

Gebelikte ve Doğum Sonrasında Enfeksiyonlar ve Otizm Spektrum Bozukluğu Riski: Bir Danimarka Doğum Kohortunda Kayıta Dayalı Bir Çalışma



Dr. Morsi W. ABDALLAH¹, Dr. David M. HOUGAARD², Dr. Bent NØRGAARD-PEDERSEN³,
Dr. Jakob GROVE⁴, Dr. Eva C. BONEFELD-JØRGENSEN⁵, Dr. Erik L. MORTENSEN⁶

ÖZET

SUMMARY

Infections During Pregnancy and After Birth, and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Register-based Study Utilizing a Danish Historic Birth Cohort

Amaç: Giderek artan kanıtlar immün disfonksiyonun otizm spektrum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Bazı çalışmalar, konjenital ve doğum sonrası enfeksiyonların otizm spektrum bozukluğunun (OSB) nörobiyolojik temeline katkısı olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada gebelik sırasında ve doğum sonrasında geçirilen enfeksiyonlar ile OSB arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Objective: Mounting evidence suggests that immune dysfunction may play a crucial role in the pathophysiology of autism spectrum disorders (ASD). In addition, several studies have reported that congenital and postnatal infections may contribute to the neurobiological basis of ASD. This study aimed to investigate the relationship between infections during pregnancy and after birth, and ASD.

Yöntem: Araştırmamızda vaka kontrol çalışma deseni uygulanmıştır. Olgular ve kontroller Danimarka'da Staten Serum Enstitüsü'nde bulunan doğum kohortundan elde edilmiş ve geriye dönük olarak gebelik sırasında ve doğumdan sonra, daha önce belirlenmiş 4 dönem boyunca izlenmiştir. Denekler, Danimarka Ulusal Sağlık Kayıtları kullanılarak enfeksiyona bağlı poliklinik başvuruları ve hastane yatışları açısından izlenmiştir. Enfeksiyonlar ile OSB arasındaki ilişki, tahmini risk oranı Mantel-Haenszel değerleri ve lojistik regresyon modelleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Methods: A case-control study design was adopted. Both cases and controls were retrieved from a historic birth cohort (HBC) maintained at Statens Serum Institute in Copenhagen/Denmark and were followed up retrospectively during pregnancy and after birth over four pre-defined periods. Study subjects were followed-up utilizing Danish nation-wide health registers for outpatient and hospital admissions due to infections. Associations between infections and ASD were analyzed using Mantel-Haenszel estimate of the odds ratio (OR) and logistic regression models.

Bulgular: 414 OSB olgusu ve 820 kontrol, gebelik sırasında ve doğumdan sonra ortalama 16,3 yıl boyunca izlendi. Düzeltilmemiş kaba değerler, yaşamın ilk yılının sonunda (TRO=1,48 [aralık:1,07-2,05], P=0,02) ve izleme döneminin sonunda (TRO=1,30 [aralık:1,02-1,64], P=0,03) OSB olgularının enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatma riskinin yüksek olduğunu göstermiştir.

Results: In total, 414 ASD cases and 820 controls were followed-up during pregnancy and a mean 16.3 years after birth. Crude, but not adjusted estimates showed that ASD cases had an increased risk of hospital admission due to infection at the end of the first year of life (OR = 1.48 [range: 1.07-2.05], P = 0.02) and at the end of the follow-up period (OR = 1.30 [range: 1.02-1.64], P = 0.03).

Sonuç: Bu bulgular enfeksiyonların OSB'nin patofizyolojisinde olası rolü olduğunu göstermektedir; bununla birlikte enfeksiyonların OSB'ye etiyolojik olarak mı katkıda bulunduğu yoksa OSB'li çocukların bozulmuş immunitesine bağlı bir ikincil olay olarak mı davrandığını belirleyebilmek için ileri çalışmalar gereklidir.

Conclusion: The present findings indicate that infections have a potential role in the pathophysiology of ASD; however, further studies are necessary to determine if infections etiologically contribute to ASD or if they act as an epiphenomenon due to distorted immunity in children with ASD.

Anahtar Sözcükler: Otistik bozukluk, enfeksiyon, nüfus kayıtları, doğum kohortu

Key Words: Autistic disorder, infections, population registers, birth cohort

Geliş Tarihi: 12.11.2011- **Kabul Tarihi:** 24.01.2012

¹Dr., MPH, Aarhus Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Epidemiyoloji Bölümü, Aarhus, Danimarka; ²Statens Serum Enstitüsü, Klinik Biyokimya ve İmmünoloji Bölümü, Kopenhag, Danimarka; ³Rostock Üniversitesi, Rostock Üniversite Hastanesi, Psikiyatri ve Psikoterapi Bölümü, Almanya. ⁴Doç., PhD, MS, Aarhus Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal ve Biyoinformatik Araştırma Merkezi, Aarhus, Danimarka. ⁵Prof., PhD, MS, Aarhus Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Arktik Çevresel Tıp Merkezi ve Hücresel ve Moleküler Toksikoloji Ünitesi, Aarhus, Danimarka. ⁶Psych Prof., MS, Kopenhag Üniversitesi, Halk Sağlığı Enstitüsü ve Sağlıklı Yaşlanma Merkezi, Kopenhag, Danimarka.

Dr. Morsi W. Abdallah, e-posta: morsi.abdallah@med.uni-rostock.de

doi: 10.5080/u6847

GİRİŞ

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) veya yaygın gelişimsel bozukluklar, Hastalıkların Uluslararası Sınıflamasına (International Classification of Diseases/ICD) (WHO 2010) göre sosyal ilişkiler ve iletişimde yaygın niteliksel anormallikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlar ile tanımlanan karmaşık bir hastalık grubudur (APA 2000). OSB'nin nörobiyolojik temeli karmaşık olup bazı araştırmalar OSB etiyojisine hem genetik hem de çevresel etkenlerin katkıda bulunduğunu göstermektedir (Hertz-Picciotto ve ark. 2006, Newschaffer ve ark. 2007). Artan kanıtlar immün süreçlerin OSB patofizyolojisinde anahtar rol oynadığını ileri sürmektedir (Onore ve ark. 2011); buna rağmen santral sinir sistemindeki yangısal değişiklikler (Pardo-Villamizar 2008) ve humoral ve hücrel immünite yanıtlarının periferik disfonksiyonu (Ashwood ve Van De Water 2004) defalarca bildirilmekle birlikte, tek bir immunopatolojiye hala ulaşılamamıştır.

