



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HASTALIKLARI VE SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARDA AĞIR METAL VE TOKSİK ELEMENT
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus GÜLER

KAYSERİ-2017



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HASTALIKLARI VE SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARDA AĞIR METAL VE TOKSİK ELEMENT
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus GÜLER

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi
Tarafından TTU-2016-6981 No'lu Proje İle Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Eğitimime ve tez çalışmalarıma yön veren, katkı sağlayan, engin bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta tez danışmanım Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ'a, asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Anabilim Dalımız Değerli ğretim üyelerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hastaların tanı aşamasında katkıda bulunan Dr. Ayşe IRMAK ve ocuk Psikiyatrisi ğretim üyelerine şükranlarımı sunarım. Numuneleri analizleri aşamasında desteklerini eksik etmeyen Kimya bölümü ğretim yeleri Prof. Dr. Uğur şAHİN ve Doç. Dr. şerife SAMACI hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta eş kıdemlilerim olmak üzere diğer asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan, her daim desteklerini hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşime,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan meslektaşım ve değerli eşim Ulviye Esra'ya, varlığı ile şimdiden hayatımı dolduran ve mutluluk kaynağım olan henüz doğmamış sevgili kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Yunus GÜLER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO ve RESİM LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI	3
2.1.1. Otistik Bozukluk	5
2.1.2. Asperger Bozukluğu	6
2.1.3. Atipik Otizm	7
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	8
2.3. ETİYOLOJİ	8
2.3.1. Nöroanatomik Değişimler	9
2.3.2. Fonksiyonel Değişimler	11
2.3.3. Genetik Etmenler	12
2.3.4. Çevresel Etmenler	17
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER	22
3. HASTALAR ve YÖNTEM	24
3.1. Çalışma grubunun seçimi	24
3.2. Çalışmaya dahil edilme/edilmeme ölçütleri	24
3.3. Veri Toplama Araçları	25
3.3.1. Kullanılan Ölçekler Ve Uygulanan Testler	25
3.3.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	25
3.3.1.2. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS: Childhood Autism Rating Scale)	26
3.3.1.3. Otizm Davarını Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL) (ABC: Autism Behavior Checklist)	26

3.3.2. Biyolojik Materyallerin Analizleri	27
3.3.2.1. Serum Ağır Metal Düzeyleri Ölçümü	27
3.3.2.2. İdrar Ağır Metal Tayini	27
3.3.2.3. Tırnak Ağır Metal Tayini	28
3.3.2.4. Saç Ağır Metal Tayini	28
4. BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR	43
KAYNAKÇA	45
EK	67
ONAY	69

TABLO ve RESİM LİSTESİ

Tablo 1.	DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri	5
Tablo 2.	Hastaların demografik verileri	30
Tablo 3.	OSB li çocukların hastaneye başvuru şikayetleri	30
Tablo 4.	Hasta ve sağlıklı grubun doğum hikayeleri	30
Tablo 5.	Çalışmaya alınan çocukların doğum şekilleri	31
Tablo 6.	Çalışmaya alınan hastaların doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	31
Tablo 7.	Saç ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması	32
Tablo 8.	Saç ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması	32
Tablo 9.	Tırnak ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması	33
Tablo 10.	Tırnak ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması	33
Tablo 11.	Serum ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması	34
Tablo 12.	Serum ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması	34
Tablo 13.	İdrar ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması	35
Tablo 14.	İdrar ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması	35
Resim 1.	Hans Asperger. Yüksek fonksiyonlu otistik çocukları ilk kez tanımlayan, daha sonra bu gruba ismini veren Avusturyalı pediatrist	6

KISALTMALAR

ABC	: Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi (Autism Behaviour Checklist)
ADHD	: Anksiyete Bozuklukları, Dikkat eksikliği/ Hiperaktivite
AO	: Atipik Otizm
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
AS	: Asperger Sendromu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BTA-YGB	: Başka Türü Adlandırılmayan - Yaygın Gelişimsel Bozukluk
CARS	: Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale)
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DiOB	: Düşük İşlevli Otistik Bozukluk
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
EEG	: Elektroensefalografi
EPR	: Evoked Potential Response
GABR	: Gama aminobutrik asid reseptör gen
ICP-MS	: İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma - Kütle Spektrometresi
ICP-OES	: İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma - Optik Emisyon Spektrometresi
MET	: Mezenkimal Epitelyal Transizyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLGN	: Nöroligin Gen
OB	: Otistik Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozuklukları
OXTR	: İnsan Oksitosin Reseptör Geni
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi

PPAR	: Peroksizom Proliferatif Aktive Reseptör
RELN	: Reelin Geni
SAT	: Son Adet Tarihi
SCL6A4	: Human Serotonin Reseptör Gen
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
YİOB	: Yüksek İşlevli Otistik Bozukluk
ZB	: Zeka Bölümü
ZG	: Zeka Geriliği

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA AĞIR METAL VE TOKSİK ELEMENT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Otizm Spektrumu Bozuklukları (OSB) tipik olarak üç yaşından önce başlayan sosyal, iletişimsel ve bilişsel gelişimde gecikme, duraklama ve sapmanın görüldüğü nörogelişimsel bozukluklar grubunu kapsar.

Çalışmada, OSB etiolojisinde bazı çalışmalarda suçlanan ağır metal maruziyetinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve metot: Erciyes Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine ve Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran Çocuk Psikiyatristleri tarafından CARS, ABC testleri ve klinik değerlendirme ile Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konulan 3-10 yaş arası 50 çocuk bu çalışmaya hasta grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 50 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Hastalardan saç, tırnak, kan ve idrar numuneleri alındı. Biyolojik numunelerden 18'er adet ağır ve toksik metal analizleri yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubun idrar alüminyum değeri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Diğer ağır metal düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: İdrar alüminyum değeri Otizm Spektrum Bozukluğu tanılı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgunun OSB'nin etiolojisinde anlamlı olmadığı, muhtemelen çevresel etkenlere bağlı olabileceği düşünüldü. Öncesinde yapılmış bazı çalışmalarda da OSB ile ağır metal maruziyeti ilişkilendirilememiştir. Ağır metal konusunda yapılacak olan çalışmaların daha geniş bir hasta kitlesi üzerinde yapılması yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozuklukları, ağır metal maruziyeti

ASSESSMENT OF HEAVY METAL AND TOXIC ELEMENT LEVELS IN PATIENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

ABSTRACT

Aim: Autism spectrum disorder (ASD) is a group of neurodevelopmental disorders with age of onset <3 years, in which social, communicative and cognitive retardation or abnormalities are seen.

In this study, it was aimed to investigate whether there is exposure to heavy metals which are implied in some studies on etiology of ASD.

Patients and methods: The study included 50 children aged 3-10 years who presented to Child and Adolescent Psychiatry and Child Neurology outpatient clinics of Erciyes University, Medicine School and diagnosed as ASD via CARS test, ABC test and clinical assessment by child psychiatry clinicians. Fifty age- and sex-matched healthy children were employed as controls. Hair, nail, blood and urine samples were obtained from subjects. Heavy and toxic metal analyses for 18 heavy metals were performed in each biological sample.

Findings: Urine aluminum value was found to be higher in the patient group when compared to controls. No significant difference was found in the levels of remaining heavy metals.

Conclusion: Urine aluminum value was significantly higher in patients with ASD when compared to controls. It was thought that this finding has no significance in ASD etiology and that it is presumably due to environmental factors. In some previous studies, it was failed to link ASD to heavy metal exposure. It will be guiding to conduct future studies on heavy metals with larger sample size

Key words: Autism spektrum disorders, heay metal exposure

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otizm Spektrumu Bozuklukları (OSB) tipik olarak üç yaşından önce başlayan sosyal, iletişimsel ve bilişsel gelişimde gecikme, duraklama ve sapmanın görüldüğü nörogelişimsel bozukluklar grubunu kapsar. Temel özellikleri sosyal ilişkide sorunlar, sözlü ve sözsüz iletişim bozuklukları, yineleyen davranış kalıpları ve kısıtlı ilgi alanıdır (1).

Otizm Spektrum Bozuklukları'nın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çoğul etmenlerin etkileşimi sonucu gelişen bir beyin gelişim bozukluğu olarak kabul edilir. DSM-5'te nörogelişimsel bozukluklar grubunda yer alması otizmin "gelişimsel bir beyin hastalığı" olduğunu göstermektedir (2). İntrauterin enfeksiyonlar, prematurite, ileri baba yaşı, ileri anne yaşı, talidomid gibi bazı ilaçlar, cıva başta olmak üzere ağır metaller, kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı, kadmiyum, vinyl klorid, trikloroetilen inhalasyonu, tarım ilaçlarına maruziyet, az gelişmiş ülkelerden gelişmiş ülkelere göç, hava kirliliği, hamilelikte egzoz dumanına maruz kalma, hipoksi, beslenme, vitamin B12, Lyme, D vitamini eksikliği etiyolojide tartışılan nedenlerdendir(3-6).

Otizm spektrum bozuklukları sıklığında yıllar içerisinde belirgin bir artış saptanmıştır. 1989 yılında sıklık 4/10000 saptanmışken, 2005 yılında 60-70/10000 ve 2010 yılında 1/88 sıklığında olduğu belirtilmektedir (7-9). OSB'nin sıklığındaki bu artışın hastalığın daha iyi tanınmasından mı yoksa hastalığın sıklığındaki artıştan mı kaynaklandığı tartışma konusudur.

Günümüzde ağır metal maruziyeti hakkında bilinçlilik durumu artmıştır. OSB ile ağır metal maruziyeti arasındaki ilişki çeşitli araştırmalar ve vaka serileri ile bilimsel veri tabanında büyük bir paydaya sahip olmuştur (10, 11).

Bazı araştırmalarda ağır metal maruziyeti tespit edilmiş, bazı çalışmalarda da ağır metal maruziyeti gösterilememiştir. Ülkemizde de sıklığı giderek artan OSB'de etiolojide ağır metal maruziyetinin olup olmadığını saptamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmamızda saç, tırnak, idrar ve kan numunelerinde ağır metal düzeylerine bakarak OSB etiolojisinde ağır metalin yerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Günümüzde otizm spektrum bozukluğu (OSB) olarak bilinen klinik tablo ilk kez 1943 yılında Amerikalı çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından 11 olgu sunumu ile gündeme gelmiştir. Tanımlanan olgularda, insanlarla ilişki kurma güçlüğü, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar ve değişime direnç gibi belirtilerden söz edilmiş ve bu durum "infantil otizm" olarak adlandırılmıştır (12). Uzun yıllar otizm yaşamın erken döneminde başlayan, şizofreninin farklı bir formu olarak düşünülmüştür. Kanner den sonra Hans Asperger (1944) "otistik psikopati" olarak adlandırdığı tablodan bahsetmiştir. Uzun süre İngiliz literatüründe bu tablodan bahsedilmemiş, 1980' li yıllarda Lorna Wing tarafından "Asperger Sendromu" olarak tanımlanmıştır (13).

Otizm klinik tablosunun psikiyatri tanı sınıflama sistemlerine girmesi 1980'de DSM-III ile başlamış ve günümüze dek gerek adlandırma gerekse alt gruplara ayırımında sınıflama sistemleri arasında farklılıklar görülmüştür. Amerika Psikiyatri Birliği (APA) tarafından en son yayımlanan sınıflama sistemi DSM-5'te ise bu klinik tablodan "otizm spektrum bozuklukları" olarak söz edilmiştir. Bu durumun çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları içinde yer alan bir klinik tablo olduğu bildirilmiştir. Belirtileri erken çocukluk çağında başlamakta olup, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler, sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile karakterizedir (APA 2013). DSM-5 önceki sınıflama sistemlerinden farklı olarak Asperger bozukluğu, atipik otizm, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu gibi alt gruplardan söz etmemektedir. Ayrıca temel belirti grupları iki boyutta ele alınmıştır (Tablo 1) (2).

Otistik bozukluk önceki tanı kriterlerinde yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) altında sınıflanmış ve tanımlanmıştır. YGB bir şemsiye kavramdır; bu başlık altında bazı yönleriyle farklı olmakla birlikte, temel olarak birbirine benzeyen otizmle ilişkili değişik bozukluklar vardır. DSM-V tanı ölçütlerine göre “Otizm Spektrum Bozukluğu” başlığı altında; otistik bozukluk, Asperger sendromu, dezintegratif bozukluk ve atipik otizm yer almaktadır. Rett Sendromu, genetik altyapısı nedeniyle bu tanıya dahil edilmemektedir (2).

Rett Sendromu; çok kısa süren normal bir gelişim periyodundan sonra, başın büyüme hızının azalması, amaca yönelik el hareketlerinin kaybolması, tipik el yıkama stereotipilerinin ve ciddi psikomotor geriliğin ortaya çıkması ile karakterize bir durumdur. Tanımlanan olguların büyük çoğunluğu kız olmakla beraber literatürde bildirilmiş erkek olgular da vardır. Kızlarda sıklığı 10-15 binde bir gibidir. Seyri otizmden belirgin şekilde farklı olsa da otistik belirtilerin ön plana çıktığı bir dönem görülür. MECP2 (metil-CpG-bağlayıcı protein 2) geninde çeşitli mutasyonlar sporadik vakaların %75-90’ında, ailesel vakaların %50’sinde bildirilmektedir (14, 15).

Çocukluğun dezintegratif bozukluğunda 2 yıldan daha fazla bir süre (genellikle 3-4 yıl) süren normal bir dönem sonrasında davranış değişiklikleri ve gerileme ortaya çıkar. Alıcı ve ifade edici dilin yanı sıra sıklıkla mesane ve barsak kontrolü ile beden koordinasyonunda kayıp meydana gelir. Otizme benzer şekilde davranış özellikleri, sosyal çekilme, basit ritüeller ve alışılmadık duyuşsal davranışlar, el ve parmak stereotipleri gelişir. Çoğu zaman bir nedeni bulunamayan bu durum, başlangıç paterni, seyir ve sonuçları itibarıyla otizmden ayrılır (15).

Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde tüm OSB için ortalama prevalans 36,6-67/10000 olarak bulunmuştur (8, 16-19). Bazı yazarlar ise bu oranın yaklaşık %0,5- 1,1 olduğunu bildirmişler (20-22). Genellikle mental retardasyonla ilişkili olmakla birlikte, bu bozukluklar diğer gelişimsel bozukluklardan davranışsal ve gelişimsel özelliklerinin farklı olması ve bu farklılığın gelişimsel seviyeye bağlanamaması ile ayrılmaktadır (1). OSB’de Zeka Geriliği (ZG) sıklığı yaklaşık %70 civarında olduğu saptanmıştır (20).

Tablo 1. DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

<p>A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük <p>B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma2) Aynı olmaktan ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi <p>C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı</p> <p>D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır</p> <p>E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır</p> <p>Not: DSM-IV'e göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.</p> <ul style="list-style-type: none">- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,- Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.

2.1.1. Otistik Bozukluk

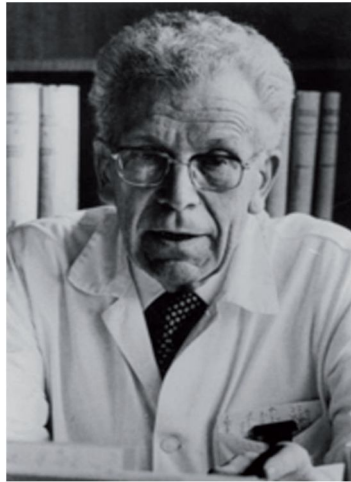
Otistik Bozukluk (OB) çocukluk çağı nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir ve belirtileri yaşamın ilk üç yılında başlamaktadır. Temelde sosyal etkileşimde ve iletişimde yetersizlikle beraber tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanları ile karakterize, hayat boyu süren gelişimsel bir bozukluktur (1).

Fombonne (8), son 40 yılda yapılmış 34 epidemiyolojik çalışmanın verilerini gözden geçirdiği yazısında, genel toplumdaki OB sıklığının ortalama 13/10.000 olduğunu bildirmiştir. Fombonne (8) aynı çalışmasında normal zekalı OSB'li bireylerde erkek/kız oranını 5.75/1, zeka geriliği eşlik eden grup için ise bu oranı 1.9/1 olarak bildirmiştir. Gillberg (20) OB oranının, OSB popülasyonunda yaklaşık %20-40 arasında olduğunu belirtmiştir.

OB olan çocukların %30'unda normal zeka düzeyi, %30'unda hafif-orta derecede zeka geriliği ve %40'ında ağır-ileri düzeyde zeka geriliği saptanmıştır (20). OB hastaları, her hangi bir sınıflama sisteminde yer almamasına karşın, zeka geriliğinin olması ve olmamasına göre iki alt gruba ayrılır. Eğer Zeka Bölümü (ZB) puanı 70'in altındaysa Düşük İşlevli Otistik Bozukluk (DİOB - Low Functioning Autistic Disorder), 70 ve üstündeyse Yüksek İşlevli Otistik Bozukluk (YİOB - High Functioning Autistic Disorder) olarak adlandırılır. Başka bir ifadeyle olguların %70'i DİOB, %30'u ise YİOB grubundadır. DİOB ile YİOB temel belirtiler açısından benzerlikler gösterse de, ilk grupta sosyal alanda bozulma daha ağır, sorun oluşturan davranışlar daha fazladır (kişilere dokunma ve onları koklama, stereotipiler, kendine zarar verme gibi) ve klinik seyir daha kötüdür (1, 14).

