



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR.BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EğİTİM ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUğU TANISI ALAN HASTALARDA
GENETİK VE ÇEVRESEL ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN
ARAşTIRILMASI

Dr. Zeynep İzem PEKER BULėAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2020



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EğİTİM ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUğU TANISI ALAN HASTALARDA
GENETİK VE ÇEVRESEL ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Zeynep İzem PEKER BULėAN

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Tanju ÇELİK

YARDIMCI TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Ayşe KUTLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyopatogenez.....	6
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	6
2.1.3.2. Nörobiyolojik Faktörler.....	8
2.1.3.2.1. Nöroanatomik Faktörler.....	8
2.1.3.2.2. Nörofizyolojik Faktörler.....	9
2.1.3.2.3. Nörokimyasal Faktörler.....	9
2.1.3.2.3.1. Nörotransmitterlerle İlişkili Faktörler.....	9
2.1.3.2.3.2. İmmünolojik Faktörler.....	10
2.1.3.2.3.3. Endokrinolojik Faktörler.....	11
2.1.3.3. Çevresel Faktörler ve Epigenetik.....	11
2.1.3.4. Oksidatif Stresle İlişkili Faktörler.....	13
2.1.4. Otizmde Genetik Mimari.....	14
2.1.4.1. Sitogenetik Analizler.....	15
2.1.4.2. Bağlantı (Linkage) Analizleri.....	15
2.1.4.3. Kopya Sayısı Değişiklikleri.....	15
2.1.4.4. Tüm Genom/Ekzom Dizileme.....	16
2.1.4.5. Ekspresyon Analizleri.....	16
3.YÖNTEM VE GEREÇLER.....	18
3.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması.....	18
3.2. Örneklem ve Araştırmanın Uygulanışı.....	18
3.2.1. Araştırma Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	19
3.2.2. Araştırma Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	19
3.2.3. Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	20

3.2.4. Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	20
3.3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları	20
3.3.1. Kullanılan Klinik Değerlendirme Araçları	20
3.3.1.1. Psikiyatrik Sosyodemografik Anket Formu	20
3.3.1.2. Sorun Davranış Kontrol Listesi.....	21
3.3.1.3. Otizm Davranış Kontrol Listesi.....	21
3.3.1.4. Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti Ölçeği.....	22
3.3.2. Kullanılan Labaratuvar Yöntemleri.....	22
3.4. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Genomik Verilerden Elde Edilen Bulgular.....	27
4.2. Sosyodemografik Verilerden Elde Edilen Bulgular.....	27
4.3. Prenatal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	30
4.4. Natal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	34
4.5. Postnatal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	36
4.6. Araştırma ve Kontrol Gruplarının Otizm Tanı ve Şiddet Belirleyici Ölçekler Bakımından İncelenmesine İlişkin Veriler.....	40
5.TARTIŞMA.....	42
5.1. Genomik Verilerin Değerlendirilmesi.....	42
5.2. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	43
5.3. Prenatal Dönem Verilerin Değerlendirilmesi.....	46
5.3. Prenatal DönemVerilerin Değerlendirilmesi.....	46
5.4. Natal Dönem Verilerin Değerlendirilmesi.....	53
5.5. Postnatal Dönem Verilerin Değerlendirilmesi.....	54
5.6. Ölçeklerle İlgili Verilerin Değerlendirilmesi.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8. ÖZGEÇMİŞ.....	80
9. EKLER.....	81
EK-1: Gönüllü Onam Formları.....	81
EK-2: Psikiyatrik Sosyodemografik Anket Formu.....	92
EK-3: Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL).....	96
EK-4: Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL).....	98
EK-5: Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti Ölçeği(KGİÖ-HŞ).....	101

TEŞEKKÜR

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde aldığım uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi, beceri ve hekimlik tecrübelerini büyük bir özveri ile aktarıp; yardımlarını eksik etmeyen, üzerimde çok emeği olan, tez danışman hocam Doç. Dr. Tanju Çelik'e,

Tez sürecimin başından beri her aşamada değerli emekleri olan, hiçbir konuda yardımını ve fedakârlığını esirgemeyen, bilgisine, alçakgönüllülüğüne hayran olduğum ve tezimde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, tez konumun seçiminden sonuçlanmasına kadar tüm süreçte çok değerli katkı ve desteğini gördüğüm yardımcı tez danışman hocam Doç. Dr. Ayşe Kutlu'ya,

İşinde ne kadar titiz olduğunu gözlerimle gördüğüm, bilgi ve deneyimi ile beni aydınlatan, tez sürecinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Semra Acar Gürsoy'a,

Üzerimde emeği olan, mesleki bilgi ve becerilerinin yanında hayata dair tecrübelerinden de yararlandığım teorik ve pratik anlamda, bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi olarak yetişmeme katkıda bulunan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, birçok anıyı paylaştığım dostluklarını unutamayacağım kıymetli meslektaşlarım; tüm asistan arkadaşlarıma,

Çocuk psikiyatrisi rotasyonum esnasında bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım ve tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. F. Sibel Durak, Doç. Dr. Nagihan Cevher Binici, Doç Dr. Sevay Alşen Güney, Uzm. Dr. Özlem Önen, Uzm Dr. Handan Özek Erkuran ve Dr. Çisel Yazan Songür'e,

İlgisi ve desteği ile tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan arkadaşlarım Duygu Doğan, M. Duygu Özcanlı, Şengül Akpınar ve Ummuhan Coşkun'a,

Onlar için tüm zorluğuna rağmen çalışmaya katılmayı kabul ederek büyük fedakârlıkta bulunan, tez için katkıda bulunmayı kabul eden aileler ve çocuklarına,

Çocuk hastalıkları kliniklerinde geçirdiğim süre boyunca kendilerinden çok fazla şey öğrendiğim tüm çocuklara,

Sevgilerini ve özverilerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan, çocukları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, hayatlarını hayatlarımıza adanmış sevgili annem ve babama, sahip olduğum için kendimi çok şanslı ve ayrıcalıklı hissettiğim canım kardeşim İrem'e,

Hayatıma girdiği günden beri en büyük mutluluk kaynağım olan ve her güne şükranla uyanma sebebim, hayatımın en büyük neşesi, tez sürecimde en büyük sabrı gösteren biricik kıymetlim oğlum Mehmet Emre'ye,

Yıllardır bir hayatı paylaştığım bir eşten çok daha fazlası olan, tez çalışmam boyunca her türlü kolaylığı ve anlayışı gösteren ilgisini ve desteğini esirgemeyen, iyi bir çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimi olmama çok büyük katkısı olan kıdemlim, arkadaşım, yoldaşım, en büyük desteğim eşim Mustafa'ya,

Tüm samimiyet ve içtenliğimle tek tek teşekkür ederim...

Zeynep İzem PEKER BULĞAN

İzmir-2020

KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACMG: Amerika Tıbbi Genetik ve Genomik Cemiyeti (American College of Medical Genetics and Genomics)

ADDM: Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network)

ASD: Atrial Septal Defekt

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BPA: Bisfenol A

BTA - YGB: Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk

c AMP: Cyclic Adenosine Monophosphate

CAT: Katalaz

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)

CDKL5: Cyclin Dependent Kinaz Like 5

CNV: Kopya sayısı varyantları (Copy Number Variation)

C/S: Sezaryen

ÇODÖ: Çocukluk çağı otizmi değerlendirme ölçeği (Childhood autism rating scale (CARS))

dbSNP: Short Genetic Variations

DDA: Düşük Doğum ağırlığı

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DEHP: Di-2-Etil Hekzil Ftalat

DSM-I: Ruhsal Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı-Birinci Baskı
(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders First Edition)

DSM-II: Ruhsal Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı-İkinci Baskı
(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Second Edition)

DSM-III: Ruhsal Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı-Üçüncü Baskı
(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition)

DSM-IV-TR: Ruhsal Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı-Dördüncü
Baskı-Gözden Geçirilmiş (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
Fourth Edition-Text Revised)

DSM-V: Ruhsal Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı-Beşinci Baskı
(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition)

EDTA: Etilen Diamin Tetraasetik asit (Ethylenediaminetetraacetic acid)

EEG: Elektroensefalografi

EPR: Evoked Potential Response

GABA: Gamma-aminobütirik Asit (Gamma-Aminobutyric Acid)

GPx: Glutatyon Peroksidaz

HMR: Hafif Düzeyde Mental Retardasyon

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobilin

IL: İnterlökin

IQ: Zekâ Bölümü Puanı

KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak

KGİÖ-HŞ: Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti Ölçeği

5-OH-MEHP: 5- Hidroksi- Mono 2 Etil Hekzil Ftalat

MEHP: Mono 2 Etil Hekzil Ftalat

MECP2: Methyl CpG Binding Protein 2

MİF: Makrofaj Migrasyon İnhibe Edici Faktör

MKP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

MR: Mental Retardasyon

NCBI: The National Center for Biotechnology Information

NDA: Normal Doğum Ağırlığı

NGS: Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing)

NMDA: N- Metil D-Aspartat

NK: Natural Killer

NLGN3: Neuroligin 3

NLGN4X: Neuroligin 4 X-linked

NO: Nitrik Oksit

NSVY: Normal Spontal Vaginal Yol

ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist (ABC))

OMR: Orta Düzeyde Mental Retardasyon

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)

PDE8B: Phosphodiesterase 8B

PET: Positron Emisyon Tomografisi

RPL10: Ribosomal Protein L 10

ROS: Reaktif Oksijen Türevleri

RS: Rett sendromu

SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)

SNV: Single Nucleotide Variants

SOD: Süperoksit Dismutaz

Tdap: Tetanoz, difteri ve asellüler boğmaca

TGF- β : transforming growth faktör-beta

Tip I DM: Tip I Diyabetes Mellitus

Th CD4+: T-helper hücre

Th 1: T helper CD4+ hücre

Th 2: T helper CD8+ hücre

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü - α

TNF- β : Tümör Nekroz Faktörü- β

TV: Televizyon

UOB: Uçucu Organik Bileşik

USG: Ultrasonografi

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

YDA: Yüksek Doğum Ağırlığı

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

WES: Tüm ekzom dizileme (Whole exome sequencing)

WGS: Tüm genom dizileme (Whole Genome Sequencing)



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

Tablo 2. Aile ile İlgili Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 3. Prenatal Dönem Annelerin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4. Anne, Baba ve Çocuk Kan Grupları Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5. Natal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 6. Postnatal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Ölçekler ve Alt Ölçek Puanlamaları

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Tanısı Alan Hastalarda Genetik ve Çevresel Etiyolojik Faktörlerin Araştırılması

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB) nörogelişimsel bir bozukluk olup, genetik ve birçok çevresel faktörün OSB etiopatogenezinde önemli rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu çalışmada Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı almış ve otizm gen paneli gönderilmiş hastalarda OSB ile ilgili Methyl CpG Binding Protein 2 (*MECP2*), Neuroligin 3 (*NLGN3*), Neuroligin 4 X-linked (*NLGN4X*), Ribosomal Protein L 10 (*RPL10*), Phosphodiesterase 8B (*PDE8B*), Cyclin Dependent Kinaz Like 5 (*CDKL5*) arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca OSB tanısı almış otizm gen paneli gönderilmiş hastalarda; çevresel, ailesel, prenatal, natal ve postnatal etiyolojik risk faktörleri arasındaki ilişkinin tespit edilmesi; belirtilen hastalarda varsa eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi ek hastalıkların, kullanılan tedavilerin, eşlik eden ek durumların tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayının alınmasının ardından SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran 01/09/2017 -31/05/2019 tarihleri arasında tıbbi genetik ve çocuk genetik polikliniklerine yeni nesil dizileme yöntemi ile otizm gen paneli (*RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* VE *NLGN3*) çalışılan hastalar incelendi. Bu hastalardan 01.10.2019-01.02.2020 tarihleri arasında çalışma grubu için belirlenen dâhil edilme ölçütlerini karşılayan, 1-18 yaş arası DSM-V ölçütlerine göre OSB tanısı alan 49 çocuk araştırma grubu olarak çalışmaya alındı. Aynı hastane genel pediatri ve sosyal pediatri polikliniklerine başvuran araştırma grubundaki ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 49 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Olgular ilk olarak çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından muayene edildi ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL), Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Klinik Global İzlenim Şiddet Ölçeği (KGİÖ-HŞ) çocuk ve ebeveynlere uygulandı. Daha sonra psikiyatrik sosyodemografik anket formları ebeveynler ile karşılıklı soru ve cevap şeklinde birlikte tamamlandı.

Bulgular: Çalışmamıza yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan; araştırma grubunda 49, kontrol grubunda 49 olmak üzere toplamda 98 çocuk dâhil edilmiştir. Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların 43'ü erkek (%87,8) ve 6'sı kız (%12,2) cinsiyette idi. Araştırma grubunun yaş ortalaması $88,63 \pm 37,89$ ay iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $88,75 \pm 43,76$ ay olarak bulundu. Araştırma grubunda yer alan çocukların periferik kanından elde edilen DNA örneğinden *MECP2*, *RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *CDKL5* ve *NLGN3* genlerinin tüm gen dizi analizinde sadece 1 çocukta (%2) *MECP2* geninde hemizigot olarak c.260C>T (p.P87L) varyantı saptandı. Araştırma grubundaki çocukların akrabalarında mental retardasyon (MR)/OSB varlığı araştırma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,05$). Araştırma grubundaki annelerin gebe kaldığı andaki vücut ağırlığı, gebelikte metabolik, enfektif ya da kronik hastalık geçirme öyküsü, gebelikte üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü ve gebelikte sanayi bölgesinde yaşama istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,05$). Araştırma grubunda emzik ve biberon kullanımı ve teknolojiye maruziyet süresi kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,05$). Araştırma grubunda ek gıdaya geçiş zamanı, yürüme yaşı, ilk kelime kazanım yaşı, iki kelimelik cümle kurma yaşı, sfinkter denetim yaşı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde gecikmişti ve ek tıbbi hastalık eşlik etme oranı da kontrol gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptandı ($p < 0,05$). Ayrıca araştırma grubundaki çocukların ODKL ve SDKL alt ölçek ve toplam puan ortalamaları kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, araştırma grubundaki çocukların akrabalarında mental retardasyon (MR)/OSB varlığı, araştırma grubundaki annelerin gebe kaldığı andaki kilosu, gebelikte metabolik, enfektif ya da kronik hastalık geçirme öyküsü, gebelikte üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü ve gebelikte sanayi bölgesinde yaşama ve çocuğun teknolojiye maruziyet süresi istatistiksel olarak literatürle uyumlu şekilde anlamlı yüksek saptandı. OSB ile *RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* ve *NLGN3* genleri arasında korelasyon olup olmadığı, bu genler ve çevresel etkenlerin etiyolojide yer alıp almadığı incelenmiş, her ne kadar taranan 49 hastadan bir tanesinde (%2) *MECP2* geninde hemizigot olarak c.260C>T (p.P87L) varyantı saptansa da, sadece OSB bulguları olan hastalar

üzerinde yapılmış çalışmalar yeterli olmadığından, daha büyük hasta gruplarında yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuç olarak OSB için epigenetik süreçleri tetikleyen birçok çevresel risk faktörü tespit edilmiştir. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları, çevresel toksinlerin, teknoloji maruziyetinin etiyopatogenezdeki rolü üzerine geniş örneklemli izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, çevresel risk faktörleri, genetik faktörler, gebelikte enfeksiyon, teknoloji maruziyeti



ABSTRACT

Investigation of Genetic and Environmental Etiological Factors in Patients Diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD)

Objective: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder and it is a multifactorial disease in which genetic and many environmental factors play an important role in the etiopathogenesis of ASD. In this study it is aimed to determine whether there is a relationship between ASD and related genes Methyl CpG Binding Protein 2 (*MECP2*), Neuroligin 3 (*NLGN3*), Neuroligin 4 X-linked (*NLGN4X*), Ribosomal Protein L 10 (*RPL10*), Phosphodiesterase 8B (*PDE8B*), Cyclin Dependent Kinase Like 5 (*CDKL5*) for patients diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD) and the patients that autism gene panels were sent. Also it is aimed to determine the relationship between environmental, familial, prenatal, natal and postnatal etiological risk factors for patients with an autism gene panel diagnosed with ASD; describe the accompanying psychiatric and medical additional diseases, the treatments used and the accompanying additional conditions in the patients.

Material and Method: After obtaining the approval of the ethics committee, 49 patients, who were diagnosed with ASD according to DSM-V criteria between the ages 1-18 and met the inclusion criteria determined for the study group between the dates 01.10.2019-01.02.2020, had been selected among the patients that had been applied to the SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital polyclinics medical genetics and child genetic polyclinics and the patients that had been applied autism gene panel (*RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* and *NLGN3*) with new generation sequencing method between 01/09/2017-31/05/2019, for the study. 49 healthy children with age and sex matched who applied to the same hospital general pediatrics and social pediatrics outpatient clinics were included in the study as control groups. The cases were first examined by a child and adolescent psychiatrist, and, Autism Behavior Checklist (ABC), Aberrant Behavior Checklist (AbBC), Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S) were applied to children and parents. Then psychiatric sociodemographic questionnaire forms were completed together with parents in the form of mutual questions and answers.

Results: Total of 98 children, 49 in the study group and 49 in the control group, that are matched in terms of age and gender were included in our study. 43 of the children in the study and control group were male (87. 8%) and 6 were female (12. 2%). While mean age of the study group was 88.63 ± 37.89 months, mean age of the control group was 88.75 ± 43.76 months. Among the DNA sample obtained from the peripheral blood of the children in the study group, as a result of the analysis made in the whole gene sequence analysis of *MECP2*, *RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *CDKL5* and *NLGN3* genes for only 1 child (2%), in the *MECP2* gene, c.260C> T (p.P87L) variant was detected as hemizygote.

The presence of mental retardation (MR) / ASD in relatives of the children in the study group was found to be statistically significantly higher ($p<0,05$). The weight of the mothers in the study group at the time of conception, a history of metabolic, infectious or chronic illness in pregnancy, a history of upper respiratory tract infection in pregnancy, and living in the industrial region during pregnancy were found statistically significant high ($p<0,05$). In the study group, the use of pacifiers and bottles and exposure to technology were statistically significantly higher than the control group ($p<0,05$). In the study group, transition time to supplementary food, walking age, first word acquisition age, two-word sentence building age, sphincter control age were significantly delayed compared to the control group, and the rate of accompanying medical disease was found to be significantly higher than the control group ($p< 0.05$). In addition, the ABC and AaBC subscale and total mean scores of the children in the study group were significantly higher than the control group ($p< 0.05$).

Conclusion: When compared to the control group in our study for the children in study group, the presence of mental retardation (MR) / ASD in the relatives, the weight of the mothers during pregnancy, metabolic history, infectious or chronic disease during pregnancy, history of upper respiratory tract infection during pregnancy, and living in the industrial region during pregnancy and exposure to the technology was statistically significantly higher, which is coherent with the literature. It is examined that whether there is a correlation between ASD and *RPL10*,

NLGN4X, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* and *NLGN3* genes and whether these genes and environmental factors were involved in the etiology, and although among one of the 49 patients in study group, c.260C> T (p.P87L) variant is detected as hemisigote, new studies are needed in larger patient groups, since studies on patients with only ASD findings are not sufficient. As a result, many environmental risk factors have been identified that trigger epigenetic processes for ASD. There is a need for large-scale follow-up studies on upper respiratory tract infection, the role of environmental toxins, technology exposure in etiopathogenesis.

Key words: Autism Spectrum Disorder, environmental risk factors, genetic factors, infection during pregnancy, technology exposure

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı bozulma, kısıtlı ve tekrarlayan davranış, ilgi alanları veya aktiviteler ile karakterize bir grup nörogelişimsel bozukluk grubudur (1).

OSB'nin kesin etiyolojisi vakalarının çoğunda bilinmemekle birlikte, yeni teknolojiler ve yapılan yeni toplum temelli çalışmalar OSB etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (2).

Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, immün anormallikler gibi birçok genetik ve çevresel faktörün OSB etiyopatogenezinde önemli rol oynadığı belirtilmiş olsa da otizmin sebebi ve altta yatan patolojik mekanizmalar hala belirsizdir (3, 4).

OSB'li vakaların sadece %1-2'sinde genetik sorgulanmış, Rett Sendromu (RS) dışında OSB'nin hiçbir spesifik genetik bozuklukla ilişkisi net olarak gösterilememiştir (5).

Çevresel faktörler kadar OSB'de yüzlerce genin ileri derece lokus heterojenitesi gösterdiği, kalıtımla geçişinin altında toplumdaki yaygın varyantların (%5'den daha sık görülen) yattığı, seyrek görülen varyantların da minör rol oynadığı tahmin edilmektedir. Tek başına neden olmamakla birlikte, ilgili varyantların OSB için düşük-orta risk nedeni olup çok sayıda varyantın kombine olarak rol almasının genetik alt yapının temelini oluşturduğu düşünülmektedir (6, 7).

Literatürü taradığımızda anne ve bebeğin ayrı ayrı maruz kaldığı, ya da kalabileceği çok sayıda çevresel etiyolojik maruziyeti (perinatal, natal ve postnatal) irdeleyen, net etiyolojik kanıtlar bulan, ayrıca OSB'nin aralarında olduğu psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülen yeterli çalışma olmadığını saptadık. Genetik olarak otizm etiyolojisinde rol oynadığı tahmin edilen genlerin mutasyonlarının (*RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* ve *NLGN3*) hepsinin birlikte OSB'li bir hasta grubunda çoklu örnekleme dağılımı, sıklığı, ne ölçüde rol aldığı şeklinde literatürde bir çalışma olmadığını gördük. Yapılan çalışmalarda 1980'lere göre 2000'li yıllarda OSB prevalansında görülen 10 kattan fazla artış, son yıllarda ortaya çıkan yeni etiyolojik çevresel ve genetik maruziyetlerin oluşabileceğini, 1000'de

6'ya kadar çıkan prevalans seviyelerinin ise olayın bir halk sağığı sorunu olduğunu göstererek çalışmaya başlamamıza bizi teşvik etti (8).

Bu çalışmada SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde OSB tanısı almış ve otizm gen paneli gönderilmiş hastalarda OSB ile ilgili genlerin (*RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* ve *NLGN3*) arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. OSB tanısı almış otizm gen paneli gönderilmiş hastalarda; çevresel, ailesel, prenatal, natal ve postnatal etiyolojik risk faktörleri arasındaki ilişkinin sağıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak tespit edilmesi, belirtilen hastalarda varsa eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi ek hastalıkların, kullanılan tedavilerin, eşlik eden ek durumların tanımlanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada OSB'nin genetik ve çevresel etiyolojik faktörlerinin özellikle OSB'nin önlenabilir sebeplerinin saptanması amaçlanmıştır.

Hipotezler:

1. Klinik örneklemede, bilimsel yazında OSB için gösterilen aday genlerin, genetik mutasyon analizi hastaların %5-10 unda saptanabilir.
2. Çevresel risk faktörleri OSB'li hasta grupta sağıklı kontrollere göre daha fazladır.
3. Özellikle çevresel zararlılara maruziyet, hem anne hem çocuk da geçirilmiş enfeksiyonlar OSB'li olgularda daha yüksek orandadır.
4. Annenin gebelik sürecinde metabolik, enfektif ya da kronik hastalık geçirme oranı arttıkça OSB'li çocuğa sahip olma riski artmaktadır.
5. Teknolojiye maruziyet süresi OSB'li hasta grupta sağıklı kontrollere göre daha fazladır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) , erken çocukluk döneminde başlayan, etkileri yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bozukluklar içinde yer alan bir klinik tanı grubudur. Temel belirtileri, karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşim becerilerinde belirgin yetersizlik olup; sınırlı, tekrarlayıcı (stereotipik) davranışlar ve ilgi alanları ile karakterize bir bozukluktur (1).

Otizm, 1970 yılından önce DSM-I ve DSM-II’de çocukluk şizofrenisi olarak isimlendirilmiş olup, sonraki yıllarda otizmin şizofreniden farklı bir hastalık olduğu anlaşılmış olup, 1980 yılında yayınlanan DSM-III’te çocukluk otizmi ismini almıştır. 1994 yılında yayınlanan DSM-IV-TR’de yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) ismi ile bir grup hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar arasında otistik bozukluk, Rett bozukluğu (RS) , Asperger bozukluğu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (BTA-YGB) yer almaktadır (1).

DSM-V ile Meydana Gelen Değişiklikler: 2013 yılında yayınlanan DSM-V ile birlikte sınıflama sistemlerinde isim değişikliği ile yaygın gelişimsel bozukluklar terimi kaldırılmış, bu terim yerine otizm spektrum bozukluğu ifadesi kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca bu tanı grubundan Rett bozukluğu genetik alt yapısı nedeniyle çıkarılmıştır. Geriye kalan dört kategori (Otizm, Asperger Bozukluğu, BTA- YGB ve Dezintegratif Bozukluk) aynı grup başlığı altında “Otizm Spektrum Bozukluğu”olarak adlandırılmıştır (1).

DSM-V’te DSM-IV-TR’nin otizm için belirtilerin kümelenmiş olduğu temel alanlar 3’ten 2’ye düşürülmüştür. Toplumsal etkileşim/iletişim ve dil alanları DSM-V’te birleştirilerek “toplumsal etkileşim/iletişim eksiklikleri” olarak tek bir alanda toplanmıştır. “Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” alanı varlığını korumaya devam etmiştir. Böylece DSM-IV-TR’deki üç alan DSM-V ile birlikte ikiye düşürülmüştür. OSB tanısı için “toplumsal etkileşim/iletişim eksiklikleri”

alanındaki üç kriterin tamamının; “sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” alanındaki dört kriterden ise en az ikisinin karşılanması gerekliliği getirilmiştir.

Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler alanından eşyaların parçaları ile uğraşma ölçütü kaldırılmış olup, bunun yerine duyuşal uyarılara karşı artmış ya da azalmış tepki gösterme ya da çevrenin duyuşal uyarılarına uygun olmayan bir ilgi gösterme ölçütü getirilmiştir. Üç yaşından önce başlama şartı, erken çocukluk döneminde başlama olarak değiştirilmiştir. Belirtilerin erken çocukluk döneminde ortaya çıkma zorunluluğu halen geçerliliğini sürdürmekte olup, çevreden gelen sosyal taleplerin kişinin sınırlı kapasitesini aşabileceği, daha ilerleyen dönemlere kadar belirtilerin tam anlamıyla fark edilememe ihtimalinin de not edilmesi gerektiği bildirilmektedir. İşlevselliğin bozulması ölçütü ise revize edilmiştir. RS ve çocukluk çağı dezintegratif bozukluğunun dışlanması gerektiği ölçütü yerine zekâ geriliği dışlanmalıdır kriteri getirilmiştir (9).