Konjenital enfeksiyonlar davranış anormallikleri ve OSB'yi de içeren bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (Patterson 2011). Bu ilişki, infantil otizmi olan bir hastada konjenital rubella enfeksiyonu saptamasının ardından Hollandalı bir hekim (Dr. Van Krevelen) tarafından 1963 yılında öne sürülmüştür (Rimland 1964). Sonraki birkaç çalışmada, OSB ile sitomegalovirus gibi diğer doğum öncesi enfeksiyonlar arasında ilişki saptanmıştır (Yamashita ve ark. 2003, Libbey ve ark.2005). Ancak doğum sonrası çocukluk çağı enfeksiyonları daha az çalışılmıştır. Rosen ve arkadaşları (2007), sonradan OSB tanısı alan çocuklarda hayatın ilk iki yılında kontrollere göre daha az sıklıkta enfeksiyon saptamışken, Atladottir ve arkadaşları (2010a) daha geniş bir toplum çalışmasında, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda yüksek oranda OSB saptamışlardır.

Atladottir ve arkadaşlarının (2010a) çalışma grubunun bir alt grubunda amniyon sıvısı örnekleri de elde edilmiş olup, anne/çocuk immün aktivasyonu ile OSB ilişkisini incelemek mümkün olmuştur (Abdallah ve ark. 2011b,2012). Dolayısıyla, kayıtlı enfeksiyonlar ile OSB ilişkisini bu örneklerde analiz etmek önemlidir. Bu anlamda, bu çalışma bir Danimarka doğum kohortunda (DDK /Danish Historic Birth Cohort) önceden belirlenmiş 4 zaman diliminde enfeksiyon ve OSB arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma Deseni ve DDK

OSB ile gebelikte ve doğum sonrasındaki enfeksiyon tanıları arasındaki ilişkiyi incelemek için olgu kontrollü çalışma deseni benimsendi. Olgu ve kontroller, Kopenhag/Danimarka'daki Statens Serum Enstitüsü'nde sürdürülen DDK'den sağlandı. DDK, doğum öncesinde tarama ve tanı işlemlerinde elde edilen biyolojik örneklerin toplanması ile

oluşturulmuş ve enstitüde korunmuştu. Örnekler, 1970'lerin sonu ile 2004 yılı arasında toplanmış olup, 100.000'den fazla amniyon sıvısı örneği ile 1 ve 2. trimester anne serum örneklerini içeriyordu (Abdallah ve ark. 2011b). Tarama veya tanı amaçlı bir test uygulandıktan sonra (α -fetoprotein düzeyi ölçülmesi gibi) kalan biyolojik materyal, Statens Serum Enstitüsü'nün rutin biyolojik materyalleri saklama ve işleme kurallarına göre santrifüj edilmiş, süpernatant toplanmış ve -20 °C'da saklanmıştır (Nørgaard-Pederson ve Hougaard 2007).

Çalışma grubu ve olgu ve kontrollerin seçimi

OSB olgu grubu, DDK'de kayıtlı amniyon sıvısı örneği olan, 1982 ile 2000 yılları arasında doğmuş ve ≥ 1 OSB tanısı olan tüm tek çocukları kapsamaktadır. Kontrol grubu da DDK'den elde edilmiş ve amniyon sıvısı olan, cinsiyet ve doğum yılları açısından eşleştirilmiş, OSB olmayan çocuklardan oluşmuştur. Olgular ve kontroller 1 Eylül 2009 tarihine kadar, ülke genelindeki sağlık kayıtları ile bedensel ve ruhsal bozukluk açısından izlenmişlerdir. Danimarka'da yaşayan herkese verilen, tüm ulusal kayıtlarda kullanılan kişisel bir kimlik numarası olması, farklı sağlık kayıtlarından doğru veri elde edilmesine olanak sağlamıştır (Pedersen ve ark. 2006).

Bedensel ve ruhsal bozuklukların tümü Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Diseases/ICD) kullanılarak çeşitli kayıtlardan elde edilmiştir. Danimarka'da, 1993'e kadar ICD-8 kodları (Sundhedsstyrelsen 1986), daha sonra ise ICD-10 kodları kullanılmıştır (Sundhedsstyrelsen 2008). OSB tanısını ve enfeksiyon hastalıklarını belirlemek için kullanılan tanı kodlarını başka çalışmalarda bulmak olasıdır (Atladottir ve ark. 2010a, 2010b, Abdallah ve ark. 2011b). İzlemin sonuna kadar, kayıtlardan elde edilen OSB'li çocuklarda ve annelerinde onlara gebelikleri sırasında saptanan tüm enfeksiyon tanıları dahil edilmiştir. Dört izleme dilimi belirlenmiştir; 1. Gebelik sırasındaki enfeksiyonlar, 2. Doğumdan sonraki 1 ay içindeki enfeksiyonlar, 3. Doğumdan sonraki bir yıl içindeki enfeksiyonlar, 4. İzlemin sonuna (1 Eylül 2009) kadar olan enfeksiyonlar. Ayrıca enfeksiyonlar, viral ve bakteriyel olmak üzere 2 alt grupta incelenmiştir.