2.1.2. Asperger Bozukluğu

Asperger Sendromu (AS) sosyal etkileşimde zorluklar (tek yönlü sosyal ilişki, empati yoksunluğu, arkadaşlık geliştirmede zorluklar, monoton konuşma), sınırlı stereotipik ilgi ve etkinliklerle tanımlanan otizm spektrum bozukluklarından biridir. AS diğer OSB'lerden bilişsel gelişim, dil ve öz bakım becerilerinde gecikme olmaması ile ayrılır (1, 14). Her ne kadar standart tanı ölçütleri arasında belirtilmemişse de motor sakarlık ve atipik dil kullanımına sıklıkla rastlanır (23). Dar kapsamlı bir konuyla yoğun ilgilenme, tek yönlü laf kalabalığı, sınırlı prozodi ve tonlama, ve motor sakarlık bu durumda tipik olarak rastlanır ancak tanı için gerekli değildir (24).



Resim 1. Hans Asperger. Yüksek fonksiyonlu otistik çocukları ilk kez tanımlayan, daha sonra bu gruba ismini veren Avusturyalı pediatrist.

Asperger Sendromunun adı Avusturyalı çocuk doktoru Hans Asperger'den gelmektedir. Asperger, 1944 yılında, tedavi için gelen sözel olmayan iletişim becerileri olmayan, yaşlılarıyla empati kuramayan ve fiziksel olarak sakar olan çocukları tanımlamıştır (25). Elli yıl sonra ICD-10 ve DSM-IV'te Asperger Bozukluğu olarak tanınmıştır (26). Fakat bu tanı kriterleri hakkında eleştiriler son zamanlarda artış göstermekte ve bir sonraki DSM sınıflandırma sisteminde değişiklikler beklenmektedir (27, 28).

Araştırmacılar son zamanlarda AS'nin iyileştirilmesi gereken bir hastalık olmadığını, bunun bir özürlülüğten çok farklılık olduğu düşünmektedirler (29). AS'nin birçok yönü hakkında cevaplanmamış sorular bulunmaktadır; örneğin AS ile YİOB arasındaki ayrım şüphelidir ve örtüşen yönleri tam olarak belli değildir; kısmen buna bağlı olarak AS'nin prevalansı kesin olarak belirlenememiştir (30, 31).

2.1.3. Atipik Otizm

Otizm ile benzer davranış özelliklerinin olduğu ancak belirtilerin daha hafif seyrettiği, üç belirti grubundan (toplumsal etkileşim, sözel ifadede belirgin bozukluğa rağmen basmakalıp davranış, sınırlı ilgi alanı) birinin bulunmadığı veya belirtilerin 3 yaştan önce başlamadığı durumlarda, olgular Başka Türü Adlandırılmayan-Yaygın Gelişimsel Bozukluk (BTA-YGB), diğer ismi ile Atipik Otizm (AO) tanısını alır (1, 14).

Atipik otizm anlamlı bir şekilde heterojen bir bozukluk olup özel alt grupların oluşturulması için çeşitli denemeler yapılmıştır; örneğin, daha fazla dikkat sorunları olan bireyler (32) veya duygusal belirtilerin karmaşık profilleri ile ilişkili sosyal problemleri olan bireyler (33). AO olan bireyler, alışılmadık duyarlılık ve atipik duygusal tepkiler (OB'de görüldüğü gibi) sergiler fakat daha iyi düzeyde bilişsel ve dil becerilerine sahiptirler. DSM-IV saha denemesinde bazı klinisyenler AS ile AO kavramlarını eşit tutmaya çalışmışlar fakat AS ile AO arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır; örneğin AS olanlarda daha şiddetli sosyal zorlukların olması gibi (34).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Otizm spektrum bozukluğu tanısı dünya genelinde artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nin "Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control; CDC)" otizm prevalansını, 2006 yılında yayınlanan raporunda 1/150; 2012 yılında yayınlanan raporunda ise 1/88 olarak bildirmiştir (CDC 2012). En son 2014 yılında yayınladığı raporunda 1/68 olarak bildirilmiştir (35). Güney Kore'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada OSB prevalansı %2.64 olarak bulunmuştur (36).

Prevalanstaki artışta tanı ölçütlerindeki farklılıklar, prevalans artış oranlarını değerlendiren çalışmalar, hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olma ve ebeveyn olma yaşının geçmişe oranla artması olası etkenler olarak bildirilmektedir (37). OSB erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir (2, 9).

Zablotsky ve ark. (38) çalışmasında OSB'nin %0.6 oranında gözlendiğini ve prevalansın son 20 yılda %1 den %2 ye yükseldiğini bildirmişlerdir.

2.3. ETİYOLOJİ

Otizm Spektrum Bozukluklarının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Çoğul etmenlerin etkileşimi sonucu gelişen bir beyin gelişim bozukluğu olarak kabul edilir. DSM-5'te nörogelişimsel bozukluklar grubunda yer alması otizmin "gelişimsel bir beyin hastalığı" olduğunu göstermektedir (2).

Kanner (12) otizmin kalıtsal bir bozukluk olduğunu belirtmiş, 1950'lerde ise anormal ebeveynliğe bir tepki olarak ortaya çıktığı iddia edilmiştir. 1960'ların son dönemlerinde otizmin biyolojik temeli daha fazla kabul görmeye başlamış, tıbbi bir hastalık veya obstetrik sorunlardan kaynaklanan beyin hasarı sonucu geliştiği düşünülmüştür. Ancak son 20 yıldır, genetik faktörlerin yanı sıra karmaşık biyolojik ve psikolojik işlevlerin etkileri daha fazla önem kazanmaya başlamıştır (1, 14, 20). OSB alanında yapılan çalışmalar günümüzde artmıştır, ancak yetersizdir. Otizmin ortaya çıkışında daha çok poligenetik kalıtım modeli üzerinde yoğunlaşmaktadır (39). Aşıların, özellikle kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının otizme neden olabileceği belirtilmiştir ancak yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamıştır (40). Nörokimyasal analizlerde glutamat, serotonin, dopamin, opioid ve gamaaminobütirik

asit düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Ayrıca otizm ve mental retarde çocuklarda nöropeptidlerin ve nörotropinlerin normal çocuklara ve serebral palsili çocuklara göre doğumda daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (39).

İnsan genomunda 20000 den fazla gen tanımlanmıştır. Bu genlerin hepsi aktif değildir. Gerekli olmayan genler epigenetik olarak baskılanmaktadır. Bu genler hücrelerin diferansiyasyon aşamasında kontrol edilir. Örneğin CHD8 bir kromatin remodeling proteini ve OSB ile ilişkilidir. SHANK3 geni postsinaptik proteini kodlar. Bu genin epigenetik regülasyon yetersizliği OSB ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir. Beyin fonksiyonları açısından sinaptik moleküller ve kromatin molekülleri arasındaki ilişki çok önemlidir. Epigenetik modifikasyonlar da erken dönemde çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin fetal dönemde malnütrisyon DNA metilasyonunda azalmaya ve PPARa ekspresyonunda artışa ve metabolik hastalıklara sebep olur (41). Hollanda'da malnütrisyon süresince DNA metilasyonundaki değişiklik sonucu periferik kanda İL10, LEP, ABCA1, GNASAS genleri analiz edilmiştir (42-46).

2.3.1. Nöroanatomik Değişimler

Bu alanda yapılan ilk postmortem çalışmalar beyin ağırlığında artışı gündeme getirmiştir (47). Bailey ve ark. (48) tarafından megalensefali bildirilmiştir. Otizmde beyin gelişimindeki farklılıkların erken yaşlarda başladığı bildirilmektedir. Bu gruptaki çocuklarda üç yaş öncesinde beyinde aşırı büyüme olur sonra büyüme duraksar; aşırı büyüme frontal lobda, temporal lobda ve amigdalada görülür. Erken dönemde serebellar vermisin bazı alt kesimlerinde hipoplazide söz konusudur.

Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların doğum baş çevresi ölçüleri normal ya da küçük ölçülmüştür, bu nedenle anormal büyümenin doğum sonrası geliştiği düşünülmektedir. Çalışmalarda baş çevrelerinin 6-14 aylıkken büyüdüğü belirtilmiştir.

Bu grupta amigdala (sosyal davranış ve emosyon), frontal korteks (dikkat, inhibisyon ve yürütücü işlevler), temporal lob (dil) ve serebellum en çok anomali bildirilen bölgelerdir (49). Minshew ve ark. (50) sol hemisferde korteksin incelmesinden, görsel-işitsel alan gri madde artışından ve korpus kallozum hacminin azalmasından söz etmektedirler.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarında, tüm beynin toplam boyutunda artma (en fazla oksipital, temporal ve pariyetal loblarda olurken frontal lobda bir farklılıktan söz edilmemektedir). Sağ anterior singulat girus boyutunda azalma, kaudat nukleus hacminde artma, korpus kallosumun ön, gövde ve arka bölgelerinde ise azalma gösterilmiştir (20). Fonksiyonel MRG çalışmalarında ise yüzü algılama görevleri sırasında, temporal lobun ventral yüzündeki fuziform girus bölgesinde aktivasyon azalması gösterilmiş, bu bulgunun sosyal alandaki bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sosyal ve duygusal yargı ile ilgili görevler sırasında amigdalada aktivasyon azalması bildirilmiştir (2, 51).

İlk postmortem çalışmada özellikle hipokampus, subikulum, septal nukleuslar ve bazı amigdala çekirdeklerinde yoğunlaşmış nöronlar ile birlikte purkinje hücre yoğunluğunda azalma bildirilmiştir (47). Bu çalışmalar hem ön beyin rolünü, hem de purkinje hücre kaybı nedeni ile serebellar patolojiyi gündeme getirmiştir. Bu grupta amigdalada, temporal lobda, fusiform girusta ve serebellumda daha az sayıda hücre olduğu bildirilmektedir. Nöron sayısının bu bölgelerde azlığının doğuştan itibaren mi olduğu yoksa sonradan mı geliştiği tartışılmaktadır (52). Bu konuda tartışılacak en önemli hususlardan biri, erken yaşta başlayan nöral bağlantı bozukluğudur. Son on yılda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler neokortekste, daralmış nöronal minikolumnların sayısal artışını ortaya koymuştur (53). Minikolumnların sayısal artışı hücre yoğunluğunda artışa yol açmakta, yani beyaz maddenin büyümesi neokortikal alandaki bağlantılarla ilgili görünmektedir. Şu an bazı kortikal devrelerde aşırı bağlantı, bazılarında özellikle subkortikal bölgelerde de azalmış bağlantı sözkonusudur. Bu konuda en çok bazal ganglia, amigdala, limbik bölge ve serebellum araştırılmıştır (54). Minikolumnlar ile ilgili daha fazla çalışma yaparak, sayıları ve karmaşıklığına dair bilgi toplanması gerektiği vurgulanmaktadır (52). Otizmdeki azalmış kas tonusu, beyin korteksi ile yoğun ilişki içerisinde olan serebellum bozukluğuna bağlı olabilir. Serebellumun vücutta denge, sıralı hareketler ve bazı bilişsel işlevlerle alakalı görevleri vardır. MR ve diğer görüntüleme çalışmalarında otizmlili çocuklarda serebellum ve özellikle de vermis'in %12 daha küçük olduğu gösterilmiştir (55). Nöroanatomik çalışmalarda serebellum hacminde küçülme ve hücre sayısında azalmanın olduğu görülmüştür. Serebellumda neoserebellar vermis hacimlerinde azalma, hemisfer ve serebellar vermiste Purkinje hücrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Amigdala ve

hipokampusda hücresele değişiklikler ile amigdala da artmış hücre yoğunluğundan söz edilmektedir (56).

Etkilene n bölgeler çoğunlukla limbik sisteme ait yapılarıdır. Limbik sistem, özellikle de amigdala, sosyal ve duygusal işlevlerle ilişkili nöronal sistemin merkezidir. Bir hipoteze göre, otizm amigdala-korteks döngüsünün anormalliklerinden kaynaklanmaktadır (57). Otizmde kortikal devrelerin rolü ile ilişkili bir diğer görüş, kortikal az bağlanırlık (underconnectivity) kuramıdır. Bu görüşe göre OSB'lilerde frontal ve beyin arka bölümleri arasındaki birleşmeyi sağlayan iletişimsel bandın genişliği azalmış durumdadır. Bu az bağlanırlık anormal beyaz cevher şeklinde görülmektedir ve ayrıca frontal ve arka bölümler arası senkronizasyon azalmıştır (58). Frontal erişimin azlığı arka bölümlere (görsel alan) daha çok iş yüklemektedir. Sonuçta bu kortikal az bağlanırlık teorisi OSB'deki biliş ve davranış problemlerini de kısmen açıklamaktadır. Bu sadece bu bireylerin zaaflarını değil, görsel- mekansal becerilerinin neden güçlü olduğunu da açıklamaktadır. Bu kuram bu bireylerdeki karmaşık bilgi edinme süreçlerini, yürütücü işlevlerdeki yetersizlikleri ve zihin teorisini de açıklar gibi görünmektedir (58). Bu sebeple otizm bir beyin bağlantı bozukluğu olarak da düşünölmektedir (59).

2.3.2. Fonksiyonel Değişimler

Kapsamlı araştırmalara rağmen OSB'lilerin beyinlerinde fazla nöropatolojik bulguya rastlanmaması, bu olguların beyinlerinde yaygın yapısal bir problemden ziyade işlevsel bir problem olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bu sebeple bu grupta eğitsel uğraşlara olumlu yanıt alma ümidi söz konusudur (52).

Beyin işlevleri ile ilgili araştırmalardan PET ve SPECT çalışmaları, kan dolaşımında global bir bozulma bildirmemiştir. Bir tek çalışmada küçük yaş grubu otizmlilerde frontal perfüzyonda azalma olduğu, ancak bunun da takiplerde düzeldiği bildirilmiştir. fMRI çalışmalarında, fotoğraflardan duyguları anlamaya çalışırken veya muhakeme anında amigdalanın aktive olmadığı belirtilmiştir. Benzeri bir yöntemle (yüz okuma), sağ fusiform girusta aktivasyonun azaldığı bildirilmiştir (15). Bu alandaki elektrofizyolojik incelemeler gözden geçirildiğinde; elektroensefalografi (EEG) ve EPR (Evoked Potential Response) ile birçok çalışmanın yapıldığı ve %50'sinde EEG

anormalliklerinin olduğu bildirilmektedir (50). OSB olan hastalarda çeşitli EEG anomalileri ve yüksek oranda epilepsi bildirilmiştir. OSB olan çocuklarda epileptik nöbetlerin oranı %4-32 olarak belirtilmiştir (14, 15). Bu oran genel topluma göre (%0,4-0,6) önemli derecede yüksektir. Bazı çalışmalar frontalde azalmış alfa aktivitesinden söz etmektedir (2). EPR çalışmalarında, OSB'lilerde sağlıklılara göre sosyal uyarana karşı kortikal yanıtın hızının farklı olduğu bildirilmektedir (60).

2.3.3. Genetik Etmenler

OSB'nin tüm etnik gruplarda ve tüm sosyoekonomik gruplarda görüldüğü belirtilmiştir. Erkeklerde kızlara oranla 4 kat daha fazla görür (8, 19). Diğer tüm kompleks hastalıklar gibi otizmin de genetik kaynaklı olduğu görüşü 1980'lerden önce belirtilmemiştir. Fakat zamanla yapılan epidemiyolojik ve genetik çalışmaların artışı OSB ve genetik ilişkisini kuvvetlendirmiştir (61).

OSB tanısı almış bireyin ailesinin diğer üyelerinde OSB görülme sıklığının popülasyon normallerinden fazla olduğu klasik aile çalışmalarıyla gösterilmiştir. Kardeşlerde OSB tanısı varsa bir sonraki çocukta OSB olma riskinin diğer normal popülasyona oranla 25 kat arttığı belirtilmiştir (62).

Diğer kompleks kalıtım gösteren hastalıklar gibi OSB'nin da hem genetik hem de çevresel unsurların sonucu ortaya çıkabileceği ve genetik unsurların yüksek önem arz ettiği bildirilmiştir (63). Bağımsız yapılan ikiz çalışmalarında monozigotlarda otizmin konkordans oranı %60-90 iken dizigotlarda %0-24 oranı şeklinde keskin bir azalma tespit edilmiştir (63).

Bunların yanında genetik geçişi destekleyecek bir diğer bulgu da OSB tanılı çocukların %10'unun Frajil X, Tuberoskleroz gibi genetik nörolojik ve metabolik hastalıklar ile birliktelik göstermesidir (64). OSB tanılı çocuklarda fragil X yaklaşık %1, tuberoskleroz yaklaşık %1, nörofibromatozis %6'den az gözlenmektedir. (65, 66). Ayrıca otistik bireylerde Prader Willi ve Angelman Sendromunda 15q11-q13 dublikasyonu gibi (maternal allel) sitogenetik anomaliler %1-3 oranında görülmektedir. Eşlik eden diğer genetik hastalıklar trizomi 21, turner sendromu, 47 XXY, 47XYY'dir (67, 68). Bugüne dek bu alanda pek çok ikiz, aile, kromozomal anomali incelenmesi ve moleküler genetik çalışmaları yapılmıştır. İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde

(monozigotlar) konkordansın %60-%90 ve çift yumurta ikizleri (dizigotlar) arasında konkordansın %0-24 olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular pek çok genin etkileşimini akla getirmektedir (63, 69).

