. Duygudurum bozukluklarının otistik olgularda ve ailelerinde sık görüldüğü bilinmektedir (5,11). Biz olgularımızda HLA-B7 bulunması ile annede depresyon öyküsü arasında ilişki saptamadık ( $p=0.85$ ); ancak akrabalara standart tanı koydurucu bir değerlendirme uygulayamadığımızdan duygudurum bozuklukları ile ilişki konusunu tartışmıyoruz. Otistik olgularda HLA-B7 bulunmasının duygudurum bozukluğu komorbiditesini belirlemede rolünün olup olmadığı bilemiyoruz.

HLA-B7 ve DR2 duygudurum bozuklukları yanısıra multipl sklerozla ilişkilidir; multipl sklerozda duygudurum bozukluklarına %55 sıklığında rastlanmaktadır (15). Otistik bozukluğun multipl sklerozla ilişkisi konusunda bilgimiz yetersizdir. Bizim olgularımızın %44'ünde HLA-DR2 vardı ve bunların %17'sinde HLA-DR2 ve HLA-B7 birlikte bulunuyordu.

Otistik olgularda HLA-B44-SC30-DR4 haplotipine sık rastlandığı, HLA-DRB1'in üçüncü çok değişken bölgesinde otizmle ilişkili gen/genler olduğu öne sürülmüştür (2,26). Biz olgularımızda bu haplotipe işaret edebilecek

HLA-B44 ve DR4 birlikteliğini kontrol grubuna göre daha az sıklıkta saptadık. Biri ağır hiperaktif olan 2 olguda B44 ve DR4 bulduk. Bunlarda kompleman bakamadığımız için bildirilen haplotipin olup olmadığını bilemiyoruz.

Otizm'in patofizyolojisinde immün yetersizlik ve/veya bir otoimmün mekanizma ile ilişkili olabilecek bir immün sistem düzenleme veya işlev bozukluğu üzerinde durulmuş, en kuvvetli MHC bağlantısı HLA-B bölgesinden HLA-DR bölgesine uzanan geniş bölgedeki genler ile ilgili görülmüş; DRB1 geni yanısıra bu bölgedeki başka genlerin de otizmle bağlantılı olabileceği bildirilmiştir.

Otizm'de miyelin bazik protein (MBP) ve/veya nörofilament proteinleri gibi beyin antijenleri hedef yapılar olabilir. Otistik olgularda serumda MBP'a ve nörofilament proteinlerine karşı antikorlar görülmüş; MBP'e karşı hücre aracılı immün cevabın olabileceği düşünülmüştür (16,30).

HLA-DRB1 geninin HVR-3 dizisi bir diğer genin, belki HLA-DR6 antijenini belirleyen gen bölgesinin düzenleyici etkisiyle, immün sistem ve/veya çevresel etkenlerle ilişkili olarak bazı bireylerde romatoid artrite, bazılarında otizme yol açıyor olabilir.

Sonuçta bu çalışma kendi içinde kısıtlılıklar barındırmasına karşın, otizmin etiyolojisinin aydınlanmasında duygudurum bozukluklarıyla ilişki olasılığını düşündürmesi ve fetal dokuya karşı maternal bir immün atak oluşumu ya da otoimmün doğada etiyolojiyi gündeme getirmesi ile bu alanda önemli bir ilk adım sayılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Adesman AR, Altshuler LA, Lipkin PH, Walco GA: Otitis media in children with learning disabilities and in children with attention deficit disorder with hyperactivity. *Pediatrics* 85: 442 (1990).
2. Bergfeldt L: HLA B57 associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 127 (8): 621 (1997).
3. Cardon LR, Smith SD, Fulker DW, Kimberling WJ, Pennington BF, DeFries JC: Quantitative trait locus for rea-