DSM-V Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri:

Tablo 1. DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

1) Toplumsal-duyuşal karşılık vermedeki yetersizlik (örn. olağandışı toplumsal yaklaşımda karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğe; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap vermemeye kadar olan yetersizlikler.)

2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksiklerin varlığı.)

3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.

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, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosentrik cümleler.)

2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme.)

3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)

4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin 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 gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşındırmaya dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş 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 OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger bozukluğu ve BTA-YGB tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) 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 (10, 11) .

2.1.2. Epidemiyoloji

İlk epidemiyolojik araştırmalar 1960'lı yıllarda, Kanner'in tanı kriterleri temel alınarak yapılmıştır. İlk taramalarda prevalans 2,1-4,5/10.000 bildirilmiştir (12).

Son yapılan kapsamlı toplum tarama çalışmalarında OSB yaygınlığının giderek arttığı gözlenmiş olup otizm gittikçe artan bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çok sayıdaki çalışmadan aldığı Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı (ADMM) verilerine göre OSB prevalansı 2000 yılında 1/150, 2006 yılında 1/150, 2012 yılında 1/69 ve 2014 yılında 1/59 olarak bildirilmiştir (13).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda cinsiyet açısından bakıldığında OSB'de erkek/kız oranının 4/1 olduğu saptanmıştır (14). Cinsiyetler arası bu farklılık erkek olmanın getirdiği risk faktörleri ya da kız olmanın getirdiği koruyucu faktörlere bağlanmış, fetal dönemde androjene maruz kalmanın ve beyin hasarlanabilirlik eşiğinin erkeklerde düşük olması ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (15).

2.1.3. Etiyopatogenez

OSB etiyojisinin altta yatan mekanizmasının çok büyük olasılıkla poligenik olduğu ve çevresel faktörlerin genetik faktörlerle etkileşime girmesi sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (16).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Etiyopatogenezdeki genetik faktörler büyük ihtimalle poligeniktir ve otizme yol açtığı düşünülen genler büyük ihtimalle işlev ve yapı olarak birbirleri ile etkileşim halindedir (epistatik) (17).

Otizm etiyojisinde genetik faktörlerin önemine dair deliller, ikiz ve aile çalışmaları başta olmak üzere birçok farklı kaynaktan elde edilmiştir. Bu verilere

göre otizmlı çocukların kardeşleri genel popölasyonla kıyaslandığında bu çocuklarda otizmin yaklaşık 50-150 kat daha sık olduğu tahmin edilmektedir (18).

İkiz çalışmalarında; konkordans oranları monozigot ikizlerde %36-96 iken; dizigot ikizlerde %0-27 olarak bildirilmiştir (19).

Günümüzde otizmlı çocukların sadece %20-25'i için genetik neden belirlenebilmektedir, geriye kalan %75-80'lik kısmında ise neden henüz bilinmemektedir. Otizmin bilinen genetik nedenleri arasında sitogenetik olarak gözlenebilen kromozom anomalileri (yaklaşık %5) (20) kopya sayısı değışiklikleri (örnek olarak, submikroskobik delesyonlar ve duplikasyonlar) (%10-20 civarında) (15) ve nörolojik bulguları OSB ile ilişkilendirilmiş tek gen hastalıkları (yaklaşık %5) yer almaktadır (21).

Kromozom anomalilerini inceleyen çalışmalarda OSB'lilerde %10-37 oranlarında kromozomal anomali bildirmektedir. Otizme eşlik eden kromozomal anomalilerin çoğunlukla delesyon olduğu saptanmıştır (22). Literatürde duplikasyonun eşlik ettiği otizm vakaları da mevcuttur (10).

Yapılan çalışmalarda otizmde 8 kromozom bölgesi ön plana çıkmakla birlikte (2, 3, 7, 11, 15, 17, 22, X kromozomları) otizme duyarlı aday genlerin olduğu 25'den fazla farklı lokus kabul görmüştür (23).

OSB'ye genetik yatkınlıkta, *MECP2*, 5-HTT, 5-HTR7, *GABRA3*, *UBE3A/E6-AP*, *HRAS1*, *HOXA-1*, *EN2*, *ALDH5A1*, *HLA*, *ASL*, *FMR-1*, *ST7*, *RELN*, *WNT2* gibi farklı aday genler araştırılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda *CNTCNP2*, *SHANK3*, *CDH10*, *NRXN1*, *NLGN4* ve neuroligin gibi postsinaptik yoğunluk, glutaminerjik sinaptogenez ve hücre adezyonunda rolü olan genlerdeki varyasyonların otizme yatkınlık ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (24).

Otizmde rol oynadığı bilinen *RPL10* geni ilk olarak farelerde beyin limbik sisteminin bir birleşeni olan hipokampusta RNA in situ hibridizasyonu ile yüksek *RPL10* ekspresyonu tespit edilmiş olup otizmde etkisi muhtemel modüle edici anormal bir hücrel fonksiyonun katkısını göstermektedir (25).

Otizm ile ilişkilendirilen diğer genlerden biri *PDE8B* olup, aynı zamanda bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında tespit edilmiş olup, bu hastalıklarda fosfodiesteraz gen ekspresyonunun değışmiş olduğunu gösterilmiş ve tanı alan hastalarda bu genle alâkalı cAMP sinyalinin bozulduğu tespit edilmiştir (26).

CDKL5 geni eksikliği ve/veya bozukluğu daha önceleri sadece epilepsi, zihinsel yetersizlik ile ilişkilendirilmiştir. *CDKL5* eksikliği olan farelerde otizm benzeri bazı davranışsal fenotipsel bozuklukların gösterilmesinden sonra ön beyinde glutamaterjik nöronlardaki *CDKL5* işlev bozukluğunun öğrenme ve hafıza eksikliğine neden olduğu saptanmıştır. GABAerjik nöronlarda seçici *CDKL5* kaybının ise aşırı glutamaterjik deşarj, hipereksitabilite ve artmış postsinaptik NMDA reseptörlerinin eşlik ettiği farelerde otistik benzeri fenotiplere yol açtığı bulunmuştur (27).

Yapılan diğer çalışmalarda 3. kromozomda, *GAT* ve *OXTR* geni, X kromozomunda *MECP2*, *NLGN3*, *NLGN4* genlerinin otizmden sorumlu genler olduğu bildirilmiştir (28).

Tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromların önemli bir kısmında OSB bulguları saptanabilmektedir. Tek gen mutasyonlarının neden olduğu başlıca genetik sendromlar içinde en sık görülenler Frajil X Sendromu, RS, Tüberoskleroz, Nörofibromatozis tip I, Sotos Sendromu, PTEN Makrosefali Sendromu, Timothy Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Angelman Sendromu, Williams Sendromu, WAGR Sendromu ve Duchenne Musküler Distrofisi olarak sıralanabilir (23).

2.1.3.2. Nörobiyolojik Faktörler

2.1.3.2.1. Nöroanatomik Faktörler

OSB nörogelişimsel bir bozukluktur ve beyin gelişim süreci OSB’li ve sağlıklı bireylerde farklı gelişim basamakları göstermektedir. Son yıllarda otizm ile ilgili görüntüleme çalışmalarıyla elde edilen sonuçlar ele alındığında OSB’de beyin büyümesinin yaşamın özellikle ilk yılında görüldüğü saptanmıştır. En fazla frontal lob (inhibisyon, dikkat ve yürütücü işlevler ile ilgili), temporal lob (dil ile ilgili) ve amigdalayı (göz takibi ve yüz tanıma, tuhaf korkular, emosyonel hafıza, sosyal anksiyete ve artmış vijilansla ilişkili) etkilediği saptanmıştır. Magnetik rezonans tetkiklerinde anormallik saptanabilen dönemin bu erken yaşlar olup, sonuçların yaşa bağlı farklılık gösterdiği bilinmektedir (29).

OSB tanılı çocuklarda hayatın erken dönemlerinde başlayan nöronal defekte bağlı olarak neokortekste daralmış nöronal minikolumnların sayısal artışı şeklinde nöral bağlantı defektlerinin meydana geldiği saptanmıştır (30).

Nöronal minikolumnlar kortikal alanın temel işlevsel birimi olarak kabul görmektedir ve bu birimler birlikte çalışarak beyin örgütlenmesinde rol oynarlar. Beyaz maddedeki hacimsel artışın nedeni kortikal minikolumnlarda sayısal artışa bağlı hücre yoğunluğundaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili olarak en çok araştırılan beyin bölgeleri limbik sistem, serebellum ve bazal gangliyonlar olup, bazı kortikal alanlarda aşırı nöronal bağlantı, bazı alanlarda ise özellikle subkortikal bölgelerde azalmış nöronal bağlantı olduğu saptanmıştır (6, 31).

2.1.3.2.2. Nörofizyolojik Faktörler

OSB’de nörofizyolojik incelemeler büyük bir önem teşkil etmektedir. Bu alandaki elektrofizyolojik incelemeler irdelendiğinde; EEG (Elektro ensefalografi) ve EPR (Evoked Potential Response) ile yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir. Evoked Potential Response (EPR) ile yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre OSB ve sağlıklı gelişen bireyler arasında sosyal uyarana karşı kortikal cevap hızının farklı olduğu gösterilmiştir (32).

Otizimde beyin fonksiyonlarına ilişkin bozuklukları araştırmada ilk kullanılan tetkik aracı EEG’dir (31). Otizmlili çocuklarda EEG bozukluklarına sık rastlanması ve otizmlili çocuklarda epilepsi oranının yüksek olması bozukluğun temelinde biyolojik kaynaklı sorunların olduğunun ilk kanıtı olarak kabul edilmektedir. Otizmde epileptik nöbetler %4-32 oranında saptanmış olup; bu oran normal çocuk ve ergenlerde gözlenen %0,5’lik oranla kıyaslandığı zaman oldukça yüksektir (33).

2.1.3.2.3. Nörokimyasal Faktörler

2.1.3.2.3.1. Nörotransmitterlerle İlişkili Faktörler

OSB’deki farmakolojik tedavi arayışları ve nörotransmitter işlevlerindeki değişikliklerin beyin gelişimini etkileyerek OSB patogeneğinde rol oynayabileceği düşüncesi OSB’de nörotransmitter mekanizmalarının irdelenmesini sağlamıştır (34). Serotoninin nöronal farklılaşma ve nörotrofik etkisi, nöroblast bölünmesi, sinaps oluşumu, hücre göçü gibi beyin gelişiminin önemli basamaklarında rolü olduğunun bilinmesi OSB gibi nörogelişimsel bozukluklarda serotoninin ön planda olmasını sağlamıştır. Zaman içinde tekrarlanan serolojik çalışmalarda OSB’li çocukların %25-33’ünde kan serotonin (5-HT) düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (33).

Hiperserotoneminin ağır MR veya psikoz gibi durumlarda da saptanır oluşundan otizme özgül olmasa da en azından otizmde bir alt grubun karakteristik özelliği olabileceği bildirilmiştir (35).

OSB'li bireylerde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre dopamin metabolizmasında bir bozukluğun olduğu ve dopamin antagonistlerinin otizm belirtileri üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Otizmde görülen stereotipi ve aşırı hareketliğin beyinde dopaminerjik aktivitenin artması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (36).

2.1.3.2.3.2. İmmünolojik Faktörler

Yapılan çalışmalarda immünolojik aktivitenin primer mediyatörleri olan sitokinlerin, nöronal gelişim ve fonksiyonlarında önemli role sahip oldukları ve uygunsuz aktivasyon ya da sitokin düzensizliklerinin nörogelişimsel bozuklukların etiyopatogenezinde rol oynayabileceği saptanmıştır. Sitokin düzensizliklerinin OSB patogenezindeki rolü; OSB etiolojisinde rol oynayan enfeksiyöz ajanlar, toksin gibi çevresel etmenlere karşı immün yanıt olarak ortaya çıkabileceği ve bu çevresel etkenlerin nörotoksik etkilerine aracılık ediyor olabileceği düşünülmektedir (37). Süregelen aktif nöroinflamasyonun, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda proinflamatuvar sitokinlerde artış ve hücrel immün fonksiyonlarda bozulmaya sebep olduğu, OSB'de nörogenez, proliferasyon, apoptozis, sinaptogenez ve sinaptik budanma gibi esansiyel olan nörogelişimsel basamakları etkilediği düşünülmektedir (37).

Otizmli çocuklarda T hücrelerinin aracılık ettiği immünitede eksiklikler ve T lenfositlerin mitojenlere olan proliferatif cevabında düşüklük olduğu bildirilmiştir (38,33). Ayrıca otizmli çocuklarda total lenfosit, total T hücresi, total CD4+ sayılarının önemli derecede düşük olmasına rağmen, Th-CD4, B hücresi ve NK hücresi sayılarının normal sınırlar içinde olduğunu gösteren araştırmalar yapılmıştır (22, 33).

OSB'de sistemik immünitenin değerlendirilmesinde; sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p40), makrofaj migrasyon inhibe edici faktör ve platelet kaynaklı büyüme faktörü artmış olarak saptanmıştır (39, 40).

2.1.3.2.3.3. Endokrinolojik Faktörler

Son yıllarda endokrin temelli çalışmaların sayısı hızla artış göstermekte olup bu çalışmalar sonucunda oksitosinin ve vazopressinin birçok sosyal davranış, sosyal farkındalık, ebeveynlik tutumu ve agresyonda rolü olduğu bulunmuştur (41).

OSB'li çocuklar sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında, plazma oksitosin düzeyleri anlamlı derecede daha düşük saptanırken, oksitosin öncülleri ise daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda yapılan pek çok çalışmada OSB'de oksitosin reseptör geninde polimorfizm olduğu bildirilmiştir (42).

Baron Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmaya göre; "Aşırı erkek beyni" (Extreme male brain) kuramı ile fetal androjen maruziyetinin OSB'de görülen göz kontaktı, dikkatle ilişkili nörobilişsel problemler, empati yoksunluğu, sosyal-iletişimsel ve davranışsal bozukluklar arasında ilişki olabileceğini, bu durumun da otizmde erkek/kız dağılımını açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (43).

2.1.3.3. Çevresel Faktörler ve Epigenetik

Epigenetik; DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtılabilen, gen işlev değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Otizm, şizofreni gibi bazı nöropsikiyatrik durumlarda artık günümüzde sinapslar, sinaptogenezis ve hücreler arası proteinler ön plana çıkarılmakta, özellikle otizm için sinaptogenezdeki bozukluğa vurgu yapılmaktadır (44).

Son yapılan çalışmalarda otizmin, nörotransmisyon devrelerinde, metilasyonda bozukluk ve de novo kopya sayısında değişikliklerin artışıyla ortaya çıktığı bildirilmekte; çevresel faktörlerin de epigenetik değişkenler ile otizmin etiopatogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir (45).

Correles ve Herbert (2011)'a göre, genomik ve çevresel faktörler, OSB'nin riskini ve şiddetini belirlemede birlikte rol alırlar ve bu süreçte şu dört mekanizma vurgulanmaktadır:

1. Genetik yatkınlığı olan bireylerin çevresel faktörlere maruz kalmasıyla klinik tablonun başlaması (gen-çevre etkileşimi)
2. Çevresel faktörlerin üreme hücrelerinde genetik hasara yol açması (nokta mutasyonları ya da mikro DNA duplikasyonu, delesyonu veya farklı türlü yeniden düzenlemelerden dolayı oluşan yapısal farklılık gibi sporadik mutasyonları tanımlamaktadır) (46)

3. Çevresel faktörlerin epigenetik olarak kalıtsal geçiş göstermesi

4. Genetik eğilimler nedeniyle çevresel maruziyetin sağlanması (47)

Çevresel risk faktörlerinin araştırılması özellikle de gen-çevre etkileşimleri anlamında büyük dikkat toplamıştır. Çok farklı risk faktörü araştırılmış olup, günümüze kadar gelen sistematik derlemeler, prenatal, perinatal ve postnatal obstetrik komplikasyonlar, toksinlere maruziyet, göç ve ebeveyn yaşı üzerine önemle vurgu yapılmıştır (48).

Yapılan meta-analizlerde OSB'li çocuklarda obstetrik komplikasyonların genel popülasyona göre daha fazla olup olmadığı incelenmiştir. Otizm ile alâkalı prenatal, perinatal ve neonatal birçok risk faktörü tespit edilmiştir. Prematurite, hipoksi, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel kanama, gestasyonel diyabet, sezaryen ile doğum, sodyum valproat, talidomid, misoprostol gibi ilaçların intrauterin dönemde anne tarafından kullanılması, ilk doğum olması, doğumda makat geliş pozisyonu, neonatal ensefalopati, umbilikal kord komplikasyonları, düşük APGAR skorları, doğum travması, mekonyum aspirasyonu, neonatal anemi, ABO ya da Rh uyuşmazlığı, hiperbiliübinemi bunlardan bazılarıdır. Bu risk faktörlerinin OSB'li bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (16, 49). Sistemik derlemelerde gebeliğin erken dönemlerinde misoprostol, talidomid, sodyum valproik asit, etanol, klorprifos gibi organofosfat insektisitlerine maruziyetin ve gebeliğin ilk 8 haftasında geçirilen maternal rubella enfeksiyonunun otizm insidansını artırabileceği bildirilmiştir (50, 51).

Yapılan meta-analizler ve derlemeler sonucunda çocuğun cinsiyetinden bağımsız olarak hem ileri anne yaşının (>35 yaş) hem ileri baba yaşının (>35 yaş) otizm için risk faktörü olduğunu, fakat ileri baba yaşının daha önemli bir risk faktörü olabileceğini saptamıştır (52, 53). Hatta ebeveynler arasındaki yaş farkı arttıkça riskin artabileceği de bildirilmektedir (54).

Gebelik dönemindeki hipertansiyon, diyabet, hipotroidi ve obezite gibi metabolik süreçlerin OSB ve gelişimsel gerilik ile ilişkili olabileceğinin altı çizilmektedir (55).

Annenin gebelik sürecinde immün aktivasyonunun fetüsün beyin gelişim basamaklarında sapmalara neden olduğu düşünülmekte olup, gebelik sürecinde geçirilen enfeksiyon hastalıkları annenin immün sisteminin aktivasyonunun en yaygın yoludur. Yapılan çalışmalarda, gebelik dönemindeki annelerde viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar ve onların OSB'li çocuklara sahip olma oranları arasında ilişki saptanmıştır (56, 57).

Yapılan bir çalışma verilerine göre annenin 32. gebelik haftasından önce 1 haftadan fazla süren ateşli bir atak geçirmesi halinde yaklaşık üç kat artan OSB riski bildirilmiştir. Fetüsün gelişmemiş kan beyin bariyerini maternal antikorların geçmesiyle (58), fetal nörogelişimsel bozukluk ve uzun süreli nörodejenerasyona neden olurken, nörodavranışsal ve bilişsel bozukluklar ortaya çıkar (59). Gebelik sürecindeki maternal enfeksiyonlar veya immün sistemin yanıtı, fetal nörogenez, nöronal migrasyon (60), sinaptik plastisite ve kök hücre akıbetini etkileyen sitokinleri uyarır (61). Gebelikte serum IL-4, IL-5 ve IFN- γ seviyeleri artmış kadınların gebelik sonrasında çocuklarında OSB tanısı alma riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (62). IL-6'ya fetal maruziyet, özellikle gebeliğin son dönemlerinde, hipokampusun yapısal ve morfolojik anormalliklerine sebep olmaktadır ve erişkin dönemde öğrenmenin azalmasına yol açmaktadır (59).

Bir dönem OSB etiolojisinde üzerinde oldukça tartışmalar yaratan aşılarla yönelik yapılmış çalışmalarda, aşilar ile otizm riski arasında hiçbir bağ saptanmamış olup, aşiların otizm riskini arttırdığına yönelik eski varsayımlar nedeniyle aşı uygulamasına ara verilen ülkelerde, varsayımların aksine o dönemde otizm sıklığında belirgin artış olduğu saptanmıştır (10).

2.1.3.4. Oksidatif Stres ile İlişkili Faktörler

Etiyolojik olarak otizm birçok nöropsikiyatrik hastalıkta da olduğu gibi genetik, çevresel, immünolojik ve nörolojik faktörlerden kaynaklanmaktadır (63, 64) ve oksidatif stresin bu risk faktörlerini birbirine bağlayan bir mekanizma ile etiyopatogeneizde büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir (65).

Nöronlar vücuttaki diğer hücrelerle kıyaslandığında glutatyon üretme kapasitelerindeki sınırlılık, beyin reaktif oksijen türlerinin detoksifiye etme kapasitesini azaltmaktadır. Aynı zamanda, beyin dokusunun; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalazı (CAT) içeren enzimatik antioksidan savunma mekanizmalarını ve glutatyon, transferrin ve vitamin E gibi non-enzimatik antioksidanları göreceli olarak daha az ihtiva etmesi sebebiyle antioksidan savunma mekanizmaları daha zayıftır (66).

Nöronal hücreler, reaktif oksijen türevleri ROS'daki artıştan ve antioksidan parametrelerin eksikliğinden etkilenen ilk hücrelerdir ve bunun sonucu olarak, oksidatif strese en hassas hücrelerdir. Reaktif oksijen türleri makro seviyede beyinde kan-beyin bariyeri fonksiyonlarını bozup enflamasyon aracılığı ile hem sitotoksik hem vazojenik ödemi başlatır. Mikro seviyede ise oksidan kaynaklı nöronal hasara yol açtığından dolayı nörogelişimsel hastalıkların etiyolojisinde önemli rol almaktadır (67).

2.1.4. Otizmde Genetik Mimari

OSB'de yüzlerce genin ileri derece lokus heterojenitesi gösterdiği, kalıtımla geçmesinin altında toplumdaki yaygın varyantların (%5 den daha sık görülen) yattığı, seyrek görülen varyantların da minör rol oynadığı düşünülmektedir. Tek başına neden olmamakla birlikte, ilgili varyantların OSB için düşük orta risk nedeni olup çok sayıda varyantın kombine olarak rol almasının genetik altyapının temelini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Nadir varyantlar da popülasyonda %1'den daha düşük oranda görülmesine rağmen, yaygın varyantlardan daha fazla OSB riski taşımaktadırlar. OSB ile ilişkili nadir CNV'lere örnek 1q21.1(dup), 15q11.2(del), 16p12.1(del), 17q12(dup); genlere örnek ise CNTN6, SHANK1, SHANK2, NRXN1 olarak sunulabilir (6, 7).

2.1.4.1. Sitogenetik Analizler

Sitogenetik olarak en yaygın bildirilen anomali proksimal 15q duplikasyonu veya delesyonu olup, trizomi 21; 47,XXY ve 45X/46,XY gibi kromozom anöploidileri ile de ilişki tespit edilmiştir. OSB'de bu analizin genel olarak %3-5 pozitif olduğu düşünülmüş olup pozitifliğin %3-12 aralığında olduğu bildirilmiştir (7, 68).

2.1.4.2. Bağlantı (Linkage) Analizleri

Bağlantı analizi etkilenen soyağaçları arasındaki ve özellikle birlikte ayrılmış kromozomal bölgeleri inceleyen, nedensel veya duyarlılık genini bulmayı hedefleyen yöntemdir. *MECP2* ve *FMR1* sırasıyla Rett sendromu ve Fragile X sendromu için nedensel genler olarak bilinir ve bu genleri tanımlamak amacıyla bağlantı çalışmaları uygulanan genlerdir (69).

2.1.4.3. Kopya Sayısı Değişiklikleri (CNV)

Genetik varyasyonun büyük bir kısmını oluşturan genomda çok yaygın görülen 1 kb-5 Mb aralığında bir DNA bölümünün duplikasyonu ve/veya delesyonuna CNV ismi verilir (69). CNV'nin, bir genin ürününün transkripsiyon oranı ve genin kodlanma dizisini değiştirebileceği, bilinen nöropsikiyatrik hastalıkların etiolojisinde kritik bir rolü olduğu gösterilmiştir (30). Ayrıca genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında otizmlili bireylerde sağlıklılara göre 1q21, 2p16.3 (*NRXN1*), 3p25-26 (*CNTN4*), 7q36.2 (*DPP6*), 15q11-13 (*UBE3A*, *OR4M2*, *OR4N4*), 16p11.2 (*MAPK3*, *MAZ*, *DOC2A*, *HIRIP3*, *IL6*), *NLGN*, *NRXN*, *SHANK* ve 22q11.2 kromozom bölgelerinde tekrar eden CNV daha yaygın olarak saptanmıştır (70). Yapılan genom analiz çalışmaları sonuçlarına göre otizm tanılı bireylerin gen kopya sayısındaki varyasyonların kontrol grubuna göre kıyaslandığında birkaç kez daha sık olduğu saptanmış olup; *PTCHD1* geni bu saptanan genlerden biridir (71). *PTCHD1* genindeki mikrolelesyonlar maternal olarak kalıtılır, erkekler XY kromozomlarına sahip oldukları için bu mikrolelesyon erkeklerde baskın hale gelir. Bu durum OSB'nin erkeklerde daha sık görülmesinin bilinen nedenleri arasındadır (72).

2.1.4.4. Tüm Genom/Ekzom Dizileme

Ekzonlar genetik materyalin çok küçük bir kısmını (%1-2) oluşturduğu halde protein kodlayan genler olduğundan hastalıklarla ilişkili değişikliklerin çoğunu (%85) oluşturmaktadırlar. DNA analiz yöntemlerine WES (whole exome sequencing) ve WGS (whole genome sequencing) örnek gösterilebilir, WES daha ekonomik ve hızlı bir yöntem olup tüm ekzonlara aynı anda bakan bir yöntem, WGS ise daha ayrıntılı olarak DNA'daki tüm kromozomal ve mitokondriyal genomu hatta translokasyon gibi yapısal varyantları da inceleyen bir tekniktir. Genel olarak yapılan WES çalışmalarında OSB'de de novo SNV (Single Nucleotide Variants)'lerin etkisi gösterilmiş, de novo SNV'lerin paternal kromozomda maternal kromozoma göre üç kat daha fazla bulunması dikkat çekmiştir (73, 74). 2500'den fazla aile ile yapılan bir meta-analizde de novo mutasyonların OSB'lilerde sağlıklı kardeşe göre daha fazla olduğu saptanmıştır (75). Başka çalışmalarda ise OSB ile CHD8, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, RIMS1, SCN2A, POGZ, ADNP, ARID1B ve TBR1 gibi genlerdeki de novo mutasyonların anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir(76).

