

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**3-10 YAŞ ARASI OTİZM TANILI YİRMİ BEŞ HASTA VE YİRMİ BEŞ
SAĞLIKLI VAKANIN SAÇ TIRNAK İDRAR VE KAN
NUMUNELERİNDE ARSENİK MİKTAR TAYİNİ YAPILMASI**

Proje No:
THD-2017-7185

Hızlı Destek Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Proje ekibi:
Doç. Dr. Şerife SAÇMACI, Yrd. Doç. Dr. Esra DEMİRCİ,
Yrd. Doç. Dr. Sevgi ÖZMEN, Arş. Gör. Ayşe IRMAK

Dr. Yunus GÜLER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Temmuz 2017

KAYSERİ

TEŐEKKÖR

Çalıőmamıza tanı ve analiz kısmında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Şerife SAÇMACI, Yrd. Doç. Dr. Esra DEMİRCİ, Yrd. Doç. Dr. Sevgi ÖZMEN, Arş. Gör. Ayşe IRMAK ve Arş. Gör. Yunus GÖLER' e Őükranlarımı sunarım.
Çalıőmamıza finansal kaynak olan ERÖ BAP Birimine teşekkür ederim.

Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ
2017, Kayseri

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| TEŞEKKÜR..... | 3 |
| KISALTMALAR..... | 6 |
| ÖZET..... | 8 |
| ASSESSMENT OF ARSENIC LEVELS IN AUTİSM SPECTRUM DISORDERS.. Hata! | |
| Yer işareti tanımlanmamış. | |
| ABSTRACT..... | 9 |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 10 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 12 |
| 2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI | 12 |
| 2.1.1. Otistik Bozukluk | 14 |
| 2.1.2. Asperger Bozukluğu..... | 15 |
| 2.1.3. Atipik Otizm | 16 |
| 2.2. EPİDEMİYOLOJİ..... | 17 |
| 2.3. ETİYOLOJİ..... | 17 |
| 2.3.1. Nöroanatomik Değişimler..... | 18 |
| 2.3.2. Fonksiyonel Değişimler | 20 |
| 2.3.3. Genetik Etmenler | 21 |
| 3. HASTALAR ve YÖNTEM..... | 23 |
| 3.1. Çalışma grubunun seçimi | 23 |
| 3.2. Çalışmaya dahil edilme/edilmeme ölçütleri | 23 |
| 3.3. Veri Toplama Araçları..... | 24 |
| 3.3.1. Kullanılan Ölçekler Ve Uygulanan Testler..... | 24 |
| 3.3.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu | 24 |
| 3.3.1.2. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS: Childhood Autism Rating Scale) | 25 |
| 3.3.1.3. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL) (ABC: Autism Behavior Checklist) | 25 |
| 3.3.2. Biyolojik Materyallerin Analizleri..... | 26 |
| 3.3.2.1. Serum Ağır Metal Düzeyleri Ölçümü..... | 26 |
| 3.3.2.2. İdrar Ağır Metal Tayini..... | 26 |
| 3.3.2.3. Tırnak Ağır Metal Tayini..... | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3.2.4. Saç Ağır Metal Tayini..... | 27 |
| 4. BULGULAR..... | 28 |
| 5.TARTIŞMA..... | 29 |

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 |
| DİOB | : 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 |

3 10 YAŞ ARASI OTİZM TANILI YİRMİ BEŞ HASTA VE YİRMİ BEŞ SAĞLIKLI VAKANIN SAÇ TIRNAK İDRAR VE KAN NUMUNELERİNDE ARSENİK MİKTAR TAYİNİ YAPILMASI

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 etiyolojisinde 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 25 çocuk bu çalışmaya hasta grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 25 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Hastalardan saç, tırnak, kan ve idrar numuneleri alındı. Biyolojik numunelerde arsenik analizleri yapıldı.

Bulgular: Hasta ve sağlıklı grup arsenik değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Hasta ve sağlıklı grup arasında arsenik değerlerinde farklılık bulunmadı. 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, arsenik

TWENTY FIVE PATIENTS AND TWENTY FIVE HEALTHY RESPONSIBLE HOSPITALIZED FROM 3-10 YEARS OF AUTISM DETERMINED ARSENIC QUANTITY IN HAIR NAIL URINARY AND BLOOD SAMPLES 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 25 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. Arsenic analysis was performed in the samples.

Findings: There was no significant difference between patient and healthy group arsenic values.

Conclusion: There was no difference in arsenic values between the patient and healthy group. 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, arsenic

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 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). İntrauterin enfeksiyonlar, prematurite, 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(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 etiyolojide ağır metal maruziyetinin olup olmadığını saptamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmamızda saç, tırnak, idrar ve kan numunelerinde ağır metal düzeyine bakarak OSB etiyolojisinde 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 tanımlanmıştı. 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 stereotiplerinin 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 olmakta 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 duyuşal 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).

