

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
VİTAMİN D DÜZEYLERİ**

Dr. Çağatay Uğur

**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Cihat Kağan Gürkan**

ANKARA

2013

KABUL VE ONAY

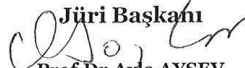
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Çağatay UĞUR	Tarih: 17 / 12/ 2013
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.C.Kağan GÜRKAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Dikkat Eksikliği ve Gençlerde Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerin Sorunlu İnternet Kullanımı İle İlişkili Etmenler	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	


III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Jüri Başkanı
Prof. Dr. Ayla AYSEV

Çocuk ve Ergen Ruh Sağ.ve Hast.Anabilim Dalı Başkanı


Jüri Üyesi
Doç. Dr. Birim Günay KILIÇ
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı
Öğrt. Üys.


Jüri Üyesi
Doç. Dr. C. Kağan GÜRKAN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı
Öğrt. Üys.

TEŞEKKÜR

Tezimin ve eğitimimin tüm aşamalarında desteğini her zaman yanımda hissettiğim tez danışmanım, Doç. Dr. C. Kağan Gürkan hocama, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanımız Prof. Dr. Ayla Aysev'e ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli

hocalarım Prof. Dr. Melda Akçakın, Prof. Dr. Neşe Erol, Doç. Dr. Birim Günay Kılıç ve Doç. Dr. Özgür Öner'e, ayrıca birlikte çalışma şansını yakaladığım ancak asistanlık eğitimim sırasında emekli olan hocalarım Prof. Dr. Efser Kerimoğlu ve Prof. Dr. Runa Uslu'ya

Tez çalışmamda desteklerinden dolayı ve eğitimim boyunca kendimi yuvamda hissetmemi sağlayan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan ve psikolog arkadaşlarıma, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalımızın tüm çalışanlarına,

hayatımın her aşamasında bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağatay UĞUR

ANKARA 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları	5
2.1.1. Otistik Bozukluk	7
2.1.2. Asperger Bozukluğu.....	9
2.1.3. Başka TürLü Adlandırılmayan Gelişimsel Bozukluk.....	11
2.2. Tanımlama ve Tarihçe.....	12
2.3. Etyopatogenez	14
2.3.1. Genetik Faktörler.....	14
2.3.2. Nörobiyolojik Faktörler.....	16
2.3.3. Çevresel Faktörler	19
3. GEREÇ veYÖNTEM	25
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	25
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme/Edilmeme Ölçütleri	25
3.3. Veri Toplama Araçları	26
3.3.1. Kullanılan Ölçekler Ve Uygulanan Testler	26
3.3.2. Hastaların zekâ bölümü ve gelişimsel düzeylerinin belirlenmesi	28
3.3.3. Serolojik İncelemeler	29
3.4. İşlem	30
3.5. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1 OSB ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler.....	32

4.2.	OSB ve Kontrol Grubundaki Çocukların Ana babalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler	34
4.3.	OSB ve Kontrol Grubu Çocuklarının Doğumu İle İlgili Özelliklere İlişkin Veriler.....	36
4.4.	OSB ve Kontrol Grubu Çocuklarının Karşılaştırıldığı Önemli Diğer Özelliklere İlişkin Veriler.....	37
4.5.	OSB’li Çocuklarla Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Endokrinolojik Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	41
4.6.	OSB’li Çocuklarla Kontrol Grubunun SDKL Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	43
4.7.	OSB’li Çocuklarda Biyokimyasal ve Endokrinolojik Tetkik Sonuçları İle ODKL, SDKL ve Zekâ Düzeyinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	44
5.	TARTIŞMA	47
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
7.	ÖZET.....	58
8.	ABSTRACT.....	60
9.	KAYNAKLAR.....	62
	EKLER.....	79
	EK-1	79
	EK-2	84
	EK-3	85
	EK-4	86
	EK-5	89
	EK-6	97
	EK-7	99

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADI-R	: Autism Diagnostic Interview-Revised (Otizm Tanısal Görüşmesi-Yenilenmiş)
ADOS	: Autism Diagnostic Observation Schedule (Otizm Tanısal Gözlem Çizelgesi)
AEİ	: Antiepileptik İlaç
ALP	: Alkalen Fosfataz
AB	: Asperger Bozukluğu
BTA-YGB	: Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk
Ca	: Kalsiyum
ÇODÖ	: Çocukluk Çağı Otizmi Değerlendirme Ölçeği
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DİOB	: Düşük İşlevli Otistik Bozukluk
DP	: Dezentegratif Psikoz
DSM	: Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabı
DSM-IV-TR	: Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı düzeltilmiş metni
EEG	: Elektroensefalografi
FKÜ	: Fenilketonüri
FXS	: Frajil X sendromu
LKS	: Landau-Kleffner sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OB	: Otistik bozukluk
ODKL	: Otizm Davranış Kontrol Listesi
ORT	: Ortalama
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluklar
P	: Fosfor
RB	: Rett Bozukluğu
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
SS	: Standart Sapma
TS	: Tuberoskleroz
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

YİOB	: Yüksek İşlevli Otistik Bozukluk
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
ZB	: Zekâ Bölümü
ZG	: Zekâ Geriliği
25-OH Vit D	: 25 Hidroksi Vitamin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. OSB'li Çocukların Tanı Oranları.....	40
Şekil 2. OSB'li Çocukların Zekâ Düzeyleri.....	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	DSM-IV-TR Otistik Bozukluk için tanı ölçütleri.....	9
Tablo 2.	DSM IV-TR Asperger Bozukluğu için tanı ölçütleri	11
Tablo 3.	DSM IV-TR BTA-TGB için tanı ölçütleri	12
Tablo 4.1.1	Gruplardaki Çocukların Yaş Ortalamaları (ay olarak) ve Cinsiyet Dağılımları.....	32
Tablo 4.1.2.	Gruplardaki Çocukların Doğum Mevsimleri Dağılımları	32
Tablo 4.1.3.	Grupların Aile Yapısına Göre Dağılımları	33
Tablo 4.1.4.	Çocukların Tıbbi Hastalık Oranları	33
Tablo 4.2.1.	Gruplardaki Çocukların Anne ve Baba Yaş ve Eğitim Ortalamaları	34
Tablo 4.2.3.	Ailelerin Akrabalık Durumu	35
Tablo 4.2.4.	Ailelerin Psikiyatrik ve Tıbbi Hastalık Oranları	35
Tablo 4.3.1	Gruplardaki Çocukların Doğumu ile İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.3.2.	İki Gruptaki Annelerinin Çocuklarını Doğurdukları Yaş Ortalaması	37
Tablo 4.3.1.	İki Grup Arasında Vitamin Desteği Kullanma Oranları	37
Tablo 4.3.2.	İki Grup Arasında Güneş Işığından Yararlanma Oranları.....	38
Tablo 4.3.3	İki Grup Arasında Anne Sütü Alma ve Ek Gıdaya Geçiş Ayı Ortalamaları.....	38
Tablo 4.3.4.	İki Grup Arasında Ca İçeren Destek Alma Oranları	39
Tablo 4.3.5.	OSB ve Kontrol Grubu Anne ve Çocuklarının Geçmişte Antikonvülzan ve Antipsikotik İlaç Kullanım Öyküsü Dağılımları	39
Tablo 4.3.6.	Grupların Ana-Babalarında Geçmişte Rikets Tanısı Bulunma Öykülerine Göre Dağılımları.....	40
Tablo 4.5.1.	OSB olan Çocukların Serum Ca, P, ALP, Folat ve 25-OH Vitamin D Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5.2.	OSB olan Çocukların Serum Ca, P, ALP, Folat Derecelerinin Kontrol Grubu ile Kategorik Olarak Karşılaştırılması	42
Tablo 4.5.3.	OSB olan Çocukların Serum 25-OH Vitamin D Derecelerinin Kontrol Grubu ile Kategorik Karşılaştırılması.....	43

Tablo 4.6.1. Gruplardaki Çocukların SDKL Puanlarının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.7.1. OSB’li Çocukların SDKL Total ve Alt Ölçek Puanları ile Serum Ca, P, ALP, Folat ve 25-OH Vitamin D Düzeylerinin İlişkisinin Araştırılması	44
Tablo 4.7.2. OSB Grubu Çocukların Grup İçi ODKL ve ÇODÖ Puanlarının Serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve Folat Düzeyleri İle İlişkisinin Araştırılması	45
Tablo 4.7.3. OSB Grubu Çocukların Grup İçi ÇODÖ Puanlarının Serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve Folat Düzeyleri İle İlişkisinin Araştırılması ...	45
Tablo 4.7.4. OSB Grubu Çocukların Zekâ Düzeylerinin Serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve Folat Düzeyleri İle İlişkisi	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB), 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 (1). Bu grup bozukluklar DSM-IV-TR' de Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) başlığı altında yer almakta ve Otistik Bozukluk (OB), Asperger Bozukluğu (AB), Rett Bozukluğu (RB), Dezentegratif Psikoz (DP) ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluğu (BTA-YGB) kapsamaktadır (2). Günümüzde YGB teriminin yerine OSB terimi daha çok benimsenmiştir ve güncel sınıflandırma sistemlerinde artık bu isim kullanılmaktadır (3).

Çoğu çocuk için otizm belirtileri 18 - 24 ay arasında fark edilir (4) . Otistik Bozukluğu olan çocukların yaklaşık %50-70'i sözel olmayan ZB (Zekâ Bölümü) testlerine göre yaşitlarıyla kıyaslandığında zekâ düzeyleri daha düşüktür (5) ve yaklaşık %25'inde epileptik nöbetler görülür (6). YGB tanı ölçütlerine uyan 2-3 yaşındaki çocukların yaklaşık %25'i sonradan konuşmaya ve iletişim kurmaya başlamaktadır ve 6-7 yaş itibarı ile normal sağlıklı çocuklarla birlikte okula devam etmektedir. Geriye kalan %75 ise ömür boyu ebeveyn bakımı, özel eğitim ve sosyal destek gerektiren engellere sahip olmaktadır (7). Otizme sıklıkla zekâ geriliğinin eşlik etmesi, epileptik bozuklukların ve elektroensefalografi (EEG) anormalliklerinin insidansının yüksek olması, sık olarak diğer tıbbi durumlarla birlikte görülmesi, genetik etiyolojinin aydınlatılmaya başlanması, ayrıca beyin görüntüleme, elektroensefalografik, otopsi ve nörokimyasal çalışmalarda organik anormalliklerin saptanması nedeniyle nörobiyolojik kökenli bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (8,9).

Etiyoloji ve patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli genetik, prenatal, erken postnatal ve biyokimyasal olaylar otizm etyopatogenezinde suçlanmış ancak hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Araştırmalarda otizmin nedenleri, sonlanım ve tedavi yanıtları birbirinden farklı yüzlerce nörolojik temelli sendrom ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda otizmin yalnızca tek bir etyolojik nedeninin olmadığı, kompleks ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (10,11). Günümüzde otizmlili bireylerin ancak %15-

20'sinde tanımlanabilir bir etiyolojik faktör olduğu ifade edilmektedir (12). Etken olduğu düşünülen faktörlerden biri de vitamin D eksikliğidir.

Otizmin nedenleri ve nedenlere yönelik tedavi konusunda çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın tam iyileşme sağlayan bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Bu nedenle etyolojik açıdan Vitamin D ile ilişkili bir sorunun ortaya konması, tedavi açısından daha pratik bir sonuç doğurabilme potansiyeli açısından önemlidir. Vitamin D yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen ilk keşfedilen hormonlardan birisidir. İskelet sistemine etkili bir hormon olan Vitamin D; kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve alkalen fosfataz (ALP) gibi Ca metabolizmasında görev alan mineral ve enzimlerin seviyelerini düzenlemektedir. Vitamin D'nin iskelet minerealizasyon sürecinde direkt rol oynamadığı, serum Ca ve P'nin vücutta tutulmasını sağlayıp, bunların kan düzeyini arttırarak kemik gelişim ve mineralizasyonunu desteklediği bilinmektedir (13).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Vitamin D'nin ruh sağlığı üzerinde kayda değer etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Kontrol grubu alınmadan yapılan bir çalışmada psikiyatrik hastalığı bulunan 117 erişkin hasta arasında en düşük Vitamin D düzeylerine otizmlili hastalarda rastlanmıştır (14). 2010 yılında İsveç'te Somalili ve İsveçli anneler ve otistik olan ve olmayan çocuklarının dahil edildiği bir çalışma dizayn edilmiştir. Bu çalışmada, otizmlili çocuklara sahip olan Somalili annelerde Vitamin D düzeylerini en düşük oranda bulmuştur. Somalili annelerde çocuklarında otizm tanısı olsun veya olmasın D vitamin değerlerinin çok düşük bulunduğu ve OSB tanılı çocuğunun bulunmasının anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Ayrıca çocuklarında otizm tanısı olan İsveçli annelerin, çocuklarında otizm tanısı olmayan İsveçli annelere oranla daha yüksek Vitamin D düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (15). Yapılan bir çalışmada Vitamin D eksikliği olan raşitik çocuklarda yüksek doz Vitamin D tedavisi ile otizm belirtilerinde azalma gözlenmiştir (10). Gebelikte boyunca vitamin D eksikliği ve yetersizliği yaygın olarak gözlenmektedir (16,17). Ayrıca gebeliğinde antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan annelerde Vitamin D eksikliği gelişiminde ve otistik çocuğa sahip olma insidanslarında önemli bir artış saptanmaktadır (18). Son çalışmalarda gebelik döneminde vitamin takviyesi almış annelerin çocuklarında otizm sıklığının anlamlı olarak azaldığı ortaya konmuştur (19). Molloy ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada ise otizmi olan

çocuklarla tonsillektomi nedeniyle hastanede yatan kontrol grubu arasında Vitamin D düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (20). Yapılan az sayıdaki çalışmada Vitamin D eksikliğinin otizm riskini arttırdığı bildirilmiştir (21,22).

Yapılan bazı çalışmalarda Vitamin D düzeyine bakılan mevsimin belirtilmediği, kontrol grubunun araştırmada bulunmadığı veya uygun olmayan kontrol grubunun çalışmalara dahil edildiği, vitamin D tedavisi ile psikiyatrik belirtilerin düzelmesi açısından yeterli bilgi verilmediği saptanmıştır.

CYP27B1 ve VDR genlerinin kemik mineralizasyonunda ve Vitamin D metabolizmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Bu genlere ait mutasyonların serum Ca, P ve Parathormon (PTH) düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen Vitamin D metabolizmasını engelleyebileceği ve nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceği gösterilmiştir (23,24).

İnsan ve hayvan çalışmalarında folatın beyin ve sinir sistemi gelişiminde çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir (25). Konsepsiyon öncesi ve sırasında folat takviyesi alınmasıyla birlikte nöral tüp defektlerinde (%50-70) azalma gelişmiştir (26).