Yapılan birkaç WGS çalışmasında ise OSB açısından riskli genlerin, genomdaki sıcak nokta mutasyonları olabileceği öne sürülmüş; akabinde GPR98, KIRREL3 ve TCF4 genlerindeki de novo mutasyonların otizmle ilişkisi gösterilmiştir. Shi ve arkadaşları ANK3'ü en olası aday gen olarak tanımlamış (73), Yuen ve arkadaşları ise STXBP1, UBE3A, KATNAL2, THRA, KCNQ4, MYH14, GJB6, COL11A1 genlerini OSB ile ilişkilendirmişlerdir (74).

2.1.4.5. Ekspresyon Analizleri

Otizm gen ekspresyonunda en yaygın tespit edilen yolaklar hücre döngüsü, gastrointestinal sistem, immün fonksiyon ve nörogenez gibi yolaklar olup, protein sentezindeki oluşabilecek transkripsiyonel sorunların patolojiye katkısı yadsınmaz (77,78).

OSB etiyolojisinde nörotransmitter, nöropeptid, nörotropin, nöroimmünite, sinaptik plastisite ile ilişkili olan genlerin büyük rol oynadığı bildirilmiştir. Neuroligin 3 ve 4: *NLGN3-NLGN4*/Neurexin: *NRXN1-CNTN3*/ Protocadherin 10: *PCDH10* (nöronal hücre yapışma molekülleri); Na^+/H^+ Exchanger 9: *NHE9* (protein devir hızı ve endozomal alışverişi ayarlayan molekül) genlerinin ekspresyon kusurunun OSB'ye neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca Deleted in Autism1: *DIA1* ya da *c3orf58* (protein yapımında önemli rol oynayan golgi kompleksinde lokalize olan bir molekülü kodlayan gen) gibi genlerin ekspresyon kusurunun otizme neden olduğu belirtilmiştir (79). Yirmi OSB'li ve on tane sağlıklı kontrol grubu olgunun alındığı bir çalışmada, postmortem oksipital kortekse bakılmış ve 5p15 kromozomunda *SEMA5A*'nın ekspresyonunun OSB'li grupta önemli derecede azaldığı saptanmıştır (80).

Başka bir ekspresyon çalışmasında ise, maternal 15q11–13 geninde 15q duplikasyonu olan OSB'li hastaların lenfoblastoid hücrelerinde, maternal *UBE3A* geninin ekspresyonunun fazla olduğu tespit edilmiştir (77).

Yasuda ve arkadaşları tarafından 35 OSB'li ve 45 şizofreni hastası ve bunların sağlıklı kontrol grupları ile yapılan bir çalışmada, *NLGN3* ve *SHANK3* genlerinin mRNA ekspresyon düzeyinin, OSB'lilerde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı bulunduğu gösterilmiştir (81). Şener ve arkadaşlarının Serotonin reuptake'i üzerine ülkemizde yapılan bir çalışmada, *SLC6A4* geni ekspresyonuna bakılmış, 34 tane OSB'li ve 23 tane sağlıklı kontrol grupları çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda OSB'li grupta ekspresyonun daha düşük olduğu tespit edilmiş istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (82).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 01.10.2019-01.02.2020 tarihleri arasında, Tıbbi Genetik Tanı Merkezinde otizm gen paneli çalışılmış hastalar ile yapılmıştır. SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul tarih ve onay numarası:26.09.2019 Onay numarası: 2019/14-10

3.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması

01.10.2019-01.02.2020 tarihleri arasında, Tıbbi Genetik Tanı Merkezi'nde otizm gen paneli çalışılmış hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirilerek kabul edenlere randevu verilmiştir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olarak belirlenmiştir. Hastane randevusuna gelen hastalar ve ailelerine çalışma hakkında detaylı sözel bilgilendirilme tekrar yapılmış, kabul edenlere Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (EK-1) okunmuş ve yazılı olarak kabul edip etmediklerini beyan etmeleri istenmiştir. Hasta grubu alımı tamamlandıktan sonra aynı hastane genel pediatri poliklinikleri ve sosyal pediatri polikliniklerine başvuran, yaş ve cinsiyetleri eşitlenmiş olgular çalışma hakkında bilgilendirildi. Yapılan sözel bilgilendirme sonucunda Bilgilendirilmiş Kontrol (Sağlıklı) Gönüllü Olur Formunu (EK-1) imzalayan hastaların psikiyatrik muayeneleri yapıldıktan sonra, herhangi bir psikiyatrik tanı almayan çocuklar kontrol grubuna dâhil edilmiştir.

3.2. Örneklem ve Araştırmanın Uygulanışı

Bu çalışmada SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran 01/09/2017-31/05/2019 tarihleri arasında tıbbi genetik ve çocuk genetik polikliniklerinde yeni nesil dizileme yöntemi ile otizm gen paneli (*RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* VE *NLGN3*) çalışılan 142 hastadan, tanı anında 1-18 yaş aralığında olan hastalar tespit edildi. Bu hastaların dosyaları tarandı ve iletişim bilgilerine ulaşıldı. Hastalarla telefonda iletişime geçildi ve muayene randevusu verildi. Randevularına gelen ve yazılı onam formu ebeveynleri tarafınca imzalanan hastalar önce çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından hastalığın şiddeti, tipi ve ek psikiyatrik komorbiditeler açısından muayene edildi. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL),

Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Klinik Global İzlenim Şiddet Ölçeği (KGIÖ-HŞ) hasta ve ebeveynlere uygulandı. Daha sonra araştırmacılarca hazırlanan psikiyatrik sosyodemografik anket formları ebeveynler ile karşılıklı soru ve cevap şeklinde hiçbir yönlendirme yapılmadan tarafsız bir şekilde ailelerle birlikte tamamlandı. Veri kaybını önlemek amacıyla eksik ya da anlaşılmayan sorular ebeveynler eşliğinde gözden geçirildi.

Otizm gen paneli gönderilen 142 hastadan; 29 hastanın 18 yaşını doldurmuş olması, 30 hastanın ebeveyninin çalışmaya katılmak istememesi veya telefon ile ulaşılamaması (8 hasta uzakta yaşama, 12 hasta muayeneye gelemeyecek olma, 10 hasta telefon ile ulaşılamama)nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. 32 hastanın psikiyatrik muayene sonucunda DSM-V tanı kriterlerine ve ODKL'ye göre OSB tanısını almaması, 2 hastanın da ebeveynlerinin Türkçe okuma yazma bilmemesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 49 çocuk araştırma grubu olarak çalışmaya alınırken araştırma grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 49 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

3.2.1. Araştırma Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 1.DSM-V tanı sistemine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almış olmak
- 2.1-18 yaş aralığında olmak
- 3.Otizm mutasyon analizi tetkiki yapılmış olması
- 4.Ebeveynlerin Türkçe okuma yazma bilmesi
- 5.Çalışmaya katılımı planlanan çocukların ebeveynlerinin çalışmayı gönüllü olarak kabul etmeleri; ebeveynlerin yazılı onam vermeleri.

3.2.2.Araştırma Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1.Ebeveynlerin Türkçe okuma yazma bilmemesi
- 2.Çalışmaya katılımı planlanan çocukların ebeveynlerinin çalışmayı gönüllü olarak kabul etmemeleri, ebeveynlerin yazılı onam vermemeleri.

3.2.3. Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1.DSM-V tanı sistemine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almamış olmak

2.1-18 yaş aralığında olmak

3. Ebeveynlerin Türkçe okuma yazma bilmesi

4.Çalışmaya katılımı planlanan çocukların ebeveynlerinin çalışmayı gönüllü olarak kabul etmeleri; ebeveynlerin yazılı onam vermeleri.

3.2.4. Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1.Ebeveynlerin Türkçe okuma yazma bilmemesi

2.Çalışmaya katılımı planlanan çocukların ebeveynlerinin çalışmayı gönüllü olarak kabul etmemeleri, ebeveynlerin yazılı onam vermemeleri.

3.3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

3.3.1. Kullanılan Klinik Değerlendirme Araçları

3.3.1.1. Psikiyatrik Sosyodemografik Anket Formu (EK-2)

Bu form; çocuğun adı ve soyadı, yaşı, cinsiyeti, iletişim bilgileri, anne-baba yaşı, anne-baba yaş farkı, anne-baba mesleği, anne-baba eğitim durumu, annenin-babanın sağlık sorunları, anne- baba akrabalık, kardeşlerin sağlık durumu, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, ailede MR/OSB hastalık öyküsü gibi ailesel değişkenleri kapsamaktadır. Prenatal öykü bölümü; annenin bu bebekten önce düşük kürtaj varlığı, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalma, gebe kalınan kilo, gebelikte kaç kilo alındığı, gebelikte vitamin vs. ilaç kullanımı, gebelikte sigara kullanımını içermektedir. Ayrıca gebelikte pasif içicilik, gebelikte aşılama, gebelikte sanayi bölgesinde yaşama, gebelikte ekran (günlük mobil telefon ve/veya tablet kullanım süresi) kullanımı, anne-baba-çocuk kan grubu, Rh uygunsuzluğu, gebelikte USG sayısı, gebelikte 3 boyutlu USG sayısı, gebelik taraması öyküsü değişkenlerini kapsamaktadır. Natal öykü; doğum şekli, erken-geç doğum öyküsü, doğum kilosu, çoklu gebelik varlığı, kuvöz öyküsü, mekanik ventilatör-yoğun bakım öyküsü, fizyolojik ya da patolojik sarılık geçirip geçirmediği, sürfaktan veya fototerapi alıp almadığı, exchange transfüzyon (kan değişimi) yapılıp yapılmadığı, doğum mevsimi

değişkenlerini kapsamaktadır. Postnatal öykü bölümü ise anne sütü alma süresi, mama alma, ek gıdaya geçiş zamanı, emzik ve biberon kullanımı, yıllık geçirdiği viral ya da bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sayısı, febril konvülzyon geçirip geçirmediği, genel anestezi altında en az 1 adet operasyon geçirip geçirmediğini içermektedir. Ayrıca teknoloji ile tanışma yaşı, günlük teknolojiye maruziyet süresi, her yıl evde boyaya maruziyet, her yıl evde böcek ilaçlamasına maruziyet, psikomotor gelişim basamakları, psikiyatrik, nörolojik, metabolik veya genetik komorbidite, psikiyatri dışı tıbbi hastalık öyküsünü kapsamaktadır. Bu form araştırmacı tarafından okunarak, araştırmaya katılanların ailesi ile birlikte doldurulmuştur.

3.3.1.2. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) (EK-3)

Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) Aman ve arkadaşları tarafından (1985) zihinsel engelli bireylerde gözlenen sorunlu davranışları ve uygulanan ilaç tedavisini ya da başka müdahale yöntemlerinin bu davranışlar üzerindeki etkilerini saptamak amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. SDKL, OSB tanılı çocukların sorunlu davranışlarını ve bu çocuklara verilen ilaç tedavilerinin etkinliklerini değerlendirmek üzere oldukça sık kullanılan bir ölçektir. Ölçek 5 alt ölçekten oluşmakta ve ölçekte toplam 58 madde bulunmaktadır. Alt ölçekler şu şekilde adlandırılmıştır; Huzursuzluk (15 madde), Sosyal İçe Kapanıklık (16 madde), Yinelenen Davranışlar (7 madde), Aşırı Hareketlilik ve İtaat Etmeme (16 madde), Uygun Olmayan Konuşma (4 madde). Her madde 0: problem değil, 3: ağır derecede problem olmak üzere, 4 farklı derecelendirme ile puanlanmıştır. SDKL' nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması farklı örneklem gruplarında yapılmıştır. Alt ölçek ve toplam puan arttıkça sorun davranışın şiddeti artmaktadır (83, 84).

3.3.1.3. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) (EK-4)

Bu ölçek 3-15 yaşları arasındaki şiddetli yakınmalar gösteren otizm belirtilerini değerlendirmek ve mental retardasyondan ayırmak amacıyla kullanılmaktadır. “Duyusal”, “Sosyal İlişkilendirme/İlişki kurma”, “Beden Ve Nesne Kullanımı”, “Dil Becerileri” ve “Sosyal ve Öz Bakım Becerileri” olmak üzere 5 alt ölçekten oluşan ve çocuğu yakından tanımakta olan ebeveyn ya da öğretmen

tarafından doldurulan 57 maddelik bir ölçektir. 5 alt ölçekten alınan puanların toplanması ile ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur. Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Yılmaz-Irmak ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formunun toplam puanının kesme puanı 39 olarak belirtilmiştir (85,86).

3.3.1.4. Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti Ölçeği (KGİÖ-HŞ)(EK-5)

Guy ve arkadaşları (1976) tarafından her yaşta bütün psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. KGİÖ-HŞ üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma verdikleri yanıtları değerlendirmek amacıyla doktor tarafından sürdürülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur.

KGİÖ-HŞ yedili likert tipi bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki durumunun şiddetine göre maddeleri 1-7 puan arasında puanlandırır: 1=normal, 2=ruhsal hastalık sınırda, 3=hafif derecede hasta, 4=orta derecede hasta, 5=belirgin derecede hasta, 6=şiddetli derecede hasta, 7=en ağır derecede hasta (87).

3.3.2. Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Kan alma işlemi S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Hastalıkları polikliniklerinde görevli, pediatrik hastalarda kan alımında eğitimli hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferik damardan 2 cc kan EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kanlar +4 Celcius sıcaklıkta saklandı ve en geç 24 saat içerisinde çalışılmak üzere S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezi Laboratuvarına ulaştırıldı.

DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu, Magpurix Blood DNA Extraction Kit ile Zinexts otomatik izolasyon sistemi kullanılarak üretici firma talimatlarına uygun olarak yapıldı (Zinexts Life Science Corp. New Taipei City, Taiwan).

Adım A: PCR I

Her bir DNA örneği kit bileşenleri ile (Primer miks, Master miks, Su, Enhancer) hedef bölgeyi çoğaltmak için Polymerase Chain Reaction (PCR) yapıldı.

Adım B: PCR I Pürifikasyon

Pürifikasyon işlemi manyetik boncuklar (Magnetik bead) ile yapıldı. Manyetik boncuk çözeltisi kullanmadan 30 dk önce oda sıcaklığına çıkartıldı. 2 mL'lik deepwell plate kuyucuklarına her örnek için manyetik boncuk dağıtıldı. Üzerine bir önceki inkübasyon adımından alınan DNA ürünleri eklendi. Manyetik boncukların DNA'yı yakalaması için 5 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı. Tüpler manyetik standı yerleştirildi. Sıvı şeffaf olduğunda (3-5 dk) süpernatant pipetle alınarak tekrar manyetik boncuk dağıtılmış plate alınarak pipetaj yapıldı. Manyetik boncukların DNA'yı yakalaması için 5 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı. Tüpler manyetik standı yerleştirildi. Sıvı şeffaf olduğunda (3-5 dk) süpernatant pipetle alınarak atıldı. Plate manyetik standı üzerindeyken her tüpe 200 µL Etanol (%80) eklendi. 30 sn bekledikten sonra alkol atıldı. Bu işlem 2 kez tekrarlandı. Kalan alkolü temizlemek için spin yapılır ve 10 µL pipetle tüm alkol temizlendi. Alkol tamamen uzaklaşınca kadar bekledi (kurutma). Manyetik boncuk tabakasının tamamen kuruyup çatlamamasına dikkat edildi. Plate standı üzerindeyken nükleaz içermeyen su eklendi. Pipetaj yapıldı. 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi (Stand dışında). Standı tekrar yerleştirildi. Şeffaflaşınca standtan çıkartmadan süpernatant yeni tüplere alındı. Elde edilen bu süpernatant sonraki adımda kullanıldı.

Adım C: Adaptör Ligasyonu

Bir önceki adımdan elde edilen DNA ürününü içeren süpernatant ligasyon tüplerine eklendi. Üzerine kitin içerisinde bulunan adaptör eklendi. 15 dk 20°C'de

inkübasyon yapıldı. Bu aşamada örneklerin tanınması ve birbirlerinden ayrılması için kullanılan indekslerin bağlanması için adaptörler DNA dizilerinin uçlarına takıldı.

Adım D: Pürifikasyon

Pürifikasyon işlemi manyetik boncuklar (Magnetik bead) ile yapıldı. Manyetik boncuk çözeltisi kullanmadan 30 dk önce oda sıcaklığına çıkartıldı. 2mL'lik deepwell plate kuyucuklarına her örnek için manyetik boncuk dağıtıldı. Üzerine bir önceki inkübasyon adımından alınan DNA ürünleri eklendi. Manyetik boncukların DNA'yı yakalaması için 5 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı. Tüpler manyetik standı yerleştirildi. Sıvı şeffaf olduğunda (3-5 dk) süpernatant pipetle alınarak atıldı. Plate manyetik standı üzerindeyken her tüpe 200 µL Etanol (%80) eklendi. 30 sn bekledikten sonra alkol atıldı. Bu işlem 2 kez tekrarlandı. Kalan alkolü temizlemek için spin yapıldı ve 10 µL pipetle tüm alkol temizlendi. Alkol tamamen uzaklaşmaya kadar beklendi (kurutma). Manyetik boncuk tabakasının tamamen kuruyup çatlamamasına dikkat edildi. Plate standı üzerindeyken nükleaz içermeyen su eklendi. Pipetaj yapıldı. 2dk oda sıcaklığında inkübe edildi (Stand dışında). Standı tekrar yerleştirildi. Şeffaflaşınca standtan çıkartmadan süpernatant yeni tüplere alındı. Elde edilen bu süpernatant sonraki adımda kullanıldı.

Adım E: PCR II

Pürifiye adaptör bağlı DNA indeksleme aşamasıdır. İndeksler aynı anda birden fazla örneğin tek bir tüpte birleştirilmesi ve eş zamanlı sekanslaşmasını mümkün kılan primer dizileridir. Single indeks sistemi kullanılacaktır. Master miks ve barkod primer miks ile birleştirilerek bir reaksiyon hazırlandı. Burada kütüphane oluşturacağımız örneklerin her biri farklı olacak şekilde barkodlandı. 12 bazlık birbirinden farklı diziler her örnek dizisine adaptör dizilerini tanıyarak bağlandı. Bir önceki adımdan elde edilen DNA ürünü, Master miks ve indeks primerleri ile oluşturulan reaksiyon karışımı PCR cihazına kondu ve kit kullanım kılavuzunda belirtilen PCR protokolü uygulandı.

Adım F: Pürifikasyon

Purifikasyon işlemi manyetik boncuklar (Magnetik bead) ile yapıldı. Manyetik boncuk çözeltisi kullanmadan 30 dk önce oda sıcaklığına çıkartıldı. 2mL'lik deepwell plate kuyucuklarına her örnek için manyetik boncuk dağıtıldı. Üzerine bir önceki inkübasyon adımından alınan DNA ürünleri eklendi. Manyetik boncukların DNA'yı yakalaması için 5 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı. Tüpler manyetik standı yerleştirildi. Sıvı şeffaf olduğunda (3-5 dk) süpernatant pipetle alınarak atıldı. Plate manyetik standı üzerindeyken her tüpe 200 µL Etanol (%80) eklendi. 30 sn bekledikten sonra alkol atıldı. Bu işlem 2 kez tekrarlandı. Kalan alkolü temizlemek için spin yapıldı ve 10 µL pipetle tüm alkol temizlendi. Alkol tamamen uzaklaşmaya kadar beklendi (kurutma). Manyetik boncuk tabakasının tamamen kuruyup çatlamamasına dikkat edildi. Plate standı üzerindeyken nükleaz içermeyen su eklendi. Pipetaj yapıldı. 2 dk oda sıcaklığında inkübe edildi (Stand dışında). Standı tekrar yerleştirildi. Şeffaflaşınca standtan çıkartmadan süpernatant yeni tüplere alındı. Elde edilen bu süpernatant sonraki adımda kullanıldı. Pürifiye PCR ürünlerinin spektrofotometre ile ölçümü yapıldı. PCR ürünleri birleştirilerek ampikon havuz oluşturuldu. Havuz 4nM olacak şekilde hazırlandı. Illumina protokolleri uygulanarak cihaza yüklendi.

Illumina Cihazı ile Yeni Nesil Dizileme

Kütüphane hazırlama basamakları tamamlandıktan sonraki adım Illumina Yeni Nesil Dizileme cihazı ile sekanslama işleminin yapılmasıdır. Bu amaçla Illumina MiSeq cihazı kullanıldı. Kütüphane hazırlama kiti ile elde edilen indekslenmiş örnekler uygun konsantrasyonda tek bir tüpte birleştirildikten sonra cihaz kartuşuna yüklendi. Reaktif kartuşu ve akış hücresi (flow cell) cihaza yerleştirildi. Cihazdan elde edilen data, "FASTQ" alındı ve uygun biyoinformatik programları ile değerlendirildi ve varyantların tespiti referans genoma göre yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

G Power 3.1.9.2 programı kullanılarak yapılan analizde %95 güven aralığı, 0.80 güç düzeyi ve 49/49 vaka sayısı ile beklenen tahmini etki büyüklüğü (effect size) d:0.60 (medium=orta düzeyde) olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel incelemeler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences- SPSS for Windows, 20) kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları, Normalite testleri, Shapiro-Wilk, Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare/Fisher Exact testi veya Kikare/Monte Carlo testi uygulanmıştır. Sürekli verilerin ikili karşılaştırmalarında değişkenlerin dağılım özelliklerine göre normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyanlarda ise bağımsız t testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 olarak kabul edildi. Bu eşik değerin altındaki p değeri, elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmadan elde edilen bulgular aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır:

4.1. Genomik Verilerden Elde Edilen Bulgular

Araştırma grubunda yer alan çocukların periferik kanından elde edilen DNA örneğinden *MECP2*, *RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *CDKL5* ve *NLGN3* genlerinin tüm gen dizi analizi (tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları (± 10) yapılmıştır. Çalışmaya alınan araştırma grubunda yer alan sadece 1 çocukta (%2) yapılan analiz sonucunda *MECP2* geninde hemizigot olarak c.260C>T(p.P87L) varyantı saptandı.

4.2. Sosyodemografik Verilerden Elde Edilen Bulgular

Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan; araştırma grubunda 49, kontrol grubunda 49 olmak üzere toplamda 98 çocuk dâhil edilmiştir. Çalışmaya alınan vakaların araştırma ve kontrol grubunda 43'ü erkek (%87,8) ve 6'sı kız (%12,2) cinsiyeti idi. Araştırma grubunun yaş ortalaması $88,63 \pm 37,89$ ay iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $88,75 \pm 43,76$ ay olarak saptanmıştır.

Aile ilişkili sosyodemografik bilgiler

Tablo 2. Aile ile İlgili Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Aile ile ilgi değişkenler	Hasta (N=49) Ort(ss) Ortanca (min-max) n (%)	Kontrol(N=49) Ort(ss) Ortanca (min-max) n (%)	t z χ^2	P
Anne yaşı	36,95 $\pm$ 6,98	36,57 $\pm$ 5,05	0,315	0,754
Annede kronik hastalık varlığı	12(%24,4)	11 (%22,4)	0,057	0,812
Baba yaşı	40(27-69)	38(31-51)	-0,577	0,564
Babada kronik hastalık varlığı	10(%20,4)	7(%14,2)	0,641	0,424

Kardeş sayısı	2(1-8)	2(1-3)	-0,903	0,367
Kardeş sırası	2(1-7)	1 (1-3)	-1,101	0,271
Akrabalarda MR/OSB varlığı	18(%36,7)	2(%4)	16,082	<0,0001

Not: Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer, %:yüzde oran

Tablo 2’de görüldüğü gibi; araştırma ve kontrol grubunda yer alan çocukların aile ile ilgili sosyodemografik özellikleri incelendiğinde akrabalarda (birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda) mental retardasyon (MR)/OSB varlığı araştırma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Ayrıca araştırma ve kontrol grupları arasında anne ve babaların yaş ortalamaları, kronik tıbbi bir hastalık varlığı, çocuğun kaç kardeş olduğu ve kardeş sırası değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Annelerin eğitim düzeyi ve mesleki dağılımı

Araştırma grubu ve kontrol grubunda yer alan annelerin eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında; araştırma grubundaki annelerin %40,8’i ilköğretim, %32,7’si lise, %26,5’i üniversite ve üzeri eğitim mezunu idi.

Kontrol grubunda ise %20,4’ü ilköğretim, %14,3’ü lise, %65,3’ü üniversite ve üzeri eğitim mezunu idi.

Kontrol grubunda annelerin eğitim düzeyi hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Araştırma ve kontrol grubunda yer alan annelerin meslekleri karşılaştırıldığında; hasta grubun annelerinin %73,5’i ev hanımı, %8,2’si işçi, %18,3’ü memur ya da üst düzey meslek gruplarına sahipti.

Kontrol grubundaki annelerin ise %18,4’ü ev hanımı,%26,5’i işçi, %55,1’i memur ya da üst düzey meslek grubuna sahipti.

Kontrol grubundaki anneler anlamlı düzeyde daha yüksek oranda çalışma hayatında olduğu ve daha üst düzey işlerde çalıştığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Babaların eğitim düzeyi ve mesleki dağılımı

Araştırma grubu ve kontrol grubunda yer alan babaların eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında; araştırma grubundaki babaların %51'i ilköğretim, %26,5'i lise, %22,4'ü üniversite ve üzeri eğitim mezunu idi.

Kontrol grubunda ise %6,1'i ilköğretim, %28,6'sı lise, %65,3 'ü üniversite ve üst eğitim mezunu idi. Kontrol grubunda babaların eğitim düzeyi oranları hasta grubun babalarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Araştırma ve kontrol grubunda yer alan babaların meslekleri karşılaştırıldığında; araştırma grubundaki babaların %26,5'i serbest meslek, %53,1'i işçi, %16,3'ü memur, %4,1'i üst düzey meslek grubuna sahip idi.

Kontrol grubundaki babaların %20,4'ü serbest meslek, %24,5'i işçi, %40,8'i memur, %14,3'ü üst düzey iş meslek grubuna sahipti.

Kontrol grubundaki babaların memur ve üst düzey meslek grubuna sahip olma oranları anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Ebeveynler arasında akraba evliliği varlığı

Araştırma grubu ve kontrol grubunda akraba evliliği karşılaştırıldığında;

Araştırma grubunun %77,6'sında akraba evliliği yok, %12,2'sinde 1. derece kuzen evliliği, %10,2 'sinde 2. ve 3. derece akraba evliliği mevcuttu.