Danimarka Ulusal Sağlık Kayıtları

Olgu ve kontrollerin ruhsal, bedensel ve gebelik kayıtları Danimarka Ulusal Sağlık Kayıtlarından elde edilmiştir. Danimarka Psikiyatrik Merkezî Kayıtlardaki (DPMK/ Danish Psychiatric Central Register) OSB ve diğer ruhsal tanılar belirlenmiştir. DPMK, Danimarka'da 1969'dan bu yana psikiyatri hastanesinde yatan ve 1995'den bu yana poliklinik hizmeti alan hasta verilerini %95-%100 oranında kapsamaktadır (Munk-Jorgensen ve Mortensen 1997). DPMK, OSB tanısı için görece daha yüksek geçerliliğe sahiptir. 1990-1999

yılları arasında DPMK'deki tüm infantil otizm tanılarının tıbbi kayıtlarına dayanan yeni bir geçerlilik çalışması, olguların %94'ünde tanıları doğrulamıştır (Lauritsen ve ark. 2010).

Somatik nedenle 1977'den beri olan yatışlar ve 1995'den beri olan poliklinik başvurularını kapsayan somatik tanılar (enfeksiyon hastalıklarına bağlı başvuruları da içeren), Danimarka Ulusal Hastane Kayıtlarından (DUHK/Danish National Hospital Register) elde edilmiştir (Andersen ve ark. 1999). Bu çalışmanın analizine DUHK'de yüksek geçerlilikleri (Andersen ve ark. 1999) nedeniyle sadece birincil tanılar alınmıştır. Genelde, DUHK'nin tanı geçerliliği çocuk hastalıkları ve dahiliye kayıtlarında %74 ile %87 arasında değişmekteydi (Andersen ve ark. 1999). Enfeksiyon hastalıkları başvuruları için ICD-8 kodları kullanıldığında geçerlilik %70.4 civarında olup, ICD-10 kodları kullanıldığında daha yüksek olması beklenmektedir (Mosbech ve ark. 1995). Yakın zamanda 60 hasta ile yapılan küçük ölçekte bir ön geçerlilik çalışması, hastane kayıtlarındaki pozitif kültür sonuçları ile olguların %88'inde tanıları doğrulamıştır (Atladdottir ve ark. 2010a).

Çalışma grubunun gebelik öyküsü ve doğum kayıtları Danimarka Tıbbi Doğum Kayıtlarından (Danish Medical Birth Registry) elde edilmiştir. Bu kayıtlar, 1973'den beri Danimarka'da kadınların tüm canlı ve ölü doğum bilgilerinin içermekte olup iyi düzeyde uygulama ve gebelik verisi sağlamaktadır (Knudsen ve Olsen 1998).

İstatistiksel analiz

Çalışma grubunun özellikleri, Mantel-Haenzel (MH) ki-kare testi ve tahmini risk oranının (TRO/odds ratio) MH değerleri kullanılarak ve cinsiyet ve doğum yılı değişkenleri kontrol edilerek analiz edilmiştir. Önceden tanımlanmış 4 izleme dilimindeki enfeksiyon hastalıkları ve OSB tanısı arasındaki ilişki için lojistik regresyon yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca enfeksiyon tanıları 3 başlıkta (herhangi bir enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon, viral enfeksiyon) analiz edilmiş ve ilişkiler %95'lik güvenlik aralığı ile tahmini risk oranı kullanılarak rapor edilmiştir.

Hem kaba hem de düzeltilmiş tahmini risk oranı hesaplanmıştır. Kaba ve düzeltilmiş değerlerde, cinsiyet ve doğum yılı kovaryat olarak dahil edilmiştir. Ek olarak, gebe kalma sayısı, gebelik yaşı, Apgar puanı, doğum sırasında anne ve babanın yaşı, doğum kilosunu ile birlikte herhangi bir konjenital malformasyon tanısı ve diğer çocukluk çağı psikiyatrik ektanılar da düzeltilmiş analizde kontrol edilmiştir. Yatan hasta ve poliklinik hastası verilerinin ulaşılabilirliği ve ICD-10'un kullanılmaya başlandığı 1994 yılından sonra doğan bireyler için veriler cinsiyetle tabakalandırılarak analiz edilmiştir.

Veriler için IBM PASW İstatistik v.18.0 (SPSS Inc.2009), istatistiksel analizler için ise STATA İstatistiksel Yazılım v.11.2 (StataCorp LP 2009) kullanıldı. Bu çalışma, Danimarka Veri Koruma Dairesi (kayıt no.2009-41-3173) ve Danimarka

Midtjylland Bölgesi Etik Komitesi (kayıt no. M-20090066) tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubu, 414 OSB olgusu (infantil otizm: s=94; Asperger Sendromu: s=126; atipik otizm: s=16; diğer OSB: s=178) ile cinsiyet ve doğum yılı açısından eşleştirilmiş 820 kontrolden oluşuyordu. Çalışma grubunun özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. OSB tanısı konulduğunda (DPMK kayıtlarına göre) ortalama yaş; infantil otizm için 7,8±4,3'den Asperger sendromu için 11,1±4,0'a kadar değişen bir aralık içindedir. Kontrollerle karşılaştırıldığında OSB olgularının daha yaşlı anneleri olduğu (>35 yaş) (TRO=1,28 [1,01-1,63 aralığında], P=0,04), daha çok ilk çocuk oldukları (TRO=1,32 [1,03-1,69 aralığında], P=0,03), daha düşük Apgar puanına (<7) sahip oldukları (TRO=2,47 [1,01-6,01 aralığında], P=0,04) ve ek bir konjenital malformasyon tanısı (TRO=2,78 [1,96-3,96 aralığında], P<0,001), zeka geriliği (TRO=20,52 [10,31-40,86 aralığında], P<0,001) veya psikiyatrik ek tanı (TRO=17,89 [17,34-25,92 aralığında], P<0,001) varlığı saptanmıştır.