Folat, vücuttaki hemen hemen tüm metilasyon reaksiyonlarında görev alan esansiyel bir metabolittir. Folat metabolizmasında özellikle metilasyonunda önemli rol oynayan 5,10- metilen tetrahidrofolat enzimi mutasyonlarında, metilasyon defektleri gelişmekte ve ciddi nörogelişimsel bozukluklar oluşmaktadır. Otizmlili bireylerde en sık MTHFR C677 mutasyonu saptanmaktadır. Bu mutasyona sahip bireylerde folat metabolizması ve metilasyon reaksiyonlarında ciddi bozulmalar saptanır. Folat takviyesi yapılan MTHFR C677 mutasyonuna sahip bireylerde daha az sıklıkla mutajen proteinler üretilirken daha az sıklıkla mental retardasyon, spina bifida ve otizm ortaya çıktığı varsayılmaktadır (27). Folat, RB ve Frajil X Sendromu (FXS) gibi otizm belirtilerinin eşlik ettiği genetik bozuklukların tedavisinde erken yaşlarda kullanılan ve önemli faydaları olduğu bilinen bir metabolittir (28, 29). OSB belirtileri gösteren çocuklardan oluşan alt grupta serebral folat eksikliği saptanmıştır. Serebral folat eksikliğinde, folat bağlanma reseptörleri ve kan-beyin-omurilik sıvısı bariyeri boyunca taşımayı engelleyen serum folat reseptörü üzerindeki otoantikolar suçlanmaktadır (30,31). Folat takviyesi ile yapılan bazı tedavi modalitelerinde otizm belirtilerini düzelttiği ve folat metabolizmasını normalleştirdiği belirlenmiştir

(29,32). Özellikle gebeliğin ilk aylarında yeterli düzeyde folat takviyesinin otizmden etkilenen çocuk sıklığını azaltacağı ortaya konmuştur (19).

Vitamin D tedavisinin otizme karşı koruyucu bir etkisinin olması, bunun tersine vitamin D eksikliklerinin otizmin ortaya çıkışında etken görülmesine rağmen çok az sayıda çalışmada bu durum gösterilebilmiştir. Farklı yaş gruplarında OSB olan çocuklarda Vitamin D düzeyleri araştırılmamıştır. Bazı çalışmalar erişkin örnekleme yapılırken, bazı çalışmalarda ise 4 yaş öncesi için bir örneklem kullanılmamıştır. Meguid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3.5-8 yaş arası çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu yaş aralığı çalışmamızın deseniyle benzeşmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında ve grup içinde Vitamin D düzeylerinin yaş ile olan ilişkisi de araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda otizm ve kontrol grubu yalnızca Vitamin D düzeyleri açısından değil, serum Ca, P, ALP ve folat düzeyleri de karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ayrıca otizm grubunda, grup içi otizm belirti şiddeti, zekâ gelişim düzeyi, sorun davranışlar şiddeti ve ayrıntılı sosyodemografik bilgiler gibi birçok kategori ile serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Otizm belirtilerinin şiddeti ile Vitamin D eksikliği arasında bir ilişki olup olmadığı sorusuna henüz cevap bulunmamıştır. Vitamin D eksikliğinin OSB etiolojisindeki yeri ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmanın amaçları:

1) Okul öncesi dönemde ve okula başlama çağındaki OSB olan çocuklarda plazma Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırarak önemli bir fark olup olmadığını belirlemektir.

2) Otizm belirti şiddeti, sorun davranışlar, mental gelişim düzeyi ve sosyodemografik özellikler ile ölçülen Vitamin D, Ca, P, ALP folat ve düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir.

3) OSB'li grupta gebelikte vitamin-mineral takviyesi almama ve yeterince güneş ışınından yararlanmama, kış ayında doğma gibi bazı değişkenler açısından kontrol grubundan farklı olup olmadığını bulmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları

OSB hayatın ilk yıllarında başlayan sosyal, iletişimsel ve bilişsel gelişimde gecikme, duraklama ve sapmanın görüldüğü nöropsikiyatrik bozukluklar grubunu tanımlar (2). İlk kez Wing ve Gould (1979) OSB ifadesini kullanmış ve üç temel alanda (sosyal karşılıklılık, iletişim ve sınırlı ilgi alanı veya tekrarlayıcı davranışlar) yer alan belirtilerin her birinin değişen şiddette ve birçok farklı şekillerde ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir (33).

OB hem DSM-IV hem de ICD-10 (34)'da YGB başlığı altında sınıflanmış ve her iki kılavuzda da benzer şekilde tanımlanmıştır. YGB bir şemsiye kavramdır, bu başlık altında bazı yönleriyle farklı olmakla birlikte, temel olarak birbirine benzeyen otizmle ilişkili değişik bozukluklar vardır. YGB olgularında infantil spazm, tuberoskleroz (TS), serebral lipidozis ve FXS en yaygın görülen tıbbi bozukluklardır. Yaklaşık olarak Otistik Bozukluğu olan çocukların %2'sinde TS (35), en az %5'inde de FXS bulunmaktadır (36). Tedavi edilmemiş Fenilketonüri (FKÜ) ve YGB komorbiditeside tanımlanmıştır. Sistemik bir çalışma tanı ve erken tedavi almış FKÜ'lü 62 kişinin hiç birinin otizm tanı kriterine uymadığını gösterirken, FKÜ'lü 35 tanesinden ikisinin (%5.7) daha sonradan YGB tanı kriterlerine tam olarak uyduğu bildirilmiştir (37). OSB'de tıbbi bozuklukların görülme sıklığı ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, örneğin, İsveç'te yapılan çalışmalarda %37 gibi yüksek bir oran bildirilirken, diğer araştırmalarda yaklaşık %8 ile %10 arasında bir tıbbi bozukluk bulunduğu bildirilmiştir (38). Eğer otizme ağır ya da çok ağır zekâ sorunu eşlik ediyorsa, tıbbi bozuklukların daha yaygın olarak bulunduğu belirlenmiştir (39). Ayrıca otizmi olan bireylerin çoğunun yetersiz beyin işlevleri göstermesi ve vakaların yarısında anormal EEG bulgularının olması, merkezi sinir sisteminde yaygın sorunların olduğunu düşündürmektedir (40). Günümüzdeki artık YGB yerine OSB terimi kullanılmaktadır. Bu terimin özellikle, MECP2 lokusunda mutasyon ile ilişkili olduğu gösterilen ve farklı bir klinik seyri olan RB ve yine muhtemelen farklı bir etiolojisi ve klinik seyri olan Dezentegratif psikoz (DP) dışındaki YGB tipleri için kullanıldığı görülmüştür (41). Bu yaklaşımın bir yansıması olarak güncel sınıflandırma sistemlerinden bu bozukluklar çıkarılarak OSB tanımı benimsenmiştir.

RB; 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. Kızlardaki sıklığı 1/10.000-15.000 civarında bildirilmektedir. 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 (42,43).

DP'de 2 yıldan daha fazla bir süre (genellikle 3-4 yıl) 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 ritüellerin ve alışılmadık duyuşal davranışlar, el ve parmak stereotipleri gelişir. Çoğu zaman bir nedeni bulunamayan bu durum, başlangıç paterni, seyir ve sonuçları itibariyle otizmden ayrılır. (43)

Son yapılan kapsamlı toplum tarama çalışmalarında OSB yaygınlığının arttığı görülmektedir. Amerika'da 2008 yılı verilerinde 8 yaşındaki çocuklarda OSB'lerin genel tahmini prevalansı 11.3/1000 (1/88) saptanmıştır. OSB'lilerin yaklaşık 1/54 erkek ve 1/252 kız olarak bulunmuştur (44). Diğer yandan Güney Kore'de 7-12 yaş grubu okul çocuklarıyla yapılan bir toplum tarama çalışmasında OSB yaygınlığı 1/38 (%2.64) olarak saptanmıştır (45).

OSB yaygınlığını gösteren 23 adet yayımlanmış makalenin havuz gruplardaki tahmini oranlar 10,000 bireyde 20.0 iken bu çalışma sonuçları geniş bir varyasyon göstermekte ve yüzde 95'lik bir sapmayla 4.9 ila 82.1 arasında değerler almaktadır (46). 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 (47). OB'de zekâ geriliği (ZG) %70'e ulaşan oranlarla en sık saptanan komorbid durumdur (48).

Yıllar içinde OSB sıklığında gözlemlenen artış ile ilgili birçok neden ileri sürülmektedir. Bunlardan en önemlisi, kullanılan tanı ölçütlerindeki değişikliklerdir

(49). 1960'lerde Kanner'in ölçütleri kullanılırken, 1970'lerde Rutter'ın tanımlamaları, 1980'lerde ise DSM-III ve DSM-III R kullanılmıştır. Günümüzde ise tanımlar DSM-IV ve ICD-10'de belirtilen ölçütlere göre konulmaktadır. Araştırmalarda kullanılan yöntemlerdeki (örneklem seçimi, örneklemin büyüklüğü, kullanılan ölçekler, tanıyı koyanların deneyimi) farklılıklar da artışın bir diğer nedeni olarak belirtilmektedir.

Bunun yanında OSB ile ilgili bilgi ve farkındalığın artması, hem daha fazla olgunun kliniklere başvurmasına hem de klinisyenler tarafından daha kolay ve daha doğru şekilde tanınmasına neden olmuş, tanı yaşının düşmesini sağlamıştır. Ancak sıklıktaki artışın yukarıda belirtilen nedenlerin yanında gerçek bir artışı yansıttığını savunanlar da vardır (50). Hastalığın değişik etnik grup ve ırklardaki prevalansı ile ilgili bilgiler sınırlı olsa da var olan veriler benzer oranlarda görüldüğünü düşündürmektedir (51). OSB'nin tüm alt tipleri erkeklerde kızlara göre çok daha sık görülmektedir ve bu oranlar klasik otizm için 4:1, AB için 8:1 olarak bildirilmiştir (52, 53).

2.1.1. 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 (47). DSM-IV'te OB tanısı için, 3 alandaki (sosyal etkileşim alanında en az iki, iletişim becerileri alanında en az bir, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanında en az bir) 12 belirtiden en az 6 tanesinin olması ve belirtilerin 3 yaşından önce başlaması öngörülmüştür (2). (Tablo 1)

Fombonne, son 40 yılda yapılmış 34 epidemiyolojik çalışmanın verilerini gözden geçirdiği yazısında, genel toplumdaki OB sıklığı ortalama 13/10.000 oranı bildirmiştir (54). Gillberg (2005) ise OB oranının, OSB popülasyonunda yaklaşık %20-40 arasında olduğu belirtmiştir (48).

Cinsiyet açısından bakıldığında erkek/kız (E/K) oranının genel toplumda yapılan çalışmalarda ortalama 4/1 olduğu, kliniğe başvurularda ise bu oranın erkek cinsiyet yönünden daha da arttığı görülmektedir (55,54). ZG ile birlikteliği göz

önüne alındığında ise Zekâ Bölümü düştükçe kız oranının arttığı (E/K: 2/1), yüksek işlevli grupta ise E/K oranının 6/1 –8/1 arasında olduğu gözlenmektedir. Klinik görünüm açısından bakıldığında belirtiler kızlarda genellikle daha ağırdır ve ZG daha sıktır (42).

OB olan çocukların %30'unda normal zekâ düzeyi, %30'unda hafif-orta derecede ZG ve %40'ında ağır-ileri düzeyde ZG saptanmıştır (48). OB hastaların, herhangi bir sınıflama sisteminde yer almamasına karşın, OB zekâ geriliğinin olması ve olmamasına göre iki alt gruba ayrılır. Eğer Zekâ Bölümü (ZB) puanı 70'in altındaysa Düşük işlevli Otistik Bozukluk (DİOB), 70 ve üstündeyse Yüksek işlevli Otistik Bozukluk (YİOB) 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/ onları koklama, stereotipiler, kendine zarar verme gibi) ve klinik seyir daha kötüdür (47,42). Gözden geçirme çalışmalarında otizmlili bireylerde 30 yaşından önce epilepsi ortaya çıkmasının %20-30 arasında ve epilepsi riskinin ağır zekâ özürlü olanlarda en yüksek olduğunu bildirmişlerdir (56). Yeni yapılan bir izleme çalışmasında, otizm grubunun 1/3'ünde 2 yaşından önce epilepsinin ortaya çıktığı, yetişkinliğe kadar grubun %38'inde epilepsi geliştiği bulunmuştur (57).

Tablo 1. DSM-IV-TR Otistik Bozukluk için tanı ölçütleri

A. En az ikisi (1)'inci maddeden ve birer tanesi (2) ve (3)'üncü maddelerden olmak üzere
(1), (2) ve (3)'üncü maddelerden toplam altı (ya da daha fazla) maddenin bulunması:
(1) Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:
(a) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi sözel olmayan birçok davranışta belirgin bir bozulmanın olması
(b) Yaşıtlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememesi
(c) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (örn. İlgilendiği nesnelere göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme)
(d) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme
(2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren iletişimde nitel bozulma:
(a) Konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişmemiş olması (el, kol ya da yüz hareketleri gibi diğer iletişim yollarıyla bunun yerini tutma girişimi eşlik etmemektedir.)
(b) Konuşması yeterli olan kişilerde, başkalarıyla söyleşiyi başlatma ya da sürdürmede belirgin bir bozukluğun olması
(c) Basmakalıp ya da yineleyici ya da özel bir dil kullanma
(d) Gelişim düzeyine uygun çeşitli, imgesel ya da toplumsal taklitlere dayalı oyunları kendiliğinden oynamama
(3) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması:
(a) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı bir örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma
(b) Özgül, işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma
(c) Basmakalıp ve yineleyici motor mannerizmler (Örneğin; parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri)
(d) Eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşıp durma
B. Aşağıdaki alanlardan en az birinde, 3 yaşından önce gecikmelerin ya da olağandışı bir işlevselliğin olması: (1) toplumsal etkileşim,(2) toplumsal iletişimde kullanılan dil ya da,(3) sembolik ya da imgesel oyun.
C. Bu bozukluk, Rett Bozukluğu ya da Çocukluk Dezintegratif Bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

2.1.2. Asperger Bozukluğu

AS sosyal etkileşimde zorluklar (tek yönlü sosyal ilişki, empati yoksunluğu, arkadaşlık geliştirmede zorluklar, monoton konuşma) ve sınırlı, stereotipik ilgi ve etkinliklerle tanımlanan OSB'lerden biridir. AS diğer OSB'lerden bilişsel gelişim, dil ve öz bakım becerilerinde klinik anlamda önemli olmayan gecikme olmaması ile ayrılır (47,42). Her ne kadar standart tanı ölçütleri arasında belirtilmemişse de motor sakarlık ve atipik dil kullanımına sıklıkla rastlanır (58). 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 (59). AS'nin 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 (60,61). Elli yıl sonra ICD-10 ve DSM-IV'te (Tablo 2) AB olarak tanınmıştır (2,62). Fakat bu tanı kriterleri hakkında eleştirilerde son zamanlarda artış görülmektedir. Pek çok yazar AS'nin sınıflandırma sistemlerinden çıkarılmasını önermiş ve (63,64,65) sonuçta DSM-V'te bu tanı kategorisi yer almamıştır. AS'nin birçok yönü hakkında cevaplanmamış sorular bulunmaktadır; örneğin AS ile YİOB arasındaki ayrım çok net yapılamamaktadır (58) ve örtüşen yönleri tam olarak belirli değildir (66,67). Muhtemelen bunun da etkisiyle AS'nin prevalansı kesin olarak belirlenmemiştir.