Kontrol grubunda %87,8 akraba evliliği yok, %12,2'sinde 1. derece kuzen evliliği varken 2.ve 3. derece akraba evliliği yoktu.

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.3. Prenatal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırması

Bu bölümde çalışmaya katılan tüm çocukların ve annelerinin prenatal öykülerine ilişkin özellikler karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Prenatal Dönem Annelerin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Prenatal değişkenler	Hasta (N=49) Ort(ss) Ortanca (min-max) n (%)	Kontrol (N=49) Ort(ss) Ortanca (min-max) n (%)	T z χ^2	P
Gebelikte anne yaşı	30(18-39)	29(19-40)	-0,498	0,618
Gebelikte baba yaşı	32,79±6,07	31,63±3,64	1,149	0,253
Anne baba yaş farkı	4(0-17)	3(0-10)	-1,781	0,075
Annenin bu bebekten önce düşük kürtaj varlığı	13(%26,5)	9(%18,3)	0,938	0,333
Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalma	5(%10,2)	1(%2)	2,841	0,92
Annenin gebelikte hastalık geçirmesi	30(%61,2)	18(%36,7)	5,880	0,015
Annenin gebelikte üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi	24(%49)	5(%10,2)	17,205	<0,0001
Annenin gebe kaldığı andaki kilosu	69,0 (50-125)	60,0 (46-88)	-2,167	0,030
Gebelikte kaç kilo alındığı (kg)	14(0-57)	14(4-32)	-0,616	0,538
Gebelikte vitamin vs. kullanımı	43(%87,7)	45(%92)	0,445	0,505
Gebelikte sigara içme (adet/gün)	7(%14,2)	6(%12,2)	0,890	0,766
Gebelikte pasif içicilik var	26(%53)	20(%40,8)	1,475	0,225

Gebelikte rutin aşı uygulaması	40(%81,6)	42(%85,7)	0,299	0,585
Gebelikte ekran süresi (saat/gün)	2(0-12)	2(0-7)	-0,656	0,512
Rh uyumsuzluğu var	7(%14,2)	2(%4)	3,301	0,069
Gebelikte USG sayısı	7(1-15)	7(3-20)	-1,303	0,192
Gebelikte üç boyutlu USG sayısı	1(0-3)	1(0-3)	-0,171	0,865
Gebeliğin çoklu gebelik olması	6(%12,2)	4(%8,2)	0,445	0,505
Gebelikte sanayi bölgesinde yaşama	10(%20,4)	2(%4)	6,078	0,014

Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer, %:yüzde oran.

Tablo 3’de görüldüğü gibi; araştırma grubundaki annelerin gebe kaldığı andaki kilosu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$) . Araştırma grubundaki annelerin gebelikte metabolik, enfektif yada kronik hastalıklardan 5’inde erken doğum tehdidi, 5’inde üriner enfeksiyon, 4’ünde gestasyonel diyabet, 4’ünde intrapartum kanama, 3’ünde vaginit, 2’sinde troid hastalığı (hipotroidi) geçirme öyküsü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca 2’sinde kolestaz, 2’sinde toxoplazma, 2’sinde psikiyatrik hastalık (1 organik olmayan psikoz, 1 bipolar depresif bozukluk) 1 hastada gıda zehirlenmesi geçirme, gebelikte enfeksiyon (hepsinde ÜSZE öyküsü) geçirme öyküsü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Araştırma grubundaki annelerin ifadesine göre gebelik boyunca organize sanayi bölgesine yakın yaşama (organize sanayi bölgesine maksimum 10 km uzakta yaşama, gebelik süresince 4 anne organize sanayi bölgesinde, 3 anne trafo yanında, 1 anne baz istasyonunun yanında kalmış olup ve 2 anne nükleer tıpta çalışmış olup) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Araştırma ve kontrol grupları arasında gebelikte anne yaşı, gebelikte baba yaşı, anne baba arasındaki yaş farkı, annenin bu gebelik öncesinde düşük /kürtaj geçirip geçirmediği, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalınıp kalınmadığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gebelikte kaç kilo alındığı, gebelikte vitamin (folik asit, multivitamin) kullanımı, gebelikte sigara içme, gebelikte pasif içicilik, gebelikte sağlık bakanlığının önerdiği tetanos aşılması, gebelikte ekran kullanım süresi, Rh uygunsuzluğu, gebelikte USG sayısı, gebelikte üç boyutlu USG sayısı, gebeliğin çoklu gebelik olması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Hastaların annenin kaçınıcı gebeliğinden doğduğunun karşılaştırılması

Araştırma ve kontrol grubunda olan çocukların kaçınıcı gebelikte doğmuş oldukları karşılaştırıldığında; araştırma grubunda olan çocukların birinci gebelikte doğmuş olma oranları %36,7, ikinci gebelikte %32,7, üçüncü gebelikte %10,2, dördüncü gebelik ve üzerinde ise %14,3 idi. Kontrol grubundaki çocukların birinci gebelikte doğmuş olma oranları %51, ikinci gebelikte %34,7, üçüncü gebelikte %10,2, dördüncü gebelikte %4,1 idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Annelerin kaçınıcı trimesterde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olduğunun karşılaştırılması

Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların annelerinin üst solunum yolu enfeksiyonu (hepsinde grip) geçirenlerin hangi gebelik dönemlerinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği araştırıldı.

Buna göre; hasta gruptaki annelerin; birinci trimesterde %6,9'unda, ikinci trimesterde % 72,4'ünde, üçüncü trimesterde %3,4'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü saptanırken; kontrol grubunda birinci trimesterde %3,4, ikinci trimesterde %6,9, üçüncü trimesterde %6,9 olarak saptandı.

Özellikle ikinci trimesterde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı hasta grubun annelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Anne, baba ve çocuk kan grupları değişkenlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Anne, baba ve çocuk kan grupları değişkenlerinin karşılaştırılması

Kan grubu	Anne				Baba				Çocuk			
	$\chi^2 = 11,910$ p=0,082				$\chi^2 = 14,295$ p=0,025				$\chi^2 = 5,542$ p=0,513			
	Hasta (n=47)		Kontrol(n=49)		Hasta (n=47)		Kontrol(n=49)		Hasta (n=47)		Kontrol(n=49)	
	Rh (-)	Rh(+)	Rh (-)	Rh (+)	Rh (-)	Rh(+)	Rh (-)	Rh (+)	Rh (-)	Rh(+)	Rh (-)	Rh (+)
A	2	10	1	17	0	17	0	21	0	16	0	21
B	1	13	1	8	2	8	0	9	2	12	1	6
AB	0	3	0	1	1	8	1	0	0	2	0	2
0	6	12	1	20	1	10	1	17	2	13	2	17

Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer, %:yüzde oran.

Tablo 4. 'de de görüldüğü gibi araştırma ve kontrol grubundaki babaların kan grupları karşılaştırıldığında baba kan grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve hasta grubun babalarında AB Rh (+) olma oranı en belirgin fark olarak izlenmektedir ($p < 0,05$). Araştırma ve kontrol grubundaki annelerin ($p > 0,05$) ve çocukların ($p > 0,05$) kan grupları ise benzer oranlarda saptanmıştır.

Annelerin gebelik taramalarının karşılaştırılması

Araştırma ve kontrol gruplarındaki annelerin gebelikte yapılan taramaları karşılaştırıldığında; araştırma grubunda %18,4 anne gebelik taraması yaptırmamışken, %32,6'sı ikili tarama, %42,8'ü üçlü tarama %6,2'si amniyosentez yaptırmış idi. Kontrol grubundaki annelerin %10,2'si gebelik taraması yaptırmamışken, %49'u ikili tarama, %30,6'sı üçlü tarama, %10,2'si amniyosentez yaptırmış idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.4. Natal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 5. Natal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması

Natal değişkenler	Hasta (N=49) Ort(ss) Median(min-max) n(%)	Kontrol(N=49) Ort(ss) Median(min-max) n (%)	t z χ^2	P
Doğum kilosu (gr)	3251,63±666,88	3241,53±510,18	0,84	0,933
Mekanik Ventilatör/Yoğun bakım öyküsü (gün)	2(%4)	0(%0)	2,042	0,153
Küvez öyküsü (gün)	9(%18,2)	7(%14,2)	0,299	0,585
Sarılık (fizyolojik ve patolojik)	20(%40,8)	19(%39)	0,043	0,836
Fototerapi alma	8(%16,3)	6(%12,2)	0,333	0,564

Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer, %:yüzde oran

Tablo 5.'de görüldüğü gibi, araştırma ve kontrol grubundaki çocukların doğum kilosu, doğum sonrasında mekanik ventilatör desteği alması, yoğun bakımda yatış öyküsünün olması, küvözde yatış öyküsünün olması, fizyolojik (araştırma grubunda%24,4 (n=12), kontrol grubunda%22,4 (n= 11) çocuk) ve patolojik sarılık geçirme durumları (araştırma grubunda %16,3 (n=8), kontrol grupta %12,2 (n=6) çocukta), fototerapi alma durumları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Araştırma ve kontrol grubundaki çocuklarda ne araştırma ne de kontrol grubunda sürfaktan uygulanan veya kan değişimi (exchange transfüzyon) yapılan çocuk yoktu.

Doğum şekli karşılaştırması

Araştırma ve kontrol grubundaki hastaların doğum şekli incelendiğinde;

Araştırma grubundaki çocukların %30,6'sının (n=15) normal spontan vaginal yol (NSVY) ile %69,4'ünün (n=34) sezeryan (C/S) ile doğduğu; kontrol grubundaki çocukların %16,3'ünün (n=8) NSVY ile %83,7'sinin (n=41) C/S ile dünyaya geldiği tespit edildi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Doğum kilosu kategorik karşılaştırılması

Araştırma ve kontrol grubundaki çocuklar doğum ağırlığına göre; düşük doğum ağırlığı; 2.500 gr altı (DDA), normal doğum ağırlığı; 2.500-4.000 gr (NDA) ve yüksek doğum ağırlığı; 4.000 gr üstü (YDA) şeklinde kategorize edildi. Araştırma grubundaki çocukların doğum ağırlığının %20,4'ü (n=10) DDA, %69,4'ü (n=34) NDA ve %10,2'si (n=5) ise YDA olarak doğmuş iken, kontrol grubundaki çocukların ise %14,3'ü (n=7) DDA, %81,6'sı (n=40) NDA, %4,1'ü (n=2) YDA olarak doğmuş olduğu görüldü. İki grup arasında bu fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Doğum zamanı karşılaştırılması

Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların doğum zamanı prematüre, miad doğum, postmatür olarak kategorize edildiğinde;

Araştırma grubundaki çocukların %26,5'i (n=13) prematüre, %71,4'ü (n=35) miad doğum, %2'si (n=1) postmatür iken; kontrol grubundaki çocukların %16,3'ü (n=8) prematüre, %81,6'sı (n=40) miad doğum, %2'si (n=1) postmatür idi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Doğum mevsimi karşılaştırması

Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların doğum mevsimleri karşılaştırıldığında;

Araştırma grubundaki çocukların %30,6'sı (n=15) kış, %22,4'ü (n=11) ilkbahar, %22,4'ü (n=11) yaz, %24,6'sı (n=12) sonbahar mevsiminde; kontrol grubunda %18,4'ü (n=9) kış, %28,6'sı (n=14) ilkbahar, %36,7'si (n=18) yaz, %16,3'ü (n=8) sonbahar mevsiminde doğmuş idi. Her iki grup arasındaki bu fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

4.5. Postnatal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırması

Tablo 6. Postnatal Dönem Özelliklerinin Karşılaştırılması

Postnatal değişkenler ve olgu özellikleri	Hasta (N=49) Ort(SS) Median(min-max) n (%)	Kontrol (N=49) Ort(SS) Median(min-max) n(%)	t z χ^2	P
Anne sütü süresi	14,87±10,37	17,51±8,68	-1,362	0,176
Mama alma	26(%53)	20(%40,8)	1,475	0,225
Ek gıdaya geçiş zamanı (ay)	8,59±6,21	5,91±0,73	2,989	0,004
Emzik kullanımı	30(%61,2)	16(%32,6)	8,030	0,005
Biberon kullanımı	42(%85,7)	32(%65,3)	5,518	0,019
Yıllık enfeksiyon geçirme sayısı	3,83±2,23	3,06±1,97	1,819	0,072
Febril konvülzyon geçirme	6(%12,2)	1(%2)	3,846	0,05
Operasyon geçirme	12(%24,4)	10(%20,4)	0,234	0,628
Teknoloji ile tanışma yaşı (ay)	18(3-96)	24(4-60)	-0,150	0,880
Teknoloji maruziyet süresi (saat/gün)	4(0,5-10)	2 (0,5-4)	-5,491	<0,0001
Boya maruziyeti	35(%71,4)	36(%73,4)	0,051	0,821
Böcek ilacı maruziyeti	32(%65,4)	33(%67,4)	0,046	0,831
Yürüme yaşı (ay)	14 (9-60)	12 (8-18)	-3,275	0,001
İlk kelime yaşı (ay)	17 (7-60)	10 (5-30)	-4,652	<0,0001
Cümle kurma yaşı (ay)	36 (12-84)	18 (12-42)	-4,508	<0,0001
Sfinkter denetim yaşı (ay)	48 (18-96)	30 (15-48)	-5,813	<0,0001

Mevcut ek tıbbi tanı varlığı	24(%49)	12(%24,4)	6,876	0,009
------------------------------	---------	-----------	-------	-------

Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer, %:yüzde oran.

Tablo 6.'de görüldüğü gibi; emzik ve biberon kullanımı, teknolojiye maruziyet süresi, mevcut ek tıbbi tanı varlığı (araştırma grubundaki çocukların 8'inde alerjik hastalıklar, 6'sında epilepsi, 1'inde Landau- Kleffner Sendromu, 1'inde anopsi, 1'inde hemofili A, 1'inde hipotroidi, 1'inde koroidal kist, 1'inde ürolitiazis, 1'inde sekundum ASD ve 1'inde artritik nodül) araştırma grubunda kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Araştırma grubunda ek gıdaya geçiş zamanı, yürüme yaşı, ilk kelime kazanım yaşı, iki kelimelik cümle kurma yaşı, sfinkter denetim yaşı anlamlı düzeyde gecikmişti ve ek tıbbi hastalık eşlik etme oranı da kontrol gruba göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,05$).

Araştırma ve kontrol grubunda anne sütünü kaç ay aldığı, anne sütüne ek olarak veya sadece mama alımı incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çocuğun bir yıl içinde geçirmiş olduğu viral ya da bakteriyel ÜSYE sayısı, şimdiye kadar en az bir kez febril konvülzyon geçirme, genel anestezi altında yapılmış en az bir operasyon geçirme durumları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Teknoloji ile tanışma yaşı (televizyon seyrettirme, cep telefonu ve tablete başlama yaşı) incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çocuğun yaşadığı süre boyunca çocuğun yaşadığı eve en az 1 kez badana ya da boya yapılması, yıllık en az 1 kez yaşadığı eve böcek ilaçlaması yapılması durumları incelendiğinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Araştırma grubunda mevcut ek tıbbi hastalık %12,2 (n=6) ile en fazla epilepsi iken, kontrol grubunda %20,4 (n=10) ile en sık alerjik hastalıklardı.

Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların psikiyatrik komorbiditeleri incelendiğinde araştırma grubunda %36,6 ek psikiyatrik hastalıklardan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) %12,2 (n=6), Hafif Düzeyde Mental

Retardasyon (HMR) %8,2 (n=4), Orta Düzeyde Mental Retardasyon (OMR) %2 (n=1), Anksiyete bozukluğu;%8,2 (n=4), DEHB + Depresif bozukluk %2 (n=1), DEHB+HMR (%2) (n=1), DEHB+ Anksiyete Bozukluğu (%2)(n=1) tespit edildi. Ancak kontrol grubundaki çocuklarda ek psikiyatrik hastalık yoktu.

Çocukların maruz kaldığı teknoloji türü karşılaştırması

Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların maruz kaldığı teknoloji türü incelendiğinde: Araştırma grubunda televizyon maruziyeti %44,9 (n=22), cep telefonu maruziyeti %16,3 (n=8), tablet maruziyeti %16,3 (n=8), televizyon maruziyeti ile birlikte cep telefonu maruziyeti ve tablet maruziyeti %22,4 (n=11) iken, kontrol grupta bu oranlar televizyon maruziyeti %51 (n=25), cep telefonu maruziyeti %12,2 (n=6), tablet maruziyeti %8,2 (n=4), televizyon maruziyeti ile birlikte cep telefonu maruziyeti ve tablet maruziyeti %28,6 (n=14) idi.

İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çocukların aşı uygulamasındaki farkların karşılaştırması

Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların aşılama durumları incelendiğinde;

Araştırma grubundaki çocukların %81,6'sı (n=40) rutin bakanlık takvimine göre, %14,3'ü (n=7) rutin bakanlık takvimi+ek aşılar ile aşılanmışken, %4,1'inde (n=2) aşı reddi mevcuttu.

Kontrol grubundaki çocukların %63,3'ü (n=31) rutin bakanlık takvimine göre aşılanmışken, %36,7'si (n=18) rutin bakanlık takvimi+ek aşılar ile aşılanmıştı. Kontrol grupta aşı reddi mevcut değildi.

Kontrol grupta rutin bakanlık takvimi+ ek aşılar ile aşılama oranı anlamlı düzeyde fazlaydı ($p<0,05$).

Hastaneye yatış öyküsü karşılaştırması

Araştırma ve kontrol grubunda çocukların hastaneye yatış öyküleri incelendiğinde araştırma grubunda %63,3 (n=31) çocukta hiç yatış öyküsü yokken,

%26,5 (n=13) bir kez yatış öyküsü, %10,2 (n=5) çocukta çoklu yatış (3 ve daha fazla) öyküsü mevcuttu.

Kontrol grubunda ise %57,1 (n=28) çocukta hiç yatış öyküsü yokken, %36,7 (n=18) bir kez yatış öyküsü, %6,1 (n=3) çocukta çoklu yatış (3 ve daha fazla) öyküsü var idi. İki grup arasındaki bu fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tıbbi ve psikiyatrik komorbidite dağılımı

Araştırma grubundaki çocuklarda nörolojik komorbidite; 6 çocukta (%12,2) epilepsi, bir çocukta (%2) ise Landau- Kleffner Sendromu idi.

Araştırma grubundaki çocukların %36,6'sında (n=18) psikiyatrik komorbidite saptandı. Psikiyatrik komorbidite dağılımı şöyleydi:

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); 6 hastada (%12,2),

Hafif Düzeyde Mental Retardasyon (HMR); 4 hastada (%8,2), Orta Düzeyde Mental Retardasyon (OMR); 1 hastada (%2)

Anksiyete bozukluğu; 4 hastada (%8,2)

DEHB + Depresif bozukluk; 1 hastada (%2)

DEHB+HMR; 1 hastada (%2)

DEHB+ Anksiyete Bozukluğu; 1 hastada (%2)

Psikiyatrik ilaç kullanımı ve regresyon

Hastaların %55,2'sinde (n=27) psikiyatrik ilaç kullanımı mevcuttu. Bu ilaçların %32,6 'sı atipik antipsikotik, %6,2 'si psikostimulan iken, %16,4 ü kombine tedavi (antipsikotik+psikostimulan) idi.

Ailelere göre OSB grubundaki 49 hastanın 17'sinde (%34,7) aslında belirli bir normal gelişim sürecinden sonra duraklama ve gerileme olduğu algısı mevcut iken, gerçek anlamda regresif tip OSB tanısı sadece 1 hastada (%2,1) tespit edildi.

4.6. Araştırma ve Kontrol Gruplarının Otizm Tanı ve Şiddet Belirleyici Ölçekler Bakımından İncelenmesine İlişkin Veriler

Tablo 7.'de OSB tanı koydurucu ölçeklerden olan Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) ve Davranışsal sorunlar için kullanılan Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) hasta ve kontrol grubu puan ortalamalarının karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 7. Ölçekler ve Alt Ölçek Puanlamaları

Ölçekler Ve Alt Ölçek Puanlamaları	Hasta (N=49) Ort(SS) Median(min-max) n (%)	Kontrol(N=49) Ort(SS) Median(min-max) n (%)	t z	P
ODKL Duyusal	8 (0-23)	0 (0-0)	-8,835	<0,0001
ODKL İlişki Kurma	17 (2-31)	0(0-0)	-9,122	<0,0001
ODKL Beden ve Nesne Kullanımı	15 (3-36)	0 (0-3)	-8,722	<0,0001
ODKL Dil Becerileri	11,20±5,21	0±0	15,036	<0,0001
ODKL Sosyal ve Özbakım	15 (3-25)	0 (0-6)	-8,742	<0,0001
ODKL TOPLAM	66,12±3,03	1,42±0,25	-8,659	<0,0001
SDKL İrritabilite	18 (4-40)	1 (0-9)	-8,487	<0,0001
SDKL Letarji	18 (2-37)	0 (0-13)	-8,626	<0,0001
SDKL Stereotipi	8 (1-18)	0(0-7)	-8,739	<0,0001
SDKL Hiperaktivite	18 (1-40)	1 (0-7)	-8,374	<0,0001
SDKL Uygunsuz Konuşma	7 (1-13)	0 (0-3)	-8,741	<0,0001
SDKL TOPLAM	70,81±4,15	4,06±0,81	-8,491	<0,0001
Klinik Global İzlenim Şiddet Ölçeği (KGIÖ-HŞ)	4 (2-6)	1 (1-1)	-9,191	<0,0001

Not: Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer, %:yüzde oran.

Tablo 7.'de de görüldüğü gibi araştırma ve kontrol grubu otizm tanı ve şiddet belirleme ölçek ve alt ölçek puanları bakımından değerlendirildi. ODKL duyusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve özbakım alt ölçek puanları ve toplam puanı ortalamaları araştırma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Aynı zamanda SDKL irritabilite, letarji, stereotipi, hiperaktivite, uygunsuz konuşma alt ölçek puanları ve toplam puanı ortalamaları; araştırma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Hastalık şiddeti

Araştırma ve kontrol grubundaki çocuklar hastalığın şiddeti açısından Klinik Global Hastalık İzlenim Şiddeti Ölçeği (KGİÖ-HŞ)'le değerlendirildiğinde araştırma grubundaki çocukların medyan 4 = orta şiddette hasta olduğu görülürken kontrol grubundaki çocukların medyan 1 = normal olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Otizm bilinen özgün bir nedeni olmayan, genetik, çevresel, nörolojik ve immünolojik faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel (çok etmenli) nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm etiyolojisinin altta yatan mekanizmasının çok büyük olasılıkla poligenik olduğu ve çevresel faktörlerin genetik faktörlerle etkileşime girmesi sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (16).

5.1. Genomik Verilerin Değerlendirilmesi

MECP2 geni Xq28 bölgesinde yer alır ve 4 ekzondan oluşmaktadır(88). Gen, 486 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. *MECP2* proteini “transkripsiyonel modülatör” olarak adlandırılır, yani genomumuzdaki yüzlerce genin çalışmasını düzenlemektedir. Beyin gelişimi için kritik bir düzenleyicidir ve beynin normal çalışması için özellikle önemlidir (89).

MECP2 geninin mutasyonları Rett Sendromu başta olmak üzere farklı fenotiplere yol açabilirken, *MECP2* genini içeren genomik segment artışları, *MECP2* duplikasyon sendromuna neden olur (90, 91). RS'li hastaların% 95'inden fazlasında *MECP2* geninde mutasyon saptanmaktadır (92,93). Otizm spektrum bozuklukları tanısı konan birkaç hastada da *MECP2* geninde mutasyonlar bildirilmiştir (94, 95). Ancak, OSB'li hastalarda saptanan *MECP2* mutasyonlarının, *MECP2*'nin normal işlevlerine nasıl müdahale ettiği bilinmemektedir.

Klinik semptomlarla ilgili olarak, OSB ve RS arasında sosyal kaçınma, stereotipik vücut-el hareketi ve anksiyete gibi örtüşen bazı fenotipler bulunmaktadır (96). Ayrıca, RS'li bazı kızlar da OSB kriterlerini karşılamaktadır(97). Ayrıca, RS'nin lokomotor aktivitedeki bozukluklar ve tekrarlayan nöbet gibi çekirdek semptomları normalde OSB hastalarında sıklıkla görülmemektedir. *MECP2* duplikasyon sendromu olan erkek çocuklarda ciddi otistik özellikler tespit edilmiştir (98).

Wen ve arkadaşlarının 2017 yılında 120 OSB tanılı olgu ile yaptıkları bir çalışmada *MECP2* ve diğer OSB aday genlerinin taranması için tüm ekzon sekanslaması yapılmıştır. Bu çalışmada 3(%2,5) olguda *MECP2* geninde p.P152L (c.455C> T), p.P376S (c.1162C> T) ve p.R294X (c.880C> T) mutasyonları

saptanmıştır. Bu mutasyonlardan p.P152L ve p.R294X de novo olarak ortaya çıkarken, p.P376S maternal olarak kalıtılmıştır (99).

Bizim çalışmamızda araştırma grubunda yer alan çocukların periferik kanından elde edilen DNA örneğinden *MECP2*, *RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *CDKL5* ve *NLGN3* genlerinin tüm gen dizi analizi (tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları (± 10)) yapılmıştır. Çalışmaya alınan araştırma grubunda yer alan sadece 1 çocukta (%2) yapılan analiz sonucunda *MECP2* geninde hemizigot olarak c.260C>T(p.P87L) varyantı saptandı. Veritabanları değerlendirildiğinde, bu varyantın daha önce klinik önemi bilinmeyen değişim olarak bildirildiği görüldü (dbSNP: rs267608440) (100). Ancak ACGM (American College of Medical Genetics) kalsifikasyonu göz önünde bulundurulduğunda, Varsome programının bu varyantı muhtemel patojenik olarak değerlendirdiği görüldü. [Kanıt kodları: PM1(PatogenicModerate),PM 2:(PathogenicModerate), PP2:(PathogenicSupporting), PP3: (PathogenicSupporting)]. Bu aşamadan sonra varyantın patojenitesinin değerlendirilebilmesi için ailenin geri kalan bireylerinde bu varyantın varlığının araştırılması planlandı.