Ortalama izleme süresi OSB olgularında 16,28±4,55; kontrollerde 16,26±4,58 idi. Dört izleme döneminin hepsinde tanı konmuş enfeksiyon sıklığı OSB olgularında daha yüksek, son iki izleme döneminde ise anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2). OSB, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışlarda yaşamın ilk yılında (TRO=1,48 [1,07-2,05 aralığında], P=0,02) ve izleme döneminin sonunda (TRO=1,30 [1,02-1,64 aralığında], P=0,03) daha yüksek risk ile ilişkiliydi. İlginç olarak enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışlar için TRO'lar, erkek OSB olgularında kadın OSB olgularına göre daha yüksekti (Tablo 2), ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (cinsiyete dayalı TRO'nun homojenite testinin P değeri = 0,35). Ek olarak, 1994'den sonra doğan olgu ve kontrollerin analizinde olgularla kontroller arasında enfeksiyon tanısı açısından anlamlı fark ortaya çıkmamıştır (Tablo 2).

Son olarak, viral ve bakteriyel enfeksiyon alt gruplarına göre enfeksiyon tanılarının analizi Tablo 3'de gösterilmiştir. OSB ile viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen gözlenen ilişki, izleme döneminin sonunda kontrollere göre OSB olgularında biraz daha az sıklıkta görülen bakteriyel enfeksiyonlar dışında (TRO=0,84 [0,60-1,18 aralığında], P=0,31), genel enfeksiyon değerlendirilmeleri ile aynı doğrultuydu.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, yaşamının daha sonraki döneminde OSB tanısı alan çocukların kontrollere göre enfeksiyon nedeniyle daha sık hastaneye yattıkları belirlenmiştir. Bu ilişki hem OSB

TABLO 1. Çalışma Grubunun Özellikleri.

Özellikler	OSB olguları, s= 414 s (%)	Kontroller, s= 820 s (%)
Cinsiyet		
Kadın	79 (19,1)	160 (19,5)
Erkek	335 (80,9)	660 (80,5)
Yaş (yıl)¹		
Ortalama (SS)	16,28 (4,55)	16,26 (4,58)
Anne yaşı (yıl)		
<30	109 (26,3)	226 (27,6)
30-35	120 (29,0)	283 (34,5)
>35*	185 (44,7)	311 (37,9)
Baba yaşı (yıl)²		
<30	73 (17,6)	181 (22,1)
30-35	130 (31,4)	261 (31,8)
36-40	112 (27,1)	220 (26,8)
>40	92 (22,2)	154 (18,8)
Gebelik yaşı (gün)		
Preterm (<260)	43 (10,4)	87 (10,6)
Doğum ağırlığı (DA) (g)		
Düşük DA (<2500)	25 (6,0)	47 (5,7)
Gebelik²		
1. Çocuk*	156 (37,7)	258 (31,5)
≥2. Çocuk	258 (62,3)	561 (68,4)
Apgar puanı (doğumdan 5 dk sonra)		
<7*	11 (2,7)	9 (1,1)
Kongenital malformasyon^{3*}	83 (20,1)	68 (8,3)
Zeka geriliği^{4*}	88 (21,3)	10 (1,2)
Psikiyatrik eştanı^{5*}	300 (72,5)	106 (12,9)
Enfeksiyon nedeniyle yatışlar		
Gebelik sırasında anne enfeksiyonu	7 (1,7)	13 (1,6)
Yaşamın ilk ayında çocukluk çağı enfeksiyonu	11 (2,7)	18 (2,2)
Yaşamın ilk yılında çocukluk çağı enfeksiyonu*	74 (17,9)	105 (12,8)
İzlemin sonuna kadar çocukluk çağı enfeksiyonları ^{6*}	202 (48,8)	347 (42,3)
İzlemin sonuna kadar herhangi bir bakteriyel enfeksiyon ⁶	57 (13,8)	131 (16,0)
İzlemin sonuna kadar herhangi bir viral enfeksiyon ⁶	45 (10,9)	73 (8,9)

*Ki kare p değeri <0,05.

¹ Kayıtta dayalı izlemin sonundaki yaş (1 Eylül 2009).

² Kayıp verilerden dolayı yüzdelerin toplamı %100 değildir.

³ Konjenital malformasyon tanısı için ICD-8 kodlarından 740.x-759.x ve ICD-10 kodlarından DQ00.x-DQ99.x kullanılmıştır.

⁴ Zeka geriliği tanısı için ICD-8 kodlarından 310.x-315.x ve ICD-10 kodlarından DF70.x-DF79.x kullanılmıştır.

⁵ Danimarka Merkezi Psikiyatri Kayıtlarında OSB dışındaki herhangi bir psikiyatrik tanı.

⁶ Kayıtta dayalı izlem 1 Eylül 2009'da sonlandırılmıştır.

tanısı konmasından önce (doğumdan sonraki bir yılın sonunda) hem de OSB tanısı konduktan sonra (izleme döneminin sonunda) gözlenmiştir. Bu sonuçlar, daha önce Danimarka'da 1,5 milyon çocukla yapılan geniş bir çalışmada, değişik çocukluk çağı enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatışlar ile OSB tanısının ilişkili olduğunu saptayan Atladottir ve arkadaşlarının (2010a) sonuçları ile benzerdir.

Otizm patofizyolojisinde gebelik sırasında annedeki enfeksiyonların olası rolü bazı hayvan çalışmalarında ve epidemiyolojik araştırmalarda incelenmiştir (Atladottir ve ark. 2010b, Patterson 2011). İlginç olarak bu rolün, annenin immün aktivasyon durumunun sitokin ve kemokinlerin yükselmesiyle tetiklenip, sonuçta klinik fenotipe yol açması şeklinde olduğu ileri sürülmektedir (Parker-Athill ve Tan 2010). Bizim

TABLO 2. Dört İzlem Dönemi Boyunca OSB'li Çocuklar ve Kontrollerde Görülen Toplam Enfeksiyon Tanıları.