Fombonne, çalışmasında AS prevalansı yaklaşık 4.5/10000 olduğu öne sürmüştür (68). 2003 yılında yapılan bir değerlendirme çalışmasında prevalans oranlarının 0.03- 4.84/1000 arasında değişiklik gösterdiği görülmüştür. Otizmin AS'ye oranı da 1.5:1 ile 16:1 arasında değişmektedir (69). Ortalama 5:1 oranı ile otizmin oldukça konservatif bir prevalans oranı olan 13/10000 birleştirince (70), dolaylı olarak AS'in prevalansının 2.6/10000 olduğu ortaya çıkmaktadır (69). Tahminlerde görülen farklılığın AB tanısında kullanılan farklı tanı ölçütleri nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Erkek çocuklar kız çocuklara nazaran AS olma konusunda daha yüksek bir risk taşımakta ve Gillberg ve Gillberg ölçütleri kullanıldığında cinsiyet oranı E/K 1.6:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (71).

Tablo 2. DSM IV-TR Asperger Bozukluğu için tanı ölçütleri

A. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:
(1) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi birçok sözel olmayan davranışta belirgin bir bozulmanın olması
(2) Yaşlılarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe
(3) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (örn. İlgilendiği nesnelere göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme)
(4) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme
B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici davranış örüntülerinin olması:
(1) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma
(2) Özgül, işlevsel olmayan, alışageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma
(3) Basamaklıp ve yineleyici motor mannerizmler (örn. parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri)
(4) Eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşıp durma
C. Bu bozukluk, toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik olarak belirgin bir sıkıntıya neden olur.
D. Dil gelişiminde klinik açıdan önemli genel bir gecikme yoktur (örn. 2 yaşına gelindiğinde tek tek sözcükler, 3 yaşına gelindiğinde iletişim kurmaya yönelik cümleler kullanılmaktadır).
E. Bilişsel gelişimde ya da yaşına uygun kendi kendine yetme becerilerinin gelişiminde, uyumsal davranışta (toplumsal etkileşim dışında) ve çocuklukta çevreyle ilgilenme konusunda klinik açıdan belirgin bir gecikme yoktur.
F. Başka özgül bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk ya da Şizofreni için Tanı Ölçütleri karşılanmamaktadır.

2.1.3. Başka Türü Adlandırılmayan Gelişimsel Bozukluk

Tanı, otizm ile ilişkili özelliklerin olduğu ancak belirtilerin OB ölçütlerini karşılamadığı durumlarda konur. Karşılıklı toplumsal etkileşimde ağır ve yaygın bir bozukluğun olmasının yanı sıra OB, AS, Çekingen Kişilik Bozukluğu vb. diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamayan durumlarda Başka Türü Adlandırılmayan-Yaygın Gelişimsel Bozukluk (BTA-YGB) tanısı konur. Belirtilerin eşik altı seyrettiği (6 ölçütten daha azının varlığı), üç belirti grubundan (toplumsal etkileşim ve sözel ifadede belirgin bozukluğa ve basmakalıp davranış ve sınırlı ilgi alanı) birinin bulunmadığı veya belirtilerin 3 yaştan önce başlamadığı Atipik Otizm (AO) olgularını da kapsar (2, 47,42). BTA-YGB için DSM-IV-TR tanı kriterleri Tablo 3'te verilmiştir.

BTA-YGB anlamlı bir şekilde heterojen bir bozukluk olup özel alt grupların oluşturulması için çeşitli denemeler yapılmıştır; örneğin, daha fazla dikkat sorunları olan bireyler (72), veya duygusal belirtilerin karmaşık profilleri ile ilişkili sosyal problemleri olan bireyler (73). 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 çalışmışlardır ancak AS ile AO arasında önemli farklılıklar bulunduğu ortaya konmuştur. Örneğin AS olanlarda daha şiddetli sosyal zorlukların olması gibi (74). BTA-YGB olguları OSB içinde en geniş grubu oluşturur (75,76). Aynı zamanda bu grupta en iyi prognoza sahip olan bozukluktur (77).

Tablo 3. DSM IV-TR BTA-TGB için tanı ölçütleri

Karşılıklı toplumsal etkileşimde ağır ve yaygın bir gelişimsel bozukluk olmasının yanı sıra sözel ve sözel olmayan iletişim becerilerinin gelişmesinde bir bozukluk olmasına ya da basmakalıp davranış, ilgiler ve etkinlikler bulunmasına karşın özgül bir YGB, Şizofreni, Şizotipal KB ya da Çekingen KB için tanı ölçütleri karşılanmıyorsa bu kategori kullanılmalıdır.

2.2. Tanımlama ve Tarihçe

Yunanca 'ben' anlamına gelen 'autos' kelimesinden köken alan 'otizm' terimi, ilk defa Bleuler (1911) tarafından, şizofreninin temel belirtilerinden biri olarak gözlemlendiği egosantrik – ben merkezci düşünmeyi tanımlamak için kullanılmıştır (78). 1943'de Leo Kanner "Autistic disturbances of affective contact" adlı ünlü makalesinde, diğer insanlara karşı belirgin ilgisizlikleri olan 11 çocuğun klinik özelliklerini detaylı olarak tarif etmiş, bu çocuklarda alışılmadık davranış özellikleri ile değişikliğe direnç ve dil işlevlerinde bozukluk olduğunu anlatmıştır. Bu tabloyu 'erken bebeklik otizmi – early infantil autism' olarak adlandıran Kanner, otizmi 'aşırı yalnızlık' anlamında kullanmıştır (79). Kanner ve Eisenberg (1956) 'erken bebeklik otizmi' için tanı ölçütleri geliştirmiş, davranışsal iki özelliğin tanı için gerekli ve yeterli olduğunu belirtmişlerdir:

1) Diğerlerinin farkında olmama ve uzak durma ve
2) Rutinlerindeki değişikliğe karşı aşırı direnç. Ayrıca bu belirtilerin en geç 24. ayda olması gerektiğini ifade etmişlerdir (80). Rutter (1978) ise, ‘çocukluk çağı otizmi olarak isimlendirdiği durum için 4 temel özellikten söz etmiştir:

- 1) Sosyal gelişimde bozulma,
- 2) Dil gelişimde gecikme ve sapma,
- 3) Aynılıkta ısrar ve
- 4) Belirtilerin 30. aydan önce ortaya çıkması (81).

Wing ve Gould (1979) tanımlamayı genişleterek Otizm Spektrum Bozuklukları ifadesini kullanmış, üç temel alanda yer alan belirtilerin her birinin değişen şiddette ve birçok farklı şekillerde ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. Örneğin, sosyal alanda bozulmanın sadece Kanner’in tarif ettiği ‘uzak durma’ şeklinde değil, ‘pasiflik’ veya ‘aktif ancak uygunsuz’ ile de olabileceğini ifade etmiş ve buna göre de üç alt grup önermiştir;

1) Soğuk, 2) Pasif ve 3) Aktif fakat tuhaf (70). Otizm, uluslararası sınıflandırma sistemlerinde ilk ICD-8’de (International Classification of Diseases – 8th edition) (1967), ancak şizofreninin alt gruplarından biri olarak yer almıştır. DSM sistemine ise ilk 1980 yılında girmiş, DSM-III içinde ‘Yaygın gelişimsel Bozukluklar’ başlığı altında ‘Erken Bebeklik Otizmi’, ‘Çocukluk Başlangıçlı Yaygın gelişimsel Bozukluk’ ve ‘Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluk’ şeklinde sınıflanmıştır (82). Bu sınıflamada Erken Bebeklik Otizmi ile Çocukluk Başlangıçlı Yaygın gelişimsel Bozukluk birbirinden, belirtilerin 30 aydan önce ya da sonra başlamasıyla ayrılmıştır. DSM-III-R’de (1987) Yaygın gelişimsel Bozukluk altında iki ayrı grup yer almıştır; OB ve BTA-YGB. DSM-III R’ye göre OB tanısı için üç kategoriye (sosyal ilikside bozukluk, iletişim alanında bozukluk, kısıtlı aktivite örüntüsü) ait 16 belirtiden 8 tanesinin karşılanması gerektiği belirtilmiştir (83).

DSM-III-R, başlangıç yasının esas tanı ölçütü olmaktan çıkarılması ve daha geniş içeriği sebebiyle yine yoğun eleştirilere maruz kalmıştır. DSM-IV’ de (1994) ise YGB’ler beş alt gruba ayrılmıştır; OB, AS, RS, DP ve BTA-YGB (2). OB ICD-10’da YGB’ler başlığı altında sınıflanmış ve DSM-IV’tekine benzer şekilde tanımlanmıştır (62).

2.3. Etyopatogenez

Kanner 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 işlev bozukluklarının etkileri daha fazla önem kazanmaya başlamıştır (47,78,42). Yapılan çalışmaların önemli bir kısmı sadece klasik Otizmi, bazıları ise üç grubu (OB, AS, AO) içermektedir. Aşağıdaki açıklamalar genel olarak bu OSB'lerin tümünü kapsamaktadır.

2.3.1. Genetik Faktörler

Otistik bozukluğun genetik araştırmalarında son yıllarda ciddi bir artış görülmektedir. Bu alanda pek çok ikiz, aile, kromozomal anormallikler ve moleküler genetik çalışmaları yapılmıştır. Otizme duyarlı aday genlerin olduğu 25'ten fazla farklı lokus kabul görmüş, çok daha fazlası araştırma aşamasındadır (84).

İkizlerde yapılan çalışmalar, OSB'nin genetik bileşenleri olabileceği teorisini desteklemektedir. Tek yumurta ikizlerindeki otizm birlikteliği, çift yumurta ikizlerine göre fazladır (85). İkiz çalışmalarında monozigotlar arası konkordans %36-91 iken dizigotlar arasında %5 konkordans söz konusudur. Bu bulgular pek çok genin etkileşimini akla getirmektedir (86). Kardeşine otizm tanısı konmuş çocuklarda otizm riski 22 kat fazladır (87). İki veya daha çok otizimli çocuğu olan ailelerde, nüks oranı %35'tir (88). Erkek ve kız çocuklarını ayrı ayrı analiz eden bir çalışma, otizimli bireyin erkek kardeşinin %7, kız kardeşinin ise sadece %1 otizm riski taşıdığını göstermiştir (89).

İngiltere'de yapılan ilk ikiz çalışmaları, tek yumurta ikizlerinde otizm birlikteliğinin %60'dan fazla olduğunu ve eğer ikizlerden birine otizm tanısı konulmamış ve ikizin iletişim becerileri ve sosyal bozukluklar gibi geniş otizm fenotipleri yeniden incelenirse, birliktelik oranının %92'ye çıktığını göstermiştir. Buna karşılık, çift yumurta ikizlerinde birliktelik bulunamamış ancak otizm tanısı

konmuş ikizde, geniş otizm fenotipleri incelenirse birlikteliğin %10'a çıktığı gözlenmiştir. Bu bulgu da otizmin genetik yönünü desteklemektedir (90). Kuzey ülkelerinde (Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Norveç ve İsveç), 25 yaşından küçük hemcins ikizler için yapılan bir analiz, neredeyse aynı sonuçları vermiş, tek yumurta ikizlerinde otizm birlikteliği %91, çift yumurta ikizlerinde %0 olarak bulunmuştur (91). İkizlerde otizm üzerine bugüne kadar yapılmış en geniş kapsamlı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş, OSB birlikteliği tek yumurta ikizlerinde %88.1, çift yumurta ikizlerinde ise %30.5 olarak ortaya çıkmıştır. Bu veriler OSB'nin kalıtsal bileşeni olduğunu desteklemekle birlikte OSB'nin sadece %10'u FXS gibi bir tıbbi durumla doğrudan ilişkilendirilebilir (92).

2008 yılında, ortak soyağacı olan ebeveynlerin ailelerinde yapılan bir homozigosite kodlama çalışmasında nöronal aktivitenin etkilediği genlerin ekspresyonunda kusurlu ayarlanmanın görünüşte farklı otizm mutasyonların ortak bir mekanizması olabileceği saptanmıştır. (93).

Sonuç olarak ikiz ve aile çalışmaları otizmin genetik temelini ortaya koymuştur ve bazı çalışmalar otizmin kalıtılabilirliğinin %90'ın üzerinde olduğunu belirtmiştir (94). Diğer yandan heritabilite oranlarını %38'e kadar düşük oranlarda bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (95) .

Hali hazırda otizmli çocukların %20-25'inde genetik neden belirlenebilmektedir. Otizm vakalarının küçük bir kısmında özel teratojenik maruziyet neden olarak suçlanabilir. Geriye kalan %75-80'lik kısmında ise neden bilinmemektedir. Özetle otizmin bilinen genetik nedenleri arasında sitogenetik olarak gözlenebilen kromozom anomalileri (~%5) (4), kopya sayısı değişiklikleri (örn, submikroskobik delesyonlar ve duplikasyonlar) (%10-20) (5) ve nörolojik bulguları YGB ile ilişkili olan tek gen hastalıkları (~%5) (6) yer almaktadır. Etkin bir tedavi bulunacağı umuduyla çalışmalar en çok bu alanda yoğunlaşmaktadır. Ancak otizmi tek başına açıklayabilecek spesifik bir genetik etki henüz tanımlanmamıştır.

2.3.2. Nörobiyolojik Faktörler

2.3.2.1. Nöroanatomik Faktörler:

OSB’de sosyal, dil ve davranış sorunlarının varlığı, farklı ve geniş çaplı nöronal sistemlerin etkilendiğini düşündürmektedir. Nöropatolojik çalışmalarda beyin korteksi, hippokampus, amigdala, mamiller cisimcik, mediyal septal çekirdek ve anterior singulatta gelişimsel anormallikler bildirilmiştir (78,42). Bu bölgelerde birim başına düşen hücre sayısının arttığı, hücrelerin daha küçük olduğu ve dentritik dallanmaların azaldığı görülmüştür (43,96). 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 (97). Yapılan Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarında, tüm beynin toplam boyutunda artma (78) (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. 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 (98,99).

2.3.2.2. Nörofizyolojik Faktörler:

EEG otizm nörobiyolojisini araştırmak için ilk kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Otizm ve epilepsi ilişkisi oldukça sık araştırılmıştır. Otistik çocuklarda EEG bozukluklarına sık rastlanması ve bu çocuklarda epilepsi oranının yüksek olması bozukluğun biyolojik kaynaklı olduğunun ilk kanıtı olarak kabul edilmektedir. Otizmde epileptik nöbetler %4-32 oranında bildirilmiş olup; bu oran normal çocuk ve ergenlerde gözlenen %0.5’lik oranla kıyaslandığında oldukça yüksektir (47, 42, 43). Epileptik bozukluklar her yaşta başlayabilmekle birlikte erken çocukluk ve ergenlik döneminde en yüksek düzeylerde izlenir (100). Bazı çalışmalarda kompleks

parsiyel nöbet (temporal lob epilepsisi), sekonder jeneralize olan parsiyel epilepsi, jeneralize nöbetler bildirilmiştir. Kompleks parsiyel nöbetlerin otizmi olan bireylerde sık olduğu ve uygun tedavi ile semptomların azaldığı bildirilmektedir. Önemli bir azınlığında da EEG’de paroksizmal boşalmalar nöbet olmaksızın gözlenmektedir. Paroksizmal bozukluklar fokal ya da multifokal olabilmektedir. Nöbet olmaksızın gözlenen paroksizmal bozukluğun anlamı tartışmalıdır. Bu durumun tedavi edilip edilmemesi konusu tartışmalıdır. Değişik yayınlarda EEG bozukluklarına rastlanma oranı %32-65 bulunmuştur. Tek bir EEG ile epilepsi saptanma oranı %40 iken üç ve daha fazla çekimle bu oran %80’e ulaşır (101,102).