Otizimli çocukların kardeşleri doğumdan itibaren takip edilmiş ve yapılan çalışmalarda bunların %18,7'sinde otizm geliştiği saptanmıştır. Özellikle izlenen erkek kardeşlerde 3 kat, birden fazla otizmli ağabey ve/veya abla varsa ek 2 kat risk saptanmıştır (70). Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerle yapılan genom taramaları, en az 10 genin karşılıklı etkileşimini göstermiştir. Otizmle ilişkili olduğu düşünülen genler 2, 7, 13, 15, 16 ve 19. kromozomda yer almaktadır (71, 72).

Genetik çalışmalar başlıca 3 grup altında toplanabilir: Tüm genom tarama çalışmaları, Sitogenetik çalışmalar ve Aday gen çalışmaları (73).

1) Sitogenetik çalışmalarda otizmli bireylerde 15q11-q 13 lokusunda anormallik olduğu bildirilmiştir (74).

Sitogenetik analiz; (cytogenetic analysis) klasik yöntemdir, kromozomal anomalilerin çocukluk çağı hastalıklarına katkıda bulunup bulunmadığını incelemeye yardımcı olur (75). Ancak bu tür analizler büyük çapta kromozomal anomalilerini test etmek için kullanılmaktadır. Gen düzeyindeki farklılıklar bu tür analizler ile görüntülenememektedir (76).

Haplotip ve bağlantı analizi; (Linkage ve association) sitogenetikten farklı olarak daha moleküler DNA seviyesindeki değişiklikleri, etkilenmiş bireyleri içeren ailelerde veya popülasyon temelinde irdelenmek için kullanılır. Parametrik ve non parametrik şeklinde ikiye ayrılır. Parametrik analizde hasta allellerin sıklığı veya her genotip için penetrans gibi modeller olması gerekir. Parametrik analiz genellikle tek gen bozukluklarında (single gen disorder) kullanılırken non parametrik analiz için modele gerek yoktur ve rastgele değildir, spesifik bir lokasyonda segregasyon olur. Otizm çalışmalarında genellikle non parametrik metot kullanılır (77).

Otizimde Genom Haplotip (linkage) Analizlerinde: 2q, 5, 7q, 15q ve 16p yi içeren birçok kromozomal bölgede anlamlı replikasyonlar bulunmuştur (61). 2q kromozomunun haplotipi ile ilgili çalışmalar yapılmış ve anlamlı kanıtlar saptanmış

(78) özel aday gen için 2q31-q33 bölgesi özellikle analiz edilmiş, sonuçlar negatif bulunmuştur (79). Kopya sayısı varyasyon analizi; (Copy number variation, CNV) yeni bir yöntemdir, DNA parçalarında oluşan insersiyon ve delesyonları analiz eder (80).

Philippi ve ark. (81) 2007 yılında yaptıkları çalışmada 5. kromozom ile otizm arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır. 2009 yılında, yarım milyon geniş genom kapsamlı tek nükleotid polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms: SNP) kullanarak, 1031 multipliks otizm aileleri grubunda (1553 etkilenmiş birey) yapılan bağlantı ve ilişki eşleme çalışmasında 5p15 kromozomunda otizm ile ilişkisi anlamlı olan bir SNP (SEMA5A ile TAS2R1 arasında) bulunmuş ve otistik bireylerin beyinlerinde SEMA5A'nın ekspresyonunun azalmış olduğu tespit edilmiştir (82).

2)Aday gen çalışmalarında Kromozom 2,3,4,6,7,10,15,17 ve 22 üzerindeki çeşitli tek genlerde tekrarlama bulgularının otizm gelişimi için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83).

Aday genler: Reelin kodlayan gen, insan serotonin taşıyıcı geni (SCL6A4), Gama aminobutrik asid reseptör gen (GABR), Nöroligin gen (NLGN), Human oksitosin reseptör gen (OXTR), Met genidir.

a. Reelin glikoproteini kodlayan gen (RELN)

Extraselüler matriks glikoproteini olup nöronal göç ve bağlantıdan sorumludur. 1980 yıllarında yapılan çalışmalarda reelinin embriyonel dönemde nöronal hücrelerin çekirdek kompleksi, serebral korteks ve serebelluma konumlanmasında rol oynadığı saptanmıştır (84, 85). Reelin beyin gelişiminde ve aynı zamanda otizmde meydana gelen nöroanatomik anormalliklerde kritik öneme sahiptir. Çalışmalarda otizm tanılı kişilerde korteks, serebellum ve periferel kanda reelin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (86). Ayrıca 2003 yılında ki bir çalışmada RELN (Reelin) geninin lokalize olduğu 7q22 bölgesi otizm için kritik bir bölge olarak tanımlanmıştır (87). Birçok aile bazlı çalışmalarda otistiklerde RELN geninin polimorfik (GGC) formunun anlamlı olarak daha fazla olduğu, RELN allellerinin otistiklerde beklenenden daha fazla kalıtıldığı saptanırken (88, 89) yine aile bazlı çalışmalarda da anlamlı ilişki bulunamamıştır (90-92).

b. Human serotonin transporter gene (SCL6A4)

Bu gen 17q11.1-q12 kromozomuna lokalizedir (93). Otistiklerde kan serotonin düzeyinin yüksek oluşuna ve serotonin tranporter inhibisyonu sonucu rutin ve ritüellerin azalmasına dayanılarak aday gen olarak düşünülmüştür (94). Birçok aile bazlı ve vaka kontrol çalışmalarında SLC6A4 polimorfizmi ile otizm arasında ilişki saptanırken (95-98) bazı çalışmalarda anlamlı sonuç bulunamamıştır (99-103).

c. Gama amino butrik asid reseptör gen (GABR)

GABA, inhibitör nörotransmitterlerin başlıcasıdır, GABA reseptörüne bağlanarak aktive olur. GABA reseptörünün 3 tane alt ünite geni (GABRB3 GABRA5 GABRG3) genomların birçok işlevinden sorumlu 15q11-q13 kromozomuna lokalizedir (104). 15q11-q13 bölgesi daha önceleri OSB ile ilişkili bulunmuş ve birçok çalışmada OSB tanılı bireylerde duplikasyon saptandığı ve bu duplikasyonun otistik özellikleri geliştirdiği bildirilmiştir (105-109). Birçok çalışmada GABRG3 (110), GABRB3 ve GABRA5 genleri OSB ile ilişkilendirilirken (104, 111) bazı çalışmalarda bu genler ve OSB arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (96).

d. Nöroligin gen (NLGN)

OSB'de cinsiyet oranında bu kadar göze çarpan bir fark olması sebebiyle seks kromozomdaki genler daha fazla araştırılmıştır ve belki de Nöroligin geni en geniş en çok çalışılan genlerden biridir. 5 tane NLGN geni tanımlanmıştır lokalizasyonları şu şekildedir; 3q26(NLGN1), 17p13 (NLGN2), Xq13 (NLGN3), Xp22.3 (NLGN4) ve Yq11.2 (NLGN4Y). Nöronal sinaps ve adezyonda görev almaktadırlar (112, 113). Birçok çalışmada da NLGN ve otizmin kuvvetli bir ilişkisi olduğu saptanamamıştır (114-117).

e. Human oksitosin reseptör gen (OXTR):

Oksitosin, dokuz aminoasid peptitten oluşur ve hipotalamusta sentezlenir. Laktasyon ve uterin kontraksiyonların yanı sıra aynı zamanda merkezi sinir sisteminde nöromodulatör olarak görev yapmaktadır (118, 119). Hem hayvan deneylerinde hem de yapılan klinik çalışmalarda oksitosinin sosyal ve tekrarlayıcı davranışlarda rol oynadığı bildirilmiştir (120). Bu yüzden oksitosin sisteminin OSB patogeneze dahil olabileceği düşünülmüş

ve 'human oxytocin receptor' (OXTR) geni OSB için aday gen olarak sunulmuştur. OXTR ve otizm ilişkisinin araştırıldığı aile bazlı ve toplum bazlı çalışmalarda OXTR geni farklı etnik gruplarda OSB açısından risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (121-123). Ayrıca Lerer'in (121) çalışmasında OXTR ile IQ ve adaptif davranış skorları ilişkisi bulunmuştur.

f. MET (Mezenkimal Epitelyal Transizyon) geni

İnsan MET geni hepatosit büyüme faktörünün transmembran reseptör tirozin kinazını kodlar (124). Her ne kadar ilk olarak bir onkogen olarak tanımlanmış olsa da MET nöronal gelişimde ciddi bir rol oynar (124). MET sinyalinin bozulması kortekste anormal nöron migrasyonuna ve büyümesine, ayrıca granül hücrelerinin proliferasyonuna sebep olur ki otistik beyinlerde de bu bulguların gözlemlendiği belirtilmiştir (125). Çalışmalar otizmle MET anlamlı ilişkisini desteklerken (126, 127); Campbell (128) çalışmasında MET geninin C alelinin otizmdeki davranışlar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir.

2008 yılında, ortak soyağacı olan ebeveynlerin ailelerinde yapılan bir homozigosite kodlama çalışmasında, nöronal aktiviteden sorumlu genlerin mutasyonlarının otizm mutasyonlarının ortak bir mekanizması olabileceği saptanmıştır (31). Neuroligin, Neurexin, Protocadherin 10; Na⁺/H⁺ Exchanger 9 ve DIA1 gibi genlerin kusurlu ekspresyonu tespit edilmiştir (129). HLA bölgesi genlerinin araştırıldığı çalışmada HLA -B44, -B57, -DR4, -DR14 ile otizm arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (130, 131). Kromozomal anomalilerini inceleyen çalışmalar OSB'lilerde %10-%37 oranında kromozomal anomalisi bildirmiştir (20). Pek çok kromozomal anomaliye otizmin eşlik ettiği bilinmektedir. Bu grupta kromozomal anomalilerin daha çok delesyonla birlikte olduğu bilinmektedir (132). Ancak duplikasyon olan ve otizmin eşlik ettiği olgular da bildirilmiştir (76).

Otizmin genetik etiyolojisini aydınlatan çalışmalar son on yıldır büyük hızla ilerlemektedir. Burada genlerden ziyade beyinin önemli olduğunu, çünkü davranışların biyolojik temelini beyinde olduğunu unutmamak gerekir.

Yoo HJ ve ark.'nın çalışmasında (133) PTGS2 (cox-2'yi kodlayan gen) polimorfizmleri, çocuklarında otizm spektrum bozukluğu olan 151 Koreli aile triosunda

(anne, baba ve çocuk) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada rs2745557nin A alleli otizm spektrum bozukluğunda tercihen iletiildiği bulunmuş ($p<0.01$) ve GAAA haplotipi otizm spektrum bozukluğuyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Özetle, otizm çoğul gen ile geçen bazen gen-gen etkileşimi, bazen gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkan, bazen güçlü etkisi olan majör nadir kopya sayısı değişkenliği olan oligogenik geçiş gösteren, bazen de tek genle geçen bozukluklar (Tuberoskleroz, Fragile-X, Nörofibromatozis) ile birlikte görülmektedir (2).

2.3.4. Çevresel Etmenler

Çevresel faktörlerin etiyojide etkisi olabileceği düşünülmektedir. Otizmin etyopatogeneğinde çevresel risk etmenleri genelde merkezi sinir sistemini prenatal, perinatal veya postnatal dönemde etkileyebilen etmenler olarak sunulmaktadır.

İntrauterin enfeksiyonlar; ileri baba yaşı; ileri anne yaşı; talidomid gibi bazı ilaçlar; cıva başta olmak üzere ağır metaller; kızamık- kızamıkçık- kabakulak aşısı; kadmiyum, vinil klorid, trikloroetilen inhalasyonu; tarım ilaçlarına maruziyet; az gelişmiş ülkelerden gelişmiş ülkelere göç; hava kirliliği; hamilelikte egzoz dumanına maruz kalma; prematürite; hipoksi, Lyme hastalığı; beslenme; vitamin B12 eksikliği, D vitamini eksikliği etiyojide tartışılan nedenlerdendir (3-6, 134, 135). Ev içinde karşılaşılan toksinlerin araştırıldığı bir çalışmada öyküde annenin sigara içmesi, evin az havalandırılıyor olması ve evde polivinil klorür (PVC) kaplama bulunması gibi bazı çevresel risk faktörlerinin OSB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (136). OSB tanısı olan çocukların annelerinin bazı kimyasal toksinlerle daha sık karşılaştıkları gösterilmiştir (137). Endokrin bozucular ve bazı hormonlar da çevresel etkenler açısından sıkça araştırma konusu olmuştur (138).

Rossignol ve ark. (139); pestisitlere maruz kalan çiftçi ailelerde otizm sıklığının arttığını göstermiştir. Braun ve ark. (140); anne kan ve idrarındaki pestisit düzeyleri ile çocuklarındaki otizm ile ilişkilendirmişlerdir. Shelton ve ark. (141); gebelik esnasında organofosfatlara maruziyeti otizmle ilişkilendirmişlerdir.

Blaurock ve ark. (142); otistik çocukların saçlarında alüminyum, arsenik, kadmiyum, cıva, antimon, nikel, kurşun ve vanadyumun konsantrasyonunu yüksek bulmuşlardır.

Arsenik maruziyetinin bebeklerde ve çocuklarda nörotoksositeye neden olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (143). Genetik düzenleyici mekanizmalar arsenik detoksifikasyonunda rol oynar (144).

Otizm insidansı, çeşitli ülkelerdeki aşılarda alüminyum adjuvanların kullanımı ile korele olmuştur (145). Polibromlu difenil eterler, alüminyum adjuvanlar ve herbisit glifosatın kullanımı, otizmin artışıyla ilişkili gösterilmiştir (146). Otizm prevalansı, arsenik, kurşun veya cıva salan endüstriyel tesislere yakınlık ile bağlantılıdır (147).

Al Ayadhi (148) otistik çocukların saç numunelerinde cıva, kurşun, arsenik, antimon ve kadmiyum seviyelerini yüksek bulmuştur. Beyin, kurşun maruziyetine en duyarlı organdır (149). Kurşun zehirlenmesi, nörogelişimin normal seyrini etkiler. Zehirli materyalden kaynaklanan biyolojik hasar ve gelişimin hızlandığı zamanlarda artmış çevresel maruz kalma, otistik bozuklukların etiolojisinde nedensel bir rol oynayabilir ve muhtemelen otistik semptomların şiddetini artırır. 2009 yılında Blaylock ve Strunecka (150) , alüminyumun beyin dokusunda oksidatif strese neden olduğunu ve eksitotoksitenin kötüleşmesiyle otizmin klinik görünümünü arttırdığını bildirmiştir.

Talbott ve ark. (151); gebelik sırasında yüksek stiren (logo tipi oyuncak ve borularda bulunan polimer cinsi) ve krom seviyesine sahip bölgelerde yaşamının otizm riskini artırdığını gözlemlemişlerdir. Li ve ark.'nın (152) çalışmasında otistik çocuklarda yüksek serum bakır düzeyleri ve / veya düşük Zn / Cu oranı gözlemlendi. Kurşun, cıva, arsenik ve çevre hava kirleticileri; inflamasyon ve oksidatif stres etkisi ile nörolojik gelişimi etkileyerek OSB'ye sebep olmaktadır (153). Kurşun, cıva ve arsenik, kan-beyin-bariyerini geçer ve nörogelişmeyi etkiler. Hava kirleticilerine maruz kalmaktan kaynaklanan inflamasyon, nörogelişim üzerine olumsuz etkiler yapar ve OSB oluşmasına katkıda bulunabilir (154, 155).

Dickerson ve ark.'nın (156) 4486 otistik çocuktan elde ettikleri veriler, ortam kurşun konsantrasyonları ile otizm prevalansı arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu ve çoklu metallere (kurşun, arsenik, cıva) maruz kalmanın potansiyel bir tehdit olduğunu göstermiştir.

Rossignol ve ark. (139) doğumda ikamet edilen yerin havasındaki cıva seviyesini otizm ile ilişkili bulmuşlardır. Rossignol ve ark. (139) aynı çalışmasında ortam vinil klorid

seviyesi ile 2 yaşındaki otizmliler arasında ilişki bulmuştur. Kardaş ve ark.'nın (157) çalışmasında bisfenol A seviyelerinin sağlıklı gruba göre OSB olan hastalarda anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Atladottir ve ark. (158) maternal influenza enfeksiyonu nedeni ile oluşan uzamış ateşler ile infantil otizm risk artışını ilişkilendirmişlerdir. Gebelik sırasında çeşitli antibiyotiklerin kullanılması, OSB / bebek otizmi için potansiyel, ancak nispeten zayıf bir risk faktörü bulunmuştur (159).

OSB patogenezinde oksidatif stresin rolünü göz önüne alarak, selenyum, antioksidan etkisinden dolayı OSB'de koruyucu bir ajan olarak görülebilir (160). Windham ve ark.'nın (4) 2006 da ki çalışmasında havadaki ağır metallerin yüksek ölçüldüğü mahallelerde doğan çocuklarda OSB'nin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İsveç'ten yapılan bir çalışmada düşük SED (Sosyoekonomik Düzey)'in artmış OSB prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (161).

Son yıllarda OSB ile ilgili risk etmenleri içinde ileri baba ve ileri anne yaşına dair kanıtlar artmaya başlamıştır (162, 163). Hatta bazı çalışmalar anne ve baba yaş farkının bile bir risk etmeni olduğunu vurgulamaktadır (162). Roman ve ark. (164) çalışmasında annenin gebeliğinin erken dönemlerindeki tiroit hormon yetersizliğinin de otizme yol açtığı vurgulanmıştır. Pinto-Martin ve ark.'nın (165) çalışmasında ağırlığı 2 kg' dan düşük doğan çocuklarda otizm sıklığının 5 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Güncel bir çalışmada gebelik boyunca Valproat kullanımı ile bebekte otizm gelişme riski arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (166). Annenin gebeliği boyunca özellikle de ilk trimesterde SSRI'lara maruziyetin bebekte OSB gelişme riskini arttırabileceği gösterilmiştir (167).