Çocukluk çağı/Anne enfeksiyonu	Kaba TRO (95% GA)			Düzeltilmiş TRO (95% GA)	
	Toplam*	Erkek*	Kadın*	1994 sonrası* ¹	Toplam*
Gebelik sırasında anne enfeksiyonu	1,06 (0,42-2,70)	1,38 (0,52-3,66)	-	2,52 (0,66-9,60)	1,08 (0,27-4,39)
Yaşamın 1. ayında çocukluk çağı enfeksiyonu	1,22 (0,57-2,63)	1,45 (0,66-3,21)	-	0,54 (0,15-1,98)	1,25 (0,45-3,42)
Yaşamın 1. yılında çocukluk çağı enfeksiyonu	1,48 (1,07-2,05)	1,62 (1,14-2,32)	0,91 (0,39-2,10)	0,98 (0,56-1,70)	1,14 (0,72-1,81)
1 yaştan izlemin sonuna kadar çocukluk çağı enfeksiyonu ²	1,30 (1,02-1,64)	1,37 (1,05-1,78)	1,03 (0,59-1,77)	1,19 (0,78-1,81)	1,07 (0,77-1,50)

*Toplam OSB olgusu sayısı: s= 414; erkek OSB olguları: s= 335; kadın OSB olguları: s= 79; 1994 sonrası OSB olguları: s= 133.

¹ICD-10'nun kullanılmaya başlandığı ve Danimarka Ulusal Hastane Kayıtlarının yatan hastalara ek olarak poliklinik/acil servislerini de kapsadığı 1994 yılından sonra doğarlar.

²Kayıta dayalı izlem 1 Eylül 2009'da sonlandırılmıştır.

çalışmamızın önemli bir avantajı, OSB olguları ve kontrollerin gebelik sırasındaki biyolojik materyallerinin (amniyon sıvısı örnekleri) var olmasıdır ki bu sayede aynı çalışma grubunda maternal/fetal immün aktivasyon ve OSB arasındaki ilişkinin incelenmesi mümkün olmuştur. OSB olgularının amniyon sıvısı örneklerinde kontrollere göre interlökin-4 (IL-4), IL-10, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), TNF- β (Abdallah ve ark. 2011b) ve monosit kemotaktik protein-1 (MKP-1) düzeyleri (Abdallah ve ark. 2012) daha yüksekti. Gebelik sırasında farklı patojenlerin bebeğin sonraki yaşamında benzer klinik psikopatolojik sonuçları tetikleyebilmesi ve çoğu bulaşıcı mikroorganizmanın - fetal dokulara yayılması en az olacak şekilde- belli maternal alanlarda sınırlı kalması nedeniyle (Patterson ve ark. 2008), OSB patofizyolojisine doğum öncesi enfeksiyonların (allerjen, toksin ve otoimmünite gibi diğer enflamatuvar tetikleyicilerle birlikte) katkısının daha çok fetusta "sitokin-fırtınası"na yol açarak dolaylı bir şekilde olması mümkündür (Buehler 2011).

Bu çalışmada görülen doğum sonrası enfeksiyonlara bağlı hastane yatışlarındaki artmış risk, bazı biyolojik ve psikolojik nedenlerle ilişkilendirilebilir. OSB geliştiren çocuklar, sağlıklı kontrollere göre genetik olarak enfeksiyonlara daha yakın

olabilirler. Örneğin, Geier ve arkadaşları (2009) OSB'de öncüsü olmadığından glutasyon düzeylerinin düşük olduğunu ve bunun da çocukların enfeksiyona dirençlerini, enflamasyonun çözülmesini ve çevresel kirliliğin detoksifikasyonunu azalttığını saptamışlardır. Ek olarak, OSB'li çocuklarda enfeksiyon riskini artıran fiziksel anomali sıklığı daha yüksek olabilir. Konstantareas ve Homatidis (1987) kulak enfeksiyonlarına yatkınlığı arttıran düşük kulaklı olma durumunun OSB'li çocuklarda kontrollere göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yeme sorunları ve büyüme geriliği, enfeksiyona yatkınlığı artıracak şekilde OSB'li çocuklarda daha sık görülmekte olabilir (Keen 2008).

Psikolojik etkenlerin de enfeksiyona bağlı hastaneye yatışlarındaki yüksekliğe katkısı olabilir. Bu etkenler; aileler, otistik çocuklar ve sağlık çalışanları ile ilişkili olabilir. Örneğin OSB'li çocukların aileleri, normal gelişen çocukların ailelerine göre stres düzeylerini daha yüksek bildirmekte ve çocukları profesyonel yardım aldığı anda streslerinde azalma olduğunu da ifade etmektedirler (Baker-Ericzen ve ark. 2005). Diğer yandan OSB'li çocuklarda sosyal olmayan stresörlere bağlı yüksek stres düzeyleri (kortizol düzeylerinde artma ile gösterilen) bildirilmiştir (Levine ve ark. 2005). Stresli ev ortamının stres

TABLO 3. OSB'li Çocuklar ve Kontrollerde İki İzlem Döneminde Viral ve Bakteriyel Enfeksiyonlar.

Çocukluk çağı/Anne Enfeksiyonu	Kaba TRO (95% GA)			Düzeltilmiş TRO (95% GA)	
	Toplam*	Erkek*	Kadın*	1994 sonrası* ¹	Toplam*
Viral Enfeksiyonlar²					
Yaşamın 1. yılında çocukluk çağı VE	1,20 (0,58-2,50)	1,36 (0,62-2,98)	0,54 (0,06-4,88)	1,19 (0,42-3,36)	1,16 (0,42-3,19)
İzlemin sonuna kadar çocukluk çağı VE ³	1,25 (0,85-1,84)	1,39 (0,91-2,11)	0,63 (0,20-1,95)	1,00 (0,47-2,13)	1,12 (0,64-1,95)
Bakteriyel Enfeksiyonlar²					
Yaşamın 1. yılında çocukluk çağı BE	1,41 (0,75-2,67)	1,46 (0,72-2,96)	1,23 (0,28-5,33)	1,13 (0,37-3,43)	1,21 (0,52-2,85)
İzlemin sonuna kadar çocukluk çağı BE ³	0,84 (0,60-1,18)	0,85 (0,58-1,25)	0,80 (0,39-1,63)	0,75 (0,36-1,54)	0,70 (0,43-1,12)

*Toplam OSB olgusu sayısı: s = 414; erkek OSB olguları: s = 335; kadın OSB olguları: s = 79; 1994 sonrası OSB olguları: s= 133.