Epilepsi ve otizm arasındaki ilişki halen tam olarak açık değildir. Oksipital deşarjların yakındaki parietotemporal alanı etkilediği ve böylece dil ve kognitif işlevlerde bozukluk olacağı söylenmektedir. Her iki durumdan ortak bir faktörün mü sorumlu olduğu ya da nöbetlerin sıklığı, tipi ve/veya tedavi yaklaşımları otistik semptomları etkilemekte midir sorusunun yanıtı henüz bulunmamıştır (103).

Otistik çocukların yaklaşık %30’u 2 yaş civarında regresyona girerler (101). Önceden kazandıkları dil becerileri, gelişimsel kilometre taşları ve sosyal etkileşim yeteneklerini kaybederler. EEG’de epileptiform anomalilerle beraber eş zamanlı klinik kötüleşme gözlenir. Bu spesifik regresyonun nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Otizm ve epilepsi arasında güçlü bir genetik altyapı vardır. Otizm ve çeşitli epileptik sendromlarda 15q11-13 kromozom bölgesinde duplikasyon ve inversiyonlara sıkça rastlanmaktadır (101). Bununla birlikte otizm olgularının önemli bir bölümünde saptanabilir bir neden bulunmamaktadır.

Altta yatan nörolojik bozukluğu gösterdiği için kognitif bozukluğun derecesi de epilepsi için bir risk faktörüdür. ZG olan bireylerde EEG bozukluklarına rastlanma oranı yüksektir. EEG bozuklukları ve epilepsi otizmle birlikte bulunan ayrı bozukluklardan çok otizme yol açan beyin işlev bozukluğunun bir sonucu gibi durmaktadır (101,102).

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerinde (BSUP) bozukluklar olduğu yapılan bazı çalışmalarda öne sürülmüş olsa da daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda otizmi olan bireylerle işitme ya da diğer nörolojik sorunu olmayan kontroller arasında BSUP açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Endojen ya da olayla ilişkili potansiyeller, uyarımlar yerine duyuşal verilerin merkezi işlenmesi ile ilgilidir.

Bu nedenle bunlara bilişsel potansiyeller ya da kortikal potansiyeller de denir. Bu alanda yapılan çalışmalarda paryetal ve frontal asosiasyon kortekslerinde bilateral simetrik nörofizyolojik bozuklukların olabileceği bu bozuklukların da daha az etkin ve farklı kortikal işitsel uyaran işlemleri ve/veya seçici dikkatin kortikal bölümlerinde sorunlara yol açabileceğini düşündürmektedir (103).

2.3.2.3. Biyokimyasal Faktörler:

OSB olan bireylerin %25 – 33’ünde, kandaki serotonin (5 – HT) düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu durum OSB için özgül değildir (47). Serotonin beyin gelişiminde trofik etkisi olduğu, serotonin sisteminde bozulmaların Merkezi Sinir Sistemi (MSS) nöronlarının olgunlaşmasında (nöronal farklılaşma, nöroblast bölünmesi, hücre göçü, sinaps oluşumu gibi) bozulmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (47,42). Ayrıca Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörlerinin (SSGİ) stereotipik davranışları azalttığı ve sosyal etkileşimi arttırdığı bildirilmektedir (78).

Otizimde dopamin metabolizmasında da bozukluğun olduğu bildirilmektedir. Beyinde artmış dopaminerjik aktivite, OSB’de görülen aşırı hareketlilik ve stereotipiler ile ilişkilendirilmiştir (75). Dopaminin başlıca metaboliti olan homovanilik asitin (HVA) beyin omurilik sıvısındaki (BOS) yüksekliğinin, artmış içe çekilme ve stereotipik hareketler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum, dopamin düzeyini arttıran ilaçların (metilfenidat) otistik çocuklarda davranışsal sorunları arttırdığına iliksin genel gözlem ile uyumludur (78). Ayrıca BOS’daki 5-hidroksi-indolasetik asit (5-HIAA; serotonin metaboliti) düzeyinin HVA düzeyine oranının artmasıyla belirti şiddetinde azalma gösterilmiştir (43). OSB’de betaendorfinler de dâhil olmak üzere beyin opiyat peptitlerinin aşırı salgılanmasının önemli olabileceği düşünülmüştür. Ancak otistik bireylerde opiyat antagonisti olan naltrekson ile yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (42).

2.3.2.4. İmmünolojik Faktörler:

OB ile ilgili yapılmış immünolojik çalımsalar nadirdir. Otistik çocuklarda T hücrelerinin aracılık ettiği immünitede eksiklikler ve T lenfositlerin mitojenlere olan proliferatif cevabında düşüklük bildirilmiştir (42,43). Ayrıca otistik grupta total

lenfosit, total T hücresi, total CD4+ ve CD4+ sayılarının önemli derecede düşük; buna karşın Th CD4, B hücresi ve NK hücresi sayılarının normal sınırlar içinde olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (47,78).

2.3.2.5. Diğer Tıbbi Durumlar ile Birliktelik:

OSB'de bazı biyolojik ve nörolojik bozukluklarla çok daha sık bir arada bulunduğu gösterilmiştir (78,42). Bunlar arasında konjenital rubella, Tübero Skleroz, FXS ve FKÜ en sık olanlardır. Diğer genetik sendromların (Angelman Sendromu, Prader- Willi Sendromu, Williams Sendromu, 22q Delesyon Sendromu, Sotos Sendromu, Moebius Sendromu), nörokütan hastalıkların (nörofibromatozis, Cornelia de Lange, İto'nun hipomelanozu), lipidozlar ve diğer dejeneratif hastalıkların (infantil nöronal seroid lipofusinoz), metabolik hastalıkların ve çeşitli MSS enfeksiyonlarının (Herpes Simpex Virus, Sitomegalo Virus, Varisella Zoster Virus) da OSB ile ilişkisi gösterilmiştir (105,106). Otizmle tanı konulabilir tıbbi durumların ilişkisi sıklıkla bildirilmiş olsa da, olguların ancak küçük bir kısmında (%10) bu hastalıklar klinik tabloya eşlik eder (107,108).

2.3.3. Çevresel Faktörler

Son 20 yılda önemli derecede artan otizm prevalansı ve monozigotik ikizlerde otizm için tam olmayan konkordans nedeniyle otizmin çevresel nedenleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir:

Gebelik ve doğuma ait bazı problemler (ileri anne yaşı>35, gebelikte kanama, travma, ilaç (talidomit, valproat) kullanımı, viral enfeksiyon, kısa gebelik süresi(önceki düşük ve 20 hafta öncesinde görülen düşük tehdidi), düşük doğum tartısı, postmatürite, anormal geliş şekilleri, mekonyum aspirasyonu) ile yeni doğan döneminde görülebilen bazı sorunların (düşük apgar skoru, ağlamada gecikme, apne, solunumsal distres sendromu, hiperbilirubinemi) otistik belirtileri olan çocuklarda daha sık olduğu belirtilmiştir (43). Bir çalışmada gebelik süresince AEİ'lere maruz kalan 632 çocuğun katıldığı uzun dönemli bir çalışmada, in utero valproata maruz kalan çocukların AEİ'lere maruz kalmayanlardan yedi kat daha fazla otizm geliştirme riski olduğu bulunmuştur (109).

Günümüzde bu sayılan risk etmenlerin otizme özgül olmadığı ve öngörücü olarak da kullanılamayacağı kabul görmüş bir durumdur (110,111).

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) (112) ve terbutalin gibi tokolitik ajanların yaygın kullanımı (113) otizmin nedenleri arasında suçlanmaktadır. Çocukluk çağı aşılarının erken ve regresif-başlangıçlı otizmin farkına varıldığı dönemlerde uygulanmasından dolayı ilgi odağı olmuştu. Yaklaşık %50 koruyucu thimerosal içeren organik civanın kullanıldığı bazı aşilar ve hiç civa içermeyen kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR) gibi aşilar o dönemlerde çalışılmıştır. Ebeveyn görüşleri önemli olmasına rağmen çoklu çalışmalar ve bilimsel kanıtlar aşilama ve otizm arasında herhangi bir ilişkiyi desteklememiştir (114).

2.3.3.1. Endokrinolojik ve Metabolik Faktörler

Otizm etyolojisinde çevresel faktörler genetik faktörler kadar önemlidir (115). Son yıllarda otizm etyolojisinde endokrin bazlı çalışmalar hız kazanmıştır. Oksitosin çalışmaları parlak sonuçları nedeniyle önemini devam ettirmektedir. Yapılan çalışmalarda OSB tanılı bireylerin oksitosin tedavisi sonrasında özellikle sosyal olarak daha fazla işbirliği yapan oyunculara daha iyi yanıt verdiği ve sosyal ipuçlarına daha duyarlı hale geldiği bulunmuştur (116). Oksitosin nazal sprey ile verildiğinde otizmli grubun duygu tanıma işlevini olumlu etkilediği saptanmıştır (117).

Otizm etyolojisinde gen-çevre etkileşiminin son yıllarda araştırmalarda önem kazanması, otizm gelişiminde çevresel olası risk faktörlerden biri olan Vitamin D'ye olan ilgiyi de arttırmıştır.

2.3.3.1.1. Vitamin D'nin İşlevleri ve Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi

Vitamin D yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen ilk keşfedilen hormonlardan birisidir. Etkinliği sadece Ca homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı değildir (118). Vitamin D'nin anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik

dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur (119).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük Vitamin D düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu, ayrıca romatoid artrit, astım, inflamatuvar barsak hastalıkları, ruhsal hastalıklar (şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, majör depresyon vb), mental retardasyon, demans, kronik ağrı, otizm gibi birbirinden farklı hastalıklarda da ilişkisi gözlenmiştir (119).

Yapılan epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve hayvan deneylerinde Vitamin D'nin kemik doku dışında birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir. Vitamin D'nin böbrek dışında sentezlendiği yönünde ilk bildirimler 1980'li yıllarda anormal veya yüksek aktif vitamin D üretimini ve hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgulara dayanmaktadır. Çalışmalarda ayrıca vitamin D'nin endokrin sistemi içinde steroid olarak fonksiyon göstermesinin dışında da parakrin ve otokrin etkileri bulunmuştur (119).

Böbrek dışında vücudun çoğu organında üretilebildiği ve aktivasyonunu sağlayacak enzimlerin de bu dokularda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Vitamin D'ye ait reseptörler; T lenfositler, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. (119)

Vitamin D reseptörü ve Vitamin D metabolizmasında görev alan enzimler fare beyninin hemen tüm bölgelerinde bulunmaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda Vitamin D'nin aktif nöronal glial hücre kültürlerinde, glial hücre kökenli nörotropik faktör (GDNF), nerve growth faktör (NGF) ve nörotropin-3 sentezlendiği gösterilmiştir. Erken bebeklik dönemindeki basit Vitamin D eksikliğinin nöro-davranışsal problemlere yol açtığı ve Vitamin D eksikliği olan sıçan yavrularında beyin dokusunun ve ventriküllerin daha büyük olduğu, beyin hücre proliferasyonunda artmanın ve korteks kalınlığında azalmanın olduğu gösterilmiştir (120,121). Moleküler düzeyde ise Vitamin D eksikliği olan sıçanlarda NGF'nin azaldığı tespit edilmiştir ve yapılan in vitro çalışmalar sonucunda bu etkilerin geçici olmayıp kalıcı olduğu ortaya konmuştur (122).

Geçici olarak perinatal dönemde Vitamin D eksikliği geliştirilen sıçanlarda hipokampal ve prefrontal bölgede hücresel fonksiyonlara karışan 30'a yakın

proteinin sentezinde disregülasyon geliştiği bildirilmiştir (123). Bu disregüle proteinlerin yarısının şizofreni, otizm, depresyon ve multiple skleroz gibi hastalıkların etyopatogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Yine hayvan çalışmalarında gelişimsel Vitamin D eksikliğinin uzun dönemde kalıcı öğrenme ve hafıza bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir.

İnsan beyinde de lokalize olarak 25 Hidroksilaz ve 25(OH) Vitamin D 1-alfa Hidroksilaz enziminin bulunduğu, bu enzimlerin Vitamin D biyoaktivasyonunu sağladığı güncel çalışmalarda vurgulanmıştır (122). Vitamin D'ye ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif Vitamin D'nin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun % 0.8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır (124). Bu durum aktif Vitamin D'nin hücrel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücrel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (119).

2.3.3.1.2. Vitamin D'nin OSB'lerle İlişkisi

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar(YGB), karşılıklı toplumsal etkileşimde, imajinatif aktivitelerde sözel ve sözel olmayan iletişim becerilerinde gelişimsel ve niteliksel bozulma ile belirlenen, otistik bozukluğun karakteristik olarak yer aldığı bir grup bozukluktur. YGB grubu OB'nin yanı sıra, AS, RB, DP ve BTA-YGB'yi içermekte ve pek çok bozuklukla benzerlik ve binişiklik göstermektedir. Bu geniş yelpazenin parçası olan otizm, DSM-IV'te yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren sosyal ilişkilerde, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozulmayla giden, bilişsel gelişimde gecikmeye neden olan, tekrarlayıcı davranışlarla karakterize, genetik olarak kompleks nörogelişimsel bozukluklardan biri olarak tanımlanmaktadır. Otizmin etyopatogeneziyle ilgili pek çok çalışma yapılmış olsa da fenotipik görünümü tümüyle tek başına açıklayan bir faktör henüz tanımlanmamıştır. Ortaya çıkan sendromun şiddeti ve problem davranışların bir araya gelme şekli her çocukta farklıdır.

Cilt kanseri korkusuyla güneşten kaçınma önerisinin (1989) yaygın olduğu son 20 yılda, otizm prevelansındaki artışın sadece artan farkındalık ve gelişmiş tanı yöntemlerine isnat edilemeyeceği düşünülmektedir (125). Erken postnatal ve prenatal vitamin D eksikliği otizm riskini arttırdığına yönelik bulgular vardır. Artmış de novo

mutasyonlar, anormal beyin gelişimi bu olasılığa en kuvvetli sebeptir. Cannell ve diğerleri (21,22) in utero vitamin D eksikliğinin, erken çocukluk döneminde otizm için bir risk artışı ile ilişkili olduğuna yönelik kanıt sunmuşlardır.

Bir dizi çalışmada, Vitamin D eksikliğine katkıda bulunan farklı çevresel faktörler olduğunu ve artan otizm riski ilişkisini bildirmişlerdir (15,126,127,128). Ayrıca son çalışmalarda gebelik döneminde vitamin takviyesi almış annelerin çocuklarında otizm sıklığının anlamlı olarak azaldığı ortaya konmuştur (19). Vitamin D eksikliği olan raşitik çocuklarda yüksek doz Vitamin D tedavisi ile otizm belirtilerinde azalma gözlenmiştir (129).