5.2. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan vakaların araştırma ve kontrol grubunda 43'ü erkek (%87,8) ve 6'sı kız (%12,2) cinsiyette idi. Araştırma grubunun yaş ortalaması $88,63 \pm 37,89$ ay iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $88,75 \pm 43,76$ ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamız literatürü destekler nitelikte olup araştırma ve kontrol grubundaki çocuklar cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkek/kız oranı 7,16 olup; OSB erkeklerde kızlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Fombone tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada IQ düzeyi düştükçe cinsiyetler arasındaki farkın azaldığı gösterilmiş, normal zekâyâ sahip OSB'li grupta erkek/kız oranının $5,75/1$ iken, mental retardasyonun eşlik ettiği OSB'li grup için ise bu oranın $1,9/1$ olduğu bildirilmiştir (15). Hastalığın şiddeti ve tanımı, eşlik eden mental retardasyonun dâhil edilip edilmeyeceği ve verilerin klinik ya da toplum temelli araştırma sahalarından elde edilmiş olması gibi çalışma metodolojileri ile alakalı birtakım farklılıklar bu aralığın genişlemesine neden olabilmektedir.

Çalışmamızda araştırma ve kontrol grubu çocuklarının ailesel sosyodemografik verileri incelendiğinde; anne yaşı, annede kronik hastalık, baba yaşı, babada kronik hastalık, kardeş sayısı ve kardeş sırası arasında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda 35 yaş üzerinde anne olmanın OSB riskini arttığı bildirilmektedir (101, 102). Yapılan başka araştırmalarda ise ileri anne yaşı ile OSB'nin gelişme riski arasında bir ilişki saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (103). Bizim çalışmamız da literatürü destekler nitelikte olup anne yaşı ile OSB riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

OSB ile ilgili yapılan çalışmalar arasında en tutarlı veriler ileri baba yaşı üzerinde elde edilmiş ve ileri baba yaşı otizm için tek başına bir neden olmayıp, biyolojik sürecin belirleyicisi olarak etki göstermekte olup bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (10).

Yapılan bazı araştırmalarda anne baba arasındaki yaş farkının bile bir risk etmeni olduğunu öne sürmektedir (54).

Toplum temelli epidemiyolojik çalışmaları kapsayan bir meta-analizde, artan baba yaşı ile OSB riskinin arttığı ve bu artışın artan baba yaşı ile ilişkili de novo mutasyon, genomik imprinting değişimleri veya epigenetik mekanizmalar aracılığı ile olduğu öne sürülmüştür (104).

Wu ve arkadaşları ileri ebeveyn yaşı ile OSB arasındaki ilişki üzerine 27 çalışmanın meta-analizini gerçekleştirmişlerdir. Buna göre anne ve baba yaşındaki her 10 yıllık artışın, çocuklarında OSB riskini sırasıyla % 18 ve % 21 oranında artırdığını göstermişlerdir (105). Çalışmamızda ileri baba yaşının ya da anne-baba arasındaki yaş farkının istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı çıkmamasının nedeni çalışmamızın örneklem sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Ben-Itzhak ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada hastalar kendinden yaşça büyük kardeşleri olan, yaşça küçük kardeşleri olan ve kardeşleri olmayan olarak üç gruba ayrılmış idi. Yaşça büyük kardeşlerin OSB'li hastaların sadece sosyal becerilerinin artmasına katkıda bulunduğu, hastalık şiddetinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiş olup özellikle

çekirdek belirtilerden olan stereotipilerin kardeş sayısı ve sırası ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır (106).

Çalışmamızda araştırma grubu ve kontrol grubu çocuklarının ailenin kaçıcı çocukları olduğu ve kardeş sayısı karşılaştırıldığında çoğunun ailenin birinci ya da ikinci çocukları olduğu ve çoğunun bir kardeşi olduğu bulunmuştur. Bu konuda alan yazında toplum temelli, geniş örneklemlili OSB çalışmalarında da genel olarak ailenin ilk çocuklarında OSB saptanmış olduğu vurgulanmaktadır (102).

Otizmin genetik kökenli hastalıklara eşlik ettiği, monozigot ikizlerde görülen yüksek konkordans ve hastalığın kardeşlerde ortaya çıkma ihtimalinin fazlalığı hastalığın etiolojisinde genetik etmenlerin önemini ön plana çıkarmaktadır. Son yıllarda OSB etiolojisinde geniş otizm fenotipine özellikle vurgu yapılmaktadır. Buna göre OSB tanısı olan çocuğun ailesinde ve akrabalarında OSB ya da başka bir psikiyatrik hastalık eşlik etme ihtimali yüksektir. Yapılan aile çalışmalarında OSB'nin sık görüldüğü ailelerin varlığının gösterilmiş olması bu görüşü destekler niteliktedir (10).

Yapılan çalışmalarda OSB'li çocukların anne-babalarında kronik tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların sağlıklı kontrollere göre daha sık bulunduğu belirlenmiştir. Tıbbi kayıtlar taranarak yapılmış bir çalışmada OSB'li çocukların annelerinde artmış psöriasis, Tip 1 diyabetes mellitus ve astım oranlarına ulaşılmıştır (107).

Lauritsen ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptıkları bir çalışmada, annede psikiyatrik bir bozukluğun bulunmasının çocukta OSB gelişme riskini iki kat arttırdığı, ancak babada psikiyatrik bir bozukluğun bulunmasının çocukta OSB gelişme riskini arttırmadığı saptanmıştır (108).

Bizim çalışmamızda da akrabalarda MR/OSB oranı araştırma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı. Bu hastalıklar içinde akrabalarda en sık görülen MR ve OSB idi. Bu bulgular da geniş otizm fenotipi kavramını desteklemekte idi.

Çalışmamızda gruplar arasında anne ve babaların eğitim durumları ve meslekleri kıyaslandığında kontrol grubundaki anne ve babaların eğitim düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu kontrol grubundaki annelerin anlamlı düzeyde daha yüksek oranda çalışma hayatında olduğu ve daha üst düzey işlerde çalıştığı saptandı.

Kontrol grubundaki babaların memur ve üst düzey meslek grubuna sahip olma oranlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

Yapılmış farklı çalışmalarda OSB sıklığının sosyoekonomik gruplar arasında farklılık gözetmediği saptanmış olsa da, yüksek eğitim düzeyi ve yüksek gelir düzeyine sahip ailelerin çocuklarının daha fazla OSB tanısı alıyor olmaları, farkındalık düzeyleri ve sağlık hizmetlerine ulaşabilirlik açısından daha fazla avantaja sahip olmaları ile ilişkili bulunmuştur (109).

Kogan ve arkadaşlarının yaptığı bir anket çalışmasında, 12 yıldan az eğitim görmüş ebeveynlerin çocuklarında, 12 yıldan fazla eğitim görmüş ebeveynlerin çocuklarına kıyasla %68 oranla daha fazla orta şiddetli OSB ve % 43,5 oranla daha fazla ağır şiddetli OSB gözlemlendiği bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda da kontrol grubundaki anne ve babaların araştırma grubundaki anne ve babalara göre eğitim düzeylerinin daha üst seviyede olduğu ve daha üst düzey işlerde çalıştığı saptandı.

OSB gelişimde önemli faktörlerden biri de genetik yatkınlıktır. İkiz çalışmaları, OSB için riskli genetik varyantların, otizmlili bireylerin yakın akrabalarında gözlenebilen geniş fenotipe neden olduğu fikrini doğurmuştur (107). Buna rağmen yapılmış bir araştırmada OSB ve kontrol grubu çocukları arasında ebeveyn akrabalığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (111). Çalışmamızda da ebeveyn akrabalık oranı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5.3. Prenatal Dönem Verilerinin Değerlendirilmesi

Wang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmış otizmle ilişkisi olan prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörlerini inceleyen 17 çalışmanın metaanalizinde incelenen faktörlerin çoğunun artmış otizm riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu faktörler şöyle sıralanabilir: Anne ve baba yaşı ≥ 35 yıl olması, anne ve babanın beyaz ve Asya ırkından olması, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, anne ve babanın eğitim düzeyinin kolej veya daha üst düzey olması, düşük tehdidi, antepartum kanama, sezaryen doğum, gebelik haftasının ≤ 36 . gestasyonel hafta olması, indüklenmiş doğum eylemi, anormal geliş şekilleri (makat prezentasyon), preeklampsi ve fetal distres, düşük doğum ağırlığı, postpartum

kanama, erkek cinsiyet ve beyin anomalisidir. Paritenin 4 ve üzerinde olması ile kadın cinsiyeti OSB için koruyucu faktörler olarak bulunmuştur(112).

Alan yazında OSB ile ilişkili yapılmış çok sayıda araştırmada gebelik ve doğumla ilişkili problemlerin; nulliparite, çoğul gebelik, gebelikte travma, gebelikte ilaç (talidomit ve sodyum valproat) kullanımı, üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsünün OSB'li çocuklarda daha sık olduğu saptanmıştır. Ayrıca gebelik süresinin kısa olması (abortus öyküsü ve gebeliğin 20. haftasından önce görülen düşük tehdidi) , düşük doğum tartısı (özellikle doğum ağırlığı <1500 g), prematurite, postmatürite, mekonyum aspirasyonu ve postnatal dönemde görülebilecek sorunların (APGAR skorunun düşük olması, gecikmiş ağlama, respiratuar distres sendromu, hiperbilirubinemi) OSB'li çocuklarda daha sık olduğu saptanmıştır (16, 38, 101) .

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak prenatal öykü bakımından; annenin yardımcı üreme tekniği ile gebe kalması, kilo alımı, gebelikte vitamin ve folik asit vs. alınması, gebelikte sigara içme, gebelikte pasif içicilik, gebelikte Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği rutin tetanos aşısı uygulaması, gebelikte ekran maruziyeti, gebelikte USG sayısı, gebelikte üç boyutlu USG sayısı gibi durumlar açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Gebelikte anne yaşı, gebelikte baba yaşı, anne baba arasındaki yaş farkı, annenin bu gebelikte önce düşük kürtaj öyküsü, Rh uyuşmazlığı, gebeliğin çoklu gebelik olması gibi durumlar açısından ise literatürün aksine gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu sonuca ulaşmamızın nedeni çalışmamızın toplum tabanlı bir örneklem ile değil, klinik bir örneklem grubunda yapılmış olması gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

İki yüz on dört OSB'li çocuğa sahip annelerin tüm kayıtlarına ulaşıldığı bir çalışmada 33 annenin Rh- kan grubuna sahip olduğu ve bu annelerin %88'inin gebelik esnasında Rhlg ile tedavi edildiği saptanmıştır. Aynı çalışmada 214 annenin 16'sı OSB tanısı alan 2 çocuğa sahipken, bu annelerin 15'i, Rh+ ve 1 tanesi Rh- idi. Bu çalışmanın sonucunda da Rh kan grubu durumu ile OSB arasında bir ilişki saptanmamıştır(113). Bizim çalışmamızda araştırma ve kontrol grubundaki babaların kan grupları karşılaştırıldığında baba kan grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ve hasta grubun babalarında AB Rh (+) olma oranı en belirgin fark olarak izlendi. Çalışmamızda araştırma ve kontrol grubundaki annelerin ve çocukların kan

grupları ise benzer oranlarda saptanmıştır. Kan grupları ve OSB arasındaki ilişki ile ilgili bu konuda literatürde tartışabileceğimiz bilgi bulamadık ancak dikkate değer ve araştırılması gereken bir değişken olabileceğini düşünüyoruz.

Conti ve arkadaşları(114) yardımcı üreme teknolojisi ile OSB riski arasındaki ilişkiyi sistematik olarak gözden geçirmişlerdir. Bu araştırma sonucunda yardımcı üreme tekniği ile OSB riski arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da yardımcı üreme tekniği ile gebe kalma iki grupta benzer oranda idi. Schmidt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2003-2009 yılları arasında 24-60 aylık 429 OSB'li çocuk ile 278 normal gelişen çocuğun toplum kökenli retrospektif bilgileri taranmış; gebelik öncesi üç ay ve gebeliğin ilk ayı boyunca prenatal vitamin takviyesi kullanımının OSB riskini azaltabileceği saptanmıştır (115). Bu çalışmada özellikle MTHFR 677 TT, CBS rs234715 GT + TT mutasyonlarını taşıyan annelerin ve COMT 472 AA genotipine sahip çocukların annelerinin konsepsiyon öncesinde vitamin kullanmamasının OSB açısından büyük risk taşıdığı, gebeliğin ilk ayı ve konsepsiyondan önce ek folat alımının OSB riskini azalttığı önemle vurgulanmıştır. Çalışmamızda ise OSB ve kontrol grubu anneleri arasında gebelik öncesi ve sırasında multivitamin veya folik asit kullanım oranları bakımından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızın toplum tabanlı bir örneklem değil, klinik bir örneklem grubunda yapılmış olması ve yine çalışmamızın anne ve çocuk genotip özelliklerinin vitamin alımı ilişkisini saptamaya yönelik bir özelliğinin olmaması da bu sonuca neden olmuş olabilir.

Rosen ve arkadaşları tarafından yapılan15 çalışmanın meta-analizinde(116), annenin sigara içimi ile çocuklarda OSB riski arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır. Doğum öncesi sigara içiminin postnatal değerlendirilmesi için bir hatırlama yanlılığını yansıtabilecek küçük ve kesin olmayan bir risk artışı olduğu düşünülmektedir.

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, gebelik sırasında annenin pasif içiciliğinin artmış OSB riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yazarlar, pasif içicilikte polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve fetal hipoksiye yol açabilecek ve beyin gelişimini etkileyecek metaller gibi sağlık üzerinde olumsuz etkileri olan çeşitli kimyasallar olduğunu savunmuşlardır. Her ne kadar bu teoriler sigara içmeye maruz kalma ve OSB arasındaki pozitif ilişkiyi destekleyebilse de, yazarlar

annelerinin sigara içmesinin örneklem boyutunun çok küçük olduğu için çalışmalarının bu konuyu ele almak için yeterli güce sahip olmayabileceğini düşünmüşlerdir(117). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında gebelikte sigara içimi ve gebelikte annenin pasif içiciliği açısından farklılık saptanmamıştır.

Tracy ve arkadaşları tarafından 81993 çocuk ile yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında yapılan prenatal Tdap aşılması (tetanos, difteri ve asellüler boğmaca aşıları) artmış OSB riski ile ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da gebelikte Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği rutin tetanos aşı uygulaması bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır (118).

Tıbbi USG gebelikte genellikle güvenli kabul edilirken, bazı çalışmalar obstetrik tanısal USG'nin nörogelişim için zararlı olduğunu ve ayrıca OSB için risk oluşturabileceğini varsaymaktadır. Daha eski bir sistematik derlemede obstetrik tanısal USG için ilişkili bir risk bulamamış olsa da, nörogelişimsel sonuçların boylamsal çalışmaları eksik olduğundan bu sonucun kesin olmadığı vurgulanmıştır (119).

Webb ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı ulusal bir çalışmada OSB'li çocukların, ilk trimester ultrasonunun ve OSB'li erkek çocuklarda kopya sayısı varyantların (CNV) varlığı ile kombinasyonunda daha düşük bilişsel sonuçlar ve artmış tekrarlayan davranış ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, cinsiyet genelinde ve tanımlanmış CNV'lerin varlığından bağımsız olarak, ilk trimester ultrasonu ile artmış tekrarlayan davranışlarla korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak, OSB semptomlarındaki heterojenitenin kısmen, belirli genetik güvenlik açıkları olan çocukların gebelik erken döneminde ultrasonuna maruz kalmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda araştırma ve kontrol grupları arasında gebelikte USG ve üç boyutlu USG sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (120). Çalışmamızda gebelik boyunca yapılan USG sayıları incelenip trimesterlere göre USG maruziyeti sorgulanmadığı için bu sonuca varmış olabiliriz. Ancak ileri araştırmalara değer bir konu olabileceği düşünülmektedir.

Araştırma grubundaki annelerin gebe kaldığı andaki kilosu, gebelikte metabolik, enfektif ya da kronik hastalık geçirme oranları ve gebelikte üst solunum

yolu enfeksiyonu geçirme oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Alan yazında OSB etiyolojisini aydınlatmak amacıyla maternal obezite, diabet ve bunların etiyopatogeneze nasıl katkıda bulunduğunu araştıran çalışmalar özellikle son zamanlarda artış göstermiştir. Xu ve arkadaşlarının 2014 yılında annelerde diyabet ve OSB arasındaki ilişki üzerine yaptıkları bir meta-analiz araştırmasında: Kohort alışmaları için pregestasyonel ve gestasyonel diyabet ile OSB riskinde sırasıyla % 74 ve % 43 oranlarında artış bulmuşlardır(121).

Wang ve arkadaşları yaptıkları yedi çalışmanın meta-analizinde gebelik öncesi ve gebelikte normal kilolu olan annelerin çocuklarına göre aşırı kilolu ve obez annelerin ocuklarında OSB riskini sırasıyla % 28 ve %36 oranında arttırdığını göstermiştir(122).

Gebelik sürecindeki diyabet, hipertansiyon, hipotroidi ve obezite gibi metabolik sorunların OSB ve gelişimsel gerilik ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda obez annelerin OSB'li çocuğa sahip olma riski 1,6 kat; gelişimsel geriliği olan çocuğa sahip olma riskinin ise 2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir(55).

Maternal obezitede leptinin daha yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (123, 124). Gebelik sürecinde salgılanan yüksek plazma leptin düzeyleri plasental disfonksiyonu göstermektedir(125).

Leptin reseptörleri insan beyninde korteks, hipokampus, amigdala, talamus ve hipotalamus gibi davranışsal tepkileri düzenlemede rol oynayan bazı beyin bölgeleri arasında dağılım göstermektedir. Yapılan bir çalışmada gelişim basamakları normal olarak gelişen kontrollerle (n=50) kıyaslandığında, regresif tip OSB'li çocuklarda (n=37) plazma leptin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir(126).

Yapılan birçok çalışmada obez olan annelerin çocuklarında, nörolojik gelişimsel değışikliğe neden olabileceği düşünülen hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör retiminde (BDNF) bir düşüş olduğu gösterilmiştir(127).

Annenin beslenme tarzının yüksek yağı içerikli diyet olması ile fetal hipokampusta mikrogliyal aktivasyonu artırarak, proinflamatuvar sitokinlerle birlikte inflamatuvar göstergelerin artışına neden olduğu n görülmektedir(128).

Maternal obezitede nöroendokrin ajanlar olan yağ asitleri, glikoz ve trigliseritler de daha yüksek olarak saptanmaktadır. Bu durumda en önemli durum fetal hiperglisemidir. Glikoz, kan-plasenta bariyerini geçebiliyor iken maternal insülin bu bariyeri geçemez ve fetüs, beyin gelişiminde rol oynayan bir büyüme faktörü olan kendi insülinini salgılamaya başlar. Bunun sonucu olarak, prenatal dönemde hiperinsülinemiye maruz kalmanın beyin gelişimi ve beyin regülasyonunda değişimlere neden olabileceği düşünülmektedir(57). Bizim çalışmamızda annenin gebe kaldığı andaki kilosu karşılaştırıldığında araştırma grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Ancak bizim çalışmamız anne vücut kitle indeksini içermediğinden sonuçların literatürü destekleyebileceği söylenebilse de kesin yorum yapılamamaktadır.

Otizm patofizyolojisinde gebelik sırasında annedeki enfeksiyonların olası rolü bazı hayvan çalışmalarında ve epidemiyolojik araştırmalarda incelenmiştir(129). İlginç olarak bu rolün, annenin immün aktivasyon durumunun sitokin ve kemokinlerinin yükselmesiyle tetiklenip, sonuç olarak klinik fenotipe yol açması şeklinde olduğu ileri sürülmektedir(130). Jiang ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir meta-analiz çalışması ile gebelik sırasında maternal enfeksiyon ve OSB riski sistematik olarak gözden geçirilmiştir. Bu çalışmanın en önemli bulguları maternal bakteriyel ve genitoüriner enfeksiyondan sonra, sırası ile % 18 ve % 9 oranlarında OSB riskinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Ayrıca maternal gripten sonra da OSB 'de anlamlı düzeyde bir artış bulmuşlardır (131).

Abdallah ve arkadaşlarının 2011 yılında Danimarka'da yapmış olduğu bir kohort çalışmasında, OSB olguları ve kontrollerin gebelik sırasındaki biyolojik materyallerinin (amniyon sıvısı örnekleri) elde edilmiş olması, aynı çalışma grubunda maternal/fetal immün aktivasyon ve OSB arasındaki ilişkinin incelenmesine olanak sağlamıştır. OSB olgularının amniyon sıvısı örneklerinde kontrollere göre interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL-10) , tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), tümör nekroz faktörü- β (TNF- β) (132) ve monosit kemotaktik protein-1 (MKP-1) düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Gebelik sırasında farklı patojenlerin bebeğin daha sonraki yaşamında benzer klinik psikopatolojik sonuçları tetikleyebileceği düşünülmektedir. Çoğu bulaşıcı mikroorganizmanın fetal dokulara yayılması en az olacak şekilde belli maternal alanlarda sınırlı kalması nedeniyle

(133), OSB patofizyolojisine doğum öncesi enfeksiyonların (allerjen, toksin ve otoimmünite gibi diğer inflamatuvar tetikleyicilerle birlikte) katkısının daha çok fetüste “Sitokin Fırtınası”na yol açarak ortaya çıkması ile açıklanabilir(134).

Epidemiyolojik çalışmalar, otizm için enfeksiyöz veya immünolojik risk faktörleri için ilgi çekici ipuçları sağlamıştır. Kızamıkçığa prenatal maruz kaldığı bilinen bir doğum kohortunda çocukların %8’inde OSB olduğu gösterilmiştir (135). Başka bir Danimarka çalışmasında, ilk trimesterde üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle annenin hastane yatışı ve ikinci trimesterde annenin bakteriyel enfeksiyon geçirmesi OSB riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur(57).

Gebelikte annenin enfeksiyon geçirmesinin çocuğun nörogelişimini bozarak OSB’ye yol açması şu mekanizmalar ışığında açıklanabilir. Periferik sitokin sinyallerinin beyne üç yoldan eriştiği düşünülmektedir: Humoral (antikor tutulumu ile), nöral ve hücrel (30). Bu iletişim yolları en az beş mekanizma içerir. Bunlar: 1. Sitokinlerin kan-beyin bariyerinin sızdıran bölgelerinden geçişi. 2. Beyin endotelindeki doymuş sitokine özgü taşıma molekülleri yoluyla aktif taşıma. 3. Beyin parankiminde ikinci habercileri serbest bırakan endotelyal hücrelerin aktivasyonu. 4. Sitokin sinyallerinin vagus dâhil afferent sinir lifleri yoluyla iletilmesi. 5. Sitokinleri serbest bırakan periferik olarak aktive edilen monositlerin beyin parankimine girişi(136).

Sitokinler; nörotransmitter fonksiyonu, nöroendokrin aktivite, nörogenez ve beyin devresindeki değişiklikler üzerindeki etkiler yoluyla davranışı etkileyebilir (136). Örneğin, sitokinlerin uyarıcı nörotransmitter glutamatın salınımını arttırdığı ve geri alımını azalttığı gösterilmiştir, bu da ek sitotoksitenin patolojik süreciyle sonuçlanabilir(137). Bu tip mekanizmalar bazı OSB tipleri için patolojik süreci açıklayabilir(138).

Alan yazında bağışıklık sistemi ve OSB semptomatolojisi arasındaki karmaşık ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur (139). Bu araştırma alanlarından biri doğum öncesi döneme odaklanmaktadır. Maternal bağışıklık aktivasyonu, annenin bağışıklık sisteminin istilacı bir patojene savunma tepkisini ifade eder. Büyük bir popülasyon temelli çalışma, ilk trimesterde maternal viral enfeksiyonun neden olduğu akut bağışıklık aktivasyonunun çocuklarda OSB riskini

arttırdığını bulmuştur (56). Ayrıca, 40.000'den fazla OSB vakasının yakın tarihli bir meta-analizinde, gebelik sırasında maternal enfeksiyonun, yavruarda artmış OSB riski ile ilişkili olduğunu ve enfeksiyon sırasında hastaneye yatış riskini artırdığını göstermiştir(131). Yakın zamanda yapılan bir gözden geçirme çalışmasında ise annenin enfeksiyonunun proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve annenin kan dolaşımında Th17 hücrelerinin aktivasyonuna yol açtığını ve fetüsün bağışıklık durumunun ve genetik yatkınlığının, bir hastalık olarak kabul edilen bir süreç olan maternal bağışıklık aktivasyonuna karşı savunmasızlığını belirlediğini ileri sürmüştür (140). Yüksek IL-1 β ve IL-4 dâhil olmak üzere doğumda periferik sitokin profilleri, daha sonra çocukluk çağında OSB tanısı ile ilişkilidir ve OSB semptom şiddetine göre değişir. IL-1 β ve IL-4'ün yükselmesi doğum öncesi bir bağışıklık sorununu yansıtabilir ve hem OSB riski hem de bilişsel gelişim sonuçları ile ilişkilidir(55).

Romatoid artrit, çölyak hastalığı ve tip 1 diyabetes mellitus öyküsü olan annelerde ailesel otoimmünite OSB patogenizde rol oynadığı ve çocuklarda artmış OSB riski ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (57). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak enflamasyon teorisini destekler nitelikte olup, araştırma grubundaki annelerin gebelikte üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı kontrol grubundaki annelere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

5.4. Natal Dönem Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda araştırma ve kontrol grubunda yer alan çocukların natal verilerine bakıldığında doğum kilosu, doğum şekli, erken ya da geç doğum öyküsü, doğum mevsimi bakımından iki grup arasında bir fark saptanmadı.

Mekanik ventilatör ya da yoğun bakımda kalma öyküsü, küvözde kalma öyküsü, fizyolojik ya da patolojik sarılık geçirme, fototerapi alma öyküleri bakımından iki grup arasında bir fark saptanmadı.

Curran ve arkadaşları, sezaryen (C/S) ile OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen 21 çalışmayı gözden geçirmişlerdir. C/S'yi takip eden OSB riskinde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük bir artış bulmuşlardır. Ayrıca, elektif C/S, acil C/S ile karşılaştırıldığında OSB riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında doğum şekli açısından fark saptanmamıştır(141).

Gardener ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında, yüksek doğum ağırlığı (>4000 g), mekonyum aspirasyonu ve ekim-aralık doğumları için yayın yanlılığı bulunmuştur. Yazarlar, yayın yanlılığının sonuçları etkileyebileceğini ve anlamlı sonuçların sadece şansla açıklanacağını öne sürmüşlerdir (16).