Hamilelikte geçirilen enfeksiyonlara dair spesifik bilgiler yetersizdir, ancak annenin verdiği inflamatuvar yanıt mikrobik bir ajandan daha önemli görünmektedir (159). Artmış ebeveyn yaşı (hem annede hem de babada) ile otizmlilerle bir çocuğa sahip olma arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (168, 169). İleri baba yaşı ile otizm arasındaki ilişki muhtemelen genetik yapıdaki değişimlere ve de novo spontan mutasyonlara bağlı gibi görünmektedir (170).

OSB, bazı biyolojik ve nörolojik bozukluklar ile normal popülasyona göre çok daha sık olarak bir arada bulunmaktadır. Bunlardan Frajil X, konjenital rubella, Down sendromu

daha sık olmakla birlikte Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, Williams sendromu, Sotos sendromu, Duchene müsküler distrofi, Cowden Sendromu, Moebius sendromu, nroktan hastalıklar (Nörofibromatozis, Tüberoskleroz, Cornelia de Lange, Dto'nun hipomelanozu), lipidozlar ve diğer dejeneratif hastalıklar (infantil nöronal seroid lipofusinoz) metabolik hastalıklar (fenilketonüri, konjenital hipotiroidizm)' in da otistik bozuklukla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (16, 20, 73, 171). Otistik ocuklarda T hücresinin aracılık ettiği immünitede eksiklikler ve T lenfositlerin mitojenlere olan proliferatif cevapta düşüklük olduğu bildirilmiştir (14, 20). Ayrıca otistik grupta total lenfosit, total T hücresi, total CD4+ ve T CD4+ sayılarının önemli derecede düşük; buna karsın Th CD4+, B hücresi ve NK hücresi sayılarının normal sınırlar içinde olduğu gösterilmiştir (20). Otizmde dopamin metabolizmasında da bozukluk olduğu bildirilmektedir. Beyinde artmış dopaminerjik aktivite, OSB'de görülen aşırı hareketlilik ve stereotipiler ile ilişkilendirilmiştir (74). Dopaminin başlıca metaboliti olan homovalinik asit (HVA), otistik çocuklarda beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek düzeyde bulunmuştur (20).

Glutasyon konsantrasyonun otistik çocuklarda etkilenmemiş çocuklara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (172). Bir antioksidan olan glutasyon serbest radikaller ve civa gibi ağır metalleri uzaklaştırma yeteneğine sahiptir. Civa bağlayan ve safra yoluyla atılan bir kenetlenme maddesi olarak işlev görür (173). Farelerde oral antibiyotik kullanımının civa atılım kapasitesini azalttığı gösterilmiştir (174). Civaya evre kirliliği, deniz ürünleri ve maternal diş dolgularından maruz kalındığı bildirilmiştir (175). Civa maruziyeti itrah yeteneğinde azalma veya yüksek dozda maruz kalma sonucu olabilir (176). Otistik ocukların, otistik olmayan çocuklardan ortalama iki kat daha fazla civaya maruz kaldıkları bildirilmiş ve aşı içerisindeki civa maruziyeti suçlanmıştır. (177). Mostafa GA ve ark. (178) alışmasında, artmış kan civa seviyelerinin OSB oluşumunda önemli rolü olan proinflamatuvar nropeptidi artırdığını bildirmişlerdir. Blaylock ve ark. (150) alüminyumun beyin dokusunda oksidatif strese neden olduğunu ve eksitotoksitenin klinikte otizm görünümünü artırdığını bildirmişlerdir.

Toksik metaller kadmiyum, kurşun, civa ve alüminyum besleyici önemli metallerle reaksiyon gösterebilir. Demir eksikliği kadmiyum, kurşun ve alüminyumun emilimini arttırır. Kurşun kalsiyum ile sinir sisteminde etkileşime girerek kognitif gelişimin bozulmasına neden olur (142). Kadmiyum ve alüminyum iskelet sisteminde kalsiyum

ile etkileşime girerek osteodistrofilere neden olur. Magnezyum ve kalsiyum eksikliği alüminyuma bağlı dejeneratif sinir hastalığına katkıda bulunabilir (179). Bernard ve ark. (177) postnatal civa maruziyetinin otizme neden olduğunu ve konuşma bozukluğu geliştirdiğini belirtmişlerdir. Brockel ve Cory-Slechta (180) bilişsel geriliğin, öğrenme ve davranış bozukluklarının, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yüksek kurşun seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. ASD'li çocuklarda otistik belirtilerin görülüşü toksik metallerin atılım aşamasındaki bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (181).

Toksik metal maruziyeti, besin elementlerinin emilimini ve kullanımını da etkiler (142). Çinko ile korku, sinirlilik ve sözlü iletişim arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Düşük saç çinko düzeylerinin artmış korku, sinirlilik ve sözlü iletişimde daha fazla bozulma ile ilişkili olduğu, kurşunun etkisini arttırabildiği gösterilmiştir (142). Çinko bakırdan etkilenir. Düşük çinko seviyesi bakır toksisitesini zorlaştırır. Otistik çocukların saçlarındaki bakır düzeylerindeki artışlar depresyon, sinirlilik, korku, öğrenme ve davranış bozuklukları ile ilişkilidir (142). Çinko eksikliğinin kurşun ve bakırın nörotoksik etkileri ile kombine etkisi gelişmekte olan çocuk için çok fazla bir yük oluşturabilir (142). Molibden ile sözlü iletişim arasında negatif korelasyon bulunmuştur (142). Sözel iletişimde sıkıntıları olan hastaların saçlarında molibden düzeyleri düşük bulunmuştur (142). Bakır ile molibden fonksiyonda antagonisttir, diyetdeki molibden eksikliği bakır toksisitesi için risk faktörü olabilir (142). Blaurock ve ark. (142) molibden ve çinkonun düşük saç seviyelerinin, bakır ve kurşun durumunu ve OSB semptomatolojisini doğrudan etkilediği göstermişlerdir. Çinko eksikliğinin bilişsel performansı etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir. (182).

Hayvan yemlerine katılan birkaç miligram molibdenin hayvanların karaciğerindeki fazla bakır depolanmasını önlediği hayvan besleyicileri tarafından uzun süredir bilinmektedir (183). Lityum nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan vazgeçilmez bir elementtir. Duygudurum bozukluklarını stabilize edebilir bir psikiyatrik ilaç olarak düşünülen lityum, vitamin B12 taşınması ve dağıtımında da önemli rol oynamaktadır (184). Öğrenme güçlüğü çeken ve otizmlili hastaların vücut numunelerinde lityum seviyeleri düşük bulunmuştur (179). Bir çalışmada lityum seviyeleri ile toplam CARS (Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale-CARS)) arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (142).

Çevresel etmenlerin otizmde sadece epigenetik olarak etkili olabileceği de düşünülmektedir. "Epigenetik", kromozomdaki yapı değişimine bağlı görülen gen ekspresyonundaki değişimdir. Epigenetiğin otizmdeki rolü yeterince aydınlatılamamıştır (6). Sonuç olarak, epigenetik, otizmde araştırılması gereken bir konudur. Postmortem beyinleri incelemek, muhtemel epigenetik anomalileri öğrenmeye katkı sağlayacaktır.

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

DSM-5 sınıflama sistemi OSB'nin klinik özelliklerini iki boyutta ele almaktadır. Bu iki boyut, sosyal-iletişimsel alanda yetersizlik ve tekrarlayıcı törensel davranışlardan ibarettir. Bu belirtilerin önemli bir kısmı erken çocukluk çağından itibaren başlar ve günlük hayattaki işlevleri olumsuz etkiler. Ancak bu belirtiler her zaman erken çocukluk çağında fark edilmeyebilir. Otistik belirtilerin fark edilmesi bu belirtilerin şiddeti, gelişimsel seviye ve kronolojik yaşa göre değişmektedir (2).

İletişimsel ve toplumsal etkileşimde yetersizlikler: bu alandaki belirtiler toplumsal iletişimde, duygusal ve sosyal etkileşimde, karşılıklı diyalog yürütmede, sözel olmayan iletişimde ve insani ilişkiler kurmak ve yürütmekteki problemleri içermektedir. Bu problemlerin görülme biçimi ve boyutu bireyin yaşı, zekâsı ve dil beceri düzeyine göre değişmektedir (185).

Karşılıklı sosyal-duygusal etkileşimde yetersizlik söz konusudur. Küçük yaşlardan itibaren bu bireylerin yaşlılarıyla etkileşimi, paylaşımı, duygusal alışverişi yaşlılarına oranla kısıtlıdır. Bu grupta taklide dayalı becerilerde yetersizdir. Hatta dil becerisi gelişenlerde bile yeni sosyal ortamlarda karşılıklı diyaloglarda ve farklı konularda görüş alışverişinde sıkıntı söz konusudur (2, 14). Sözel olmayan iletişimsel becerilerdeki yetersizlik; göz kontağının azlığı, yokluğu, yüz ifadesi, beden dili ve konuşma tonunda farklılık şeklinde görülmektedir. Erken yaşlardan itibaren ortak dikkat eksikliği, işaret etme eksikliği, başkaları ile ilgisini paylaşma eksikliği söz konusudur (2). Otizm tanısı alan çocukların önemli bir kısmında belirtilerin 13-14 aylık iken görülmeye başladığı bilinmektedir. Bu grubun büyük bir çoğunluğunda baştan itibaren sosyal-iletişimsel alanda kısıtlılıklar vardır. Çeşitli çalışmalar OSB'lilerin %2-47'sinde baştan itibaren belirtilerin olmadığı, 1-2 yaş arasında gerileme görüldüğünü bildirmektedir (2).

Aileler genellikle 2-3 yaş arası başvururlar ve konuşma gecikmesi en sık başvuru sebebidir. Ebeveyn bildirimine göre bu yaşta çocuklarda temel belirtiler yerleşmiştir. Bu yaş grubunda, kısıtlı taklit, yalnızlığı tercih etme, başkalarına bakmama, sosyal gülümsemenin yokluğu veya azlığı, kısıtlı yüz ifadesi, anlamsız gülmeler, ismine bakmama, çevreden izole görünme, erişkinlerin ilgisini çekmede isteksizlik, başka çocuklar gibi oynamama, seslenince bakmama, bakış anormalliği gibi belirtiler bildirilmiştir (2).

Dört-beş yaş grubunda bütün klasik tanımlamalarda geçen belirtileri görmek mümkündür. Artık bu yaşta yaşlılardan farklılık, kısıtlı jest-mimikler, başkaları ile iletişime girmede isteksizlik ve yaşıt aramama çok belirgindir. Sözel iletişim açısından olguların yarısında bu yaşta kısmen dil becerileri gelişmiştir, ancak bazı farklılıklar söz konusudur. Daha kısa cümleler, tekrarlayıcı konuşmalar, söyleneni tekrarlamalar gözlenir ve ses tonu monotondur. Unutulmaması gereken bir nokta, sosyal becerilerin her zaman yaşla birlikte artmamasıdır. Ergenlikte dürtü kontrol sorunları, cinsel sorunlar, sıklığı artan mastürbasyon davranışı ve topluluk içinde uygunsuz görülen cinsel davranışlar, bu bireylerin ve çevrelerindeki insanların hayatını zorlaştırmaktadır (2, 186, 187).

OSB'li hastaların yaklaşık %69'una iki veya daha fazla psikiyatrik bozukluk eşlik etmektedir (188). Çoğu eşlik eden durumlar ise duygu durum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği /hiperaktivitedir (ADHD). Bu hastalıklara OSB eşlik ediyorsa klinik semptomların daha şiddetli olduğu gözlenmiştir (189).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Bu çalışma 25.12.2015 tarih 2015/579 sayılı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayının alınmasının ardından Erciyes Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine ve Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran, Çocuk Psikiyatristleri tarafından CARS, ABC (Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi (Autism Behaviour Checklist-ABC)) testleri ve klinik değerlendirme ile Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konulan 3-10 yaş arası 50 hasta çocuk ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 50 sağlıklı çocukla yapıldı. Katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alındı. Çalışmanın finansal kaynağı Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından sağlandı.

3.2. Çalışmaya dahil edilme/edilmeme ölçütleri

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. DSM-V tanı kriterlerine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konmuş olmak
2. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale-CARS) ve Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi (Autism Behaviour Checklist-ABC) ölçütlerine göre Otizm Spektrum Bozukluğu ile uyumlu bulgularının olması
3. 3-10 yaş arası olmak
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Kronik dahili, nörolojik, metabolik, infektif ve dermatolojik hastalığı olanlar
3. Malignitesi olanlar
4. Rutin ilaç kullanımı (antikonvulzan, antipsikotikler, kortikosteroidler) olanlar

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 3-10 yaş arası olmak
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Kronik hastalığı olanlar
3. Malignitesi olanlar
4. Rutin ilaç kullanımı olanlar

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Kullanılan Ölçekler Ve Uygulanan Testler

3.3.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmacı tarafından hazırlanan bir soru formuyla çocuk ve anne-babalara ait sosyodemografik özellikler, çocuğun prenatal natal ve postnatal hikayesi, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulandı.

3.3.1.2. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS: Childhood Autism Rating Scale)

Schopler ve ark.(190, 191) tarafından 1980 yılında otizm ayırıcı tanısı için geliştirilmiştir. Çocukluk çağında otizm için tanı standardı olarak kabul edilebilecek ve DSM IV ile uyumlu olduğu kanıtlanmış bir ölçektir. Ölçek ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmakta, ölçeğin doldurulmasıyla otizm belirtileri ile ilgili bir derecelendirme yapılabilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler, kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücudun kullanımı, değişikliğe tepki, görsel tepkiler, dinlenme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ve genel izlenimler başlığı altında toplanmakta ve her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. Burada çocuğun yaşına göre normal olarak değerlendirilen davranışları için 1, normalden en çok sapan davranışları içinse 4 puan verilmektedir. 15. madde diğer maddelerden farklı bir özellik taşımaktadır, çünkü bu maddede diğer maddelerde davranışları değerlendirilen çocuğun davranışları genel olarak değerlendirilir. Bu madde için 1 çocuğun otizminin olmadığını, 2 hafif otizm, 3 orta derecede otizm ve 4 ise ağır derecede otizm bulunduğunu ifade etmektedir. ÇODÖ'den en düşük 15 en yüksek 60 puan alınmaktadır ve 15-29.5 arasında puan alanlar otizm olmadığını, 30-36.5 arasında puan alan çocuklarda hafif derecede otizm, 37-60 puan arasında alanlarda ise orta-ağır düzeyde otizm bulunduğu kabul edilmektedir. ÇODÖ ülkemizde geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış bir ölçektir (192).

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

Bu ölçek özellikle okul çağı çocuklarında şiddetli yakınmalar gösteren çocuklarda otizm belirtilerini değerlendirmek üzere kullanılmaktadır. Ancak 3 yaşından küçük çocuklarda da tanıya yardımcı olduğu kanıtlanmıştır."Duyusal", "Sosyal ilişkilene" , "beden ve nesne kullanımı" , "dil ve öz bakım" becerileri olmak üzere 5 alt testten ve 57 maddeden oluşan bu ölçek çocuğu yakından tanıyan anne-baba ya da öğretmen tarafından doldurulmaktadır. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yılmaz-Irmak ve arkadaşları (193) tarafından yapılmıştır.

3.3.2. Biyolojik Materyallerin Analizleri

3.3.2.1. Serum Ağır Metal Düzeyleri Ölçümü

Kan örnekleri alındıktan sonra 15 dakika 5000 devirde santrifüj edildi. Serum kısımları alınarak -80 derecede muhafaza edildi. Numuneden 500 µL alınarak üzerine 2ml HNO₃ 3 ml H₂O₂ eklendi. Mikrodalga çözünürleştiricide (kapalı sistem) yaş yakma yöntemine göre sıcaklık ve basınç programı uygulandı. Elde edilen berrak çözeltiler alınarak saf su ile 10 ml ye seyreltildi. Analiz öncesinde analizi yapılacak elementleri içeren bilinen derişimlerde (0,1,5,10,20,30,40,50 ppb) standartlar hazırlandı. Cihazın performansı tune çözeltisi ile kontrol edildikten sonra analizi yapılacak elementleri içeren metot seçilerek önce standartlar cihaza tanıtıldı sonra çözünürleştirilerek seyreltilen numunelerin analizine geçildi. Sc, Rhinternal standart olarak kullanıldı. Alüminyum, bakır, arsenik, civa, kurşun, bor, kalsiyum, kadmiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, nikel, fosfor, kükürt ve çinko analizleri yapıldı. Çalışmada Agilent 7500a marka ICP-MS ve ICP-OES 4300 dv cihazları kullanıldı.

3.3.2.2. İdrar Ağır Metal Tayini

İdrar örnekleri steril idrar kabına alınarak -80 derecede muhafaza edildi. Numuneden 500 µL alınarak üzerine 2ml HNO₃ 3 ml H₂O₂ eklendi. Mikrodalga çözünürleştiricide (kapalı sistem) yaş yakma yöntemine göre sıcaklık ve basınç programı uygulandı. Elde edilen berrak çözeltiler alınarak saf su ile 10 ml ye seyreltildi. Analiz öncesinde analizi yapılacak elementleri içeren bilinen derişimlerde (0,1,5,10,20,30,40,50 ppb) standartlar hazırlandı. Cihazın performansı tune çözeltisi ile kontrol edildikten sonra analizi yapılacak elementleri içeren metot seçilerek önce standartlar cihaza tanıtıldı sonra çözünürleştirilerek seyreltilen numunelerin analizine geçildi. Sc, Rhinternal standart olarak kullanıldı.