Vitamin D tedavisinin otizme karşı koruyucu bir etkisinin olması, bunun tersine vitamin D eksikliğinin otizmin ortaya çıkışında etken görülmesine rağmen çok az sayıda çalışmada bu durum araştırılmıştır. Vitamin D düzeylerinin YGB'ler ile ilişkisi, mental gelişim düzeyi ile ilişkili olup olmadığı ya da otizm belirtilerinin şiddeti ile ilişkili olup olmadığı konusunda yeterli bilgi birikimi yoktur. Çalışmamız OSB ile Vitamin D ilişkisini ülkemizde ele alan ilk çalışma olacaktır. OSB ile bir ilişki saptanması durumunda Vitamin D eksikliğini belirlemede kullanılan yöntemler ve tedavi uygulamalarının ucuz olması ve kolay ulaşılabilmesi nedeniyle bu çalışmanın klinik pratikte çok önemli sonuçları olabilir. Ayrıca ortaya konan sonuçlara göre gelecekteki araştırmalara da yön verme potansiyeli bulunduğu için önemli bir araştırma olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmanın amacı, OSB olan çocuklarla sağlıklı kontrol grubu çocuklarının Vitamin D, serum Ca, P, ALP ve folat düzeylerini karşılaştırmaktır. Ayrıca Otizm belirti şiddeti, sorun davranışlar, mental gelişim düzeyi ve sosyodemografik özellikler ile vitamin D düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya ait hipotezlerimiz şunlardır:

- 1-Gruplar arasında Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri açısından anlamlı fark saptanacaktır.
- 2-Otizm belirti şiddeti, sorun davranışlar, mental gelişim düzeyi ve sosyodemografik özellikler ile ölçülen Vitamin D, Ca, P, ALP folat ve düzeyleri arasında bir ilişki saptanacaktır.

3-OSB'li grupta gebelikte vitamin-mineral takviyesi almama ve yeterince güneş ışınından yararlanmama, kış ayında doğma gibi bazı değişkenler açısından kontrol grubundan farklı bulunacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Etik kurul onayının alınmasının ardından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine başvuran ve Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı konulan 54 çocuk bu çalışmaya hasta grubu olarak dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 54 sağlıklı çocuk, üç farklı okul öncesi kurumdan ve üç okuldan izin alınarak tabakalı örnekleme yöntemiyle yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilerek seçilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın finansal kaynağını Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi (BAPRO) sağlamıştır. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme/Edilmeme Ölçütleri

Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. DSM-IV kriterlerine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konmuş olmak
2. 3-8 yaş arasında olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
4. Son 6 ay içinde Ca ve Vitamin D içeren bir tedavi almamış olmak
5. Son 6 ay içinde kazeinden kısıtlı diyet almamış olmak

Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Kronik Dâhili, Nörolojik, Metabolik, Dermatolojik ve İnfektif Hastalığı olanlar
3. Malignitesi olanlar
4. Rutin ilaç kullanımı (antikonvülzan, antipsikotik, kortikosteroid, diüretikler) olanlar
5. Araştırmacının kanısınca çalışmaya katılmaya uygun olmayanlar

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. 3-8 yaş arası olmak
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

3. Son 6 ay içinde Ca ve Vitamin D içeren bir tedavi almamış olmak
4. Son 6 ay içinde kazeinden kısıtlı diyet almamış olmak

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Kronik Dâhili, Nörolojik, Metabolik, Dermatolojik ve İnfektif Hastalığı olanlar
3. Malignitesi olanlar
4. Rutin İlaç kullanımı (antikonvülzan, antipsikotik, kortikosteroid, diüretikler) olanlar
5. Araştırmacının kanısınca çalışmaya katılmaya uygun olmayanlar

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Kullanılan Ölçekler Ve Uygulanan Testler

3.3.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Anabilim dalımızca rutin olarak kullanılan formlara ek olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan bir soru formuyla çocuk ve anne-babalara ait sosyodemografik özellikler sorgulanmaktadır. Çalışmaya alınan tüm katılımcılar için bu form doldurulmuştur. Bu form ek 4’te sunulmuştur.

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

Schopler ve ark. 1980 yılında otizm ayırıcı tanısı için geliştirmiştir. Çocukluk çağında otizm için tanı standardı olarak kabul edilebilecek ve DSM IV ile uyumlu olduğu kanıtlanmış bir ölçektir (130,131). 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 (132). Bu form ek 5'te sunulmuştur.

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 tarafından yapılmıştır (133). Bu form ek 6'da sunulmuştur.

3.3.1.4. Anormal/Sorun davranış kontrol formu (SDKL) (AbBC: Aberrant Behavior Checklist)

Aman ve arkadaşları (134) tarafından geliştirilmiş Otizmli çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir ölçektir. Temel olarak engelli kişilerdeki davranış problemlerini saptamak üzere geliştirilmiş olmakla birlikte nörojenetik hastalıklarda (Fragile X, Prader-Willi, Cri-du-Chat, Smith Magenis ve Angelman's sendromları), mental retardasyon durumlarında ve otizmde de geçerli bir ölçüm aracı olduğu gösterilmiştir. ABC testinin beş alt ölçeği bulunmaktadır: İrritabilite, letarji (uyuşukluk)-sosyal çekilme, stereotipik davranış, hiperaktivite ve

uygunsuz konuşma sorunu. ABC ayrıca otizm hastalarında uygulanan tedavilerin etkinliğini takip için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle irritabilite alt ölçeği psikodinamik ilaçların sonuçlarını araştırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Yine davranış terapileri sırasında irritabilite alt ölçeği değerlendirilmektedir. Bazı araştırmacılar otizmlili hastalarda ABC irritabilite alt ölçeği ile tekrarlayan hareketler ve verbal olmayan IQ arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. ABC ebeveynler tarafından doldurulur. Değerlendirilmesi alt ölçeklerden elde edilen puanlara göre yapılır. Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Karabekiroğlu ve Aman tarafından yapılmıştır (135). Bu form ek 7’de sunulmuştur.

3.3.2. Hastaların zekâ bölümü ve gelişimsel düzeylerinin belirlenmesi

Hastanın gelişimsel özelliklerine uygun olarak Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), Stanford Binet Zekâ Testi, Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Yenilenmiş Versiyonu (WÇZÖ-Y) kullanılarak hastaların gelişimsel düzeyleri ve zekâ bölümleri belirlenmiştir.

3.3.2.1 Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE):

Bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi sağlayan bir değerlendirme aracıdır. Bu envanter kültürümüze özgü, kısa sürede çok kişiye uygulanabilen, sağlık taramalarında çocuğun gelişimini yansıtabilecek şekilde düzenlenmiştir. AGTE 0-6 yaş arası bebek ve çocukların o anki gelişim ve becerilerini bakım veren den alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirilmektedir. Envanter çeşitli yaş gruplarına göre düzenlenen ve bakım verene sorularak ‘evet’, ‘hayır’ şeklinde yanıtlanan 154 maddeden oluşmaktadır. Sorular gelişimin farklı, ancak birbiri ile ilişkili alanlarını (dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri-öz bakım) temsil edecek biçimde düzenlenmiştir. Testin geçerlik ve güvenilirliği 1993 yılında Erol, Sezgin ve Savaşır tarafından yapılmıştır (136).

3.3.2.2. Standfort-Binet Zekâ Testi:

İki-sekiz yaş arasındaki çocuklara uygulanabilen testte, sözel ve sözel olmayan ve standart malzemelerin kullanıldığı maddeler yaş düzeylerine göre gruplanmıştır.

İki-beş yaş arası olan yaş düzeyi gruplarından 6 ay alınırken, testin geri kalan bölümünde geçilen her gruptan birer yaş alınmaktadır. Stanford-Binet testinin ülkemizde uyarlama çalışması bulunmamaktadır. İlgili kaynaklarda, Stanford-Binet Testi'nin alışılabilir bir bilişsel değerlendirme aracından çok, çocuklarla standart bir klinik görüşme formu olduğu söylenmektedir (137). S-B zekâ ölçeğinin üçüncü gözden geçirilmiş şeklinin Türkçe'ye çevrilmiş formu kullanılmıştır.

3.3.2.3. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Yeni Versiyonu (WÇZÖ-Y) (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; WISC-R):

6-16 yaş arası çocukları zekâ düzeyini ölçmek amacıyla 1949 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiştir. 1974 yılında yaptığı çalışmada bazı değişiklikler yaparak 6- 16 yaş aralığındaki 2200 kişilik bir örneklem üzerinde aracın standardizasyon çalışmasını yürütmüştür (138). Türk çocukları üzerinde standardizasyonu Savaşır ve Şahin tarafından yapılmıştır (139). WÇZÖ-Y, Sözel ve Performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Sözel Zekâ Bölümü (SZB) Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Sözcük Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizisi alt testlerini; Performans Zekâ Bölümü (PZB) Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent alt testlerini içermektedir. SZB ve PZB puanlarının toplamında Toplam Zekâ Bölümü (TZB) elde edilmektedir (138).

3.3.3. Serolojik İncelemeler

3.3.3.1. Serum 25-hidroksi Vitamin D ölçümü:

25 hidroksi vitamin D [25(OH)D] düzeyleri immuChrom HPLC yöntemi ile IC3401rp kiti kullanılarak LIASON cihazında -20C de muhafaza edilerek çalışıldı. Kan örnekleri 2 saat içinde ve ışıktan uzaklaştırılarak santrifüj edildi (15 dakika boyunca 1700-2000 devir).

3.3.3.2.Serum CA ve P:

Serum Ca ve P aynı gün içerisinde standart spektrofotometrik laboratuvar yöntemiyle değerlendirildi. CA ve P için referans değer aralığı sırasıyla 8.6-10.2 mg/dl ve 3.4-6.2 mg/dl olarak belirlendi.

3.3.3.3. Folat:

Standart kemilüminesans laboratuvar yöntemiyle değerlendirildi ve referans değer aralığı 4.6-18.7 mg/dl olarak belirlendi.

3.3.3.4. Alp:

Standart laboratuvar yöntemiyle değerlendirildi ve referans değer aralığı 90-358 mg/dl olarak belirlendi.

3.4. İşlem

Kliniğimize başvuran tüm OSB'li olgularda ayrıntılı sosyodemografik ve klinik bilgiler alınmakta, Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) ve Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ölçekleri rutin olarak verilmekte ve DSM-IV'e dayalı otizm görüşme formu doldurulmaktadır (140,141). Ayrıca küçük yaşta (0-3) başvurmuş çocuklar için aynalı odada alanında deneyimli çocuk psikiyatristleri, klinik çocuk psikologları, hemşire ve intern doktor katılımıyla oluşan bebek ruh sağlığı ekibi ile anne-baba ve çocuk etkileşiminin gözlemi yapılmakta ve sonrasında OSB tanıları konmaktadır. OSB tanısı konulan ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara kendi hazırladığımız sosyodemografik ve klinik veri formu uygulanmıştır. Tüm olgulara ve kontrol grubuna SDKL doldurulmak üzere verilmiştir. Hasta grubuna ayrıca ODKL ve ÇODÖ uygulanmıştır. Tüm olgulara DSM-IV-TR ölçütlerine göre bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından tanı konmuş ve OB, AB ve BTA-YGB tanısı konan olgulara araştırma grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. OSB'li gruba yaş gruplarına uygun gelişim tarama ölçeği ve/veya zekâ testleri uygulanmıştır.

Ayrıca tüm çocuklardan Mart 2013-Eylül 2013 arasında 25-OH Vitamin D, Ca, P, folat ve ALP kan tetkikleri istenmiş ve üniversitemiz bünyesindeki merkez ve

endokrinoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Çalışmamızda yaz mevsimi kategorisi olarak 21 Mart-23 Eylül tarihleri, kış mevsimi kategorisi olarak 23 Eylül-21 Mart arası tarihleri alınmıştır. Bu tarihlerde gece-gündüz süreleri eşitlenmektedir. Vitamin D düzeyleri için güncel referans değerler; yaz için yeterlilik düzeyi 20 ng/ml ve üzeri, kış için 10 ng/ml ve üzeri olarak belirlenmiştir (142). Ca düzeyleri için güncel referans değerler; 8.6-10.2 mg/dl, P düzeyleri için güncel referans değerler; 3.4-6.2 mg/dl, ALP düzeyleri için güncel referans değerler; 90-358 mg/dl, folat düzeyleri için güncel referans değerler; 4.6-18.7 mg/dl olarak belirlenmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 16.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve/veya Fisher's Kesin Testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student *t*-testi, varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Devamlı veriler arasındaki ilişki düzeyini belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Alfa değeri 0.05 ve altında olduğunda istatistiksel anlamlılığın olduğu kabul edildi. Araştırma öncesinde güç analizi yapılmıştır. Artı /eksi 5 standart sapma ile her iki grup için ortalama Vitamin D değerlerinin 35.0 olduğu hipotezde veya artı/eksi 8 standart sapma ile her iki grup vitamin D değer ortalamalarının 40 olduğu alternatif hipoteze göre 0,5000 seviyesine (alfa) iki taraflı, iki örnek t-testi ile 50'ye 50 örneklem büyüklüğü ile yapılacak araştırma için % 87 güç elde edildiği saptanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 OSB ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmamıza alınan 54 OSB’li ve 54 kontrol grubu çocuğun yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Her iki grubun arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1 Gruplardaki Çocukların Yaş Ortalamaları (ay olarak) ve Cinsiyet Dağılımları

		OSB (n=54)	Kontrol (n=54)	p
Yaş (yıl) Ort±SS [min-max]		59.61±15.04 (36-90)	55,77±13.8 (36-84)	t testi 0.196
Cinsiyet N (%)	Kız	7 (%13)	7 (%13)	Ki Kare 1.000
	Erkek	47 (%87)	47 (%87)	

Doğum mevsimine ait karşılaştırmalar aşağıdaki tabloda verilmiştir. OSB’li ve kontrol grubu arasında çocukların doğum mevsimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.2. Gruplardaki Çocukların Doğum Mevsimleri Dağılımları

	OSB	Kontrol	Total	P
Doğum Mevsimi	n (%)	n (%)		
İlkbahar	17 (%31.5)	23 (%42.6)	40 (%37.0)	0.489
Yaz	13 (%24.1)	11 (%20.4)	24 (%22.2)	
Sonbahar	12 (%22.2)	7 (%13.0)	19 (%17.6)	
Kış	12 (%22.2)	13 (%24.1)	25 (%23.1)	
Total	54 (%100)	54 (%100)	108 (%100)	

Ki-Kare Testi

OSB'li ve kontrol grubu çocuklarının arasında aile yapısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grupların aile yapısına göre dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.1.3).

Tablo 4.1.3. Grupların Aile Yapısına Göre Dağılımları

Aile Yapısı	GRUPLAR			p
	OSB n (%)	Kontrol n (%)	Total	
Çekirdek	47 (%87.0)	49 (%90.7)	96 (%88.9)	0.717
Geniş	2 (%3.7)	3 (%5.6)	5 (%4.6)	
Parçalanmış	4 (%7.4)	2 (%3.7)	6 (%5.6)	
Tek ebeveyn (ölüm)	1 (%1.9)	0 (%0.0)	1 (%0.9)	
Total	54 (%100)	54 (%100)	108 (%100)	

Ki-kare Testi

İki grup arasında psikiyatrik hastalık dışı tıbbi bir hastalığa sahip olma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. İki gruptaki çocuklar kronik tıbbi hastalığa sahip olma açısından dağılımlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.1.4.).