¹ICD-10'nun kullanılmaya başlandığı ve Danimarka Ulusal Hastane Kayıtlarının yatan hastalara ek olarak poliklinik/acil servislerini de kapsadığı 1994 yılından sonra doğanlar.

²Gebelik sırasında ve yaşamın 1. ayındaki bakteriyel ve viral enfeksiyonların sayıları az olduğundan burada gösterilmemiştir.

³Kayıta dayalı izlem 1 Eylül 2009'da sonlandırılmıştır. VE: Viral enfeksiyon, BE: Bakteriyel enfeksiyon.

TABLO 4. Enfeksiyon ve OSB Arasındaki İlişkinin Nedenselliği İçin Hill Ölçütleri Uygulaması.

Nedensellik için Hill Ölçütleri	Enfeksiyon ve OSB arasındaki ilişkiye Hill Ölçütleri uygulaması
İlişkinin gücü	OSB ve enfeksiyon arasında kaba hesaplamalarımıza dayanarak anlamlı bir ilişki gözlenirken, düzeltilmiş değerler güçlü bir ilişki olmadığını ortaya çıkardı ki bu durum belirlenen ilişkinin karıştırıcılar nedeniyle çarpıtılmış olabileceğini gösteriyor olabilir. Ayrıca, Atladottir ve arkadaşları yaptıkları toplum çalışmasında (2010a) toplam risk oranını 1,76 olarak (2'ye erişmemiştir) saptamışlardır ve bu da nedensellik olasılığının <%50 olduğu anlamına gelmekte olup, enfeksiyon-nedensellik ilişkisinin doğru olmayabileceğini akla getirmektedir (Freeman ve Kohles 2011).
Kanıtın tutarlılığı	Bu ölçüt tam olarak karşılanmamaktadır. Birçok araştırmada konjenital enfeksiyonların OSB'ye yol açabildiği bildirilmiştir (Yamashita ve ark. 2003, Libbey ve ark. 2005, Patterson 2011); ancak çocukluk çağı enfeksiyonlarına ilişkin araştırmalar görece sınırlı ve tutarsızdır (Rosen ve ark. 2007, Atladottir ve ark. 2010a).
Zamansal ilişki	Bu ölçüt tam olarak karşılanmamaktadır. Kanıtlar, konjenital enfeksiyonların yaşamın sonraki döneminde OSB ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Patterson 2011); oysa çocukluk çağı enfeksiyonları OSB'si olan çocuklarda tanı aldıktan sonra da daha sık görülmektedir (Atladottir ve ark. 2010a).
Biyolojik gradyent	Bu ölçütü psikiyatri araştırmalarına uygulamak zor (van Reekum ve ark. 2001). Ek olarak, bu çalışmada bu ölçütü incelemeye olanak sağlayacak doz-cevap analizi uygulamadık. Bununla birlikte, araştırma bir doz-cevap ilişkisi olabileceğini (daha sonra OSB tanısı alan çocuklar sağlıklı çocuklardan daha sık enfeksiyon geçirebilmekteydiler) akla getirmektedir (Atladottir ve ark. 2010a).
Biyolojik gerekçe	Enfeksiyon ve OSB arasındaki nedensel ilişki incelenmekle bu ölçüt karşılanmış oluyor. Enfeksiyondan etkilenme değişik yollarla (anne/fetus immün aktivasyonu, nörotropik virüsler, doğrudan beyin hasarı vb) yaşamda daha sonra saptanan OSB için etiyolojik bir etmen olarak akla yakın görünmektedir (Patterson ve ark. 2008).
Tutarlılık	Bu ölçüt kısmen karşılanmıştır. OSB'de enfeksiyonların etiyolojik rolü konusunda görüş birliğine varılmasa da (Atladottir ve ark. 2010a) alandaki araştırmalar o yöne gitmektedir. Başka bakış açılarından birçok soru hala cevaplandırılmayı beklemektedir. Örneğin, enfeksiyonlar OSB gelişmesinde etiyolojik bir rol oynuyorsa gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelerdekenden daha çok OSB olgusu beklemek gerekir ki bu durum henüz belgelenmemiştir.
DeneySEL kanıt	Enfeksiyon ve OSB arasındaki nedensel ilişki incelenmekle bu ölçüt kısmen karşılanmış oluyor. Bu alanda hayvan çalışmalarından ikna edici kanıtlar elde edilirken, insan çalışmaları sayıca azdır (Patterson ve ark. 2008).
Analog kanıt	Bu ölçüt şizofreni için etiyolojik etkenler göz önüne alındığında karşılanabilir. Şizofreni ile enfeksiyonlar arasındaki bağlantı tekrar tekrar ortaya atılmakta olup, OSB ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi incelerken OSB ile şizofreni arasındaki pek çok benzerlik analog kanıtı oluşturmaktadır (Meyer ve ark. 2011, Meyer ve ark. 2007).