Alüminyum, bakır, arsenik, civa, kurşun, bor, kalsiyum, kadmiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, nikel, fosfor, kükürt ve çinko analizleri yapıldı. Çalışmada Agilent 7500a marka ICP-MS ve ICP-OES 4300 dv cihazları kullanıldı.

3.3.2.3. Tırnak Ağır Metal Tayini

Tırnak örnekleri alınırken tırnakların ojeli ve kınalı olmamasına dikkat edildi. Alınan numuneler steril kaba konularak -80 derecede muhafaza edildi. Numunelerden 0.05 ya da 0.1g tartılarak üzerine 2ml HNO₃ 3 ml H₂O₂ eklendi. Mikrodalga çözünürleştiricide (kapalı sistem) yaş yakma yöntemine göre sıcaklık ve basınç programı uygulandı. Elde edilen berrak çözeltiler alınarak saf su ile 10 ml ye seyreltildi. Analiz öncesinde analizi yapılacak elementleri içeren bilinen derişimlerde (0,1,5,10,20,30,40,50 ppb) standartlar hazırlandı. Cihazın performansı tune çözeltisi ile kontrol edildikten sonra analizi yapılacak elementleri içeren metot seçilerek önce standartlar cihaza tanıtıldı sonra çözünürleştirilerek seyreltilen numunelerin analizine geçildi. Sc, Rhinternal standart olarak kullanıldı. Alüminyum, bakır, arsenik, civa, kurşun, bor, kalsiyum, kadmiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, nikel, fosfor, kükürt ve çinko analizleri yapıldı. Çalışmada Agilent 7500a marka ICP-MS ve ICP-OES 4300 dv cihazları kullanıldı.

3.3.2.4. Saç Ağır Metal Tayini

Saç örnekleri ense kısmından steril makas ile alındı. Saçın kınalı ve boyalı olmamasına özen gösterildi. Alınan saç örnekleri steril kaba konularak -80 derecede muhafaza edildi. Numunelerden 0.05 ya da 0.1g tartılarak üzerine 2ml HNO₃ 3 ml H₂O₂ eklendi. Mikrodalga çözünürleştiricide (kapalı sistem) yaş yakma yöntemine göre sıcaklık ve basınç programı uygulandı. Elde edilen berrak çözeltiler alınarak saf su ile 10 ml ye seyreltildi. Analiz öncesinde analizi yapılacak elementleri içeren bilinen derişimlerde (0,1,5,10,20,30,40,50 ppb) standartlar hazırlandı. Cihazın performansı tune çözeltisi ile kontrol edildikten sonra analizi yapılacak elementleri içeren metot seçilerek önce standartlar cihaza tanıtıldı sonra çözünürleştirilerek seyreltilen numunelerin analizine geçildi. Sc, Rhinternal standart olarak kullanıldı. Alüminyum, bakır, arsenik, civa, kurşun, bor, kalsiyum, kadmiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, nikel, fosfor, kükürt ve çinko analizleri yapıldı. Çalışmada Agilent 7500a marka ICP-MS ve ICP-OES 4300 dv cihazları kullanıldı.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine ve Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran 3-10 yaş arası 50 hasta ve aynı yaş grubundaki 50 sağlıklı çocuktan alınan kan, idrar, saç ve tırnak numunelerinde analizler yapıldı ve istatistiki olarak karşılaştırılarak tablolandırıldı. İlk karşılaşmada kaydedilen sosyodemografik veriler ve özgeçmiş bilgileri bu karşılaştırmaya dahil edildi.

Çalışmamızda elde edilen veriler IBM SPSS 22 paket programına aktarılarak istatistiksel analizleri gerçekleştirildi. Demografik değişkenler tablolarda grup (hasta, sağlam) değişkeni bazında frekans ve yüzde olarak verildi ayrıca bu değişkenlerin grup değişkeni ile ilişkisinin incelenmesi için ki-kare analizi yapıldı. İstatistiksel normallik testleri olarak Kolmogorov-Smirnov ile Shapiro-Wilk ve grafiksel yaklaşımlar olarak da histogram, Q-Q Plots, Box-plot ortak değerlendirilmesinden sürekli değişkenlerin normallik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı kontrol edildi. Normallik varsayımını karşılayan değişkenler için parametrik test olarak bağımsız örneklem t testi (Independent Samples T test) ve bu değişkenler için homojenlik testi olarak Levene testi kullanıldı. Normallik varsayımını sağlamayan değişkenler için nonparametrik test olarak Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık derecesi bütün testler için $p < 0.05$ olarak alındı.

Tablo 2. Hastaların demografik verileri

	Kız	Erkek	Toplam	χ^2	sd	p
Hasta	7 %14	43 %86	50 %100	6,289	1	0,12
Sağlıklı	19 %38	31 %62	50 %100			
Toplam	26 %26	74 %74	100			

Hasta grubunun 7'si (%14) kız, 43'ü (%86) erkeklerden, kontrol grubunun 19'u (%38) kız, 31'i (%62) erkeklerden oluşmak üzere 100 kişi çalışmaya dahil edildi (Tablo-2). Hasta ve sağlıklı grubun her ikisinde de erkek sayısı kız sayısından fazlaydı.

Tablo 3. OSB li çocukların hastaneye başvuru şikayetleri

Hastaneye Başvuru Şikayetleri	n
Konuşamama	34 (%68)
Göz teması kurmama	12 (%24)
Diğer*	4 (%8)

*= İsmine dönmeme, komutlara yanıtızlık, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar

OSB tanısıyla çalışmaya dahil edilen elli hastanın 34'ü konuşamama, 12'si göz teması kurmama ve 4'ü başka nedenlerden dolayı polikliniğe başvurmuştu (Tablo-3). Hastaların büyük çoğunluğu (%68) konuşamama şikayeti ile başvurmuştu.

Tablo 4 . Hasta ve sağlıklı grubun doğum hikayeleri

	Prematür		Matür		Toplam	p
Hasta	7	%14	43	%86	50 %100	0,059
Sağlıklı	1	%2	49	%98	50 %100	
Toplam	8	%8	92	%92	100	

Hastaların 7'si (%14) prematür, 43'ü (%86) matür doğum hikayesine sahipti. Sağlıklı grubun 1'i (%2) prematür, 49'u (98) matür doğum hikayesine sahipti. Hasta ve kontrol grubunun büyük çoğunluğunda matür doğum hikayesi vardı.

Tablo 5. Çalışmaya alınan çocukların doğum şekilleri

	SEZARYEN		NSVY*		TOPLAM	X ²	sd	p
Hasta	21	%42	29	%58	50 (%100)	0,686	1	0,487
Sağlıklı	16	%32	34	%68	50 (%100)			
Toplam	37	%37	63	%63	100			

*Normal Spontan Vajinal Yol

Hastaların 21'i (%42) sezaryen, 29'u (%58) normal spontan vajinal yol ile doğmuştu. Sağlıklı grubun 16'sı (%32) sezaryen, 34'ü (%68) normal spontan vajinal yol ile doğmuştu. Sezaryen doğum ile OSB arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

	<2500 GR		2500-4000 GR		>4000 GR		Toplam	X ²	sd	p
Hasta	24	%48	24	%48	2	%4	50 %100	18,1	2	0.001*
Sağlıklı	7	%14	43	%86	0		50 %100			
Toplam	31	%31	67	%67	2	%2	100			

Çalışmaya alınan hastaların 24'ü (%48) 2500 gr altında, 24'ü (%48) 2500-4000 gr arasında, 2'si (%4) >4000 gr doğum hikayesine sahipti. Sağlıklı gruptaki çocukların 7'si (%14) <2500 gr altında, 43'ü (%86) 2500-4000 gr arasında doğum hikayesine sahipti. Düşük doğum ağırlığı OSB tanılı hastalarda anlamlı ($x^2=18.1$, $sd=2$, $p=0.001$) olarak yüksek bulundu.

Tablo 7. Saç ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta $\bar{x}\pm sd$	Kontrol $\bar{x}\pm sd$	t	p
Saç Alüminyum	26.978±11.415	27.416±13.421	1,189	0,096
Saç Kurşun	1.1848±0.955	1.971±1.307	1,589	0,102
Saç Kadmiyum	0.003±0.002	0.002±0.002	0,472	0,638
Saç Nikel	0.178±0.127	0.178±0.143	-0,007	0,994
Saç Kükürt	23.128±21.538	18.503±13.899	1,276	0,205

Tablo 7 de karşılaştırılan saç metal düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 8. Saç ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta medyan(min-max)	Sağlam medyan(min-max)	u	p
Saç Bakır	0.376(0.001-5.886)	0.001(0.001-5.973)	995	0,06
Saç Arsenik	0.016(0.004-0.097)	0.049(0.003-0.904)	1037	0,14
Saç Cıva	0.007(0.001-0.215)	0.008(0.001-0.332)	1022	0,08
Saç Bor	0.002(0.000-0.176)	0.001(0.001-0.134)	1205	0,74
Saç Kalsiyum	0.008(0.001-6.752)	0.571(0.001-4.881)	1095	0,26
Saç Krom	0.001(0.001-0.001)	0.001(0.001-0.007)	1200	0,16
Saç Demir	0.001(0.001-0.232)	0.001(0.001-2.001)	1237	0,9
Saç Potasyum	0.001(0.001-5.618)	0.001(0.001-4.680)	1180	0,46
Saç Magnezyum	0.001(0.001-1.099)	0.001(0.001-3.893)	1126	0,33
Saç Mangan	0.001(0.000-0.007)	0.001(0.001-0.122)	1153	0,2
Saç Sodyum	0.001(0.001-8.726)	0.001(0.001-2.111)	1152	0,32
Saç Fosfor	0.470(0.001-0.359)	0.001(0.001-0.203)	1036	0,11
Saç Çinko	0.036(0.001-0.706)	0.710(0.000-1.840)	1155	0,51

Tablo 8 de değerlendirilen saç parametreleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 9. Tırnak ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırması

DEĞİŞKENLER	HASTA $\bar{x} \pm sd$	SAĞLAM $\bar{x} \pm sd$	t	p
Tırnak Alüminyum	5.394±3.263	5.753±3.175	-0,557	0,579
Tırnak Bakır	1.116±0.772	1.122±1.189	-0,031	0,975
Tırnak Arsenik	0.282±0.295	0.228±0.224	1,027	0,307
Tırnak Nikel	0.191±0.160	0.203±0.153	-0,376	0,708
Tırnak Kükürt	15.28±11.78	12.17±9.94	1,423	0,158

Tırnak alüminyum, bakır, arsenik, nikel ve kükürt analiz sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 10. Tırnak ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta medyan (min-max)	Sağlam medyan (min-max)	u	p
Tırnak Cıva	0.120(0.029-0.898)	0.141(0.035-0.820)	1218	0,828
Tırnak Kurşun	0.318(0.025-1.395)	0.234(0.003-3.653)	1085	0,255
Tırnak Bor	0.001(0.001-0.035)	0.001(0.001-0.012)	1189	0,46
Tırnak Kalsiyum	0.001(0.001-8.699)	0.001(0.001-6.079)	1176	0,574
Tırnak Kadmiyum	0.001(0.001-0.011)	0.001(0.001-0.012)	1207	0,718
Tırnak Krom	0.001(0.001-0.001)	0.001(0.001-0.008)	1225	0,317
Tırnak Demir	0.001(0.001-3.885)	0.001(0.001-1.881)	1230	0,917
Tırnak Potasyum	0.001(0.001-6.543)	0.001(0.001-6.854)	1229	0,862
Tırnak Magnezyum	0.001(0.001-3.893)	0.001(0.001-3.100)	1250	1
Tırnak Mangan	0.001(0.001-0.001)	0.001(0.001-0.122)	1200	0,155
Tırnak Sodyum	0.001(0.001-7.207)	0.001(0.001-13.33)	1026	0,067
Tırnak Fosfor	0.001(0.001-2.332)	0.001(0.001-10.75)	1128	0,09
Tırnak Çinko	0.010(0.001-0.319)	0.004(0.001-0.287)	1207	0,757

Tablo 10'da karşılaştırılan tırnak analiz sonuçlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 11. Serum ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	HASTA $\bar{x} \pm sd$	SAĞLAM $\bar{x} \pm sd$	t	p
Serum Alüminyum	0.385±0.130	0.391±0.144	1,102	0,254
Serum Kurşun	0.459±0.134	0.448±0.234	0,945	0,412
Serum Bor	0.260±0.263	0.256±0.286	0,8	0,937
Serum Kalsiyum	4.721±1.100	4.410±1.672	1,099	0,274
Serum Krom	0.005±0.003	0.006±0.003	-0,912	0,364
Serum Magnezyum	0.767±0.252	0.699±0.377	1,047	0,297
Serum Nikel	0.106±0.074	0.011±0.009	-0,391	0,697
Serum Potasyum	6.236±1.332	6.243±1.547	-0,026	0,98
Serum Sodyum	142.6±15.04	142.4±16.48	0,44	0,965
Serum Fosfor	21.91±2.675	21.44±2.721	0,875	0,384
Serum Kükürt	13.33±2.256	12.08±2.486	2,625	0,136
Serum Çinko	0.562±0.033	0.546±0.361	0,235	0,815

Tablo 11' de karşılaştırılan serum düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 12. Serum ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta medyan (min-max)	Sağlam medyan (min-max)	u	p
Serum Bakır	0.029(0.001-0.405)	0.039(0.006-0.976)	1095	0,284
Serum Arsenik	0.005(0.000-0.015)	0.005(0.001-0.016)	1148	0,374
Serum Cıva	0.005(0.002-0.007)	0.006(0.001-0.009)	1050	0,143
Serum Kadmiyum	0.001(0.001-0.005)	0.001(0.001-0.005)	1181	0,597
Serum Demir	0.064(0.000-1.821)	0.054(0.001-1.821)	1198	0,718
Serum Mangan	0.001(0.000-0.007)	0.001(0.001-0.020)	1087	0,146

Tablo 12'de karşılaştırılan serum analizleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 13. İdrar ağır ve toksik metal düzeylerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta $\bar{x} \pm sd$	Sağlam $\bar{x} \pm sd$	t	p
İdrar Alüminyum	0.967±0.558	0.737±0.524	2,118	0.037*
İdrar Bakır	0.105±0.065	0.133±0.140	-1,241	0,218
İdrar Kurşun	0.708±0.458	0.693±0.519	0,155	0,877
İdrar Sodyum	138.96±39.534	147.32±70.019	-0,735	0,464
İdrar Kalsiyum	2.771±0.951	3.201±3.033	-0,956	0,343
İdrar Potasyum	67.140±21.301	67.250±48.627	-0,015	0,988
İdrar Magnezyum	2.887±2.038	2.813±2.546	2,329	0,235
İdrar Kükürt	14.621±4.127	12.972±8.693	1,211	0,23

İdrar alüminyum değeri hastalarda (0.967±0.558) kontrol grubuna (0.737±0.524) göre yüksek bulundu ve bu yükseklik anlamlı (p<0.05) kabul edildi.

Tablo 14. İdrar ağır ve toksik metal düzeylerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta medyan (min-max)	Sağlam medyan (min-max)	u	p
İdrar Arsenik	0.042(0.000-0.400)	0.030(0.001-0.149)	1024	0,119
İdrar Cıva	0.006(0.001-0.050)	0.006(0.000-0.084)	1229	0,884
İdrar Bor	0.001(0.001-0.237)	0.001(0.001-0.237)	1180	0,531
İdrar Kadmiyum	0.001(0.001-0.003)	0.001(0.001-0.001)	1200	0,155
İdrar Krom	0.001(0.001-0.009)	0.001(0.001-0.011)	1161	0,47
İdrar Demir	0.001(0.001-1.458)	0.001(0.001-0.212)	985	0,086

Tablo 14'de karşılaştırılan idrar metal düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

5.TARTIŞMA

Otizm Spektrum Bozuklukları, yaşamın ilk yıllarında belirtilerini göstermeye başlayan, karşılıklı sosyal etkileşimde, dil ve iletişimde gelişimsel gecikme ve sapmalar, tekrarlayıcı basmakalıp davranış örüntüsü ve ilgilerin bulunması ile karakterize bir nörogelişimsel bozukluk grubudur. OSB'nin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. CDC 2014 raporlarına göre her 68 çocuktan biri OSB'ye sahiptir. İntrauterin enfeksiyonlar, prematürite, ileri baba yaşı, ileri anne yaşı, talidomid gibi bazı ilaçlar, cıva başta olmak üzere ağır metaller, kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı, kadmiyum, vinil klorid, trikloroetilen inhalasyonu, tarım ilaçlarına maruziyet, az gelişmiş ülkelerden gelişmiş ülkelere göç, hava kirliliği, hamilelikte egzoz dumanına maruz kalma, hipoksi, beslenme, vitamin B12, Lyme, D vitamini eksikliği etiyojide tartışılan nedenlerdendir. Hastalığın insidansında artış gözlenmekte ve sanayileşmeye bağlı olarak ağır metal maruziyetleri daha fazla önem kazanmaktadır (1, 151).

Çalışmamıza alınan 100 çocuğun 74'ü erkekti. Erkekler sayıca kızlardan fazlaydı, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Öncesinde yapılmış çalışmalarda da erkek insidansının kızlardan yüksek olduğu gösterilmiştir (8).