Tablo 4.1.4. Çocukların Tıbbi Hastalık Oranları

Çocuk		GRUPLAR			p
		OSB(n=54)	Kontrol (n=54)	Total (n=108)	
Tıbbi Hastalık	Yok	50 (%92.6)	51 (%94.4)	101 (%93.5)	1.000
Öyküsü	Var	4 (%7.4)	3 (%5.6)	7 (%6.5)	

Ki-Kare Testi

4.2. OSB ve Kontrol Grubundaki Çocukların Ana babalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

OSB'li ve kontrol grubu arasında anne yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. OSB'li ve kontrol grubu arasında baba yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

OSB'li ve kontrol grubu arasında anne ve baba eğitim yıl düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup çocuklarının anne-baba yaş ve anne-baba eğitim durumlarına ait karşılaştırmalar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.2.1.).

Tablo 4.2.1. Gruplardaki Çocukların Anne ve Baba Yaş ve Eğitim Ortalamaları (yıl olarak)

	OSB (n=54)	Kontrol (n=54)	p
Yaş Ort±SS			
Anne	32.37±5.37	33.59±4.27	0.193
Baba	36.27±6.10	37.61±4.82	0.038*
Eğitim Ort±SS			
Anne	10.25±3.48	11.07± 3.64	0.198
Baba	11.70±3.33	11.42±3.39	0.687

*p<0.05, t testi

OSB'li ve kontrol grubu çocuklarının anne ve babalarının meslek durumları bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu alanlara ait karşılaştırmalar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.2.2.).

Tablo 4.2.2. Gruplardaki Çocukların Anne ve Baba Meslek Durumları

	Meslekler	OSB	Kontrol	Total	p
Anne	Evhanımı	37 (%68.5)	33 (%61.1)	70 (%64.8)	0.420
	Diğer Meslekler (Çalışıyor)	17 (%44.73)	21 (%55.27)	38 (%35.2)	
Baba	Memur	23 (%42.6)	23 (%42.6)	46 (%42.6)	0.275
	İşçi	16 (%29.6)	10 (%18.5)	26 (%24.1)	
	Esnaf/Serbest	15 (%27.8)	19 (%35.2)	33 (%30.6)	
	Çalışmıyor	0 (%0.0)	2 (%3.7)	2 (%1.9)	

Ki-Kare Testi

İki grup anne ve babalarının arasında akrabalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. OSB’li ve kontrol grubu çocuklarının anne ve babalarının arasında akrabalık durumu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.2.3.).

Tablo 4.2.3. Ailelerin Akrabalık Durumu

Akrabalık Durumu	GRUPLAR			p
	OSB	Kontrol	Total	
Yok	46 (%85.2)	44 (%81.5)	90 (%83.3)	0.738
1.derece	5 (%9.3)	4 (%7.4)	9 (%8.3)	
Uzak akraba	3 (%5.6)	6 (%11.1)	9 (%8.3)	
Total	54 (%100)	54 (%100)	108 (%100)	

Ki-Kare Testi

OSB’li ve kontrol grubu çocuklarının ailelerinde psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalığa sahip olma öyküleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (İki gruptaki çocukların ailelerinde psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalığa sahip olma açısından dağılımlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.2.4.).

Tablo 4.2.4. Ailelerin Psikiyatrik ve Tıbbi Hastalık Oranları

Aile		OSB(n=54)	Kontrol (n=54)	Total (n=108)	p
Tıbbi Hastalık Öyküsü	Yok	48 (%88.8)	44 (%81.5)	92 (%85.19)	0.513
	Var	6 (%11.2)	10 (%18.5)	16 (%14.81)	
Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Yok	47 (%87.04)	48 (%88.8)	97 (% 87.97)	1.000
	Var	7 (%12.96)	6 (%11.2)	13 (%12.03)	

*p<0.05, Ki-Kare Testi

4.3. OSB ve Kontrol Grubu Çocuklarının Doğumu İle İlgili Özelliklere İlişkin Veriler

OSB ve kontrol grubu annelerinin gebeliklerinin doğal yolla ya da yardımcı üreme teknikleri ile oluşması açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında annelerinin gebeliklerinin gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İki grup çocukları arasında doğum sırasında komplikasyon öyküsü bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. İki grup arasında doğum tipi oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup arasındaki gebelik gelişim tipi, doğumda komplikasyon öyküsü ve doğum tipi ile ilgili karşılaştırmalı tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 4.3.1.).

Tablo 4.3.1 Gruplardaki Çocukların Doğumu ile İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması

	OSB n (%)	Kontrol n (%)	Total n (%)	p
Gebelik Gelişimi				
Doğal Yol	50 (%92.6)	49 (%90.7)	99 (%91.7)	1.000
Yardımcı Üreme Teknikleri	4 (%7.3)	5 (%9.3)	9 (%8.3)	
Zorlu Doğum Öyküsü				0.000***
Var	19 (%35.2)	2 (%3.7)	21 (%19.4)	
Yok	35 (%64.8)	52 (%96.3)	87 (%80.6)	
Doğum Tipi				0.174
Normal Vajinal Doğum	20 (%37.0)	27 (%50.0)	47 (%43.5)	
Sezaryen	34 (%63.0)	27 (%50.0)	61 (%56.5)	

***p<0.001, Ki-Kare Testi

OSB'li ve kontrol grubu arasında annelerin çocuklarını doğurdukları yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Annelerin çocuklarını doğurdukları yaş ortalaması ait karşılaştırmalar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.3.2.).

Tablo 4.3.2. İki Gruptaki Annelerinin Çocuklarını Doğurdukları Yaş Ortalaması (yıl olarak)

Anne	OSB (n=54) Ort±SS	Kontrol (n=54) Ort±SS	p
Doğurduğu Yaş (yıl olarak)	27.03±5.36	28.72±4.58	0.082

t Testi

4.4. OSB ve Kontrol Grubu Çocuklarının Karşılaştırıldığı Önemli Diğer Özelliklere İlişkin Veriler

İki grup annelerinin arasında gebelikte çoklu vitamin, folat, Vitamin D ve Ca takviyeleri desteği alma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ve karşılaştırmalı tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 4.3.1.).

Tablo 4.3.1. İki Grup Arasında Vitamin Desteği Kullanma Oranları

Gebelikte Vitamin Kullanımı		OSB (n=54)	Kontrol (n=54)	Total (n=108)	p
Multivitamin	Evet	40 (%74.1)	39 (%72.2)	79 (%73.1)	1.000
	Hayır	14 (%25.9)	15 (%27.8)	29 (%26.9)	
Folat	Evet	40 (%74.1)	35 (%64.8)	75 (%69.4)	0.296
	Hayır	14 (%25.9)	19 (%35.2)	33 (%30.6)	
Vitamin D	Evet	12 (%22.2)	12 (%22.2)	24 (%22.2)	1.000
	Hayır	42 (%77.8)	42 (%77.8)	84 (%77.8)	
Ca	Evet	10 (%18.5)	9 (%16.7)	19 (%17.6)	0.800
	Hayır	44 (%81.5)	45 (%83.3)	89 (%82.4)	

Ki-Kare Testi

İki grup arasında güneş ışığından yararlananların oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3.2.).

Tablo 4.3.2. İki Grup Arasında Güneş Işığında Yararlanma Oranları

		OSB (n=54) n (%)	Kontrol (n=54) n (%)	Total (n=54) n (%)	p
Güneş Işığında Yararlanma	>1 saat	30 (%55.6)	37 (%68.5)	67 (%62.0)	0.165
	<1 saat	24 (%44.4)	17 (%31.5)	41 (%38.0)	
Ki-Kare Testi					

Her iki grubun arasında anne sütü alma ve ek gıdaya geçiş ayı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.3.3.).

Tablo 4.3.3 İki Grup Arasında Anne Sütü Alma ve Ek Gıdaya Geçiş Ayı Ortalamaları

	OSB (n=54) ort±SS [min-max]	Kontrol (n=54) ort±SS [min-max]	p
Anne sütü alma (ay olarak)	15.72±9.32 [0-36]	18.11±7.85 [0-30]	0.159
Ek gıdaya geçme (ay olarak)	6.09±1.82 [2-12]	6.03±1.132 [4-10]	0.883
<i>t</i> testi			

İki grup arasında Ca içeren destek alma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.3.4.).

Tablo 4.3.4. İki Grup Arasında Ca İçeren Destek Alma Oranları

Çocuk	GRUPLAR			p
	OSB (n=54) n (%)	Kontrol (n=54) n (%)	Total (n=108) n(%)	
Evet	36 (%66.7)	43 (%79.6)	79 (%73.1)	0.129
Ca tüketimi (250 ml/gün) Hayır	18 (%33.3)	11 (%20.4)	29 (%26.9)	

Ki-Kare Testi

OSB’li gruptaki 9 (%16,7) çocuğun, kontrol grubunda ise hiçbir çocuğun son 6 aylık süre dışında antikonvülzan ve antipsikotik ilaç kullanımının olduğu belirlenmiştir. İki grup arasında geçmişlerinde antikonvülzan ve antipsikotik ilaç kullanım öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. OSB ve kontrol grubu annelerinin gebelik ve çocuklarını emzirme dönemleri içinde antikonvülzan ve antipsikotik ilaç kullanım öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(Tablo 4.3.5.).

Tablo 4.3.5. OSB ve Kontrol Grubu Anne ve Çocuklarının Geçmişte Antikonvülzan ve Antipsikotik İlaç Kullanım Öyküsü Dağılımları

Antikonvülzan ve antipsikotik kullanımı	GRUPLAR			p
	OSB (n=54) N/%	Kontrol (n=54) N/%	Total (n=108) N/%	
Evet	9 (%16.7)	0 (%0.0)	9 (%8.3)	*0.003
Çocuk Hayır	45 (%83.3)	54 (%100)	99 (%91.7)	
Evet	4 (%7.4)	3 (%5.6)	7 (%6.5)	1.000
Anne Hayır	50 (%92.6)	51 (%94.4)	101 (%93.5)	

Ki-Kare Testi

İki grup ana-babalarında çocukluk çağı rikets hastalığına sahip olma öyküsü açısından istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.3.6.).

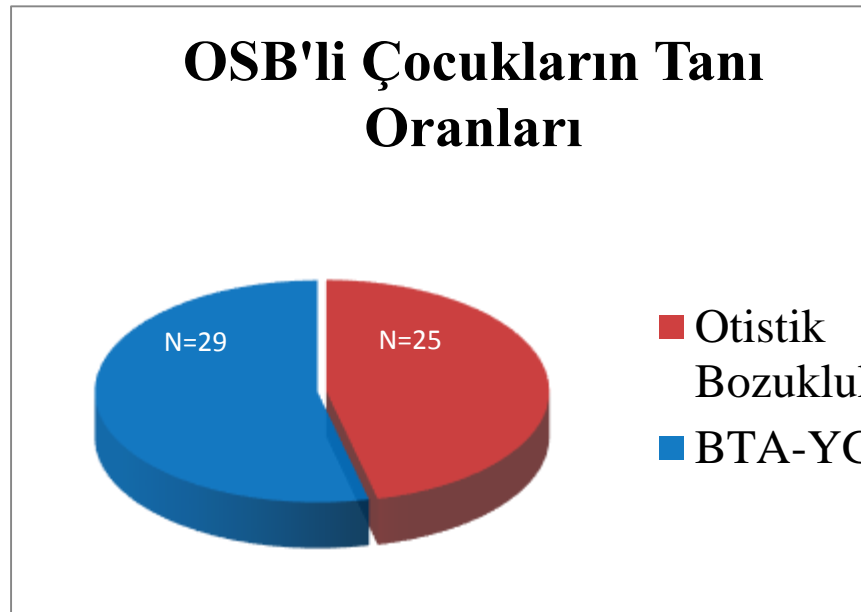
Tablo 4.3.6. Grupların Ana-Babalarında Geçmişte Rikets Tanısı Bulunma Öykülerine Göre Dağılımları

Anne-Baba	GRUPLAR			p
	OSB (n=54) n (%)	Kontrol (n=54) n (%)	Total (n=108) n (%)	
Geçmişte Rikets Öyküsü	Evet	3 (%5.6)	1 (%1.9)	0.618
	Hayır	51 (%94.4)	53 (%98.1)	

Ki-Kare Testi

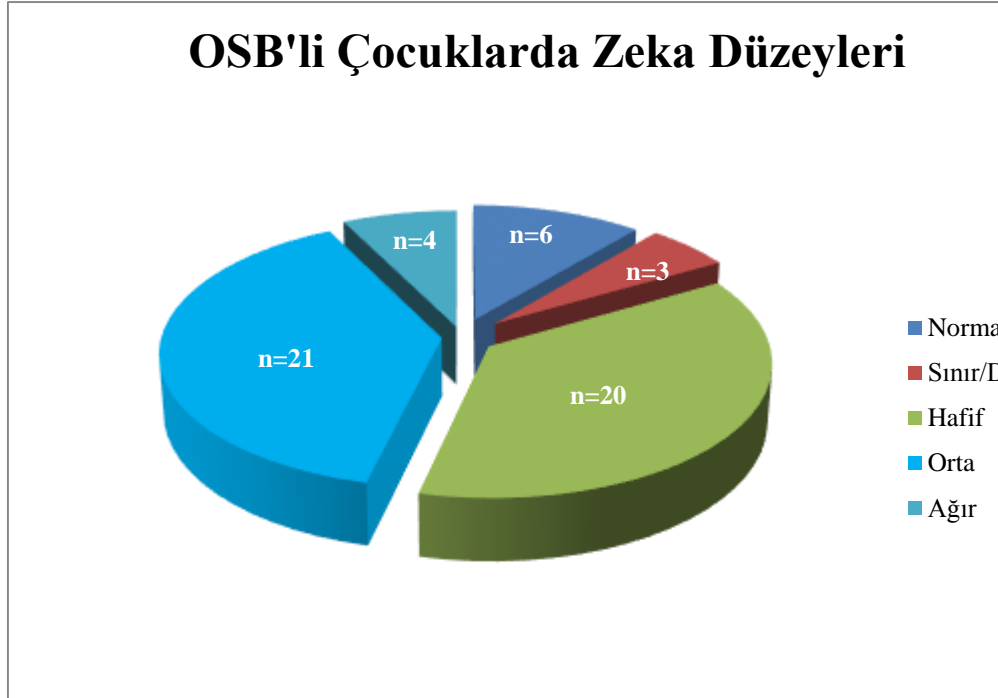
4.4. OSB'li Gruba İlişkin Veriler

OSB grubunda 25 (%46.3) çocuğa DSM-IV'e göre OB, 29 (%53.7) çocuğa BTA-YGB tanısı konulmuştur (Şekil 1). OSB'li grupta hiçbir çocuk AS tanısını karşılamamıştır.



Şekil 1. OSB'li Çocukların Tanı Oranları

OSB'li gruptaki 34 (%63.0) çocuğa zekâ düzeyi belirlenmesi amacıyla yaşı ve bilişsel gelişim düzeyine göre AGTE, 16 (%29.6) çocuğa Standfort Binet Zekâ Testi, 4 (%7.4) çocuğa WISCR değerlendirmesi yapıldı. Çocukların 45 (%83.33)'inde ZG tespit edildi. Çocukların zekâ düzeylerine ilişkin şekil aşağıda verilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. OSB'li Çocukların Zekâ Düzeyleri

4.5. OSB'li Çocuklarla Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Endokrinolojik Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

OSB ve kontrol grubu çocukları arasında serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Sonuç olarak her iki grupta serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.5.1.).