Doğum mevsimi ve OSB gelişme riski ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak bu alandaki bilgiler tutarlı değildir, bazı araştırmalarda ilişki olduğu sonucuna ulaşılmış, bazı çalışmalarda da ilişki bulunamamıştır (142, 143). Çalışmamızda da doğum mevsimi ve OSB gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuca ulaşılması belki doğum mevsiminin kendisi olmasa da, mevsimsel grip dönemlerinde doğma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuçların güvenilirliği için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Jenabi ve arkadaşlarının 2020 yılında yenidoğan sarılığı ve OSB arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında 826.330 çocuk çalışmaya alınmış ve neonatal sarılığın çocuklarda OSB riskini artırabileceği saptanmıştır(144). Çalışmamızda fizyolojik ya da patolojik sarılık geçirme, fototerapi alma öyküleri bakımından gruplar arasında bir fark saptanmadı. Çalışmamızın örneklem boyutu küçük olduğu için bu sonuca varmış olabiliriz.

5.5. Postnatal Dönem Verilerinin Değerlendirilmesi

OSB’de genetik etiyolojinin katkısı bilinse de yıllar içinde artan prevalans sadece genetik nedenlerle açıklanamamış ve OSB etiyopatogenezinde birçok prenatal, natal ve postnatal multifaktöriyel epigenetik süreçleri açıklayan teorilerin ortaya çıkmasını sağlayan araştırmalar artmıştır. Son dönemlerde çevresel toksinlerin epigenetik süreçlere katkısı güdeme gelmekle beraber henüz yazın bilgisi yeterli değildir. Uçucu organik bileşenler (UOB) yaşamımızın her alanında bulunan ve maruziyetin yüksek olduğu çevresel zararlılardır. UOB’lerin önemli bir kısmı reaktif olup atmosferde azot oksitler ile girdikleri reaksiyonlar sonucu ozon oluşumuna neden olurlar. Ozonun yanı sıra formaldehit gibi birçok ikincil organik kirletici de oluştururlar. Reaktif UOB’ler dış havada veya bina içi havada ozon ile tepkimeye girerek çok ince partiküller oluşmasına da yol açarlar. Reaktif UOB’lerin bina içi ortamlardaki önemli kaynaklarından birisi de bunları içeren kozmetiklerin ve temizlik maddelerinin kullanımıdır. UOB’ler çok çeşitlidir. Birçok türü yaşamımızda

petrol üretimi, depolanması, rafineri işlemleri, kırtasiye malzemeleri, her türlü geri dönüşüm ve atık imha arıtma, imha tesisleri, trafolar, elektrikli donanımlar, yapay veya doğal ahşap, kağıt veya plastik levha ve kaplamalar, demir çelik, boya, tekstil, ambalaj üretiminde, uçak yakıtının yanması sonucu atmosferde ortaya çıkarlar(145).

UOB'lere birincil maruz kalma yolu inhalasyon yoluyladır, ancak UOB'ler kontamine içme suyu yoluyla alınabilir ve dermal olarak emilebilirler (146). Biyolojik zarar mekanizmaları arasında, P450 enzimleri tarafından metabolizma sonrası oksidatif stres ve lipofilik olan birçok UOB için hücre zarı bütünlüğüne doğrudan müdahale yer alır(147). UOB, nörogelişimsel toksisitesi sıçanlarda kanıtlarla gösterildiği gibi, sinir sistemi de dâhil olmak üzere birçok organ sistemiyle etkileşime girer(148). Yaşamın erken dönemlerinde UOB maruziyetinin etkilerine ilişkin epidemiyolojik çalışmalar azdır, ancak birden fazla UOB'ye mesleki olarak maruz kalan kadınların bilişsel ve görsel motor işlevlerinde eksiklikleri olan (149, 150) ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun belirtileri(151) olan çocukları olduğu gösterilmiştir.

Rossignol ve arkadaşları OSB'de çevresel toksinlerin etkilerini sistematik olarak gözden geçirmişlerdir. Araştırmacılar maruziyetin doğrudan veya dolaylı olarak değerlendirilmesine dayanan iki çalışma grubunu değerlendirmiştir. Dolaylı maruziyet çalışmalarının çoğu, bir veya daha fazla çevresel toksin maruziyeti ile OSB arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(152).

Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, hamilelik sırasında organofosfatlara maruz kalmanın OSB riskinde % 60 artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu risk özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde klorprifos maruziyeti için önemli saptanmıştır. Gebelikten hemen önce veya üçüncü trimester sırasında piretroid insektisit maruziyeti ise hem OSB hem de gelişimsel gecikme için artmış bir risk oluşturduğu saptanmıştır(153).

2014 yılında yapılan yedi epidemiyolojik çalışmadan oluşan bir derlemede, yapılan çalışmaların tüm pestisit sınıfları ve OSB riski arasında bir ilişki olduğunu ve birkaç ilişkinin önem kazandığını belirtmiştir. Bu etkilerin en büyükleri gebeliğin 1-

7. haftalarında ve doğum sonrası 4-12. haftalarda maruz kalanlarda saptanmıştır (154).

Çevresel toksinlere maruziyet genellikle çoklu olmaktadır ve tek tek maruziyeti sorgulamak veya sonradan tespit etmek çok güçtür. UOB'lere temas veya maruziyet açısından riski sorgulamak amacıyla: Çocuk doğmadan önce başlayıp şu ana kadar evde boya veya badana yapılma ve ev böcek ilaçlaması sayısını, Organize Sanayi Bölgelerinin merkezinden 10 kilometrelik çapta yaşamayı sorguladık. Gebelik süresi ve sonrasında en uzun yaşanan evin adresine göre 10 kilometrelik çapta yaşamak hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti. Ancak boya veya badana ve böcek ilacı maruziyeti açısından fark yoktu. Literatürle uyumlu bu bulgunun, etiyopatogeneizde nasıl etkili olduğunu anlamak için çok daha ileri uzun süreli izlem çalışmaları gereklidir.

Çalışmamızda araştırma ve kontrol grubunda yer alan çocukların postnatal verilerine bakıldığında anne sütünü kaç ay aldığı, anne sütüne ilaveten ya da anne sütü yerine mama alımı, çocuğun bir yıl içinde geçirmiş olduğu viral ya da bakteriyel ÜSYE sayısı durumları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çocuğun febril konvülzyon geçirip geçirmediği, genel anestezi altında yapılmış en az bir operasyon geçirme, teknoloji ile tanışma yaşı (televizyon seyrettirme, cep telefonu ve tablete başlama yaşı) ve hastaneye yatış durumları incelendiğinde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

OSB'de enfeksiyon geçirme sıklığı değerlendirildiğinde ise; OSB'li çocukların OSB'li olmayan kardeşlerine göre çok daha fazla sıklıkta akut otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve diğer enfeksiyonları geçirme öyküsü olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan enfeksiyonları olan OSB'li çocukların hiç enfeksiyon geçirmeyen ya da orta derecede enfeksiyon geçiren OSB'li çocuklardan daha fazla nöbet geçirme öyküsü olduğu, işitme bozukluğu, motor gelişimde gecikme, konuşma ve dil gelişim bozukluğu, konjenital anomaliler, beslenme sorunları, kusma, diyare ve daha düşük IQ skoruna sahip olduğu bildirilmektedir (155). Çalışmamızda çocuğun bir yıl içinde geçirmiş olduğu viral ya da bakteriyel ÜSYE sayısı arasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızın örnekleminin dört mevsimin bir arada görüldüğü ülkemizin yaz- kış en

sıcak illerinden olan İzmir’de yapılmış olması ÜSYE semptomlarının araştırma ve kontrol grubunda farklılık olmamasının sebebi olabilir.

Taylor ve arkadaşları 2014 yılında çocukluk çağı aşıları ile OSB arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların meta-analizini yapmışlardır. Yapılan meta analizde aşılanan kişilerde daha yüksek OSB riski olduğuna dair kanıt bulamamışlardır (156). Aksine, vaka kontrol çalışmalarında aşıların çocukluk otizmi riski üzerindeki koruyucu etkisini düşündürmektedir. OSB ile kabakulak, kızamık ve kızamıkçık (KKK) aşısı arasındaki ilişkiye ilişkin endişeler göz önüne alındığında, araştırmacılar KKK aşısı ve OSB'nin üç çalışmasının ayrı bir meta-analizini yaptılar ve KKK aşılama sonrası OSB riskinde anlamlı olmayan bir düşüş buldular. Çalışmamızda da aşılanma ile OSB arasında ilişki saptanmamış olup aksine literatürle uyumlu olarak kontrol grubundaki çocuklarda rutin bakanlık takvimi+ ek aşılarla aşılanma oranı anlamlı düzeyde yüksekti. Çalışmamız, çocukluk çağı aşılanmanın otizme neden olduğuna dair iddiayı çürüten bir veri olarak yazına katkıda bulunmuştur.

Çalışmamızda; emzik ve biberon kullanımı, ek gıdaya geçiş zamanı, teknolojiye maruziyet süresi, mevcut ek tıbbi tanı varlığı OSB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Endokrin bozucular hormonların etkilerini bozarak, taklit ederek veya bloke ederek endokrin sistemi değiştiren insan yapımı olan sentetik kimyasallar ve doğada bulunan fitoöstrojenlerdir. Bu maddeler hormonların üretimini, transportunu, reseptörüne bağlanmasını ya da metabolize olması ve atılmasını değiştirerek etki edebilirler. Doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar. Başlıca endokrin bozucular fitoöstrojenler (bitkilerde doğal olarak bulunabilen östrojen), dioksinler, furanlar, pestisitler, ftalatlardır (di-etilheksil ftalat, butil benzil ftalat, di-n-butil ftalat, di-n-fenil ftalat, di-heksil ftalat, di-propil ftalat, dikloroheksil ftalat, dietil ftalat). Ayrıca ağır metaller (arsenik, kadmiyum, uranyum, kurşun, civa), bazı ilaçlar, bisfenol A, B ve F, etan dimetan, sulfonat, metanol, benzofenol, N-butil benzen, 4-nitrotoluen ve 2,4-diklorofenoldür (157-160).

Ftalat ve bisfenol A'(BPA)'nın OSB etiyojisiindeki rolleri net olarak açıklanamasa da olası etkileri birkaç başlık altında açıklanabilir. Bu bireyler endokrin

bozucu maddelerle daha sık karşılaşabilirler; ağız yoluyla karşılaşmalarda artmış intestinal geçirgenlik söz konusu olabilmektedir. Genetik yatkınlıkları olduğu için bu kimyasal maddelerden daha fazla etkilenmekte olabilirler; bu bireylerin çeşitli toksinleri metabolize etme kapasiteleri yetersiz kalabilir; ftalat ve BPA epigenetik değişikliklerle etki edebilir ya da östrojen, testosteron ve troid hormonlarının etkilerini değiştirerek etkiliyor olabilir (80, 161-163).

Avrupa Gıda Güvenlik Otoritesi, insanlar için yiyecekler yoluyla günlük karşılaşılan ftalat düzeylerinin tolere edilebilir doz aralığında ve 0,03-0,2 mg/kg olduğunu tahmin etmektedir (164). Çocuklarda her şeyi ağızlarına götürme davranışı nedeniyle bu karşılaşma sıklığının birkaç kat daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle 1980’li yıllardan itibaren emzik, biberon, oyuncaklar, dişlikler gibi çocukların sıklıkla ağızlarına aldıkları malzemelerde kullanılmaması kararlaştırılmıştır. Buna rağmen 2005 yılında yapılan bir çalışmada buna benzer 18 çocuk ürününden 12’sinde Di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP) düzeyi 20-840 ppm aralığında bildirilmiştir(165).

Testa ve arkadaşları (164) tarafından 2012 yılında OSB ile ftalat ilişkisini araştıran 48 OSB’li çocuk ve 45 sağlıklı çocuğun dâhil edildiği bir çalışmada idrarda ftalat metabolitleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmada spot idrarda primer ve sekonder DEHP metabolitleri (5- hidroksi mono (2-etilheksil) ftalat5(5-OH-MEHP), 5-okso-MEHP, 6-OH-MEHP, MEHP) araştırılmıştır. OSB grubunda idrarda 5-OH-MEHP, 5-okso-MEHP metabolitlerinin ve MEHP atılımının yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca OSB’li çocukların çocukluk çağı otizmi değerlendirme ölçeği skorları ile idrar MEHP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak araştırma grubunda emzik ve biberon kullanım öyküsü anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın bu sonucu yazında önemli bir katkı sağlamaktadır.

Literatürde OSB’li çocukların bebeklik dönemlerinde birçok beslenme ve yeme problemleri olduğu gösterilmiştir (166). Biberondan kaşığa geçildiği, yeme çeşitliliğinin arttığı dönemde belirli tat, koku, görünüm ve kıvamdaki besinlere karşı gelişen yemeyi reddetme ve seçici yeme davranışı görülebilmektedir. Seçici yeme

davranışı daha çok küçük çocuklarda görülen sıklıkla ebeveynler tarafından dile getirilen şikâyetler arasındadır. Bu tip yeme davranışı gelişimsel problemleri olan özellikle OSB tanısı olan bireylerde sağlıklı gelişen çocuklara göre daha sıklıkla belirtilmektedir (167). 2012 yılında Yahya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSB’li bebeklerde anne sütüne geç başlama tespit edilmiş olup, daha kısa süreli anne sütü alımı saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda da çocukların bebeklik dönemleri açısından karşılaştırıldığında; anne sütü alımı ve formül mama kullanımı her iki grup arasında benzer olmasına karşın ek gıdaya geçiş zamanı araştırma grubunda anlamlı oranda gecikmiş bulundu.

OSB’li çocukların klinik tablolarına çok çeşitli ek tıbbi durumların eşlik edebildiği bilinmektedir. Bu tıbbi durumlardan biri olan epilepsinin popülasyondaki görülme sıklığı % 2-3 oranlarında iken, yapılan çalışmalarda OSB’li çocuklarda görülme sıklığının yaklaşık olarak % 30’a kadar yükseldiği bildirilmektedir (169).

OSB ve epilepsinin bu kadar sık birliktelik göstermesi ortak nörobiyolojik köken varlığını düşündürmektedir. OSB’ye epilepsi eşlik ettiği takdirde kötü prognoz göstergesi olabilmektedir. Ayrıca çalışmalarda epilepsisi olan OSB’lilerin dil becerilerinde, gelişimsel özelliklerinde, bilişsel işlevselliklerinde ve adaptasyon becerilerinde zorluklar görülmektedir (170). Olgularımızın organik hastalık öykülerini değerlendirdiğimizde; araştırma grubunda %49 oranında ek tıbbi hastalık mevcut iken, kontrol grubunda %24 oranında saptanmış olup, araştırma grubunda ek tıbbi hastalık eşlik etme oranı anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Araştırma grubunda mevcut ek tıbbi hastalık en fazla epilepsi iken, kontrol grubunda en sık alerjik hastalıklardı. Çalışmamızda nörolojik komorbiditeler içinde de en fazla görüleni epilepsi idi. Canitano ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada otizmlili çocuklarda bu oranı % 13 olarak bulunmuştur (171). Bizim çalışmamızda OSB tanısı olan olguların %14,2’sinde epilepsi tanısı vardı ve bu çalışmayla benzerdi.

Genellikle OSB’li olguların 1/3’ünde 12-24 ay arası gelişimsel olarak regresyon görülmektedir. Bu otistik regresyon tablosunun fizyopatolojisi henüz tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, bazen gelişimsel olarak normal olan bir çocukta ani veya yavaş bir şekilde otistik belirtilerin açığa çıkması şeklinde, bazılarında ise hafif otistik belirtilerin daha da ağırlaşması şeklinde görülmektedir(172). Tamanaha

ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada (173) otistik regresyonun %15-50 arasında değişen oranda olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ailelere göre OSB grubundaki 49 hastanın 17'sinde (%34,7) aslında belirli bir normal gelişim sürecinden sonra duraklama ve gerileme olduğu algısı mevcuttu iken, gerçek anlamda (kayıtlarda kontrol edildiğinde ve klinik olarak regresif olduğuna emin olduğumuz) regresif tip OSB tanısı sadece 1 hastada (%2,1) tespit edildi. Çalışmamızda OSB olgularında otistik regresyon oranı, ailelerin verdiği bilgiye dayanmaktadır. Ailelerin bellek düzeyi bu durumu etkileyen bir faktör olabilir. Fakat Goldberg ve arkadaşlarına göre ailelerin dil gelişimi başlangıcı ve kaybı konusunda verdikleri bilgiler gözlemcilerin puanladığı ve ev içinde videoları ile önemli derecede tutarlılık gösterirken, dil gelişimi dışındaki kayıplarda ailelerin verdikleri bilgilerin tek başına yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır (174). Bizim çalışma grubumuzda da aile yorumları aslında bu bilgilerle uyumluydu.

Konuşmada gerilemesi olan ve çoğunun OSB kriterlerini karşıladığı saptanan çocuklarda yapılan bir araştırmada, ortalama regresyon zamanı 22,8 ay olarak bulunmuştur. Üç yaş altında regresyon saptananlarda otistik davranışlar gelişme olasılığının daha yüksek (erkeklerde %92 iken, kızlarda %85), fakat epileptik nöbetlerin daha seyrek (%14) olduğu, 3 yaş üstünde ise konuşmada gerilemesi olanlarda ise nöbetlerin daha sık (%53), ama otistik regresyonun daha az (erkeklerde %69 iken, kızlarda %33) görüldüğü saptanmıştır. Sonuç olarak konuşmada daha küçük yaşlarda gerilemesi olanlarda otistik regresyonun, daha büyük çocuklarda ise sadece konuşmada gerilemeyle giden klinik tabloların eşlik etme olasılığının daha fazla olduğu ön plana çıkarılmıştır (175).

Gelişimsel özellikler bakımından çalışmamızda ilk anlamlı kelimeyi söyleme ve ilk cümleyi kurma zamanları açısından iki grup karşılaştırıldığında araştırma grubunun kontrol gruba kıyasla istatistiksel açıdan da anlamlı derecede daha geç konuşmaya başladığı görülmektedir. OSB'li probandların aile ve akrabalarında dil gelişiminde gecikme ile alakalı alan yazında görüş farklılıkları bulunsa da probandların kardeşlerinde dil gelişiminde gecikmenin daha sık görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Dil gecikmesinin geniş otizm fenotipinin potansiyel bir

bileşeni olabileceğine dair görüş birliği bulunmaktadır; bizim çalışmamız da bu görüşü desteklemektedir (176-178).

Çalışmamızda gelişimsel diğer özellikler bakımından değerlendirildiğinde araştırma grubundaki çocukların kontrollere göre tuvalet eğitimi kazanımı bakımından gecikme olduğu saptanmıştır. Motor gelişim alanında ise yürümeye başlama yaşının araştırma grubunda kontrollere kıyasla belirgin geciktiği şeklinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Alan yazında OSB’li çocuklarda motor gelişim basamaklarında gerilikler olabileceği (179,180) , OSB’nin bir erken belirtisi olduğu, iletişim becerilerini geciktirici bir faktör olmasının yanında kötü prognoz belirteci olabileceği vurgulanmaktadır (181). Çeşitli klinik çalışmalarda da OSB’li olguların %90-100 oranlarında başka bir psikiyatrik tanı ile eşlik etme durumu olduğu bildirilmiştir(10). Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların psikiyatrik komorbiditeleri incelendiğinde araştırma grubunda %36,6’sında ek psikiyatrik hastalık tespit edildi; ancak kontrol grubundaki çocuklarda ek psikiyatrik hastalık yoktu. Araştırma grubundaki çocukların psikiyatrik komorbidite dağılımı şöyledi: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) %12,2; Hafif Düzeyde Mental Retardasyon (HMR) %8,2; Orta Düzeyde Mental Retardasyon (OMR) %2; Anksiyete bozukluğu %8,2;DEHB + Depresif bozukluk %2; DEHB+HMR %2; DEHB+ Anksiyete Bozukluğu %2 idi.

Hastaların %55,2’sinde psikiyatrik ilaç kullanımı mevcuttu. Bu ilaçların %32,6’sı atipik antipsikotik, %6,2 ‘si psikostimulan iken, %16,4’ü kombine tedavi idi. Çalışmamızda; OSB’ye eşlik eden komorbid psikiyatrik bozuklukları değerlendirdiğimizde; en sık % 12,2 oranında DEHB bulunmuştur. DEHB ve OSB temelde farklı bozukluklar olmakla birlikte iki bozukluk kısmen birbiri ile örtüşmektedir (182). Alan yazında da belirtildiği gibi yüksek oranlarda DEHB ve OSB komorbiditesi bildirilmektedir(183).

Alan yazında OSB’de zihinsel gelişim geriliklerine dair dağılım %30 oranında normal veya sınır zekâ (>70 IQ), %30 oranında hafif zekâ geriliği (50-70 IQ), %40 oranında da orta, ağır ya da ileri zekâ geriliği şeklinde olduğu bildirilmiştir (184). Çalışmamızda araştırma grubundaki çocuklarda ağır ya da ileri zekâ geriliği

saptanmazken %12,2'sinde hafif-orta zekâ geriliği saptanmıştır. Bu sonuca varmamızın sebebi örneklem seçim yöntemi ile ilişkili olabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 2001 yönergelerine göre, 24 aylıktan küçük tüm çocuklar televizyona veya herhangi bir elektronik cihaza maruz bırakılmamalı, daha büyük çocuklar ise günde 2 saat izleme süresini geçmemelidir (185).

Televizyon en fazla istismar edilen cihazdır, ancak bu video oyunları, tabletler ve mobil akıllı telefonlar için de geçerlidir. ABD merkezli bir çalışma, ABD'deki çocukların yarısının AAP önerilerini aşan elektronik cihazlarla günde 3 saatten fazla zaman harcadığını belirtmektedir (186). Avustralya'da 18 aylık çocukların% 40'ından fazlası, ekran kullanım süreleri günde 2 saati aşmaktadır (187).

Yapılan başka çalışmalarda TV izleme saati değerlendirildiğinde; OSB'li çocuklarda TV izleme sıklığı ve TV izlemeye başlama yaşının daha erken olduğu bildirilmektedir (188).

Beş yaşından küçük çocuklarda elektronik cihazların iletişim önkoşul becerileri üzerindeki etkilerini ele alan literatür son zamanlarda bilim adamlarının ilgisini çekmiştir, ancak yapılan çalışmalar hala azdır. 2015 yılında Lin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, aşırı televizyon zamanına maruz kalan çocukların, bilişsel, dil ve motor gelişimde maruz kalmayanlara göre daha fazla gecikme yaşamalarının muhtemel olduğunu ortaya koymaktadır (189).

Birçok çalışma, elektronik cihazlara uzun süre maruz kalan çocuklarda ilişkili psikiyatrik ve zihinsel bozukluk riskinin arttığını bildirmiştir (190). Salame ve arkadaşlarının iletişim ve konuşma geriliği olan 50 çocuk ile 2020 yılında yaptıkları çalışmada 39 çocuğun OSB'li olarak değerlendirilmiş olup çocukların % 86'sının günde en az 2 saatlik ekran maruziyeti saptanmıştır ve çocukların% 54'ü uzun süreli ekrana maruz kalmıştır (4 saat/gün). Aynı çalışmada Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ)ortalama skorunun (hastalık şiddetinin) ekrana uzun süreli maruz kalan çocuklarda kısa süreli maruz kalan çocuklara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (191). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak

teknolojiye maruziyet süresi araştırma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi.

5.6. Ölçeklerle İlgili Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda problemli davranışların değerlendirildiği SDKL' nin araştırma ve kontrol grubundaki çocuklarda karşılaştırılmasına ilişkin veriler incelendiğinde, araştırma grubunda SDKL irritabilite, letarji, stereotipi, hiperaktivite, uygunsuz konuşma alt ölçek puanları ve toplam puanı ortalamalarının kontrol gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. OSB'li çocukların sorun davranış puanlarının tipik gelişen çocuklara göre daha yüksek saptanması daha önceden yapılmış çalışmalarda da gösterilmiştir. Literatürde davranışsal ve duygusal problemlerin değerlendirilmesinde SDKL sık kullanılan bir ölçek olmasının yanı sıra, farklı araştırmacılar tarafından eşlik edebilecek duygusal ve davranışsal problemlerin SDKL kullanılarak tarandığı çalışmalarda otizm belirti şiddetinin daha yüksek SDKL puanları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da elde edilen bu bulgular literatürle uyumlu olarak yorumlandı (192).

Çalışmamızda otizm şiddetini değerlendirildiği ODKL' nin araştırma ve kontrol grubundaki çocuklarda karşılaştırılmasına ilişkin veriler incelendiğinde, araştırma grubunda; ODKL duygusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve özbakım alt ölçek puanları ve toplam puanı ortalamalarının kontrol gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda OSB tanılı çocukların dosyaları taranmış olup, ebeveynleri ile de görüşme yapılarak çocukların öyküsü ve klinik özelliklerine ilişkin bilgiler alınmıştır. OSB'li çocukların tanısı ve semptom şiddetini değerlendirmek için genelde alan yazında ÇODÖ kullanılır. Ancak çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle araştırma grubunu oluşturan OSB'li çocuklar; klinik olarak uzun süredir izlenmiş ve klinik tanı kesinliği olan olgulardır. Yine de tüm çalışma grubuna psikiyatrik muayenenin yanı sıra ailenin gözlemine dayanan ODKL ölçeği ve KGiÖ-HŞ ölçeği birlikte kullanılmıştır. OSB'de önemli tanısız sorunlar; ağır MR ile karışan semptomlar ve erken dönem belirtilerin yeterince belirlenememesi ile ilişkilidir. ODKL' nin özgüllüğü yüksek bir tarama testi olması, çalışmamızdaki araştırma grubunu puan ortalamalarının her alt ölçek ve toplamda kesme puanı olarak kabul edilen 39 puanın çok üzerinde olması,

mental retardasyon vakalarının sayıca az olması ve ağır zekâ geriliği olan çocuk olmaması çalışmamızda tanı geçerliliğini güçlü kılmak adına yeterlidir (86).

Araştırma ve kontrol grubundaki çocuklar hastalığın şiddeti açısından Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti Ölçeği (KGİÖ-HŞ) ile değerlendirildiğinde araştırma grubundaki çocukların daha çok orta şiddette hasta olduğu görülürken kontrol grubundaki çocukların normal olduğu saptanmıştır. Tural Hesapçioğlu ve arkadaşlarının 2012 yılında 94 OSB’li olgunun otizm şiddetinin psikososyal ve bilişsel özellikleri açısından değerlendirildiği bir çalışmada ÇODÖ skorlarına göre olguların %56,4’ü hafif-orta şiddette, %43,6’sı ağır şiddette otizm bulgusu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak OSB klinik şiddet gruplarının daha çok hafif-orta şiddette olduğu saptanmıştır (193).