Çalışmamıza alınan hastalar hastaneye başvuru şikayetlerine göre sınıflandırıldılar. Hastaların %68'i konuşamama, %24'ü göz teması kurmama, %8'i de diğer (ismine dönmeme, komutlara yanıtızsızlık, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar) şikayetlerle başvurmuştu. Hastaların çoğunluğunun sosyal iletişimdeki yetersizlik nedeni ile getirildikleri gözlemlendi.

OSB oluşumundaki sebeplerden biri de prematüredir (6). Ancak alışmamızda prematürite ile OSB arasında anlamlı ilişki gözlemedik. Çalışmamıza alınan 100 çocuğun 8'i prematür doğum hikayesine sahipti. Sekiz vakanın 7'si OSB tanılı hasta 1'i sağlıklı gruptandı. Prematürite hikayesi hasta grubunda sayıca daha fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Otizm etiyolojisinde doğum şeklide önemlidir. Bazı araştırmalarda sezaryen ile doğum OSB ile ilişkilendirilmiştir (6, 135). Çalışmamızda hasta grubun sezaryen ile doğum hikayesi sağlıklı gruptan sayıca fazlaydı. Ancak sezaryen doğum ile OSB arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Düşük doğum ağırlığı etiyolojide suçlanan diğer bir nedendir (135). Çalışmaya aldığımız vakaların 31'inde (%31) 2500 gr altında doğum hikayesi vardı. Düşük doğum ağırlıklı vakaların 24'ü (%77) OSB tanılı hastaydı ve 7'si (%23) sağlıklı gruptandı. Düşük doğum ağırlığı ile OSB arasında anlamlı ($p=0.001$) ilişki gözledik.

Ağır metal maruziyetleri hususunda birçok araştırma yapılmış ve anlamlı sonuçlar bulunan çalışmalar yayınlanmıştır. Özellikle sa ve tırnak analizleri uzun vadeli maruziyetleri gösterme açısından anlamlı kabul edilmiş. Sa ve tırnak analizleri bu nedenle fetal etkilenmeler açısından maternal geçişleri göstermiş ve çalışmalara yol göstermiştir. Kan ve idrar çalışmaları çevresel etkilenmelere daha açık olduğu kanaatine varılmıştır. Ağır metal maruziyetlerine; gıdalar (deniz ürünleri özellikle), aşılar, hava kirliliği, oyuncaklar, gebelikte annede amalgam diş dolgularının olması, annenin gebelikte kullanmış olduğu sa boyları ve diğer kozmetik ürünler sebep olduğu iddia edilmiştir (194).

Sa numunelerinde ağır metal analizleri bir çok defa yapılmış, bazı çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunurken bazı çalışmalarda da OSB ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Uzun vadeli toksikasyonların gösterilmesi açısından sa ve tırnak analizleri ayrı bir önem arz etmektedir. Otizm tanılı hastaların sa numunelerinde ağır metal ve esansiyel elementlerin bakıldığı bir çalışmada kalsiyum, demir, iyot, magnezyum, manganez, çinko ve selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (142). Çalışmamızda OSB tanılı grup ile sağlıklı grubun sa kalsiyum, demir, magnezyum ve çinko değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Otizm etiyojisinde ağır metal maruziyeti önemini korurken araştırmalardaki dūřüklükler beslenme ile alınan eser elementlere dikkat çekmektedir. Beslenme yetersizliğine bağlı olarak gelişmesi muhtemel eser element dūřüklükleri, hem diğer toksik metallerin itrahını azaltarak hem de mevcut toksik metallerin toksisitesini artırarak etki gösterebilir (142).

Razagui ve Haswell (195) yenidoğanların sağ numunelerinde yaptıkları analizlerde yenidoğan metal maruziyetini destekleyici kanıtlar bulmuşlardır. Yenidoğanlarda ağır metal yükseklik tespiti özellikle natal ve antenal maruziyetlerin bir göstergesidir. Gebelikte ve öncesinde alınan gıdaların, çevre ve hava kirliliğinin, sanayi ortamına yakın ikametinin, kozmetik ürünlerin ve daha birçok etkenin OSB ile ilişkisi bilinmektedir. AL-Ayadhi (148) Riyad'lı çocuklardaki değerlendirmesinde, OSB bozukluğu olan çocukların saçlarında normal çocuklara kıyasla civa, kurşun, arsenik, antimon ve kadmiyum düzeylerini belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda OSB hastaları ile sağlıklı grubun sağ civa, kurşun, arsenik ve kadmiyum değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Bir çalışmada, otistik çocukların sağ ve tırnak numunelerinde bakır ve civa konsantrasyonlarında belirgin yükseklik gözlenmiştir (196). Çalışmamızda gruplar arasında sağ ve tırnaktaki civa, bakır düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Potansiyel toksik elementler krom, bakır, civa, nikel ve kurşunun otistik çocukların saçlarında yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (142). Aynı çalışmada kalsiyum, demir, iyot, magnezyum, manganez, çinko ve selenyum gibi besleyici elementlerin otistik çocuklarda daha yetersiz olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda OSB tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında sağ krom, bakır, nikel, civa, kurşun, kalsiyum, demir, magnezyum, manganez ve çinko değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Birçok çalışmada OSB olan hastaların sağ ve idrarlarında alüminyum değerleri yüksek bulunmuştur (142, 197). Çalışmamızda OSB'li hastaların idrar alüminyum değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve bu yükseklik anlamlı kabul edildi. Bazı çalışmalarda da, sağ ve serum alüminyum konsantrasyonları arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış, ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (198-200). Çalışmamızda da OSB hastaları ile kontrol grubunun sağ ve serum alüminyum değerleri

arasında anlamlı ilişki bulunamadı ve bu durum sebepler açısından diğer çalışmalarla ortaklıklar içerebilir.

Mohamed ve ark.'nın (197) 2015'de otistik hastaların ve kontrollerin saç kurşun, civa ve alüminyum seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında otistik hastalarda saç kurşun, civa ve alüminyum seviyeleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun saç kurşun, civa ve alüminyum değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Blaurock ve ark. (142); otistik çocukların saçlarında alüminyum, arsenik, kadmiyum, civa, antimon, nikel, kurşun ve vanadyumun konsantrasyonunu yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun saç alüminyum, arsenik, kadmiyum, civa, nikel ve kurşun değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Saç numunelerinde boya ve kına olmaması önemli bir ayrıntıdır. Yassa (194) çalışmasında gebelikte kullanılan boya ve kınanın kurşun ve civa maruziyetine sebep olarak otizm oluşumuna katkı sağladığını bildirmiştir. Kültürel farklılıklar göz önüne alındığında hem annenin hem de çocukların boya ve kına açısından sorgulanması gerekmektedir.

Lakshmi Priya ve Geetha (196)'nin çalışmasında otizmlili hastaların saç ve tırnak civa düzeyleri belirgin yüksek bulmuştur, Majewska ve ark. (201)'nin çalışması da bu çalışmayı destekler nitelikteydi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnak civa düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Elsheshtawy ve ark. (202) saç civa ölçümlerini kontrol grubuna göre otistik çocuklarda önemli derecede düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda gruplar arasında saç civa ölçümlerinde anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmaların kesitsel olması ve hasta sayısındaki sınırlamalar kesin yorum yapmamızı engellemiştir. Fido ve Al-Saad otistik (203) çocuklarda saç civa, kurşun ve uranyum konsantrasyonunu yüksek bulmuştur. Kuveytli çocuklardaki araştırmada, otistik grubun saç ve tırnak civa seviyesi kontrol grubunun saç ve tırnak civa seviyesinden 15 kat yüksek bulunmuştur (204, 205). Saç kurşun ve civa düzeylerinin OSB'nin işlevselliği ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (181). Çalışmamızda OSB'li hastaların saç ağır metal düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Son zamanlarda ağır metal maruziyetlerinin OSB ile ilişkilendirilmesi kadar şelasyon tedavileride önem kazanmaktadır. Ağır metallerin tabiatı gereği ıtrahında şelatlarla ihtiyaç duyması kesitsel çalışmalardan ziyade uzun vadeli çalışmaları zorunlu kılmıştır. Şelasyon etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar henüz yetersizdir. Cohen ve ark.(206), 1976'nın başlarında OSB tanılı çocuklarda kan kurşun seviyesindeki artışı tespit etmişlerdir. Kumar ve ark.(207), 1998'de OSB'li çocuklarda kan kurşun seviyesinin yükseldiğini doğrulamışlardır. Adams ve ark.'nın (208) çalışması da önceki çalışmaları destekler nitelikteydi. Yine bazı çalışmalar OSB'li çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla kan kurşun konsantrasyonunda anlamlı artışlar gösterdiğini ortaya koymuştur (209-211). Li ve ark. (212) , Macedoni-Luksic ve ark. (213) OSB ve kontrol grubu kan kurşun değerleri arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu kan kurşun seviyeleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

El-Ansary ve ark. (10) çalışmasında kırmızı kan hücrelerinde kurşun ve civanın ortalama değerlerinin kontrol grubuna göre sırasıyla % 55 ve % 35 oranında arttığını selenyum değerlerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Azalmış selenyum değerinin oksidatif stresi artırdığı ve ağır metallerin toksisitesine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Geier ve meslektaşları (214), OSB'de 1.9 kat fazla eritrosit cıva seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun kan cıva düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Mostafa ve Al-Ayadhi (215), sağlıklı kontrollere kıyasla OSB'li çocuklarda artmış kan cıva düzeyleri (BHg) ile anti-miyelin bağlayıcı protein otoantikorları arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda da, saç ve serum alüminyum konsantrasyonları arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış, ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (198-200). Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunun saç ve serum alüminyum değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sağlıklı kontrollere kıyasla OSB'li çocukların vücudunda azalan arsenik konsantrasyonu gösterilmiş (216, 217), bazı çalışmalarda ise arsenik ve OSB arasında hiçbir ilişki olmadığı belirtilmiştir (203, 218). Son zamanlarda gündemde olan arsenik içerikli pestisitlerin maruziyeti açısından bu çalışmalar önem arz etmektedir. Çalışmamızda OSB ve kontrol grubu kan, saç, tırnak, idrar arsenik değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Bir vaka kontrol çalışmasında, iki grup arasında cıvanın kan düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, hastada var olan bazı genlerin varlığı ile (MSH6, CADM1, SSTR3, PXDN, NTRK3...) cıva seviyeleri arasındaki ilişkide belirgin farklılıklar bulunmuştur. OSB'li çocukların cıva metabolizma yeteneklerinde genetik farklılıklar olabileceği gösterilmiştir (219). Yassa HA (194), cıva düzeylerinin şelat ajanı ile önemli ölçüde azaldığını ve anti-ağır metal tedavisinin OSB'li hastalarda pozitif etki oluşturduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalar kan cıva düzeyi ile OSB arasındaki ilişkiyi desteklememektedir (211, 213, 220). Parajuli (221) çalışmasında, çevreye duyarlı genlerdeki polimorfizmlerin kan, idrar ve kıllardaki cıva düzeylerini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Mostafa ve Refai'nin (222) çalışmasında kan cıva düzeyleri otistik çocuklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti; otistik hastaların % 48'inde kan cıva düzeyleri artmış, otistik çocukların % 72'sinde anti-MBP (anti myelin basic protein) otoantikorları mevcuttu. Otistik çocuklarda kan cıva düzeyleri ile anti-MBP oto antikorları arasında anlamlı bir pozitif ilişki vardı. Hertz-Picciotto ve ark. (223) çalışmalarındaki çeşitli farklılıkları düzenledikten sonra kan cıva konsantrasyonu ile OSB arasında ilişki bulamamıştır. Çalışmamızda OSB tanılı hasta grubu ile kontrol grubun kan cıva düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Pamphlett ve ark. (224) motor nöron hastalarında kadmiyum yüksekliğini tespit etmişlerdir. Li ve ark. (212) ve Adams ve ark. (217) sağlıklı gruba göre OSB'li çocukların kan kadmiyum düzeylerini düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının kan kadmiyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bazı çalışmaların OSB ile ağır metalleri ilişkilendirdiği bazı çalışmaların da ilişkilendiremediği görülmektedir. Çalışmalar arasındaki metod farklılıkları, coğrafi farklılıklar, kültürel farklılıklar, çalışmalara dahil edilen hasta kriterleri gibi bir çok neden bundan sorumlu tutulabilir. Anlamlı ilişkinin gösterilemediği çalışmalar gibi çalışmamızda da OSB hastaları ile kontrol grubu serum ağır metal düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Serum ve idrar ağır metal analizlerinin eş zamanlı yapıldığı çalışmalarda maruziyetin itrah bozukluğu nedeni ile olup olmadığı daha iyi analiz edilmektedir. Bazı metal ve ya elementlerin düşük düzeyleri diğer metallerin toksisitesini artırdığı bilinmektedir. Lonsdale ve ark. (225), yaygın zeka bozukluğu olan çocuklar arasında idrar kadmiyum, nikel ve kurşun konsantrasyonlarında artış olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda

hasta ve kontrol grubunun idrar kadmiyum, nikel ve kurşun değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Bir çalışmada otizm şiddeti ile toksik metallerin idrar itrahi arasında önemli korelasyon bulunmuştur (226). Parajuli (221) çalışmasında, çevreye duyarlı genlerdeki polimorfizmlerin kan, idrar ve kıllardaki cıva düzeylerini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Bradstreet ve ark. (227) çalışmasında OSB'li çocukların idrar ile kontrol grubuna göre altı kat fazla cıva attıklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubun idrar cıva düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlemedik. Bir çok çalışmada otizm spektrum bozukluğu olan hastaların saç ve idrarlarında alüminyum değerleri yüksek bulunmuştur (142, 197). Çalışmamızda da OSB hastalarının idrar alüminyum değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı yükseklik gözlenmiştir. Bunun nedeni anlaşılamamıştır. Diğer idrar analiz sonuçlarında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tırnak analizleride saç analizleri gibi uzun vadeli maruziyetler hakkında bilgi vermektedir. Tırnak numuneleri alınırken özellikle oje, boya ve kına olmaması önemlidir. Etiyolojik değerlendirmede bahsettiğimiz gibi gebelikte saçına kına yakan annelerin bebeklerinde ağır metal maruziyeti tespit edilmişti. Lakshmi Priya ve Geetha (196) çalışmasında otizmlili hastaların saç ve tırnak cıva düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Kuveytli çocuklardaki araştırmada, otistik grubun saç tırnak cıva seviyesi kontrol grubuna göre 15 kat yüksek bulunmuştur (204, 205). Çalışmamızda OSB tanılı hastalar ile sağlıklı grup tırnak ağır metal ve toksik metal düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Çalışmamızdaki ağır metal düzeylerinin tamamına yakınında gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmedi. İdrar alüminyum düzeyinde anlamlı farklılık gözlendi. Hasta sayısındaki azlık, çevresel etkilerin eşitlenememesi çalışmamızı kısıtlamıştır. Biyolojik belirteçler çevre etkilerine fazlasıyla açıktır, bu nedenle kontrol grubu ile hasta grubun her bir faktörle ideal şekilde eşleşmesi gerekir. Çevresel etkilerin eşitlenmesinden sonra daha geniş vaka serileri ile çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Epigenetik etki nedeni ile çevresel maruziyetlerin önemi tekrar vurgulanmalı ve bu konudaki yapılacak çalışmalarda çevresel etkilerin eşitlenmesi şartı ile daha geniş vaka serilerinde çalışılması faydalı olabilir.

6.SONUÇLAR

- 1) Düşük doğum tartısı ile OSB arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulundu. Düşük doğum tartısı ile doğan bebeklerin klinik takiplerinde OSB riskinin artmış olduğunu akılda tutmak koruyucu hekimlik açısından önemlidir.
- 2) OSB'nin erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların erkek/kız oranı (6.14) sağlıklı grubun erkek/kız (1.63) oranından fazlaydı, ancak bu fazlalıkla OSB arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.
- 3) OSB tanılı hastaların hastaneye başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde ilk sırada konuşamama (%68) olurken bunu göz teması kurmama (%24) ve diğer şikayetler (%8) izledi. Sosyal iletişim problemleri ön plandaydı. Tekrarlayıcı ve anlamsız hareket gibi şikayetler daha azdı. Bu şikayetler listesinin bu şekilde sıralanması ebeveynlerin çocukları ile olan iletişiminde konuşmanın büyük yer tutmasındandır. Çocuk konuşmazkenki tekrarlayıcı hareketler ve davranışlar OSB tanısının erken konmasını sağlayacak ve toplum bilincinin bu doğrultuda şekillendirilmesi erken tanı ve tedaviyi mümkün kılabilir.
- 4) Hastaların SAT (Son adet tarihi)' a göre doğum haftaları değerlendirildi. Gebelik haftası <37 hafta olanlar ile miad doğanlar arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi.

5) Çalışmamıza alınan çocukların doğum şekilleri karşılaştırıldı. Tüm çocukların (n=100) %37'si sezaryen ile %63'ü normal spontan vajinal yol ile doğmuştu. Sezaryen ile doğan çocukların (n=37) %56'sı OSB tanılı hasta %44'ü sağlıklı gruptandı. OSB hastalarının sezaryen ile doğanları sayı olarak kontrol grubunun sezaryen ile doğanlarından fazlaydı, ancak sezaryen doğum şekli ile OSB arasında anlamlı istatistiksel ilişki gözlenmedi.

6) İdrar alüminyum değeri OSB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İdrar alüminyum yüksekliği olmasına rağmen serum alüminyum değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi.