sırasında ortaya çıkan nörohormonal akış yoluyla enfeksiyonlara biyolojik yatkınlığı arttırması (Freestone ve ark. 2008) veya ebeveyn stresinin klinik belirtilere karşı uyanıklığın artması ile ilişkili olması (Ebeveynler çocuklarının enfeksiyonlara bağlı bedensel belirtilerinin daha çok farkında olup tepki veriyor olabilirler.) olası görünmektedir. OSB'li çocukların özel durumları ve tıbbi (Newschaffer ve ark. 2007) ve psikiyatrik (Abdallah ve ark. 2011a) ek tanıları olabilmesi nedeniyle sağlık çalışanlarında da artmış uyanıklık gözlenebilir. Önceki araştırmalar, bu çalışmadaki gibi OSB'li çocuklarda yıllık poliklinik muayenelerinin (sadece enfeksiyona bağlı değil, genel olarak) anlamlı olarak daha fazla olduğunu ve muayene sırasında hekimlerin OSB'li hastalara OSB olmayan çocuklara göre anlamlı olarak daha uzun zaman harcadıklarını göstermiştir (Liptak ve ark. 2006).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Kayıta dayalı verileri kullanması nedeniyle, otizm ve enfeksiyon belirtilerine ait bilgi olmadığından tanıların geçerliliğini saptayabilmek mümkün olamamıştır. Klinik tanı için kayıtların yeterli kaynaklar olduğunu düşündüren, DPMK ve DUHK tanıları için bazı geçerlilik çalışmaları yapılmış olmakla birlikte (Mosbech ve ark. 1995, Atladottir ve ark. 2010a, Lauritsen ve ark. 2010), OSB tanılarının geçerliliği için ebeveyn raporları (örn. Otizm Tanı

Görüşmesi-Gözden Geçirilmiş/Autism Diagnostic Interview-Revised) veya doğrudan gözlem (örn. Otizm Tanısal Gözlem Listesi/ Autism Diagnostic Observation Schedule-Generik) gibi standart tanı araçlarının kullanılması mümkün olmuştur. Ayrıca bu çalışmada hastaneye yatışa neden olan enfeksiyonların şiddeti incelenmemiştir. Çalışma grubumuzun görece küçük olması nedeniyle pek çok enfeksiyon türü ikili değişkenlere daraltılmış, bu yüzden bir doz-cevap etkisi incelemek mümkün olmamıştır. Ayrıca, görece küçük olan çalışma grubumuz, enfeksiyonları viral ve bakteriyel alt gruplar olarak incelememizi kısıtlamıştır. $P=0,05$ anlamlılık düzeyinde 1,8 lik TRO elde etmek için güç %50 idi. Bu çalışmanın örnek büyüklüğü ile %80'lik güç için $TRO \geq 2.5$ olmalıydı. Ayrıca bu çalışmada kullanılan enfeksiyon tanıları pratisyen hekimlerin bildirdiği veya bir sağlık kuruluşuna bildirilenler değil, ikincil ve üçüncül sağlık hizmetlerine yatışlara dayanıyordu. Sonuç olarak, enfeksiyon tanıları sadece çocuk ya da annenin hastaneye yatışını gerektirecek kadar ağır enfeksiyonları yansıtır olabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre OSB ve enfeksiyonlar arasında bağlantı gözlenmesine rağmen, nedensel bir ilişki bulunmamıştır. Nedensellik için Hill Ölçütleri'nin (Hill 1965, van Reekum ve ark. 2001) uygulanması, şimdiki kanıtların (bu

çalışmanın sonuçları dahil) nedensel bir ilişkiyi ortaya çıkarmak için yeterli olmadığını göstermiştir (Tablo 4). Biyolojik gerekçe, deneysel ve analog kanıtlar gibi bazı ölçütler bir yere kadar karşılanabilmekle birlikte, zamansal ilişki (temporal sequence), biyolojik gradyent ve olayın özgülüğünü içeren diğer ölçütler yeterli bir şekilde karşılanmamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma OSB'li çocuklarda enfeksiyon nedeniyle yatış riskinin kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna rağmen, bu çalışma -büyük ölçüde sınırlı istatistiksel gücü nedeniyle- gebelik sırasındaki enfeksiyonlara bağlı yatışlar için bu ilişkiyi doğrulamamıştır. Bu çalışmanın dikkate değer güçlü bir yönü, tüm kovaryatların etkilenmelerden (exposure) bağımsız olarak elde edilmesidir ki

bu farklara dayanan yanlış sınıflandırmayı ve seçim yanlılığını en aza indirmiştir. Ayrıca, çalışma biyolojik örnekleri olan bir DDK'ye dayalı olduğundan, OSB ile enfeksiyonlar (gebelik ve doğum sonrası) arasındaki ilişkinin ve anne/fetus immün aktivasyonunun kesin bir şekilde anlaşılması için, biyolojik materyalle ileri araştırmalar mümkün olabilir.

Teşekkür: Statens Serum Enstitüsü'nden Lasse S. Jonsson ve Jorn Riis'e, veri erişiminde yardımları için Maria Pryds'a ve ayrıca idari yardımları için Kopenhag Üniversitesi'nden Vibeke Munk'a teşekkür ederiz. Danimarka Doğum Kobortu, Kopenhag'daki Statens Serum Enstitüsü'nde, Danimarka Tıbbi Araştırma Vakfı ve Danimarka İç ve Sağlık Bakanlığı'nın (271-05-0523/09-060179 nolu proje) para yardımı ile kurulmuştur. Bu çalışmaya, Aarhus Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi ile Statens Serum Enstitüsü, Klinik Biyokimya ve İmmünoloji Bölümü ortaklaşa fon sağlamıştır (Proje Başlığı: İntrauterin Etkilenmeler ve Çocukluk Çağı Ruhsal Bozuklukları, Proje ID: 494028).