Çalışmamızın Önemli ve Güçlü Yanları

Literatürde OSB’li hasta grubunda etiyolojiye yönelik çok sayıda genetik ve çevresel neden olabilecek faktörün analiz edildiği çalışmalar mevcuttur. Ayrıca OSB’li hasta grubunda analizini yaptığımız genlerin, psikiyatrik hasta grupları üzerinde tek tek analiz edildiği çalışmalar olmasına rağmen; yalnızca OSB’li hasta grubunda çalışıldığı ve bu kadar çok sayıda genin analiz edildiği bir çalışmaya literatürde çalışmamız tarihi itibari ile rastlamadık. Çalışmamızda kontrol grubunun olması, çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olması da çalışmamızın başka bir güçlü yanıdır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışma olup, polikliniklerimize başvuruda bulunan ve otizm gen paneli gönderilmiş hastaların çalışmaya alınmış olması ve kontrol grubundan otizm gen paneli gönderilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu sebeple daha geniş bir örneklem üzerinde prospektif dizayn ile yapılacak çalışmalar gereklidir. Yine olgu sayısının görece düşük olması da diğer bir kısıtlılıktır. Daha geniş örneklemde genetik sonuçlar ve çevresel risklerin analizi çalışmanın gücünü artırabilir. Toplum temelli birçok çalışma ile çalışmamızın önemli birçok bulgusu uyumlu olsa da; çalışma sadece klinik örneklem üzerinde gerçekleştirildiğinden sonuçlar buna göre yorumlanmalıdır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı almış ve otizm gen paneli gönderilmiş hastalarda OSB ile ilgili genlerin (*RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *MECP2*, *CDKL5* ve *NLGN3*) arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. OSB tanısı almış otizm gen paneli gönderilmiş hastalarda; çevresel, ailesel, prenatal, natal ve postnatal etiyolojik risk faktörleri arasındaki ilişkinin tespit edilmesi; belirtilen hastalarda varsa eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi ek hastalıkların, kullanılan tedavilerin, eşlik eden ek durumların tanımlanması amaçlanan bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Çalışmaya alınan vakaların araştırma ve kontrol grubunda 43'ü erkek (%87,8) ve 6'sı kız (%12,2) cinsiyette idi. Araştırma grubunun yaş ortalaması $88,63 \pm 37,89$ ay iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $88,75 \pm 43,76$ ay olarak saptanmıştır.
2. Araştırma grubunda yer alan çocukların periferik kanından elde edilen DNA örneğinden *MECP2*, *RPL10*, *NLGN4X*, *PDE8B*, *CDKL5* ve *NLGN3* genlerinin tüm gen dizi analizinde tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları (± 10) sadece 1 çocukta (%2) yapılan analiz sonucunda *MECP2* geninde hemizigot c.260C>T (p.P87L) varyant gen değişimi saptanmıştır.
3. Araştırma grubundaki çocukların akrabalarında mental retardasyon MR/OSB varlığı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
4. Araştırma grubundaki annelerin gebe kaldığı andaki kilosu anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
5. Araştırma grubundaki annelerin gebelikte metabolik, enfektif ya da kronik hastalık geçirme öyküsü anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
6. Araştırma grubundaki annelerin gebelikte üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
7. Araştırma grubundaki annelerin gebelikte sanayi bölgesinde yaşama öyküsü anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
8. Araştırma grubunda emzik ve biberon kullanımı, ek gıdaya geçiş zamanı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

9. Araştırma grubunda teknolojiye maruziyet süresi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
10. Araştırma grubunda yürüme yaşı, ilk kelime kazanım yaşı, iki kelimelik cümle kurma yaşı, sfinkter denetim yaşı anlamlı düzeyde gecikmiş saptanmıştır.
11. Araştırma grubunda ek tıbbi hastalık eşlik etme oranı anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırma grubunda mevcut ek tıbbi hastalık olarak en fazla epilepsi saptanmıştır. Araştırma grubunda eşlik eden en fazla psikiyatrik komorbidite ise DEHB olarak saptanmıştır.
12. Araştırma grubundaki çocukların SDKL ve ODKL alt ölçek ve toplam puan ortalamaları anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
13. Araştırma grubundaki çocuklar hastalığın şiddeti açısından Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti Ölçeği (KGİÖ-HŞ) ile değerlendirildiğinde araştırma grubundaki çocukların daha çok orta şiddette hasta olduğu saptanmıştır.
14. Araştırma grubu ile kontrol grubu arasında Sağlık Bakanlığı aşı protokolü uygulama açısından fark yoktu. Ayrıca sağlıklı grupta ek aşı yaptıranların sayısı daha yüksekti.

OSB tedavisinde erken tanı alma hayati bir öneme sahiptir. Çünkü OSB’de tedavide esas olan yoğun davranışsal ve eğitsel müdahaleler ile zenginleştirilmiş bireysel özel eğitim olup OSB’li çocukların erken tanı ile 36 aydan önce tedavi programlarına başlamaları önerilmektedir. OSB’nin nedenleri ve nedenlere yönelik tedavi konusunda çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın tam iyileşme sağlayan bir tedavi yöntemi henüz yoktur.

OSB etiyopatogenezinde rol alan genetik, çevresel, ailesel, prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin tespit edilmesi; OSB’nin önlenabilir sebeplerinin saptanması OSB’nin önlenmesi ve tedavisinde yol gösterici olacaktır. Sonuç olarak OSB için epigenetik süreçleri tetikleyen birçok çevresel risk faktörü tespit edilmiştir. Özellikle gebelikte annenin geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonları, çevresel toksinlerin (sanayi bölgesinde yaşama ile emzik ve biberon malzemelerinin) hangi yol ile ne tür kimyasal toksinler ile hangi yolla etiyopatogenezde katkı sağladığı, teknoloji maruziyetinin etiyopatogenezdeki rolü üzerine geniş örneklemli izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Association, A.P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM5®). 2013: American Psychiatric Pub..
2. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B(3):255–74. 5. MacGregor AJ, et al. Tw.
3. Deng W, et al. The relationship among genetic heritability, environmental effects, and autism spectrum disorders: 37 pairs of ascertained twin study. *J Child Neurol.* 2015;30(13):1794–9.
4. Gaugler T, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet.* 2014;46(8):881–5..
5. Muratore, C.R., et al., Age-dependent decrease and alternative splicing of methionine synthase mRNA in human cerebral cortex and an accelerated decrease in autism. *PLoS One*, 2013. 8(2): p. e56927.
6. Geschwind DHJ Tics. Genetics of autism spectrum disorders. 2011;15(9):409-16..
7. Devlin B, Scherer SWJCoig, development. Genetic architecture in autism spectrum disorder. 2012;22(3):229-37.
8. Bender LJAJoO. Childhood schizophrenia: Clinical study of one hundred schizophrenic children. 1947;17(1):40.
9. Faroy M, Meiri G, Arbelle S. DSM-5 and autism: Diagnostic changes and clinical implications in early childhood. *Harefuah.* 2016;155(5):291-322.
10. Mukaddes NM, Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,2013.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) Fifth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
12. Lotter, V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social Psychiatry*, 1966; 1(3), 124–35.
13. CDC. Data and Statistics | Autism Spectrum Disorder (ASD) | NCBDDD | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published 2018. Accessed December 8, 2018.
14. Chakrabarti, S. and E. Fombonne, Pervasive developmental disorders in preschool children:confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(6): 1133-41.
15. Fombonne, E., Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66(10): 3-8.
16. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A.comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344-55.

17. Baykara HB. Otizm Spektrum Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik ve Epigenetik Etkenlerin Rolü. *Türkiye Klin J Child Psychiatry-Special Top.* 2015;1(2):11-16.
18. Fuentes J, Bakare M, Munir K. Autism Spectrum Disorder. In: *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*; 2014:1-35.
19. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry.; 2015.
20. Stefanatos, G.A., Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev*, 2008. 18(4): p. 305-19.
21. Spence, S.J. and M.T. Schneider, The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res*, 2009. 65(6): p. 599-606.
22. Gillberg, C. and M. Coleman, The biology of the autistic syndromes. 2000: Cambridge University Press.
23. Abrahams, B.S. and D.H. Geschwind, Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 2008; 9(5): 341-55.
24. Lamb, J., et al., Whole genome linkage and association analyses. *Autism spectrum disorders*, 2011; 669-89.
25. S M Klauck 1, B Felder, A Kolb-Kokocinski, C Schuster, A Chiocchetti, I Schupp, R Wellenreuther, G Schmötzer, F Poustka, L Breitenbach-Koller, A Poustka *Mol Psychiatry* 11 (12), 1073-84 Dec 2006 PMID: 16940977 DOI: 10.1038/sj.mp.4001883.
26. S. Hossein Fatemi Timothy D. Folsom Teri J. Reutiman Natalie N. Braun Luke G. Lavergne 2010 <https://doi.org/10.1002/syn.20762>
27. Sheng Tang, #1,2,3 Barbara Terzic, #1 I-Ting Judy Wang, 1 Nicolas Sarmiento, 1 Katherine Sizov, 1 Yue Cui, 1 Hajime Takano, 2,3 Eric D. Marsh, 2,3 Zhaolan Zhou, 1 and Douglas A. Coulter 2,3 2019 Jun doi: 10.1038/s41467-019-10689-w.
28. Yüksel A. Genetics of autism. *Cerrahpaşa J Med* 2005; 36: 35-41.
29. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*. 2001;57(2):245-254..
30. Casanova, M.F., et al., Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*, 2006; 112(3): 287-303.
31. Minshew, N.J. and D.L. Williams, The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*, 2007; 64(7): 945-50.
32. Allely CS, Gilberg C, Wilson P. Nuerobiological abnormalities in the first few years of life in individuals later diagnosed with autism spectrum disorder: a review of recent data *Behavior Neurol.* 2014;210780.

33. Volkmar, F.R., et al., Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of child psychology and psychiatry*, 2004. 45(1): p. 135-170.
34. Chugani, D., Neurotransmitters, in *Autism spectrum disorders*, D. Amaral, Editor. 2011, Oxford University Press. p. 566-575.
35. Cook, E.H. and B.L. Leventhal, The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr*, 1996. 8(4): p. 348-54.
36. Ghaziuddin, M., Mental health aspects of autism and Asperger syndrome. Jessica Kingsley Publishers. 2005;
37. Goines, P.E. and P. Ashwood, Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*, 2013. 36: p. 67-81.
38. Lord, C. and A. Bailey, Autism Spectrum Disorders, in *Child and Adolescent Psychiatry*, M.J. Rutter and E.A. Taylor, Editors. Blackwell Publishing: Oxford. 2002; 636-63.
39. Grigorenko E.L., Han S.S., et al. Macrophage migration inhibitory factor and autism. spectrum disorders. *Pediatrics*, 2008; 122(2): 438-45.
40. Kajizuka, M., Miyachi, T., Matsuzaki, H., Iwata, K., Shinmura, C., Suzuki, K., Suda, , S., Tsuchiya, K.J., Matsumoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Sugiyama, T., Takei, Mori, N., Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34: 154–8.
41. Young, L.J., Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: lessons from animal models. *Am J Med Genet*, 2001; 105(1): 53-4.
42. Lerer E, Levi S, Salomon S ve ark. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol. Psychiatry*. 2008;13(980):988-9.
43. Baron-Cohen, S., A. B, and A. E, The extreme male brain theory of autism, the role of fetal. androgen, in *Autism spectrum disorders*, D. Amaral, D. Geschwind, and G. Dawson, Editors. Oxford University Press 2011.
44. Yang, X., et al., Intercellular protein–protein interactions at synapses. *Protein & cell*, 2014. 5(6): p. 420-444.
45. Kubota, T., et al., Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities. *Expert review of molecular diagnostics*, 2014. 14(6): p. 685-697.
46. Rapin, I., Autism Turns 65: A Neurologist's Bird's Eye View, in *Autism spectrum disorders*, D. Amaral, D. Geschwind, and G. Dawson, Editors. 2011, Oxford University Press.
47. Corrales, M. and M. Herbert, Autism and environmental genomics: synergistic systems approaches to autism complexity. *Autism spectrum disorders*, 2011: p. 875-892.
48. Le Couteur A, Szatmari P. Autism spectrum disorder. In: Rutter’s Child and Adolescent Psychiatry. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015:661-682.

49. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci.* 2018;(0123456789).
50. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1254-1265.
51. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):219–25.
52. Hertz-Picciotto I. Environmental Risk Factors in Autism: Results from Large-Scale Epidemiologic Studies. In: *Autism Spectrum Disorders.* Oxford University Press; 2011:827-862..
53. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: A review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(5):477-486.e1..
54. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry.* 2015;21(5):693-700.
55. Krakowiak P, Walker CK, Bremer A et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics.* 2012;129(1121):1128-9.
56. Atladóttir HO, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile. episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics* 2012; 130:1447–54.
57. Atladóttir HO, Thorsen P, Ostergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2010;40:1423–1430. doi: 10.1007/s10803-010-1006-y.
58. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe. it's the antibodies. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 449–56.
59. Samuelsson AM, Jennische E, Hansson HA, Holmang A. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA (A). dysregulation and impaired spatial learning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: 1345–56.
60. Zhu Y, Yu T, Zhang XC, Nagasawa T, Wu JY, Rao Y. Role of the chemokine SDF1 as the meningeal attractant for embryonic cerebellar neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 719–20.
61. Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 221–32.
62. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, et al. Increased midgestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a casecontrol study. *Mol Autism* 2011; 2:13-4.
63. James, S.J., et al., Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006. 141B(8): p. 947-56..

64. Theoharides, T.C., D. Kempuraj, and L. Redwood, Autism: an emerging 'neuroimmune disorder' in search of therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2009. 10(13): p. 2127-43.
65. Larsson, H.J., et al., Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*, 2005. 161(10): p. 916-25; discussion 926-8.
66. Valko, M., et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007; 39(1): 44-84.
67. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM., ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*, 2013;2013: 963520.
68. Schaefer GB, Mendelsohn NJGIM. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. 2008;10(1):4.
69. Liu X, Takumi TJB, Communications BR. Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. 2014;452(2):244-53.
70. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: Review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):169-178.
71. Rybakowski F, Chojnicka I, Dziechciarz P, Horvath A, Janas-Kozik M, Jeziorek A, Pisula E. et al. The role of genetic factors and pre and perinatal influences in the etiology of autism spectrum disorders- indications for genetic referral. *Psychiatr Pol*. 2016;50(3):543-54
72. Noor A. Whibley A. Marshall C.R. Gianakopoulos K. Disruption at the PTCHD1 locus on Xp22.11 in autism spectrum disorder and intellectual disability. *Sci. Transl Med*. 2008;50(3):543-54.
73. Sassone-Corsi P, Christen Y. A Time for metabolism and hormones: Springer; 2016.
74. Yuen RK, Thiruvahindrapuram B, Merico D, Walker S, Tammimies K, Hoang N, et al. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. 2015;21(2):185.
75. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. 2014;515(7526):216.
76. O'Roak BJ, Vives L, Fu W, Egerton JD, Stanaway IB, Phelps IG, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. 2012;338(6114):1619-22.
77. Voineagu IJ Nod. Gene expression studies in autism: moving from the genome to the transcriptome and beyond. 2012;45(1):69-75.
78. Ansel A, Rosenzweig JP, Zisman PD, Melamed M, Gesundheit BJ Fin. Variation in gene expression in autism spectrum disorders: an extensive review of transcriptomic studies. 2017;10:601.
79. Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, Kim TK, Lin Y, Hill RS, et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science*. 2008; 11;321(5886):218-23.
80. Weiss, B. (2011). Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *Journal of Neurological Sciences*, 305(1-2), 11-21.

81. Yasuda Y, Hashimoto R, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, et al. Gene expression analysis in lymphoblasts derived from patients with autism spectrum disorder. 2011;2(1):9.
82. Şener EF, Korkmaz K, Öztöpe DB, Zararsız G, Özkul YJJoC, Investigations E. Otistik spektrum bozukluklarında SLC6A4 geni ekspresyonunun araştırılması. 2015;6(2).
83. Sucuoğlu, B. (2003). Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Türkçe Formunun Psikometrik Özelliklerinin İncelenmesi. Türk Psikoloji Dergisi, 18(52), 77-91.
84. Karabekiroğlu K, Aman MG (2009) Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. Child Psychiatry Hum Dev 40:99-110.
85. Krug, D.A., J.R. Arick, and P.J. Almond, Autism screening instrument for educational planning: An assessment and educational planning system for autism and developmental disabilities: Examiner's manual. 1993: Pro-Ed.
86. Irmak, T., et al., Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlilik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. 2007.
87. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assesment Manual for Psycopharmacology, Revised, National Institute of Mental Health, 1976.
88. D'Esposito, M.;Quaderi, N. A.; Ciccodicola, A.; Bruni, P.; Esposito, T.; D'Urso, M.; Brown, S. D. M.: Isolation, physical mapping, and Northern analysis of the X-linked human gene encoding methyl-CpG-binding protein, *MECP2*. Mammalian Genome 7: 533-535, 1996.
89. Shah, R.R., Bird, A.P. *MECP2* mutations: progress towards understanding and treating Retts syndrome. Genome Med 9, 17 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0411-7>.
90. Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong STC, Qin J, et al. *MECP2*, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. Science. 2008;320(5880):1224–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2443785/>
91. Van Den Veyver IB, Zoghbi HY. Mutations in the gene encoding methyl-CpG-binding protein 2 cause Retts syndrome. Brain and Development. 2001;23(SUPPL. 1):147–51.
92. Neul JL, Fang P, Barrish J, Lane J, Caeg E, Smith EO, et al. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Retts syndrome. Neurology. 2008;70(16):1313–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677974/>
93. Cheng TT-L, Qiu Z. *MECP2*: multifaceted roles in gene regulation and neural development. Neurosci Bull 2014;30(4):601–609. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12264-014-1452-6> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082535>
94. Beyer KS, Blasi F, Bacchelli E, Klauck SM, Maestrini E, Poustka A. Mutation analysis of the coding sequence of the *MECP2* gene in infantile autism. Hum Genet. 2002;111(4–5):305–9.
95. Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, et al. Identification of *MECP2* mutations in a series of females with autistic disorder. Pediatr Neurol. 2003;28(3):205–11.

96. Moretti P, Zoghbi HY. *MECP2* dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2006;16(3):276–81. [cited 2016 May 10] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959437X06000700>.
97. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999;23(2):185–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/13810>.
98. Ph D, Glaze DG, Lupski JR, Zoghbi HY. Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with *MECP2* duplications syndrome. *Ann Neurol*. 2009;66(6):771–82.
99. Wen, Z., Cheng, T., Li, G. et al. Identification of autism-related *MECP2* mutations by whole-exome sequencing and functional validation. *Molecular Autism* 8, 43 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0157-5>.
100. VarSome: The Human Genomic Variant Search Engine. Christos Kopyanos, Vasilis Tsiolkas, Alexandros Kouris, Charles E. Chapple, Monica Albarca Aguilera, Richard Meyer, and Andreas Massouras. Oxford Bioinformatics, bty897, 30 October 2018. doi: <https://doi.org/>
101. Burstyn, I., F. Sithole, and L. Zwaigenbaum, Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can*, 2010. 30(4): p. 125-34.
102. Glasson, E.J., et al., Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*, 2004. 61(6): p. 618-27.
103. Bhasin, T.K. and D. Schendel, Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord*, 2007. 37(4): p. 667-77.
104. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: New evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1203-1212.
105. Wu S, et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):29–41.
106. Ben-Itzhak E, Nachshon N, Zachor DA. Having siblings is associated with better social functioning in autism spectrum disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2019;47:921-31.
107. Bishop DVM, Maybery M, Maley A, Wong D, Hill W, Hallmayer J (2004). Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with 76 autistic spectrum disorders: A study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45 (8); 1431–1436.
108. Lauritsen, M.B., C.B. Pedersen, and P.B. Mortensen, Effects of familial risk factors and the place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*; 46(9):963–71.
109. Durkin, M. S., Maenner, M. J., Meaney, F. J., Levy, S. E., DiGuseppi, C., Nicholas, J. S., Schieve, L. A. Socioeconomic Inequality in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder: Evidence from a U.S. Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 2010; 5(7): 11551-2.
110. Kogan, M.D., et al., Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, 2009. 124(5): p. 1395-403.

111. Hamadé A, Salameh P, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F (2013). Autism in Children and Correlates in Lebanon: A Pilot Case-Control Study. *J Res Health Sci*; 13(2):119-124.
112. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang GJM. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. 2017;96(18). doi: 10.1097/MD.00000000000006696.
113. Miles, Judith & Takahashi, Teriko. (2007). Lack of association between Rh status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *American journal of medical genetics. Part A*. 143A. 1397-407. 10.1002/ajmg.a.31846. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31846>
114. Conti E, et al. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3316–27. doi: 10.1093/humrep/det380.
115. Schmidt R, Hansen R, Hartiala J, et al (2011). Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*; 22(4): 476–85.
116. Rosen BN, et al. Maternal smoking and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(6):1689–98.
117. Zhang X, Lv CC, Tian J, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1311–21.
118. Tracy A. Becerra-Culqui, Darios Getahun, Vicki Chiu, Lina S. Sy and Hung Fu Tseng *Pediatrics* 2018;142; DOI: 10.1542/peds.2018-0120 originally published online August 13, 2018; Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder Tracy A. Becerra-Culqui, PhD, MPH, OT/L, Darios Getahun, MD, PhD, MPH, Vicki Chiu, MS, Lina S. Sy, MPH, Hung Fu Tseng, PhD, MPH
119. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, Martin MA (2000) Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Techn Assess* 4:1–193 (i–vi).
120. Webb SJ, Garrison MM, Bernier R, McClintic AM, King BH, Mourad PD (2017) Severity of ASD symptoms and their correlation with the presence of copy number variations and exposure to first trimester ultrasound. *Autism Res* 10:472–484 DOI: 10.1002/aur.1690.
121. Xu G, et al. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(4):766–75. doi: 10.1007/s10803-013-1928-2.
122. Wang Y, et al. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:34248. doi: 10.1038/srep34248.
123. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL: Serum immunoreactiveleptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292–5..
124. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS: Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31:377–93..
125. Hauguel-de MS, Lepercq J, Catalano P: The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1537–45.

126. Ashwood P, Kwong C, Hansen R, Hertz-Picciotto I, Croen L, Krakowiak P, Walker W, Pessah IN, Van de Water JV: Brief Report: Plasma leptin levels are elevated in autism: Association with early onset phenotype? *J Autism Dev Disord* 2007; 38:169–75.
127. Y. Tozuka, M. Kumon, E. Wada, M. Onodera, H. Mochizuki, and K. Wada, —Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring, *Neurochemistry International*, 2010; 57(3): 235–47.
128. E. L. Sullivan, K. M. Riper, R. Lockard, and J. C. Valleau, —Maternal high-fat diet. programming of the neuroendocrine system and behavior, *Hormones and Behavior*, 2015; 76: 153–61.
129. R. B. Simerly, —Hypothalamic substrates of metabolic imprinting, *Physiology & Behavior*, 2008;94(1): 79–89.
130. 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.
131. Jiang HY, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2016;58:165–72.
132. 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.
133. 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.
134. Buehler MR (2011) A proposed mechanism for autism: An aberrant neuroimmune response manifested as a psychiatric disorder. *Med Hypotheses*, 76: 863-70.
135. Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr*. 1971;1:33–47.
136. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;130:226–238. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
137. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res*. 2007;85:2059–2070. doi: 10.1002/jnr.21325.
138. Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*. 2003;2:255–267. doi: 10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x.
139. Goines P, Van de Water J The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:111–117. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283373514.
140. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353:772–777. doi: 10.1126/science.aag3194.

141. Curran EA, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500–8. doi: 10.1111/
142. Akçakın M, Polat S, Kerimoğlu E (1993). Otistik ve zekâ özürlü çocukların demografik ve doğumla ilgili özellikler yönünden karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 1: 39-46.
143. Gillberg C (2005). The Epidemiology of Autism. In: Mary Colman (ed): *The Neurology of Autism*. Oxford University Press; 119-136.
144. Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S. Association between neonatal jaundice and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(1):8–13. doi:10.3345/kjp.2019.00815.
145. Polat Darçın, Ayşe Balanlı. Examination of Volatile Organic Compounds From Building Products in Terms of Building Biology. *Megaron*. 2018; 13(4): 597-607 DOI: 10.5505/MEGARON.2018.80958.
146. Brown HS, Bishop DR, Rowan CA. The role of skin absorption as a route of exposure for volatile organic compounds (VOCs) in drinking water. *Am J Public Health*. 1984;74(5):479–84. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.74.5.479>.
147. Barr DB, Ryan PB, Buckley B. Volatile organic compounds. In: Landrigan PJ, Etzel RA, editors. *Textbook of Children's Environmental Health*. Oxford: Oxford University Press; 2014. pp. 314–24. [Google Scholar].
148. Gospe SM, Jr, Zhou SS. Toluene abuse embryopathy: longitudinal neurodevelopmental effects of prenatal exposure to toluene in rats. *Reprod Toxicol*. 1998;12(2):119–26.
149. Laslo-Baker D, Barrera M, Knittel-Keren D, et al. Child neurodevelopmental outcome and maternal occupational exposure to solvents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(10):956.
150. Till C, Koren G, Rovet JF. Prenatal exposure to organic solvents and child neurobehavioral performance. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23(3):235–45.
151. Pelé F, Muckle G, Costet N, et al. Occupational solvent exposure during pregnancy and child behaviour at age 2. *Occup Environ Med*. 2013;70(2):114–9. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-100892>.
152. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e360.
153. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(4):257–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00805.x>.
154. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC (2014) Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 44:277–318.
155. Mason-Brothers A, Ritvo ER, Freeman BJ, Jorde LB, Pingree CC, McMahon WM, Jenson WR, Petersen PB, Mo A. The UCLA–University of Utah epidemiology survey of autism: recurrent infections. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993; 2:79-90..

156. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623–9.
157. Schug, T.T, Janesick, A., Blumberg, B., ve Heindel, J.J. (2011). Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology*, 127(3-5), 204-215..
158. Main, K.M, Meyts, E.R, Toppari, J., ve Skakkebaek, N.E. (2004). Endocrine disrupters and development of the reproductive system: a pediatric perspective. O.H. Pescovitz ve E.A. Eugster (Ed.). *Pediatric Endocrinology* (s.376). Philadelphia: Lippincott Willi.
159. Tabb, M.M, ve Blumberg, B. (2006). New models of action for endocrine disrupting chemicals. *Molecular Endocrinology*, 20(3), 475-482. 66. World Health Organization. (2012). Endocrine disrupters and child health. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health (ISBN 978 92 4 150376 1). Erişim: 25 Ekim 2013, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf
160. World Health Organization. (2012). Endocrine disrupters and child health. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health (ISBN 978 92 4 150376 1). Erişim: 25 Ekim 2013, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf
161. Motavalli Mukaddes N. Otizm Spektrum Bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. 25-46 p.
162. Tareen, R.S., ve Kamboj, M.K. (2012). Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 59(1), 75-88.
163. Stein, T.P., Schluter, M.D., Steer, R.A., ve Ming, X. (2013). Autism and phthalate metabolite glucuronidation. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 43(11), 2677-2685.
164. Testa, C., Nuti, F., Hayek, J., De Felice, C., Chelli, M., Rovero, P., ve diğerleri. (2012). Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro*, 4(4), 223-229.
165. Hileman, B. (2005). Panel ranks risks of common phthalate. *Chemical and Engineering News*, 83(46), 32-36.
166. Martins, Y., Young, R. L., & Robson, D. C. (2008). Feeding and eating behaviors in children with autism and typically developing children. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(10), 1878-87..
167. Bandini, L. G., Anderson, S. E., Curtin, C., Cermak, S., Evans, E. W., Scampini, R.,... & Must, A. (2010). Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *The Journal of pediatrics*, 157(2), 259-264..
168. Al-Farsi, Y. M., Al-Sharbati, M. M., Waly, M. I., Al-Farsi, O. A., Al-Shafae, M. A., Al-Khaduri, M. M.,... & Deth, R. C. (2012). Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: A case-control study. *Nutrition*, 28(7), e27-e32..
169. Francis A, Msall M, Obringer E, Kelley K (2013) Children with autism spectrum disorder and epilepsy. *Pediatr Ann* 42: 255-60..
170. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, et al. Clinical Characteristics of Children with Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Epilepsy. *PLoS One*. 2013;8(7):1-11..

171. Canitano, R., A. Luchetti, and M. Zappella, Epilepsy, electroencephalographic abnormalities and regression in children with autism. *J Child Neurol* 20:27–31.
172. Korkmaz, B. (2000). Mental retarded otistiklerde yürümenin gelişiminde gecikmenin klinik prognozla ilişkisi. *Cerrahpaşa Journal of Medicine*, 31(2); 66-73..
173. Tamanaha AC, Machado GM, Loebmann C, Perissinoto J. Process of speech acquisition and development of autistic children with or without autistic regression. *Codas*. 2014 Jul-Aug;26(4):265-9.
174. Goldberg WA, Thorsen KL, Osann K, Spence MA. Use of home videotapes to confirm parental reports of regression in autism. *J Autism Dev Disord*. 2008 Jul;38(6):1136-46.
175. Shinnar, S., et al., Language regression in childhood. *Pediatr Neurol*, 2001. 24(3): p. 183-9.
176. Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. Autistic traits below the clinical threshold: Re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(4):360-389.
177. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11):1349-1356..
178. Lindgren KA, Folstein SE, Tomblin JB, Tager-Flusberg H. Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific language impairment and their first-degree relatives. *Autism Res*. 2009;2(1):22-38..
179. Bhat AN, Galloway JC, Landa RJ. Relation between early motor delay and later communication delay in infants at risk for autism. *Infant Behav Dev* 2012;35:838–46. doi:10.1016/j.infbeh.2012.07.019..
180. Provost B, Lopez BR, Heimerl S. A comparison of motor delays in young children: autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. *J Autism Dev Disord* 2007;37:321–8. doi:10.1007/s10803-006-0170-6..
181. Hedgecock, James & Dannemiller, Lisa & Shui, Amy & Rapport, Mary & Katz, Terry. (2018). Associations of Gross Motor Delay, Behavior, and Quality of Life in Young Children With Autism. *Physical therapy*. 98. 10.1093/ptj/pzy006.
182. Miyasaka M, Kajimura S, Nomura M. Biases in Understanding Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Japan. *Front Psychol* 2018; 9:244..
183. Yoshida Y, Uchiyama T. The clinical necessity for assessing attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning pervasive developmental disorder (PDD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13:307–314..
184. Kaplan, H.I. and B.J. Sadock, Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 1998: Williams & Wilkins Co.
185. American Academy of Pediatrics. Committee on Public Education (2001) American Academy of Pediatrics: Children, adolescents, and television *Pediatrics* 107: 423-426.
186. Montes G (2016) Children with autism spectrum disorder and screen time: Results from a large, nationally representative US study. *Academic pediatrics* 2: 122-128.

187. Chandra M, Jalaludin B, Woolfenden S, Descallar J, Nicholls L, et al. (2016) Screen time of infants in Sydney, Australia: a birth cohort study. *BMJ Open* 6: e012342.
188. Chonchaiya W, Nuntnarumit P, Pruksananonda C. Comparison of television viewing between children with autism spectrum disorder and controls. *Acta Paediatr* 2011; 100(7):1033–1037..
189. Lin LY, Cherng RJ, Chen YJ, Chen YJ, Yang HM (2015) Effects of television exposure on developmental skills among young children. *Infant behavior and development* 38: 20-26.
190. Yen JY, Ko CH, Yen CF, Wu HY, Yang MJ (2007) The comorbid psychiatric symptoms of Internet addiction: attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), depression, social phobia, and hostility. *Journal of adolescent health* 41: 93-98.
191. Salame E, Krayem M, Yassin R, Gebeily S, Boustany RM (2020) Screen Time Exposure and Severity of Autism. *Int J Autism & Relat Disabil*. IJARD-131. DOI: 10.29011/2642-3227.000031.
192. Kaat A.J, Lecavalier L, Aman MG (2013). Validity of the Aberrant Behavior Checklist in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*.
193. https://www.researchgate.net/publication/278435098_Otizm_Spektrum_Bozuklugu_Bulunan_Olgularin_Otizm_Siddetleri_Psikososyal_ve_Bilissel_Ozellikleri_Acisindan_Degerlendirilmesi.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Zeynep İzem PEKER BULĞAN

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Evli

Görev Yeri: İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Unvan: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Asistan Doktor

Doğum Tarihi ve Yeri:22.01.1989

İş Adresi: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:11 Konak/İzmir

E-mail Adresi: zeynepizempeker@hotmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi, 2016-2020

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi,2014-2016

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007-2013

Amasya Macit Zeren Fen Lisesi, 2003-2006

Amasya Zübeyde Hanım Üçler İlköğretim Okulu, 1995-2003

III- Mesleki Deneyimi

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH-Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2016-Halen)

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi,2014-2016

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Devlet Hastanesi-Pratisyen Hekim (Eylül2013 – Kasım 2013)

9. EKLER

EK-1: GÖNÜLLÜ ONAM FORMLARI

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

1. ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Tıbbi Adı: **Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Tanısı Alan Hastalarda Genetik ve Çevresel Etiyolojik Faktörlerin Araştırılması**

Araştırmanın kolay anlaşılır bir dilde, sağlık mesleği mensubu olmayan kişilere yönelik başlığı: **Otizm (üç yaşından önce başlayan ve ömür boyu süren, sosyal etkileşime ve iletişime zarar veren, sınırlı ve tekrarlanan davranışlara yol açan beynin gelişimini engelleyen bir rahatsızlık) Tanısı Alan Hastalarda Aileden Geçen ya da Hastalığa Sonradan Sebep Olan Nedenlerin Araştırılması**

Araştırmanın İçeriği: SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine 01/09/2017-31/05/2019 tarihleri arasında başvuran, Otizm (üç yaşından önce başlayan ve ömür boyu süren, sosyal etkileşime ve iletişime zarar veren, sınırlı ve tekrarlanan davranışlara yol açan beynin gelişimini engelleyen bir rahatsızlık) tanısı almış, genetik polikliniğine kalıtsal bozukluk için kan numunesi gönderilen 142 hastadan, tanı anında 1-18 yaş aralığında olan hastalar tespit edilecek, bu hastaların dosyaları taranacak, hastalarla telefonda iletişime geçilip çalışma hakkında bilgilendirilip katılmayı kabul eden hastalara randevu verilecektir. Randevularına gelen hastalardan çalışma hakkında

bilgilendirildikten sonra yazılı onay formunu imzalayan hastalara Psikiyatrik Sosyodemografik Anket uygulanacaktır. Araştırmaya katılan hasta sayısı ve cinsiyete uygun hasta olmayan grup da araştırmaya sonrasında dâhil edilecektir.

Araştırmanın Amacı: SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde otizm tanısı almış(üç yaşından önce başlayan ve ömür boyu süren, sosyal etkileşime ve iletişime zarar veren, sınırlı ve tekrarlanan davranışlara yol açan beynin gelişimini engelleyen bir rahatsızlık) ve aileden geçen kalıtsal bozukluk saptanmış olgularda saptanan kalıtsal bozuklukla otizmin ilişkisi olup olmadığının saptanması; hastalığa ailesel olmayan, doğum öncesi, doğumda ve doğum sonrasında neden olan risk faktörlerinin tespit edilmesi, belirtilen hastalarda varsa eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi ek hastalıkların, kullanılan tedavilerin, eşlik eden ek durumların tanımlanması amaçlanmıştır.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 4 ay

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi: Araştırmacı tarafından hazırlanan Psikiyatrik Sosyodemografik Anket uygulanacaktır.

2. ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR (LAR):

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar, Otizmin ailesel ve ailesel olmayan nedenlerinin belirlenmesi erken tanı ve tedavi açısından büyük önem arz etmektedir. Otizme neden olan sebeplerinin araştırılması hastalığın önlenebilir sebeplerinin saptanması hastalığın tedavisinde yol gösterici olacaktır.

3. GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Yoktur.

6. GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Otizmin ailesel ve ailesel olmayan nedenlerinin belirlenmesi erken tanı ve tedavi açısından büyük önem arz etmektedir. Otizme neden olan sebeplerinin araştırılması

hastalığın önlenabilir sebeplerinin saptanması hastalığın tedavisinde bilim dünyasına yol gösterici olacaktır.

7. GEBELİK

Sakıncası yoktur.

8. ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Yoktur.

9. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Hasta yakınlarının katılmayı istememesi dışında herhangi bir durum yoktur.

10. ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

11. ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

İMZA:

12. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Doç.Dr. Tanju ÇELİK 1.Telefon:.....2.Telefon:.....

13. ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür tıbbi zarara karşı güvencede olduğum, masraflarımın.....tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

12. GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13. GİZLİLİK

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, uygulanan yöntemin ya da ilacın kullanımının onaylanması için verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14. ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı: Zeynep İzem PEKER BULĞAN

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı: Doç.Dr. Tanju ÇELİK

İmzası:

Görevi:

Tarih:

XXXXXX

BİLGİLENDİRİLMİŞ KONTROL (SAĞLIKLI) GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LUTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!..

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

1. ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Tıbbi Adı: Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Tanısı Alan Hastalarda Genetik ve Çevresel Etiyolojik Faktörlerin Araştırılması

Araştırmanın kolay anlaşılır bir dilde, sağlık mesleği mensubu olmayan kişilere yönelik başlığı: Otizm (üç yaşından önce başlayan ve ömür boyu süren, sosyal etkileşime ve iletişime zarar veren, sınırlı ve tekrarlanan davranışlara yol açan beynin gelişimini engelleyen bir rahatsızlık) Tanısı Alan Hastalarda Aileden Geçen ya da Hastalığa Sonradan Sebep Olan Nedenlerin Araştırılması

Araştırmanın İçeriği: SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine 01/09/2017-31/05/2019 tarihleri arasında başvuran, Otizm (üç yaşından önce başlayan ve ömür boyu süren, sosyal etkileşime ve iletişime zarar veren, sınırlı ve tekrarlanan davranışlara yol açan beynin gelişimini engelleyen bir rahatsızlık) tanısı almış, genetik polikliniğine kalıtsal bozukluk için kan numunesi gönderilen 142 hastadan, tanı anında 1-18 yaş aralığında olan hastalar tespit edilecek, bu hastaların dosyaları taranacak, hastalarla telefonda iletişime geçilip çalışma hakkında bilgilendirilip katılmayı kabul eden hastalara randevu verilecektir. Randevularına gelen hastalardan çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onay formunu imzalayan hastalara Psikiyatrik Sosyodemografik Anket uygulanacaktır. Araştırmaya katılan hasta sayısı ve cinsiyete uygun hasta olmayan grup (kontrol grubu) da araştırmaya sonrasında dâhil edilecektir. Genel pediatri ve çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları

polikliniklerinden çalışmaya katılmayı kabul eden hasta olmayan gruba (kontrol grubu) randevu verilecektir. Randevularına gelen hastalardan çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onam formunu imzalayan hastalara Psikiyatrik Sosyodemografik Anket uygulanacaktır.

Araştırmanın Amacı: SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde otizm tanısı almış(üç yaşından önce başlayan ve ömür boyu süren, sosyal etkileşime ve iletişime zarar veren, sınırlı ve tekrarlanan davranışlara yol açan beynin gelişimini engelleyen bir rahatsızlık) ve aileden geçen kalıtsal bozukluluk saptanmış olgularda saptanan kalıtsal bozuklukla otizmin ilişkisi olup olmadığının saptanması; hastalığa ailesel olmayan, doğum öncesi, doğumda ve doğum sonrasında neden olan risk faktörlerinin tespit edilmesi, belirtilen hastalarda varsa eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi ek hastalıkların, kullanılan tedavilerin, eşlik eden ek durumların tanımlanması amaçlanmıştır.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 4 ay

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi: Araştırmacı tarafından hazırlanan Psikiyatrik Sosyodemografik Anket uygulanacaktır.

2. ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR (LAR):

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar, Otizmin ailesel ve ailesel olmayan nedenlerinin belirlenmesi erken tanı ve tedavi açısından büyük önem arz etmektedir. Otizme neden olan sebeplerinin araştırılması hastalığın önlenebilir sebeplerinin saptanması hastalığın tedavisinde yol gösterici olacaktır.

3. GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Yoktur.

4. GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Otizmin ailesel ve ailesel olmayan nedenlerinin belirlenmesi erken tanı ve tedavi açısından büyük önem arz etmektedir. Otizme neden olan sebeplerinin

araştırılması hastalığın önlenabilir sebeplerinin saptanması hastalığın tedavisinde bilim dünyasına yol gösterici olacaktır.

5. GEBELİK

Sakıncası yoktur.

6. ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Yoktur.

7. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Hasta yakınlarının katılmayı istememesi dışında herhangi bir durum yoktur.

8. ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

9. ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

İMZA:

10. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Adı- Soyadı: Doç. Dr.Tanju ÇELİK

.....1.Telefon:.....2.Telefon:.....

11. ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / Doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür tıbbi zarara karşı güvencede olduğum, masraflarımın.....tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

12. GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13. GİZLİLİK

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, uygulanan yöntemin ya da ilacın kullanımının onaylanması için verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14. ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı: Zeynep İzem PEKER BULĞAN

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı: Doç. Dr.Tanju ÇELİK

İmzası:

Görevi:

Tarih:

EK-2: PSİKİYATRİK SOSYODEMOGRAFİK ANKET FORMU

ANKET ONAMI

Psikiyatrik Sosyodemografik Anket 98 sorudan oluşmaktadır. Yaklaşık 30 dakika sürecektir. Katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Değerli zamanınızı ayırarak soruları içtenlikle cevapladığınız için şimdiden çok teşekkür ederiz.

- Tarih:
- Yaş:
- Cinsiyet: kız: erkek:
- Doğum tarihi:
- Ev adresi:
- İletişim bilgileri: anne cep tel:
baba cep tel:

Aileyle ilgili değişkenler

- 1) Anne yaşı:
- 2) Anne eğitim durumu:
- 3) Anne meslek:
- 4) Annede kronik hastalık:
- 5) Baba yaşı:
- 6) Baba eğitim durumu:
- 7) Baba meslek:
- 8) Babada kronik hastalık:
- 9) Kardeş sayısı: kız: erkek:
- 10) Kardeş sırası:
- 11) Akraba evliliği:

Prenatal öykü

- 12) Gebelikte anne yaşı:
- 13) Gebelikte baba yaşı:

- 14) Annenin kaçınıcı gebeliği:
- 15) Annenin bu bebekten önce düşük/ kürtaj  yk s :
- 16) Gebe kalma türü/doğal/indüksiyon/tüp bebek vb:
- 17) Annenin gebelikte geçirdiği hastalık/enfeksiyon/preeklampsi/hipertansiyon öyküsü var mı? Varsa hangi trimesterde?
- 18) Gebe kalınan kilo:
- 19) Gebelikte kaç kilo alındığı:
- 20) Gebelikte ilaç alımı:
- 21) Gebelikte sigara kullanımı:
- 22) Gebelikte evde sigara kullanımı:
- 23) Gebelikte aşı:
- 24) Gebelikte yaşılan yer:
- 25) Gebelikte ekran kullanımı (tv / tablet/ telefon)(günde kaç saat?):
- 26) Anne kan grubu:
- 27) Baba kan grubu:
- 28)  ocuk kan grubu:
- 29) Rh uyuşmazlığı:
- 30) Gebelikte ultrasonografi (usg)  yk s ,(3 boyutlu usg/sayısı):
- 31) İkili/  l  tarama öyküsü/sonucu:
- 32) Amniyosentez  yk s :

Natal  yk 

- 33) Doğum şehri (şehir/il e/hastane / ev):
- 34) Doğum şekli:
- 35) Erken /geç doğum  yk s :
- 36) Doğum kilos :
- 37) Küvez  yk s :
- 38) Ventilator/ yoğun bakım öyküsü/süresi:
- 39) Sürfaktan  yk s :
- 40) Fototerapi (ışık tedavisi) /exchange (kan değişimi)/sarılık  yk s :
- 41) Doğum mevsimi:

Postnatal öykü

- 42) Anne sütü öyküsü/süresi:
- 43) Mama/ ek gıda öyküsü/süresi:
- 44) Kardeş ve kuzenlerde akraba çocuklarında benzer mental (zihinsel) hastalık:
- 45) Hastada mevcut diğer hastalıklar:
- 46) Bu güne kadar çocuğun yaşadığı yerler ve süreleri (il/ilçe/mahalle):
- 47) Çocukta ek psikiyatrik tanısı:
- 48) Psikiyatrik ilaç kullanımı/süresi/dozu/tipi:
- 49) Teknoloji ile tanışma yaşı:
- 50) Teknoloji türü (tv/cep/tablet/pc)(ortalama günlük kaç saat):
- 51) Ek gıdaya geçiş ayı:
- 52) Emzik/biberon öyküsü/lateks/slikon (ortalama kaç ay kullandığı):
- 53) Çocuğun yürüme yaşı:
- 54) Konuşmada ilk kelime ayı:
- 55) Cümle kurma ayı:
- 56) Sfinkter denetim öyküsü (tuvaletini kontrol edebilme) ayı:
- 57) Sünnet öyküsü/zaman/anestezi tipi:
- 58) Aşı öyküsü:
- 59) Çocukluk çağı hastalığı öyküsü:
- 60) Hastane yatış öyküsü:
- 61) Şimdiye kadar febril konvülzyon öyküsü/zamanı:
- 62) Anti epileptik proflaksisi/adı/süresi:
- 63) Operasyon (ameliyat) öyküsü:
- 64) Çocuğun bu güne kadar geçirdiği enfeksiyonlar, yıllık viral ve bakteriyel ÜSYE sayısı:
- 65) Çocuğun sürekli aldığı tedavi/vitamin vb:
- 66) Regresyon öyküsü var mı yok mu? (davranışsal olarak geri gitme)
- 67) Varsa neye dair:
- 68) Varsa yaş:
- 69) Mevcut ilaç kullanımı:
- 70) Psikiyatrik diğer ek hastalıklar:
- 71) Eşlik eden nörolojik ek hastalıklar:

72) Eşlik eden metabolik ek hastalıklar:

73) Eşlik eden genetik ek hastalıklar:

74) Mutasyon analiz taraması:

75) Otizm davranış kontrol listesi (ODKL):

76) Sorun davranış kontrol listesi (SDKL):

77) Klinik global hastalık izlenim şiddet ölçeği (KGİÖ-HŞ):



EK-3: Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuğun adı/soyadı: _____ **Formun doldurulduğu**
tarih: ____/____/____

Formu dolduran/yakınlığı: _____

Aşağıda, çocuğunuzda gözlenebilecek çeşitli davranışlar listelenmektedir. Çocuğunuz, sözü geçen davranışı göstermiyorsa “böyle bir sorun yok (0)” seçeneğini işaretleyiniz. Okuduğunuz cümlede bahsedilen davranış çocuğunuzda gözlemlediğiniz bir davranış ise rahatsızlık derecesine göre 1-2-3 seçeneklerinden karşılık gelen kutucuğu işaretleyiniz.

Özellikle çocuğunuzun son bir ayını düşünerek yanıtlayınız, her madde üzerinde fazla zaman harcamayın- aklınıza ilk gelen genellikle doğru olanıdır!

	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
1. Evde, okulda, işte ya da başka yerlerde aşırı derecede hareketlidir.				
2. Amaçlı olarak kendine zarar verir.				
3. Halsiz, tembel, hareketsizdir.				
4. Diğer çocuklara ve büyüklere karşı saldırgandır (sözel ya da fiziksel olarak).				
5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır.				
6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır.				
7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı).				
8. Uygunsuz bir şekilde çığlık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızırmaz.				
15. Huzursuzdur, yerinde duramaz.				
16. İnsanlardan uzaktır, yalnız yapılan etkinlikleri tercih eder.				
17. Garip, tuhaf davranışları vardır.				
18. İtaatsiz, asidir; kontrol edilmesi zordur.				
19. Uygunsuz zamanlarda haykırışları /bağırmaları olur.				

20. Sabit/ değişmez bir yüz ifadesi vardır; duygusal anlamlılık içermez.				
21. Başkalarını rahatsız eder.				
22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır.				
23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler				
24. İşbirliğinde bulunmaz.				
	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
25. Keyfi bozuktur; moralsizdir.				
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı direnç gösterir.				
27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir.				
28. Komutlara dikkat etmez / komutları umursamaz.				
29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir.				
30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder.				
31. Grup etkinliklerini bozar.				
32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur.				
33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur.				
34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar.				
35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır.				
36. Keyfi/ morali çabucak değişir.				
37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez).				
38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında)				
39. Belli bir süre dahi hareketsiz kalamaz.				
40. Ona yaklaşmak, onunla ilişki kurmak ya da onu anlamak zordur.				
41. Uygunsuz bir şekilde bağırır.				
42. Yalnız kalmayı tercih eder.				
43. Kelime veya vücut hareketleriyle iletişim kurma çabası göstermez.				
44. Kolaylıkla dikkati çelinebilir.				
45. Kollarını, bacaklarını tekrar tekrar sallar veya oynatır.				
46. Belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler.				
47. Eşyalara tekme atar, vurur ya da kapıları çarpar.				
48. Sürekli olarak odanın içinde koşar veya zıplar.				
49. Vücudunu ileri-geri durmadan sallar.				
50. Bile bile kendine zarar verir/ kendini yaralar.				
51. Kendine herhangi bir şey söylenildiğinde hiç dikkate almaz.				
52. Kendi kendine fiziksel şiddet uygular.				
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.				
54. Aşırı derecede hareketli olmaya meyillidir.				
55. Seilmeye/ ilgilenmeye karşı ters tepkiler verir.				
56. Bile bile komutlara uymaz.				
57. İstedikleri engellendiğinde öfke patlamaları yaşar.				
58. Başkalarına kısıtlı sosyal karşılıklar verir.				

EK-4: OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİ KAYIT FORMU

Adı Soyadı:

Görüşme Tarihi: Görüşmeyi Yapan Dr:

YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan maddenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız.

	Duyusal	İlişki kurma	Beden ve nesne kullanımı	Dil Becerileri	Sosyal ve öz
1- Kendi etrafında uzun süre döner			4		
2- Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unutur					2
3- Sosyal/çevresel uyaranlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
4- Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (örn. otur, buraya gel, ayağa kalk)				1	
5- Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
6- Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyüklük, renk yada pozisyon gibi bir özelliğe takılır kalır)	2				
7- Sosyal gülümsemesi yoktur		2			
8- Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
9- Belirli nesneleri bırakmamak için ısrar eder			3		
10-İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır	3				
11-Konuşması detone ve aritmiktir				4	
12-Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
13-Kendisine uzanıldığında kollarını uzatmaz (yada bebekken uzatmazdı)		2			
14-Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3

15-Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
16-Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
17-Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
18-”Evet” veya “ben” sözcüklerini nadiren kullanır				2	
19-Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zekâ geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
20-Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez (örn. “topu kutunun üstüne koy” ya da “topu kutunun içine koy”)				1	
21-Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürürcesine “irkilme” tepkisi göstermez.	3				
22-Ellerini amaçsızca sallar			4		
23-Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
24-Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
25-Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
26-Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyaranlara hiç tepki vermez	3				
27-Gergin ve kucaklanması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
28-Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
29-İstediği şeyleri göstererek elde eder				2	
30-Parmak uçlarında yürür			2		
31-Başkalarını ısırarak, vurarak, tekmeleyerek incitir					2
32-Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
33-Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
34-Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz	1				
35-Başını vurarak, ellerini ısırarak kendine zarar verir			3		
36-İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez					2
37-İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez				1	

38-Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez		4			
39-Birçok sese kulaklarını kapatır	4				
40-Sık sık nesneleri döndürür, çevirir ve çarpar			4		
41-Tuvalet eğitimine ilişkin sorunları vardır					1
42-İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da bir günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısı beşi geçmez.				2	
43-Çoğunlukla korkar ya da çok kaygılanır		3			
44-Gün ışığı karşısında gözlerini kısar, kaşlarını çatar ya da gözlerini kapatır	3				
45-Yardımsız kendisi giyinemez					1
46-Sesleri ya da sözcükleri sürekli tekrar eder				3	
47-Bakışları insanları “delip geçer”		4			
48-Başkalarının cümlelerini ya da ve sorularını tekrarlar				4	
49-Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir					2
50-Cansız şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder					4
51-Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar ve/veya tadar.			3		
52-Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3				
53-Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer			4		
54-Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar			2		
55-Gelişimsel gecikme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
56-Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzu geçmez.				3	
57-Uzun süreler boşluğa bakar	4				
TOPLAM:					

EK-5: KLİNİK GLOBAL İZLENİM HASTALIK ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