Tablo 4.5.1. OSB olan Çocukların Serum Ca, P, ALP, Folat ve 25-OH Vitamin D Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Lab.Tetkikleri	GRUPLAR			P
	OSB (n=54)		Kontrol (n=54)	
	ort±SS [min-max]		ort±SS [min-max]	
Ca	9.55±0.34 [8.9-10.5]		9.51±0.40 [8.7-10.4]	0.734
P	5.28±0.59 [4.1-6.7]		5.08±0.54 [3.9-6.1]	0.143
ALP	175.05±37.48 [82-257]		177.51±49.32 [87-328]	0.545
Folat	12.46±5.84 [4.0-25.6]		12.68±4.37 [4.41-25.6]	0.453
25-OH	Yaz	n=47, 25.89±11.73 [5.0-58.6]	n=46, 21.38±10.24 [5.5-48.1]	0.076
Vitamin D	Kış	n=7, 19.90±5.58 [10.4-26.4]	n=8, 19.55±5.31 [10.1-26.1]	0.903
	Yaz-Kış	25.12±11.28 [5.0-58.6]	21.11±9.65 [5.5-48.1]	0.069

Mann-Whitney U Testi

Serum Ca, P, ALP ve folat sayısal değerleri normal sınır aralık değerlerine göre kategorize edilerek OSB ve kontrol grubu çocukları arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.5.2.).

Tablo 4.5.2. OSB olan Çocukların Serum Ca, P, ALP, Folat Derecelerinin Kontrol Grubu ile Kategorik Olarak Karşılaştırılması

Lab. Tetkikleri	GRUPLAR						P değerleri
	OSB (n=54)			Kontrol (n=54)			
	Düşük	Normal n (%)	Yüksek	Düşük	Normal n (%)	Yüksek	
Ca (8.8-10.8) mg/dl	0 (%0.0)	52 (%96.3)	2 (%3.7)	0 (%0.0)	53 (%98.1)	1 (%1.9)	0.618
P (4.5-6.7) mg/dl	0 (%0.0)	51 (%94.4)	3 (%5.6)	0 (%0.0)	54 (%100.0)	0 (%0.0)	1.000
ALP (90-358) mg/dl	1 (%1.9)	53 (%98.1)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	54 (%100.0)	0 (%0.0)	0.776
Folat (4.6-18.7) mg/dl	1 (%1.9)	45 (%83.3)	8 (%14.8)	1 (%1.9)	48 (%88.9)	5 (%9.3)	0.776

Ki-Kare Testi

25-OH Vitamin D düzeylerinin kategorizasyonun farklı olması nedeniyle ayrı bir tabloda verilmiştir (Tablo 4.5.3.). OSB ve kontrol grubu çocuklarında serum 25-OH Vitamin D kategori dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5.3. OSB olan Çocukların Serum 25-OH Vitamin D Derecelerinin Kontrol Grubu ile Kategorik Karşılaştırılması

25-OH Vitamin D (ng/ml)	GRUPLAR		P
	OSB (n=54) n (%)	Kontrol (n=54) n (%)	
Yeterli	38 (%70.4)	33 (%61.1)	0,311
Eksik	16 (%29.6)	21 (%38.9)	

Ki-Kare Testi

4.6. OSB'li Çocuklarla Kontrol Grubunun SDKL Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

OSB ve kontrol grubu çocuklarının Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) total puanları ve alt kategori puanlarının karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir. OSB'li çocukların SDKL total, irritabilite, letarji, stereotipi, hiperaktivite alt ölçek puan ortalamaları, kontrol grubu çocuklarının aynı alt ölçek puan ortalamalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak OSB ve kontrol grubu çocuklarında SDKL konuşma alt kategorisi dışındaki SDKL puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 4.6.1.).

Tablo 4.6.1. Gruplardaki Çocukların SDKL Puanlarının Karşılaştırılması

GRUPLAR			
SDKL Puanları	OSB ort±SS	Kontrol ort±SS	P
Total	40.48±22.45	11.09±8.78	*** 0.000
İrritabilite	9.25±6.81	3.98±3.71	*** 0.000
Letarji	8.40±5.85	1.24±1.81	*** 0.000
Streereotipi	4.27±5.58	0.38±0.83	*** 0.000
Hiperaktivite	14.96±9.13	4.07±3.78	*** 0.000
Uygunsuz Konuşma	2.53 ±3.11	1.22±1.17	0.107

***p<0.001, *t* testi

4.7. OSB'li Çocuklarda Biyokimyasal ve Endokrinolojik Tetkik Sonuçları İle ODKL, SDKL ve Zekâ Düzeyinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

OSB'li çocuklarının SDKL total puanları ve alt ölçek puanları ile serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.7.1.).

Tablo 4.7.1. OSB'li Çocukların SDKL Total ve Alt Ölçek Puanları ile Serum Ca, P, ALP, Folat ve 25-OH Vitamin D Düzeylerinin İlişkinin Araştırılması

ÖLÇEKLER	Laboratuar Bulguları					
	Ca	P	ALP	Folat	25-OH Vit. D	
SDKL Total	r	-0.040	0.192	0.132	0.236	-0.067
	p	0.775	0.165	0.342	0.086	0.629
SDKL İrritabilite	r	0.033	0.203	0.181	0.249	0.022
	p	0.811	0.141	0.190	0.069	0.877
SDKL Letarji	r	-0.010	0.144	0.126	0.003	-0.160
	p	0.942	0.299	0.364	0.981	0.247
SDKL Stereotipi	r	0.013	0.019	0.256	0.272	-0.059
	p	0.927	0.891	0.061	0.046	0.674
SDKL Hiperaktivite	r	-0.070	0.218	-0.093	0.063	-0.146
	P	0.615	0.113	0.505	0.650	0.291
SDKL Uygunsuz Konuşma	r	-0.209	0.014	-0.147	0.148	0.028
	p	0.130	0.919	0.290	0.285	0.842

*p<0.005, Pearson Korelasyon Analizi

OSB grubu çocukların ODKL total ve alt ölçek puanları ve ÇODÖ puanları ile serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.7.2 ve 4.7.3).

Tablo 4.7.2. OSB Grubu Çocukların Grup İçi ODKL ve ÇODÖ Puanlarının Serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve Folat Düzeyleri İle İlişkisinin Araştırılması

ÖLÇEKLER	Laboratuar Bulguları					
		Ca	P	ALP	Folat	25-OH Vit. D
ODKL Total	r	0.111	0.379	-0.168	-0.165	0.022
	p	0.425	0.005	0.225	0.232	0.877
ODKL Duyusal	r	0.224	0.263	-0.152	-0.239	-0.109
	p	0.103	0.055	0.274	0.082	0.431
ODKL İlişki Kurma	r	0.006	0.286	-0.165	-0.149	-0.013
	p	0.963	0.036	0.234	0.282	0.927
ODKL Beden-Nesne Kullanımı	r	0.110	0.348	-0.062	-0.085	0.040
	p	0.427	0.010	0.654	0.542	0.772
ODKL Dil Becerileri	r	-0.116	0.049	-0.251	-0.037	0.225
	p	0.405	0.724	0.067	0.789	0.103
ODKL Sosyal-Özbakım Becerileri	r	0.150	0.412	-0.048	-0.064	0.059
	p	0.278	*0.002	0.731	0.645	0.672

*p<0.005, Pearson Korelasyonu

Tablo 4.7.3. OSB Grubu Çocukların Grup İçi ÇODÖ Puanlarının Serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve Folat Düzeyleri İle İlişkisinin Araştırılması

ÖLÇEKLER	Laboratuar Bulguları					
		CA	P	ALP	Folat	25-OH Vit. D
ÇODÖ	r	0.089	0.262	-0.016	0.085	0.163
	p	0.521	0.055	0.941	0.541	0.239

Pearson Korelasyon Analizi

OSB’li grup çocukların mental retardasyon dereceleri ile serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (Tablo 4.7.4.). OSB’li çocukların grup içi mental retardasyon dereceleri ile serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.7.4. OSB Grubu Çocukların Zekâ Düzeylerinin Serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve Folat Düzeyleri İle İlişkisi

Laboratuar Bulguları	Mental Retardasyon Düzeyi
Ca	0.313
P	0.101
ALP	0.287
Folat	0.488
25-OH Vit D	0.422

Spearman Korelasyon Analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OSB olan küçük çocuklarda vitamin D serum düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırılarak, vitamin D düzeyleri ile sorun davranış şiddeti, OSB belirti şiddeti, bilişsel gelişim düzeyi gibi değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca serum Ca, P, ALP ve folat düzeyleri de karşılaştırılmış ve aynı değişkenlerle ilişkileri incelenmiştir. Çalışma ülkemizde OSB ile serum Vitamin D, Ca, ALP, P ve folat düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda OSB'li çocuklarla sağlıklı kontrol grubu çocukları arasında serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca otizm belirti şiddeti, sorun davranışlar, mental gelişim düzeyi ve sosyodemografik özellikler ile Vitamin D düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

OSB ve kontrol grubu çocuklarının sosyodemografik ve klinik verileri incelendiğinde; cinsiyet, yaş, doğum mevsimi, aile yapısı, çocukta tıbbi bir hastalığın bulunması açısından gruplar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Araştırmaya katılan çocukların seçiminde yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapılmış, çocuklarda kronik tıbbi bir hastalığın bulunmaması, son 6 aydır Vitamin D düzeylerini etkileyecek ilaç kullanımının olmaması gibi faktörler gözetilmiştir. Bu nedenle gruplardaki çocukların yaş ve cinsiyetleri, kronik tıbbi hastalık oranları bakımından aralarında bir fark bulunmamıştır.

Doğum mevsimi ve OSB gelişme riski ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak bu alandaki bilgiler tutarlı değildir, bazı araştırmalarda ilişki olduğu sonucuna ulaşılmış, bazı çalışmalarda da ilişki bulunamamıştır (48,22,141). Çalışmamızda da doğum mevsimi ve OSB gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki çocukların yaşamlarını sürdürdükleri aile yapısı özellikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç da daha önceki çalışmalarla uyumludur (107).

OSB ve kontrol grubu çocuklarının anne-babalarının sosyodemografik ve klinik verileri incelendiğinde; anne yaşı, anne-baba eğitim durumu, anne-baba

meslek durumu, anne-baba akrabalık durumu ve ailede tıbbi bir hastalık bulunması bakımından gruplar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Yapılan bazı araştırmalarda ileri anne yaşı ile OSB gelişme riski arasında bir ilişki saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (143). Benzer çalışmalarda ilerlemiş baba yaşının bağımsız bir risk faktörü olduğu fakat ileri anne yaşının çocukta otizm gelişimini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (144,145,146). Ancak yazında ebeveyn yaşı, çocuğun doğum sıralaması, çocukların yaşadığı yer gibi sosyodemografik faktörler ile OSB ilişkisini vurgulayan sonuçlar birbirinden farklı ve tutarsız bulunmuştur (147). Çalışmamızda anne yaşı ile ilgili iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ancak baba yaşının kontrol grubunda OSB'li gruba göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak bu bulgunun rastlantısal olduğu düşünülmüştür.

Ankete dayalı yapılan bir çalışmada, 12 yıldan az eğitim gören ebeveynlerin çocuklarında, 12 yıldan fazla eğitim gören ebeveynlerin çocuklarına kıyasla % 68 oranla daha fazla orta şiddetli OSB ve % 43.5 oranla daha fazla ağır şiddetli OSB gözlemlendiği saptanmıştır (148). Ancak bir başka çalışmada ebeveyn eğitim ve gelir düzeyi ile OSB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(149). Çalışmamızda iki grup arasında anne-baba mesleği ve eğitim düzeyi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Otizmin gelişimde önemli bir faktörlerden biri de genetik yatkınlıktır. İkiz çalışmaları, otizm için riskli genetik varyantların, otizmlili bireylerin yakın akrabalarında gözlenebilen geniş fenotipe neden olduğu fikrini doğurmuştur (149). Ancak yapılan bir araştırmada OSB ve kontrol grubu çocukları arasında ebeveyn akrabalığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (150). Çalışmamızda da ebeveyn akrabalık oranı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda OSB'li çocukların anne-babalarında kronik tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların sağlıklı kontrollere göre daha sık bulunduğu belirlenmiştir. Tıbbi kayıtlar taranarak yapılan bir çalışmada OSB'li çocukların annelerinde artmış psöriasis, Tip 1 diyabet ve astım oranlarına ulaşılmıştır (149). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, annede psikiyatrik bir bozukluğun bulunmasının çocukta otizm gelişme riskini iki kat arttırdığı, ancak babada psikiyatrik bir bozukluğun bulunmasının otizm gelişme riskini arttırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (145).

Çalışmamızda OSB'li anne-babaların kronik tıbbi ve psikiyatrik bir hastalığın bulunması bakımından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OSB ve kontrol grubu çocuklarının doğumu ile ilgili veriler incelendiğinde; annenin çocuğunu doğurma yaşı, gebeliğin gelişme ve doğumun gerçekleşme şekli bakımından gruplar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda 35 yaş üstü anneliğin OSB riskini arttığı bildirilmektedir. Ancak otizm ve Down sendromlu olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada annenin doğum yaptığı yaşın otizm için anlamlı bir değişken olmadığı ileri sürülmüştür (152). Araştırmamızda da doğum yaşı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yazındaki çalışmalarda doğumun gerçekleşme şekli ile çelişkili bulgular sunulmaktadır. Bazı çalışmalarda sezaryen doğumun OSB riskini arttırdığı, bazı çalışmalarda ise azalttığı vurgulanmıştır (153-156). Annelerin doğum öykü kayıtlarının geriye dönük incelendiği bir kohort araştırmasında yapılan analizler sonucunda doğumun gerçekleşme şekli ile OSB arasında anlamlı fark bulunmamıştır (156). Çalışmamızda da doğum gerçekleşme şekli açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Yapılan bir çalışmada yardımcı üreme tekniklerinin otizmi arttıran risk faktörlerinden biri olduğu saptanırken, bir başka çalışmada anlamlı bir fark saptanmamıştır (157,158). Çalışmamızda da gebeliğin gelişme şekli ile OSB riski açısından gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya konamamıştır.

OSB ve kontrol grubu çocuklarının karşılaştırıldığı önemli diğer veriler incelendiğinde; gebelikte vitamin kullanma durumu, gebelik boyunca ve çocukların anne sütü ile beslediği dönemde anne ve çocuğun güneşe çıkma süresi, çocuğun ek gıdaya geçme zamanı, çocuğun anne sütü ile beslenme süresi, çocuğun Ca içeren ürün tüketim durumu, anne-babanın çocukluğunda rikets tanısının bulunması, annenin gebelik ve çocuklarını anne sütü ile beslediği dönemde Vitamin D düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanma durumu bakımından gruplar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Retrospektif toplum tabanlı bir çalışmada, hamilelik öncesindeki üç ay ve hamileliğin ilk ayı süresince prenatal vitamin kullanımının otizm riskini azaltabileceği gösterilmiştir (159). Çalışmada özellikle MTHFR 677 TT mutasyonları sahip annelerin konsepsiyon öncesi vitamin kullanmamasının OSB

açısından büyük riske neden olduğu, gebeliğin ilk ayı ve konsepsiyon öncesinde folat alımının OSB riskini azalttığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda ise OSB ve kontrol grubu anneleri arasında gebelik öncesi ve sırasında multivitamin, folat, Vitamin D ve diğer vitamin kompleksleri kullanım oranları bakımından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızın toplum tabanlı bir örneklem ile değil, klinik bir örneklem grubunda yapılmış olması göz ardı edilmemelidir.