7) OSB ile kontrol grubunun idrar kurşun, kadmiyum, nikel, kükürt, bakır, arsenik, civa, bor, kalsiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, fosfor ve çinko değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

8) OSB ile kontrol grubunun saç alüminyum, kurşun, kadmiyum, nikel, kükürt, bakır, arsenik, civa, bor, kalsiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, fosfor ve çinko değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

9) OSB ile kontrol grubunun tırnak alüminyum, kurşun, kadmiyum, nikel, kükürt, bakır, arsenik, civa, bor, kalsiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, fosfor ve çinko değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

10) OSB ile kontrol grubunun serum alüminyum, kurşun, kadmiyum, nikel, kükürt, bakır, arsenik, civa, bor, kalsiyum, krom, demir, potasyum, magnezyum, mangan, sodyum, fosfor ve çinko değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

KAYNAKÇA

1. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2004;45(1):135-70.
2. Motavalli Mukaddes N, Tanıdır C. Otizm Spektrum Bozuklukları. In: Pekcanlar Akay A, Sabri Ercan E, editors. *Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları*. 9. Ankara: Türkiye Çocuk Ve Genç Psikiyatrisi Derneği; 2016. p. 126-50.
3. Geier DA, Kern JK, Garver CR, Adams JB, Audhya T, Nataf R, et al. Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *Journal of the neurological sciences*. 2009;280(1):101-8.
4. Windham GC, Zhang L, Gunier R, Croen LA, Grether JK. Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the San Francisco Bay area. *Environmental health perspectives*. 2006:1438-44.
5. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental health perspectives*. 2007:1482-9.
6. Amaral D, Geschwind D, Dawson G. *Autism spectrum disorders*: Oxford University Press; 2011.
7. Liu K, Zerubavel N, Bearman P. Social demographic change and autism. *Demography*. 2010;47(2):327-43.
8. Fombonne C. The epidemiology of pervasive developmental disorders. *Recent Developments in Autism Research*, MF Casanova, ed(New York, Nova Science Publishers Inc). 2005:1-25.
9. Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*. Volume 61, Number 3. Centers for Disease Control and Prevention. 2012.
10. El-Ansary A, Bjørklund G, Tinkov AA, Skalny AV, Al Dera H. Relationship between selenium, lead, and mercury in red blood cells of Saudi autistic children. *Metabolic Brain Disease*. 2017:1-8.

11. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Pitcher MR, Bressler J, Hessabi M, Loveland KA, et al. Role of Metabolic Genes in Blood Aluminum Concentrations of Jamaican Children with and without Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(11):1095.
12. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. 1943.
13. Özeren SG. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve Hastalığa Kanıt Penceresinden Bakış. 2013.
14. Volkmar F, Lord C, Klin A. Autism and the Pervasive Developmental Disorders. In: Martin A, Volkmar F, editors. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 384-400.
15. Lord K, Baily A. Autism Spectrum Disorders. In: Rutter M, Taylor E, editors. *Child and Adolescent Psychiatry*: Blackwell Publishing; 2003. p. 636-64.
16. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *Jama*. 2001;285(24):3093-9.
17. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*. 2001;108(5):1155-61.
18. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *Jama*. 2003;289(1):49-55.
19. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2002;8(3):151-61.
20. Gillberg C, Coleman M. *The biology of the autistic syndromes*: Cambridge University Press; 2000.
21. Mehtar M, Mukaddes NM. Posttraumatic stress disorder in individuals with diagnosis of autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(1):539-46.
22. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*. 2009;124(5):1395-403.

23. Rosenberg RE, Daniels AM, Law JK, Law PA, Kaufmann WE. Trends in autism spectrum disorder diagnoses: 1994–2007. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39(8):1099-111.
24. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral Autism and Asperger syndrome: an overview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(Supl I):S3-11.
25. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological medicine*. 1981;11(01):115-29.
26. Organization WH. Application of the international classification of diseases to dentistry and stomatology: World Health Organization; 1994.
27. Volkmar FR, Klin A. Issues in the classification of autism and related conditions. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Volume 1, Third Edition*. 2005:5-41.
28. Miller JN, Ozonoff S. Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997;38(2):247-51.
29. BARON-COHEN S. Is Asperger syndrome/high-functioning autism necessarily a disability? *Development and psychopathology*. 2000;12(03):489-500.
30. Kasari C, Rotheram-Fuller E. Current trends in psychological research on children with high-functioning autism and Asperger disorder. *Current Opinion in Psychiatry*. 2005;18(5):497-501.
31. Witwer AN, Lecavalier L. Examining the validity of autism spectrum disorder subtypes. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(9):1611-24.
32. Landgren M, Pettersson R, Kjellman B, Gillberg C. adhd, damp and other neurodevelopmental/psychiatric disorders in 6-years-old children: epidemiology and co-morbidity. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1996;38(10):891-906.
33. Cohen D, Towbin K, Mayes L, Volkmar F. Developmental psychopathology of multiplex developmental disorder. *Developmental follow-up: Concepts, genres, domains and methods*. 1994:155-79.
34. Volkmar FR, Klin A, Siegel B, Szatmari P, Lord C, Campbell M, et al. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. *The American journal of psychiatry*. 1994.
35. MMWR. Prevalence of Autism Spectrum Disorders —Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Centers for Disease Control and Prevention 2014:1-19.

36. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(9):904-12.
37. Kas MJ, Glennon JC, Buitelaar J, Ey E, Biemans B, Crawley J, et al. Assessing behavioural and cognitive domains of autism spectrum disorders in rodents: current status and future perspectives. *Psychopharmacology*. 2014;231(6):1125-46.
38. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. 2015.
39. Cheng K, Myers KM. *Child and adolescent psychiatry: The essentials*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.:135-46
40. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008;121(4):758-65.
41. Lillycrop KA, Phillips ES, Torrens C, Hanson MA, Jackson AA, Burdge GC. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR α promoter of the offspring. *British Journal of Nutrition*. 2008;100(2):278-82.
42. Consortium IHGS. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-45.
43. Takizawa T, Nakashima K, Namihira M, Ochiai W, Uemura A, Yanagisawa M, et al. DNA methylation is a critical cell-intrinsic determinant of astrocyte differentiation in the fetal brain. *Developmental cell*. 2001;1(6):749-58.
44. Barnard RA, Pomaville MB, O'roak BJ. Mutations and modeling of the chromatin remodeler CHD8 define an emerging autism etiology. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9.
45. Zhu L, Wang X, Li X-L, Towers A, Cao X, Wang P, et al. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders. *Human molecular genetics*. 2013;23(6):1563-78.
46. Choi S-Y, Pang K, Kim JY, Ryu JR, Kang H, Liu Z, et al. Post-transcriptional regulation of SHANK3 expression by microRNAs related to multiple neuropsychiatric disorders. *Molecular brain*. 2015;8(1):74.

47. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1998;57(7):645-52.
48. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain*. 1998;121(5):889-905.
49. Courchesne E, Webb S, Schumann C. From toddlers to adults: the changing landscape of the brain in autism. *Autism spectrum disorders*. 2011:611-31.
50. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*. 2007;64(7):945-50.
51. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005;23(2):125-41.
52. Schumann C, Noctor S, Amaral D. Neuropathology of autism spectrum disorders: postmortem studies. *Autism spectrum disorders*. 2011:539-65.
53. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta neuropathologica*. 2006;112(3):287-303.
54. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Current opinion in neurobiology*. 2007;17(1):103-11.
55. Yeşim F, Meral E-Y. Otizm. Otizmde Görsel İletişim Tekniklerinin Kullanımı. İstanbul: Morpa yayınları; 2009.
56. Riva D, Georgia C. The contribution of the cerebellum to mental and social functions in developmental age. *Human Physiology*. 2000;26(1):21-5.
57. Minshew NJ, Sweeney JA, Bauman ML, Webb SJ. Neurologic aspects of autism. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Volume 1, Third Edition*. 2005:473-514.
58. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Physics of life reviews*. 2011;8(4):410-37.
59. Buitelaar J. Sözel sunum. 24 ulusal çocuk ergen psikiyatrisi kongresi; kongre kitapçığı syf:63, Konya2014.

60. Allely C, Gillberg C, Wilson P. Neurobiological abnormalities in the first few years of life in individuals later diagnosed with autism spectrum disorder: a review of recent data. *Behavioural neurology*. 2014;2014.
61. Li X, Zou H, Brown WT. Genes associated with autism spectrum disorder. *Brain research bulletin*. 2012;88(6):543-52.
62. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(5):341-55.
63. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological medicine*. 1995;25(01):63-77.
64. Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(2):130-8.
65. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Current opinion in genetics & development*. 2012;22(3):229-37.
66. Bilder DA, Bakian AV, Stevenson DA, Carbone PS, Cunniff C, Goodman AB, et al. Brief Report: The Prevalence of Neurofibromatosis Type 1 among Children with Autism Spectrum Disorder Identified by the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(10):3369-76.
67. Baker P, Piven J, Schwartz S, Patil S. Brief report: duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 1994;24(4):529-35.
68. Miles JH. Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(4):278-94.
69. Rutter M. Genetic influences and autism. In: Volkmar F, Paul R, Klin A, editors. *Hand book of autism and pervasive developmental disorders*: John Wiley&Sons; 2005. p. 425-53.
70. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e488-e95.
71. Veenstra-VanderWeele J, Cook E. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry*. 2004;9(9):819-32.

72. Gillberg C. Chromosomal disorders and autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 1998;28(5):415-25.
73. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-e86.
74. Smalley SL. Genetic influences in autism. *Psychiatric Clinics of North America*. 1991.
75. Hoffman EJ, State MW. Progress in cytogenetics: implications for child psychopathology. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(8):736-51.
76. Motavalli Mukaddes N, Herguner S. Autistic disorder and 22q11. 2 duplication. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2007;8(2):127-30.
77. Kumar RA, Christian SL. Genetics of autism spectrum disorders. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(3):188-97.
78. Buxbaum J, Silverman J, Smith C, Greenberg D, Kilifarski M, Reichert J, et al. Association between a GABRB3 polymorphism and autism. *Molecular psychiatry*. 2002;7(3):311.
79. Rabionet R, Jaworski JM, Ashley-Koch AE, Martin ER, Sutcliffe JS, Haines JL, et al. Analysis of the autism chromosome 2 linkage region: GAD1 and other candidate genes. *Neuroscience letters*. 2004;372(3):209-14.
80. Piggot J, Shirinyan D, Shemmashian S, Vazirian S, Alarcon M. Neural systems approaches to the neurogenetics of autism spectrum disorders. *Neuroscience*. 2009;164(1):247-56.
81. Philippi A, Tores F, Carayol J, Rousseau F, Letexier M, Roschmann E, et al. Association of autism with polymorphisms in the paired-like homeodomain transcription factor 1 (PITX1) on chromosome 5q31: a candidate gene analysis. *BMC medical genetics*. 2007;8(1):74.
82. Weiss LA, Arking DE, Daly MJ, Chakravarti A, Brune CW, West K, et al. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*. 2009;461(7265):802-8.
83. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19(3):169-78.

84. Goffinet A. The embryonic development of the inferior olivary complex in normal and reeler (rlORL) mutant mice. *Journal of Comparative Neurology*. 1983;219(1):10-24.
85. Goffinet A. Events governing organization of postmigratory neurons: studies on brain development in normal and reeler mice. *Brain Research Reviews*. 1984;7(3):261-96.
86. Fatemi SH, Snow AV, Stary JM, Araghi-Niknam M, Reutiman TJ, Lee S, et al. Reelin signaling is impaired in autism. *Biological psychiatry*. 2005;57(7):777-87.
87. Scherer SW, Cheung J, MacDonald JR, Osborne LR, Nakabayashi K, Herbrick J-A, et al. Human chromosome 7: DNA sequence and biology. *Science*. 2003;300(5620):767-72.
88. Ashley-Koch AE, Jaworski J, Mei H, Ritchie MD, Skaar DA, DeLong GR, et al. Investigation of potential gene–gene interactions between APOE and RELN contributing to autism risk. *Psychiatric genetics*. 2007;17(4):221-6.
89. Dutta S, Das S, Guhathakurta S, Sen B, Sinha S, Chatterjee A, et al. Glutamate receptor 6 gene (GluR6 or GRIK2) polymorphisms in the Indian population: a genetic association study on autism spectrum disorder. *Cellular and molecular neurobiology*. 2007;27(8):1035-47.
90. Krebs M-O, Betancur C, Leroy S, Bourdel M-C, Gillberg C, Leboyer M. Absence of association between a polymorphic GGC repeat in the 5'untranslated region of the reelin gene and autism. *Molecular psychiatry*. 2002;7(7):801.
91. Li J, Nguyen L, Gleason C, Lotspeich L, Spiker D, Risch N, et al. Lack of evidence for an association between WNT2 and RELN polymorphisms and autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2004;126(1):51-7.
92. Devlin B, Bennett P, Dawson G, Figlewicz DA, Grigorenko EL, McMahon W, et al. Alleles of a reelin CGG repeat do not convey liability to autism in a sample from the CPEA network. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2004;126(1):46-50.
93. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, et al. Antidepressant-and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular

- cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(6):2542-6.
94. Kim S-J, Cox N, Courchesne R, Lord C, Corsello C, Akshoomoff N, et al. Transmission disequilibrium mapping at the serotonin transporter gene (SLC6A4) region in autistic disorder. *Molecular psychiatry*. 2002;7(3):278.
 95. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53(11):1001-8.
 96. McCauley J, Olson L, Dowd M, Amin T, Steele A, Blakely R, et al. Linkage and association analysis at the serotonin transporter (SLC6A4) locus in a rigid-compulsive subset of autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2004;127(1):104-12.
 97. Cho IH, Yoo HJ, Park M, Lee YS, Kim SA. Family-based association study of 5-HTTLPR and the 5-HT2A receptor gene polymorphisms with autism spectrum disorder in Korean trios. *Brain research*. 2007;1139:34-41.
 98. Coutinho A, Oliveira G, Morgadinho T, Fesel C, Macedo T, Bento C, et al. Variants of the serotonin transporter gene (SLC6A4) significantly contribute to hyperserotonemia in autism. *Molecular psychiatry*. 2004;9(3):264-71.
 99. Ma D, Rabionet R, Konidari I, Jaworski J, Cukier HN, Wright H, et al. Association and gene-gene interaction of SLC6A4 and ITGB3 in autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010;153(2):477-83.
 100. Persico AM, Militerni R, Bravaccio C, Schneider C, Melmed R, Conciatori M, et al. Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples. *American Journal of Medical Genetics*. 2000;96(1):123-7.
 101. Wu S, Guo Y, Jia M, Ruan Y, Shuang M, Liu J, et al. Lack of evidence for association between the serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms and autism in the Chinese trios. *Neuroscience letters*. 2005;381(1):1-5.
 102. Ramoz N, Reichert JG, Corwin TE, Smith CJ, Silverman JM, Hollander E, et al. Lack of evidence for association of the serotonin transporter gene SLC6A4 with autism. *Biological psychiatry*. 2006;60(2):186-91.

103. Tordjman S, Gutknecht L, Carlier M, Spitz E, Antoine C, Slama F, et al. Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism. *Molecular psychiatry*. 2001;6(4):434.
104. Martin ER, Menold M, Wolpert C, Bass M, Donnelly S, Ravan S, et al. Analysis of linkage disequilibrium in γ -aminobutyric acid receptor subunit genes in autistic disorder. *American journal of medical genetics*. 2000;96(1):43-8.
105. Kwasnicka-Crawford DA, Roberts W, Scherer SW. Characterization of an autism-associated segmental maternal heterodisomy of the chromosome 15q11–13 region. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(4):694-702.
106. Bolton PF, Veltman MW, Weisblatt E, Holmes JR, Thomas NS, Youings SA, et al. Chromosome 15q11-13 abnormalities and other medical conditions in individuals with autism spectrum disorders. *Psychiatric genetics*. 2004;14(3):131-7.
107. Cai G, Edelmann L, Goldsmith JE, Cohen N, Nakamine A, Reichert JG, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC Medical Genomics*. 2008;1(1):50.
108. Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, Bouteiller D, Gennetier A, Delorme R, et al. Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2009;66(4):349-59.
109. Nakatani J, Tamada K, Hatanaka F, Ise S, Ohta H, Inoue K, et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell*. 2009;137(7):1235-46.
110. Menold MM, Shao Y, Wolpert CM, Donnelly SL, Raiford KL, Martin ER, et al. Association analysis of chromosome 15 gabaa receptor subunit genes in autistic disorder. *Journal of neurogenetics*. 2001;15(3-4):245-59.
111. Curran S, Roberts S, Thomas S, Veltman M, Browne J, Medda E, et al. An association analysis of microsatellite markers across the Prader–Willi/Angelman critical region on chromosome 15 (q11-13) and autism spectrum disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005;137(1):25-8.

112. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature genetics*. 2003;34(1):27-9.
113. Talebizadeh Z, Bittel DC, Veatch OJ, Butler MG, Takahashi TN, Miles JH, et al. Letter to the Editor: Do Known Mutations in Neuroligin Genes (NLGN3 and NLGN4) Cause Autism? *Journal of autism and developmental disorders*. 2004;34(6):735-6.
114. Zhang C, Milunsky JM, Newton S, Ko J, Zhao G, Maher TA, et al. A neuroligin-4 missense mutation associated with autism impairs neuroligin-4 folding and endoplasmic reticulum export. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(35):10843-54.
115. Yan J, Feng J, Schroer R, Li W, Skinner C, Schwartz CE, et al. Analysis of the neuroligin 4Y gene in patients with autism. *Psychiatric genetics*. 2008;18(4):204-7.
116. Ylisaukko-oja T, Rehnström K, Auranen M, Vanhala R, Alen R, Kempas E, et al. Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *European Journal of Human Genetics*. 2005;13(12):1285-92.
117. Wermter AK, Kamp-Becker I, Strauch K, Schulte-Körne G, Remschmidt H. No evidence for involvement of genetic variants in the X-linked neuroligin genes NLGN3 and NLGN4X in probands with autism spectrum disorder on high functioning level. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(4):535-7.
118. Yamasue H, Kuwabara H, Kawakubo Y, Kasai K. Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain, and autism. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(2):129-40.
119. Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, Grabe HJ, Schroeder W, et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(5):860-6.
120. Green JJ, Hollander E. Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):250-7.
121. Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, Ebstein R. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to

- Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Molecular psychiatry*. 2008;13(10):980-8.
122. Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T, et al. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *Journal of human genetics*. 2010;55(3):137-41.
123. Jacob S, Brune CW, Carter C, Leventhal BL, Lord C, Cook EH. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neuroscience letters*. 2007;417(1):6-9.
124. Powell EM, Mars WM, Levitt P. Hepatocyte growth factor/scatter factor is a motogen for interneurons migrating from the ventral to dorsal telencephalon. *Neuron*. 2001;30(1):79-89.
125. Levitt P, Eagleson KL, Powell EM. Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. *Trends in neurosciences*. 2004;27(7):400-6.
126. Jackson PB, Boccuto L, Skinner C, Collins JS, Neri G, Gurrieri F, et al. Further evidence that the rs1858830 C variant in the promoter region of the MET gene is associated with autistic disorder. *Autism Research*. 2009;2(4):232-6.
127. Sousa I, Clark TG, Toma C, Kobayashi K, Choma M, Holt R, et al. MET and autism susceptibility: family and case-control studies. *European Journal of Human Genetics*. 2009;17(6):749-58.
128. Campbell DB, Warren D, Sutcliffe JS, Lee EB, Levitt P. Association of MET with social and communication phenotypes in individuals with autism spectrum disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010;153(2):438-46.
129. Morrow EM, Yoo S-Y, Flavell SW, Kim T-K, Lin Y, Hill RS, et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science*. 2008;321(5886):218-23.
130. Alyanak B. OTİSTİK BOZUKLUKTA DOKU UYUMU ANTİJENLERİ (HLA) DAĞILIMI VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;65(1).
131. Alyanak B. OTİZM İLE İLİŞKİLİ HLA ALELLERİNİN PCR-SSP YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;65(2).

132. Coleman M. Advances in autism research. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2005;47(3):148-.
133. Yoo HJ, Cho IH, Park M, Cho E, Cho SC, Kim BN, et al. Association between PTGS2 polymorphism and autism spectrum disorders in Korean trios. *Neuroscience research*. 2008;62(1):66-9.
134. Kuhn M, Grave S, Bransfield R, Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder. *Medical hypotheses*. 2012;78(5):606-15.
135. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(5):830-6.
136. Larsson M, Weiss B, Janson S, Sundell J, Bornehag C-G. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6–8 years of age. *Neurotoxicology*. 2009;30(5):822-31.
137. Kim SM, Han DH, Lyoo HS, Min KJ, Kim KH, Renshaw P. Exposure to environmental toxins in mothers of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry investigation*. 2010;7(2):122-7.
138. Tareen RS, Kamboj MK. Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 2012;59(1):75-88.
139. Rossignol D, Genuis S, Frye R. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Translational psychiatry*. 2014;4(2):e360.
140. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjödin A, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4-and 5-year-old children: the HOME study. 2014.
141. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives (Online)*. 2014;122(10):1103.
142. Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica—a Journal of Clinical Medicine*. 2012;7:38.

143. Borchers A, Teuber SS, Keen CL, Gershwin ME. Food safety. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2010;39(2):95-141.
144. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Ma J, Bressler J, Loveland KA, Ardjomand-Hessabi M, et al. Role of metabolic genes in blood arsenic concentrations of Jamaican children with and without autism spectrum disorder. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(8):7874-95.
145. Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *Journal of inorganic biochemistry*. 2011;105(11):1489-99.
146. Nevison CD. A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environmental Health*. 2014;13(1):73.
147. Dickerson AS, Rahbar MH, Han I, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, et al. Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury. *Science of the Total Environment*. 2015;536:245-51.
148. Al-Ayadhi L. Heavy metals and trace elements in hair samples of autistic children in central Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. 2005;10(3):213-8.
149. Naeher LP, Aguilar-Villalobos M, Miller T. Blood lead survey of children, pregnant women, professional drivers, street workers, and office workers in Trujillo, Peru. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 2004;59(7):359-62.
150. Blaylock R, Strunecka A. *Current Med Chem*. 2009;16:157-70.
151. Talbott EO, Marshall LP, Rager JR, Arena VC, Sharma RK, Stacy SL. Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case-control study in southwestern Pennsylvania. *Environmental Health*. 2015;14(1):80.
152. Li S-o, Wang J-l, Bjørklund G, Zhao W-n, Yin C-h. Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2014;25(15):1216-20.

153. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in neurosciences*. 2009;32(9):506-16.
154. Enstrom A, Krakowiak P, Onore C, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, et al. Increased IgG4 levels in children with autism disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(3):389-95.
155. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li X-M, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *Journal of neuroimmunology*. 2009;207(1):111-6.
156. Dickerson AS, Rahbar MH, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, Pettygrove S, et al. Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury, and arsenic. *Environmental monitoring and assessment*. 2016;188(7):1-15.
157. Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, Kendirci M, et al. Increased serum phthalates (MEHP, DEHP) and Bisphenol a concentrations in children with autism spectrum disorder: the role of endocrine disruptors in autism etiopathogenesis. *Journal of child neurology*. 2016;31(5):629-35.
158. Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1447-e54.
159. Li Q, Zhou J-M. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016;324:131-9.
160. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*. 2006;13(3):171-81.
161. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51(5):467-76. e6.
162. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular psychiatry*. 2015.

163. Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0–36 Months of Age. *Maternal and child health journal*. 2015;19(8):1783-90.
164. Román GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Hofman A, Rijke YB, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Annals of neurology*. 2013;74(5):733-42.
165. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing < 2000 grams. *Pediatrics*. 2011;128(5):883-91.
166. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Frontiers in Neuroscience*. 2016;10.
167. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(11):1104-12.
168. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(9):1026-32.
169. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee L-C, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *American Journal of Epidemiology*. 2008;168(11):1268-76.
170. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471-5.
171. Johansson M, Wentz E, Fernell E, Strömmland K, Miller MT, Gillberg C. Autistic spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2001;43(5):338-45.
172. James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1611-7.

173. Kern JK, Jones AM. Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2006;9(6):485-99.
174. Rowland I, Davies M, Evans J. Tissue content of mercury in rats given methylmercuric chloride orally: influence of intestinal flora. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1980;35(3):155-60.
175. Currenti SA. Understanding and determining the etiology of autism. *Cellular and molecular neurobiology*. 2010;30(2):161-71.
176. Adams JB, Romdalvik J, Ramanujam VS, Legator MS. Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2007;70(12):1046-51.
177. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Medical hypotheses*. 2001;56(4):462-71.
178. Mostafa GA, Bjørklund G, Urbina MA, Al-ayadhi LY. The levels of blood mercury and inflammatory-related neuropeptides in the serum are correlated in children with autism spectrum disorder. *Metabolic brain disease*. 2016;31(3):593.
179. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annual review of nutrition*. 1997;17(1):37-50.
180. Brockel BJ, Cory-Slechta DA. Lead, attention, and impulsive behavior: changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1998;60(2):545-52.
181. Priya MDL, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biological trace element research*. 2011;142(2):148-58.
182. Black MM. Zinc deficiency and child development. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(2):464S-9S.
183. Dick A. The control of copper storage in the liver of sheep by inorganic sulphate and molybdenum. *Australian Veterinary Journal*. 1953;29(9):233-9.
184. Schrauzer GN, Shrestha KP, Flores-Arce MF. Lithium in scalp hair of adults, students, and violent criminals. *Biological trace element research*. 1992;34(2):161-76.

185. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. *Pediatrics*. 1991;88(6):1211-8.
186. Çetin F, Pehlivan Türk B, Ünal F, Uslu R, İşeri E, Türkbay T. Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. İşeri E Cinsel istismar 1inci Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2008:470-7.
187. Roy M, Dillo W, Emrich HM, Ohlmeier MD. Asperger's syndrome in adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(5):59-64.
188. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(8):921-9.
189. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: A large comparative study of a psychiatrically referred population. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(11):1361-70.
190. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of autism and developmental disorders*. 1980;10(1):91-103.
191. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2004;34(6):703-8.
192. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F. A study of assesment tools in children with autism. *Psychiatry Psychol Psychopharmacol*1996. p. 116-21.
193. Irmak TY, Sütçü ST, Aydın A, Sorias O. Otizm davranış kontrol listesinin (ABC) geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. 2007.
194. Yassa HA. Autism: a form of lead and mercury toxicity. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2014;38(3):1016-24.
195. Razagui IB, Haswell SJ. Mercury and selenium concentrations in maternal and neonatal scalp hair. *Biological trace element research*. 2001;81(1):1.
196. Lakshmi Priya MD, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biological trace element research*. 2011;142(2):148-58.

197. Mohamed FEB, Zaky EA, El-Sayed AB, Elhossieny RM, Zahra SS, Salah Eldin W, et al. Assessment of hair aluminum, lead, and mercury in a sample of autistic Egyptian children: environmental risk factors of heavy metals in autism. *Behavioural neurology*. 2015;2015.
198. Wilhelm M, Passlick J, Busch T, Szydlik M, Ohnesorge F. Scalp hair as an indicator of aluminium exposure: comparison to bone and plasma. *Human toxicology*. 1989;8(1):5-9.
199. Pineau A, Guillard O, Huguet F, Speich M, Gelot S, Boiteau H-L. An evaluation of the biological significance of aluminium in plasma and hair of patients on long-term hemodialysis. *European Journal of Pharmacology: Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1993;228(5-6):263-8.
200. Hewitt C, Day J. Aluminium and copper concentrations in hair and serum are unrelated in renal patients. *Acta pharmacologica et toxicologica*. 1986;59(s7):442-5.
201. Majewska MD, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Namyslowska I, Mierzejewski P. Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2010;70(2):196-208.
202. Elsheshtawy E, Tobar S, Sherra K, Atallah S, Elkasaby R. Study of some biomarkers in hair of children with autism. *Middle East Current Psychiatry*. 2011;18(1):6-10.
203. Fido A, Al-Saad S. Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Autism*. 2005;9(3):290-8.
204. Hassanien MA, El Shahawy AM. Environmental heavy metals and mental disorders of children in developing countries. *Environmental heavy metal pollution and effects on child mental development*: Springer; 2011. p. 1-25.
205. El-baz F, Elhossiny RM, Elsayed AB, Gaber GM. Hair mercury measurement in Egyptian autistic children. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2010;11(2):135-41.
206. Cohen DJ, Johnson WT, Caparulo BK. Pica and elevated blood lead level in autistic and atypical children. *American Journal of Diseases of Children*. 1976;130(1):47-8.

207. Kumar A, Dey P, Singla P, Ambasht R, Upadhyay S. Blood lead levels in children with neurological disorders. *Journal of tropical pediatrics*. 1998;44(6):320-2.
208. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Toxicological status of children with autism vs. neurotypical children and the association with autism severity. *Biological trace element research*. 2013;151(2):171-80.
209. Alabdali A, Al-Ayadhi L, El-Ansary A. Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11(1):4.
210. Alabdali A, Al-Ayadhi L, El-Ansary A. A key role for an impaired detoxification mechanism in the etiology and severity of autism spectrum disorders. *Behavioral and Brain Functions*. 2014;10(1):14.
211. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Loveland KA, Ardjomand-Hessabi M, Chen Z, Bressler J, et al. Seafood consumption and blood mercury concentrations in Jamaican children with and without autism spectrum disorders. *Neurotoxicity research*. 2013;23(1):22.
212. Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. *Biological trace element research*. 2017.
213. Macedoni-Luksic M, Gosar D, Bjørklund G, Orazem J, Kodric J, Lesnik-Musek P, et al. Levels of metals in the blood and specific porphyrins in the urine in children with autism spectrum disorders. *Biological trace element research*. 2015;163(1-2):2.
214. Geier DA, Audhya T, Kern JK, Geier MR. Blood mercury levels in autism spectrum disorder: Is there a threshold level? *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2010;70(2):177-86.
215. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: relation to gastrointestinal manifestations. *Behavioral and Brain Functions*. 2015;11(1):4.
216. Kern JK, Grannemann BD, Trivedi MH, Adams JB. Sulfhydryl-reactive metals in autism. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2007;70(8):715-21.

217. Adams J, Holloway C, George F, Quig D. Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of Arizona children with autism and associated conditions, and their mothers. *Biological trace element research*. 2006;110(3):193-209.
218. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Ardjomand-Hessabi M, Loveland KA, Dickerson AS, Chen Z, et al. The role of drinking water sources, consumption of vegetables and seafood in relation to blood arsenic concentrations of Jamaican children with and without Autism Spectrum Disorders. *Science of the Total Environment*. 2012;433:362-70.
219. Stamova B, Green PG, Tian Y, Hertz-Picciotto I, Pessah IN, Hansen R, et al. Correlations between gene expression and mercury levels in blood of boys with and without autism. *Neurotoxicity research*. 2011;19(1):31-48.
220. Albizzati A, More L, Di Candia D, Saccani M, Lenti C. Normal concentrations of heavy metals in autistic spectrum disorders. *Minerva pediatrica*. 2012;64(1):27-31.
221. Parajuli RP, Goodrich JM, Chou H-N, Gruninger SE, Dolinoy DC, Franzblau A, et al. Genetic polymorphisms are associated with hair, blood, and urine mercury levels in the American Dental Association (ADA) study participants. *Environmental research*. 2016;149:247-58.
222. Mostafa GA, Refai TM. Antineuronal antibodies in autistic children: relation to blood mercury. *Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology (The)*. 2007;5(1).
223. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118(1):161.
224. Pamphlett R, McQuilty R, Zarkos K. Blood levels of toxic and essential metals in motor neuron disease. *Neurotoxicology*. 2001;22(3):401-10.
225. Lonsdale D, Shamberger RJ, Audhya T. Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a pilot study. *Neuroendocrinology Letters*. 2002;23(4):303-8.
226. Adams J, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, et al. The severity of autism is associated with toxic metal body burden and red blood cell glutathione levels. *Journal of Toxicology*. 2009;2009.

227. Bradstreet J, Geier DA, Kartzinel JJ, Adams JB, Geier MR. A case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *J Am Phys Surg.* 2003;8(3):76-9.

EK

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Bilgilendirme:

CALIŞMANIN ADI: 3-10 yaş arası otizm spektrum bozukluğu tanılı hastaların kan, idrar, saç ve tırnak numunelerinde ağır metal miltarktar tayini.

Yasal velisi olduğunuz çocuğunuzun bir araştırma çalışmasına katılması istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmamasının kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz.

CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Dünya üzerinde otizm sıklığı gittikçe artmaktadır[1]. Otizm nörogelişimsel bir spektrum bozukluğudur. otizm oluşumunda genetik yatkınlık ve çevresel maruziyet önemli yer tutar. Yapılan araştırmalarda prenatal, natal ve postnatal maruz kalman ağır metal düzeyleri otizmlili hastalarda anlamlı bulunmuştur[2]. Günümüzde otizmin tanı, tedavi ve takip aşamalarında gelişmeler kaydedilmektedir. Her şeyden önemlisi hastalığa neden olan etkenlerin tespiti ve etkenlerin uzaklaştırılması dahası bu konuda toplumun bilinç seviyesinin yükseltilmesi temel amaç olmalıdır. 3 -10 yaş arası otizm spektrum bozukluğu tanılı hastaların kan, idrar, saç, tırnak numunelerinde 18 adet ağır metalin ve düzeylerinin tayini ile otizm oluşumunda ağır metal maruziyetinin yerini kantitatif olarak göstermek amacımızdır.

CALIŞMA İSLEMLERİ:

“Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde” velisi olduğunuz hastalardan 2cc kan, 2 cc idrar, tırnak ve saç alınacak.

CALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışmaya katılımınız ile elde edilecek veriler hastaların klinik durumlarıyla karşılaştırılarak bu hastaların takibinde yol gösterici olacaktır. Böylelikle buradan elde edilen veriler erken tanı da veya tedaviyi şekillendirme de fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

CALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI RİSKLERİ NELERDİR?

Yapılan çalışmaya katılımın çocuklarınız için herhangi bir risk taşımamaktadır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

“Bu formu imzalayarak araştırmaya katılım için onay vermiş olacaksınız. Bununla birlikte kimlik bilgileriniz çalışmanın herhangi bir aşamasında açıkça kullanılmayacaktır. Araştırma süresince görsel/işitsel cihaz kullanılarak edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz hiçbir kimse ile ya da ticari bir amaç için paylaşılmayacaktır”

Gönüllü Oluru Bölümü:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Bilgilendirmeyi yapanın Adı Soyadı:</i>	<i>Telefon:</i>	<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Yunus GÜLER</i>	0553 628 14 02	
<i>Adres:</i>	Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi	

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Yunus GÜLER'e ait "Otizm Spektrum Bozukluğu tanılı hastalarda ağır metal ve toksik element düzeylerinin değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 24 / 07 / 2017

İmza

Başkan :Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ.....



Üye : Doç.Dr. Mehmet CANPOLAT



Üye :Doç.Dr. Ahmet Sami GÜVEN.....