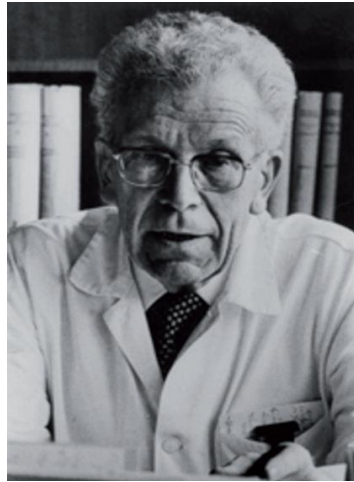
Fombonne (8), son 40 yılda yapılmış 34 epidemiyolojik çalışmanın verilerini gözden geçirdiği yazısında, genel toplumdaki OB sıklığının ortalama 13/10.000 olduğunu bildirmiştir. Fombonne (8) aynı çalışmasında normal zekalı OSB'li bireylerde erkek/kız oranını 5.75/1,

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 özürülükten 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 gözlemlendiğini 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 proteindir 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 IL10, 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 söz konusudur. 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 vermisde Purkinje hücrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Amigdala ve hipokampusda hücresel değişiklikler ile amigdalada artmış hücre yoğunluğundan söz edilmektedir (56).

Etkilenen bölgeler çoğunlukla limbik sisteme ait yapılardır. 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 bağlantılık (underconnectivity) kuramıdır. Bu görüşe göre OSB'lilerde frontal ve beyin arka bölümleri arasındaki birleşmeyi sağlayan iletişimsel bandın genişliği azalmış durumdadır. Bu az bağlantılık 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 bağlantılık 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 düşünülmektedir (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).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Bu çalışma 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 25 hasta çocuk ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 25 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, özgeçmişi ve soygeçmişi sorgulandı.

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

Schopler ve ark.(70, 71) 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 (72).

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 (73) 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 tunc 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. Arsenik 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 tunc 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. Arsenik 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. Arsenik 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. Arsenik 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 25 hasta ve aynı yaş grubundaki 25 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. Arsenik değerleri hasta ve kontrol grubu bağımsız t testi ile karşılaştırılması

| DEĞİŞKENLER | HASTA $\bar{x} \pm sd$ | SAĞLAM $\bar{x} \pm sd$ | t | p |
|----------------|---------------------------|----------------------------|--------|-------|
| Saç Arsenik | 5.394±3.263 | 5.753±3.175 | -0,557 | 0,579 |
| İdrar Arsenik | 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 |
| Serum Arsenik | 0.191±0.160 | 0.203±0.153 | -0,376 | 0,708 |

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 etiyolojisi 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 ülkelere göç, hava kirliliği, hamilelikte egzoz dumanına maruz kalma, hipoksi, beslenme, vitamin B12, Lyme, D vitamini eksikliği etiyolojide tartışılan nedenlerdendir. Hastalığın insidansında artış gözlenmekte ve sanayileşmeye bağlı olarak ağır metal maruziyetleri daha fazla önem kazanmaktadır (1, 74)

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 (75).

AL-Ayadhi (76) 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 sa arsenik değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sağlıklı kontrollere kıyasla OSB'li çocukların vücudunda azalan arsenik konsantrasyonu gösterilmiş (77, 78), bazı çalışmalarda ise arsenik ve OSB arasında hiçbir ilişki olmadığu belirtilmiştir (79, 80). Son zamanlarda gündemde olan arsenik içerikli pestisitlerin maruziyeti açısından bu çalışmalar önem arz etmektedir. Çalışmamızda OSB ve kontrol grubu kan, sa, tırnak, idrar arsenik değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tırnak analizleride sa analizleri gibi uzun vadeli maruziyetler hakkında bilgi vermektedir. Tırnak numuneleri alınırken özellikle oje, boya ve kına olmaması önemlidir. Etiyolojik değerlendirmede bahsettiğimiz gibi gebelikte saına kına yakan annelerin bebeklerinde ağır metal maruziyeti tespit edilmişti. Lakshmi Priya ve Geetha (81) alışmasında otizmlili hastaların sa ve tırnak civa ve arsenik düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Kuveytli çocuklardaki araştırmada, otistik grubun saç tırnak arsenik seviyesi kontrol grubuna göre 15 kat yüksek bulunmuştur (82, 83). Çalışmamızda OSB tanılı hastalar ile sağlıklı grup tırnak ağır metal ve toksik metal düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

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.

KAYNAKLAR

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-YEAR-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.
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; 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. 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.
71. 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.

72. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F. A study of assesment tools in children with autism. *Psychiatry Psychol Psychopharmacol*1996. p. 116-21.
73. IRMAK TY, SÜTÇÜ ST, AYDIN A, SORİAS O. OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİNİN (ABC) GEÇERLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN İNCELENMESİ. 2007.
74. 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.
75. Yassa HA. Autism: a form of lead and mercury toxicity. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2014;38(3):1016-24.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Fido A, Al-Saad S. Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Autism*. 2005;9(3):290-8.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.