KAYNAKLAR

- Abdallah MW, Larsen N, Grove J ve ark. (2011a) Amniotic fluid inflammatory cytokines: Potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychia*, Yayınlanmamış makale. 19 Aralık 2011'de <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2011.639803> adresinden indirilmiştir.
- Abdallah MW, Greaves-Lord K, Grove J ve ark. (2011b) Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: Findings from a Danish Historic Birth Cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20:599-601.
- Abdallah MW, Larsen N, Grove J ve ark. (2012) Amniotic fluid chemokines and autism spectrum disorders: An exploratory study utilizing a Danish Historic Birth Cohort. *Brain Behav Immun*, 26:170-6.
- Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J ve ark. (1999) The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull*, 46: 263-8.
- APA (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC, American Psychiatric Publishing Inc., s.75.
- Ashwood P, Van De Water J (2004) A review of autism and the immune response. *Clinical & Developmental Immunology*, 11: 165-74.
- Atladottir HO, Thorsen P, Schendel DE ve ark. (2010a) Association of hospitalization for infection in childhood with diagnosis of autism spectrum disorders: A Danish cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164: 470-7.
- Atladottir HO, Thorsen P, Schendel D ve ark. (2010b) Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 40: 1423-30.
- Baker-Ericzén MJ, Brookman-Frazee L, Stahmer A (2005) Stress levels and adaptability in parents of toddlers with and without autism spectrum disorders. *Res Pract Pers Sev D*, 30: 194-204.
- Buehler MR (2011) A proposed mechanism for autism: An aberrant neuroimmune response manifested as a psychiatric disorder. *Med Hypotheses*, 76: 863-70.
- Freeman MD, Kohles SS (2011) Application of the Hill criteria to the causal association between post-traumatic headache and assault. *Egypt J Forensic Sci*, 1: 35-40.
- Freestone PPE, Sandrini SM, Haigh RD ve ark. (2008) Microbial endocrinology: How stress influences susceptibility to infection? *Trends Microbiol*, 16: 55-64.
- Geier DA, Kern JK, Garver CR ve ark. (2009) Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *J Neurol Sci*, 280: 101-8.
- Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen R ve ark. (2006) The CHARGE Study: An epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environ Health Perspect*, 114:1119-25.
- Hill AB (1965) The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*, 58:293-300.

- Keen DV (2008) Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *Eur Child Adolesc Psy*, 17: 209-16.
- Knudsen L, Olsen J (1998) The Danish Medical Birth Registry. *Dan Med Bull*, 45: 320-3.
- Konstantareas MM, Homatidis S (1987) Brief report: Ear infections in autistic and normal children. *J Autism Dev Disord*, 17: 585-94.
- Lauritsen M, Jørgensen M, Madsen K ve ark. (2010) Validity of childhood autism in the Danish Psychiatric Central Register: Findings from a cohort sample born 1990-1999. *J Autism Dev Disord*, 40:139-48.
- Levine TP, Sheinkopf SJ, Pescosolido M ve ark. (2005) Physiologic arousal to social stress in children with autism spectrum disorders: A pilot study. *Res Autism Spect Dis*, 6: 177-83.
- Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM ve ark. (2005) Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol*, 11:1-10.
- Liptak G, Stuart T, Auinger P (2006) Health care utilization and expenditures for children with autism: Data from U.S. national samples. *J Autism Dev Disord*, 36: 871-9.
- Meyer U, Feldon J, Damman O (2011) Schizophrenia and autism: Both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr Res*, 69: 26R-33R.
- Meyer U, Yee BK, Feldon J (2007) The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: The earlier the worse? *Neuroscientist*, 13: 241-56.
- Mosbech J, Jørgensen J, Madsen M ve ark. (1995) The national patient registry. Evaluation of data quality. *Ugeskrift Laeger*, 157: 3741.
- Munk-Jørgensen P, Mortensen PB (1997) The Danish Psychiatric Central Register. *Dan Med Bull*, 44: 82-4.
- Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J ve ark. (2007) The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*, 28: 235-58.
- Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM (2007) Storage policies and use of the Danish Newborn Screening Biobank. *J Inherit Metab Dis*, 30: 530-6.
- Onore C, Careaga M, Ashwood P (2011) The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism." *Brain, Behav Immun*. Yayınlanmamış makale, 28 Ağustos 2011'de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159111004922> adresinden indirilmiştir.
- Pardo-Villamizar CA (2008) Can neuroinflammation influence the development of autism spectrum disorders? *Autism: Current Theories and Evidence*. Current Clinical Neurology, AW Zimmerman (Ed), Totowa. Humana Press, s. 329-46.
- Parker-Athill EC, Tan J (2010) Maternal immune activation and autism spectrum disorder: Interleukin-6 signaling as a key mechanistic pathway. *Neurosignals*, 18: 113-28.
- Patterson P, Xu W, Smith SEP ve ark. (2008) Maternal immune activation, cytokines and autism. *Autism: Current Theories and Evidence*. Current

- Clinical Neurology, AW Zimmerman (Ed), Totowa. Humana Press. s.289-307.
- Patterson PH (2011) Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*, 17: 389-94.
- Pedersen C, Gøtzsche H, Møller J ve ark. (2006) The Danish civil registration system. *Dan Med Bull*, 53: 441-9.
- Rimland B (1964) *Infantile Autism: The Syndrome and its Implications for a Neural Theory of Behavior*. New York, Appleton-Century-Crofts, s.23-66.
- Rosen NJ, Yoshida CK, Croen LA (2007) Infection in the first 2 years of life and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 119: e61-9.
- SPSS Inc. (2009) *IBM PASW® Statistics 18 (SPSS Statistics 18)*. Chicago, IL.
- StataCorp LP (2009) *Stata Statistics/Data Analysis*. College Station, TX.
- Sundhedsstyrelsen (1986) *Klassifikation af Sygdomme [Danish-Latin Version of International Classification of Diseases, 8th Revision, 1965]*. Copenhagen, Danish National Board of Health.
- Sundhedsstyrelsen (2008) "Klassifikation af Sygdomme [Danish Version of International Classification of Diseases, 10th Revision]." Sygehusaensnets Klassifikationssystem (SKS) 25 Şubat 2010'da http://www.medinfo.dk/sks/brows.php?s_nod=4638 adresinden indirildi.
- van Reekum R, Streiner DL, Conn DK (2001) Applying Bradford Hill's Criteria for causation to neuropsychiatry: Challenges and opportunities. *J Neuropsych Clin*, 13: 318-25.
- WHO (2010) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, WHO-DIMDI*. 20 Ekim 2011'de <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F84.0> adresinden indirildi.
- Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E ve ark. (2003) Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. *J Autism Dev Disord*, 33: 455-9.