- ding disability on chromosome 6. *Science* 266: 276 (1994).
4. Daniels WW, Warren RP., Odell JD, Maciulis A, Burger RA, Warren WL, Torres AR: Increased frequency of the extended or ancestral haplotype B44-SC30-DR4 in autism. *Neuropsychobiology* 32:120 (1995).
  5. DeLong GR: Children with autistic spectrum disorder and a family history of affective disorder. *Dev Med Child Neurol* 36: 674 (1994).
  6. Denney DR, Frei BW: Lymphocyte subsets and interleukin-2 receptors in autistic children. *J Autism Dev Disord* 26: 87 (1996).
  7. Deykin EY, MacMahon G: Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol* 109: 628 (1979).
  8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (1994).
  9. Gillberg C, Coleman M: *The Biology of the Autistic Syndromes-2nd Ed.*, Mac Keith Press (1992).
  10. Harper J, Williams S: Early environmental stress and infantile autism. *Med J Austria* 1: 341 (1974).
  11. Kerbeshian J, Burd L: Case study: Comorbidity among Tourette's syndrome, autistic disorder, and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 681 (1996).
  12. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo SL, Coon H, Folstein SE: Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36 : 282 (1997).
  13. Lord C, Mulloy C, Wendelboe M, Schopler E: Pre- and perinatal factors in high functioning females and males with autism. *J Autism and Dev Disord* 21: 197 (1991).
  14. Matsushita S, Kohsaka H, Nishimura Y: Evidence for self and nonself peptide partial agonists that prolong clonal survival of mature T celi in vitro. *J Immunol* 158 (12): 5685 (1997).
  15. Schiffer RB, Weitkamp LR, Wineman NM, Guttormsen S: Multiple sclerosis and affective disorder, family history, sex, and HLA-DR antigens. *Arch Neurol* 45: 1345 (1988).
  16. Singh VK, Warren RP, Odell JD, Cole P: Changes of soluble interleukin-2, interleukin-2 receptor, T8 antigen, and interleukin-1 in the serum of autistic children. *Clin Immun Immunopathol* 61: 448 (1993).
  17. Stubbs EG, Crawford ML, Burger DR, Vandenbark AA: Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children. *J Autism Child Schizophr* 7: 49 (1977).
  18. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Gökler B: Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *3P Derg* 4: 10 (1996).
  19. Swanson JA, Hoecker JL: Otitis media in young children. Concise review for primary-care physicians. *Mayo Clin Proc* 71: 179 (1996).
  20. Terasaki PO, McClelland JD: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204: 998 (1964).
  21. Thorsby E, Piazza A: Joint report II. Typing for HLA-D determinants (LD-1 or MLC). "Kissmeyer-Nielsen F (ed): *Histocompatibility testing*" kitabında s. 414 Copenhagen, Munksgaard (1975).
  22. Todd JA, Acha-Orbea H, Bell JI: A molecular basis for MHC class II-associated autoimmunity. *Science* 240: 1003 (1988).
  23. Tsai LY, Jacoby CG, Stewart MA, Beisler JM: Unfavorable left-right asymmetries of the brain and autism: a question of methodology. *Br J Psychiatry* 140: 312 (1982).
  24. Volanakis JE, Zhu AB, Schaffer FM, Macon KJ, Palermos J, Barger BO, Go R, Campbell RD, Schroeder Jr, Cooper MD: Major histocompatibility complex class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immuno-deficiency. *J Clin Invest* 89: 1914 (1992).
  25. Volkmar FR: *Psychoses and Pervasive Developmental Disorders in Childhood and Adolescence*. Ed: Volkmar F.R. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry and American Psychiatric Press, Inc. (1996).
  26. Warren RP, Odell DJ, Warren WL, Burger RA, Maciulis A, Daniels WW, Torres AR: Strong association of the third hypervariable region of HLA-DRB1 with autism. *J Neuroimmunol* 67: 97 (1997)
  27. Warren RP, Yonk J, Burger RA, Cole P, Odell JD, Warren WL, White R, Singh VK: Deficiency of suppressor-inducer (CD4+ D45RA+) T cells in autism. *Immunol Invest* 19: 245 (1990)
  28. Warren RP, Yonk J, Burger RW, Odell D, Warren WL: DR-positive T cells in autism: association with decreased plasma levels of the complement C4B protein. *Neuropsychobiology* 31: 53 (1995).
  29. Warren RP, Odell JD, Warren WL, Burger RA: Brief report: Immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects. *J Autism Dev Disord* 27: 187 (1997).
  30. Weizman A, Weizman R, Szekely GA, Wijsenbeek H, Livni E: Abnormal immune response to brain tissue antigen in the syndrome of autism. *Am J Psychiatry* 139:1462 (1992).