Araştırmalarda yetersiz güneşe çıkma (kış güneşi U.V.), kapalı giyinme, yüksek rakımlı yerlerde yaşama gibi Vitamin D sentezini etkileyebilecek durumların OSB riskini arttırdığı ifade edilmektedir (21). Hatta bazı çalışmalarda OSB, DM, tekrarlayan viral enfeksiyonları olan çocuklara U.V tedavisi önerilmektedir. Ancak çalışmamızda iki grup arasında güneşe çıkma süreleri (U.V) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Schultz ve arkadaşlarının ankete dayalı yaptığı bir araştırmada OSB'li çocukların sağlıklı çocuklara oranla daha az anne sütü aldığı saptanmıştır(160). OSB'li çocukların ek gıdaya geçmesi ile ilgili bulgular ise net değildir. Çalışmamızda çocukların anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçme ayı açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişkiye ulaşılmamıştır.

OSB'li çocukların beslenme problemleri yaşadıkları, özellikle de vitamin A,D,C,B12 ve Ca eksikliklerinin geliştiği vakalar bildirilmiştir (161,162,163). Bir çalışmada ise herhangi bir Ca eksikliğinin olmadığı bildirilmiştir (164). Çalışmamızda ise çocukların Ca içeren ürün tüketim oranları bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

OSB'li çocukların anne-babalarında çocukluk çağında rikets tanısının bulunması ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu durum incelenmiş olup iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Birçok çalışmada, valproik asit, etanol, talidomid ve mizoprostole bağlı prenatal maruziyetin otizm riskini arttırdığını söylenmektedir (165,166). Çalışmamızda gruptaki annelerin gebelik boyunca ve çocuklarını anne sütü ile beslediği dönemde vitamin D düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanma durumu bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

OSB'li çocukların mental gelişim düzeylerine ilişkin veriler incelendiğinde; OSB grubunda 6 (%11.1) çocuğun normal zekâ düzeylerine sahip olduğu, 41 (%75.92) çocukta ise hafif veya orta derece ZG bulunduğu saptandı. Yazında OSB'de ZG sık olarak bildirilmektedir. Otistik çocukların yaklaşık olarak %40'ının Zekâ Bölümü 50-55'in altında (orta, ağır, ileri düzeyde); %30'unda 50-70 arasında (hafif düzeyde ZG); %30'unda ise 70 ya da 70'in üzerindedir (167). Çalışmamızda bu alan ile ilgili sonuçlar daha önceki çalışmalarla uyumludur.

OSB'li çocuklarla kontrol grubunun biyokimyasal ve endokrinolojik tetkik sonuçlarına ilişkin veriler incelendiğinde; iki grup çocukları arasında Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat sayısal değerleri ve kategorik oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda OSB grubunda %29.6 normal kontrol grubunda ise %38.9 oranında Vitamin D eksikliği saptanmış olup, oranlar diğer çalışmalarda bildirilen oranlarla karşılaştırılabilir durumdadır. Ancak aşağıda belirtilen bazı çalışmalarda bulunan OSB'li ve normal çocuklar arasındaki Vitamin D serum düzeyleri arasındaki farklılık bizim çalışmamızda saptanmamıştır.

Yazında OSB'li çocuklarda plazma Vitamin D düzeylerini inceleyen birkaç araştırma yapıldığı görülmüştür. Kontrol grubu kullanarak yapılan üç çalışmada OSB'li çocuklarda Vitamin D düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (22,164,168). Meguid ve arkadaşları Vitamin D düzeylerini kategorize etmeden sayısal olarak karşılaştırmışlardır. Vitamin D düzeyleri OSB grubunda 28.5 (\pm 16.4) ng/mL, normal kontrol grubunda 40.1 (\pm 11.8) ng/mL bulunmuştur. Mostafa ve Al-Ayadhi'nin çalışmasında ise OSB grubunda %88, normal kontrol grubunda ise %20 oranında Vitamin D yetersizliği ya da eksikliği saptanmıştır. Neumeyer ve arkadaşlarının çalışmasında OSB grubunda 76.5 %, normal kontrol grubunda ise %36.8 Vitamin D yetersizliği ya da eksikliği saptanmıştır. Meguid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (2010) çocukların cinsiyetleri belirtilmemiş, mevsimsel farklılığın Vitamin D üzerine olan etkisine değinilmemiştir (22). Mostafa ve Al-Ayadhi'nin 2012 yılında yaptığı çalışmada ise daha büyük yaşta çocuklar çalışmaya dahil edilmiş, kontrol grubu daha az sayıda çocuktan oluşturulmuştur (168). Neumeyer ve arkadaşlarının çalışmasında (2013) OSB olan çocukların %76.5'inde, normal kontrollerin ise %36.8'inde Vitamin D düzeyleri 32 ng/ml'nin altında saptanmıştır. Bu çalışmada az sayıda ve yaşça büyük çocuklardan hasta ve

kontrol grubu oluşturulmuş ve mevsimsel farklılığın hesaba katılıp katılmadığı belirtilmemiştir (164). Bu noktada çalışmamızın grupların yaş, cinsiyet ve sayı eşitlemesinin yapılması, güç analizi yapılarak yeterli sayıda çocuğun araştırmaya dahil edilmesi, mevsimsel farklılığın Vitamin D üzerine olan etkisinin gözlemlenmesi gibi diğer çalışmalara üstünlükleri bulunmaktadır.

Molloy ve arkadaşlarının yaptığı vaka-kontrol çalışmasında iki grup arasında Vitamin D düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamış ancak katılımcıların çoğunda Vitamin D düzeylerinin çok düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (20). Psikiyatrik bir hastalığı olan, özellikle otizm tanısı bulunan ve sadece erişkin hastalardan oluşan bir çalışmada Vitamin D düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (14). Somalili ve İsveçli OSB tanısı olan ve olmayan çocukların anneleri ile yapılan bir çalışmada, otizmlilerde çocuklara sahip olan annelerde Vitamin D düzeyleri en düşük olarak bulunmuştur. Ancak yine aynı çalışmada Somalili annelerde çocuklarında otizm tanısı olsun veya olmasın D vitamini değerlerinin çok düşük bulunduğu ve OSB tanılı çocuğunun bulunmasının anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (15). Ayrıca çocuklarında otizm tanısı olan İsveçli annelerin, çocuklarında otizm tanısı olmayan İsveçli annelere oranla daha yüksek Vitamin D düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır.

Bilindiği üzere Vitamin D düzeyleri mevsimsel olarak farklılık göstermektedir. Yazında bildirilen çalışmaların çoğunda verilerin toplanması sırasında tetkik alınan mevsim gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda ise verilerin toplanması sırasında mevsim değişkeni gözlemlenerek kan alma uygulaması yapılmıştır. Ayrıca araştırmalardaki en küçük yaş dört yaştır ve çoğunda daha büyük yaştaki çocuklar çalışmaya alınmış, daha küçük yaş grubunda bir araştırma yapılmamıştır. Çalışmamızın yaş aralığı ise üçüncü yaştan itibaren başladığı için şu ana kadar en küçük yaş aralığını ele alan çalışmadır.

OSB'li çocuklarla kontrol grubunun sorun davranış puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler incelendiğinde; OSB'li çocukların SDKL total, irritabilite, letarji, stereotipi, hiperaktivite alt ölçek puan ortalamalarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. OSB'li çocukların sorun davranış puanlarının kontrollere göre daha yüksek bulunması daha önceki yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (169).

SDKL uygunsuz konuşma alt ölçek puan ortalamalarının iki grup arasında farklı olmadığı saptanmıştır. SDKL uygunsuz konuşma alt kategorisinde anlamlı bir farkın bulunmamasının OSB'li gruptaki çocukların büyük bir çoğunluğunun henüz konuşamıyor olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

OSB'li çocukların biyokimyasal ve endokrinolojik tetkik sonuçları ile sorun davranış düzeyi puanları, otistik belirti şiddeti puanları ve zekâ gelişim düzeyi ilişkisinin araştırılmasına ilişkin veriler incelendiğinde; OSB'li çocukların SDKL puan ortalamalarının biyokimyasal ve endokrinolojik tetkik sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

OSB belirtileri gösteren çocukların bir kısmında serebral folat eksikliği çalışmalarda gösterilmiştir (30,31). Perikonsepsiyonel dönemde düzenli folat kullanımının folat metabolizması bozukluğuna sahip olanlarda OSB riskini azalttığı saptanmıştır (19). Ancak araştırmamızda OSB ve kontrol grubunda folat düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OSB'li çocukların diğer ODKL ve ÇODÖ puan ortalamalarının biyokimyasal ve endokrinolojik tetkik sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. OSB'li çocukların beslenme verilerini inceleyen analiz çalışmalarında akranlarına oranla daha düşük miktarda Ca ve protein tükettiği bildirilmektedir (170). Serum Ca düzeyleri bir çalışmada OSB'li grupta kontrollere göre daha düşük düzeyde bulunurken başka bir çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (22, 164). Diğer yandan serum ALP düzeyi ile OSB ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda da plazma Ca ve ALP düzeyleri ile OSB arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Yazında bir çalışmada ÇODÖ puanının Vitamin D değerleriyle olan ilişkisi araştırılmış ve bu çalışmada otizm belirti şiddeti yüksek saptanan OSB'li çocuklarda anlamlı olarak Vitamin D değerleri daha düşük düzeyde bulunmuştur (168). Bu çalışma dışında yazında otizm belirti şiddeti ile Vitamin D düzeylerini inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

ODKL sosyal ve özbakım becerileri puanları ve serum P düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgunun rastlantısal olabileceği düşünülmüş ve anlamlı bir yorum yapılamamıştır. Yazında serum P düzeyleri ile OSB belirti şiddetini arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmaya da rastlanmamıştır.

Ulusal araştırmalarda ZG saptanan insanlarda vitamin D eksikliğinin %50-60'lık bir prevalansa sahip olduğu ve bu durumun çok az bilindiği belirtilmektedir (171). ZG olan çocukların daha az hareket ettikleri, %26'sında epilepsi tanısının bulunduğu ve bu nedenle genellikle Vitamin D düzeylerini etkileyen bir ilaç tedavisi kullandıkları belirtilmektedir (172). Çalışmamızda ise OSB'li çocukların zekâ gelişim düzeyleri ile biyokimyasal ve endokrinolojik tetkik sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak yazında bildirilen ön bulgulara dayanarak kurduğumuz hipotezlerin doğruluğu çalışmamızda kanıtlanamamıştır. OSB ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubu arasında serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Yine aynı laboratuvar değerleri ile otizm belirti şiddeti ve bilişsel gelişim düzeyi arasında bir bağıntı olduğu gösterilememiştir. OSB'li çocuklar annelerinin gebelikte vitamin-mineral takviyesi almaması, yeterince güneş ışınından yararlanmalarını ya da kış ayında doğmaları gibi değişkenler açısından kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu bulgular OSB etyopatogenezinde Vitamin D ve bakılan diğer parametrelerin etkili olmadığı anlamına gelmemekle birlikte 3-8 yaş grubunda bunların düzeylerinin OSB'li çocuklarda farklı olduğu ya da tedavide fayda sağlayacaklarına ilişkin bir kanıt sunmamaktadır.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı çocuklara OSB tanısını koymak için kullanılan ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) ve ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) gibi yapılandırılmış araçların ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarının henüz yapılmamış olmasından dolayı çalışmamızda kullanılamamasıdır. Ayrıca OSB tanısının kesin olarak konmasını sağlamak amacıyla daha küçük yaş gruplarının çalışmaya dahil edilememiş olması çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır. Ayrıca sadece klinik başvuruda bulunan bir OSB grubunun çalışmaya alınmış olması da bir kısıtlılıktır. Toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konan sonuçlar farklılık gösterebilir.

Araştırmamıza başlamadan önce güç analizi uygulanarak yeterli sayıda denek ve kontrol çocuğu alınması sağlanmış ve yaş/cinsiyet açısından eşleme yapılmıştır. Serum 25 hidroksi Vitamin D düzeyleri üzerine mevsimsel varyasyonun etkisini

önlemek amacıyla, kan tetkiklerinin OSB ve kontrol grubu çocuklarından eş zamanlı istenmesi çalışmanın diğer bir güçlü yanındır.

Araştırmamızın sonuçları 3-8 yaş arasındaki OSB'li çocuklarda rutin olarak Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeylerinin incelenmesinin klinik olarak bir anlamının olmadığını düşündürmektedir. Ancak bu çalışmanın bulgularına dayanarak prenatal dönemde ya da daha erken yaş dönemlerinde, belki de belli kritik zaman aralıklarında, bu değişkenlerin OSB etyolojisinde rol oynama ihtimali göz ardı edilememektedir. Diğer yandan şimdiye kadar yapılan çalışmalara dayanarak otizmin yalnızca tek bir etyolojik nedeninin olmadığı, kompleks ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu çok iyi bilinmektedir. Bu nedenle OSB'nin tüm bulgularının sadece Vitamin D düzeyleri ile açıklanması zaten mümkün görünmemektedir. Gelecek çalışmaların desenlerinin doğumda ya da kordon kanında Vitamin D düzeylerini incelemeyi hedeflemesi ve çocukların Vitamin D düzeylerinin belli aralıklarla prospektif olarak izlenmesi; ilerleyen dönemde OSB tanısını karşılayan çocuklarda Vitamin D düzeylerine ilişkin bir sorun olup olmadığını ya da bu açıdan kritik bir dönem olup olmadığını ortaya koyabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

OSB olan küçük çocuklarda vitamin D serum düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırılarak ile vitamin D düzeyleri ile sorun davranış şiddeti, OSB belirti şiddeti, bilişsel gelişim düzeyi gibi değişkenler arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. OSB'li ve kontrol grubu arasında çocukların doğum mevsimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
2. OSB'li ve kontrol grubu annelerinin arasında gebelikte çoklu vitamin, folat, Vitamin D ve Ca takviyeleri desteği alma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
3. OSB'li ve kontrol grubu arasında güneş ışığından yararlananların oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
4. OSB'li ve kontrol grubu çocukları arasında Ca içeren destek alma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
5. OSB'li ve kontrol grubu arasında serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
6. OSB ve kontrol grubu çocukları arasında Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri kategorik olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
7. OSB'li çocukların SDKL puan ortalamalarının serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
8. OSB'li çocukların ODKL sosyal ve özbakım becerileri puanları ve serum P düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu bulgunun rastlantısal olabileceği düşünülmüştür.

9. OSB'li çocukların diğerk ODKL ve ÇODÖ puanları ile serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

10. OSB'li çocukların bilişsel gelişim düzeyleri ile serum Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

OSB hayatın ilk yıllarında başlayan sosyal, iletişimsel ve bilişsel gelişimde gecikme, duraklama ve sapmaların görüldüğü nöropsikiyatrik bozukluklar grubunu tanımlar (2). Otizmin nedenleri ve nedenlere yönelik tedavi konusunda çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın tam iyileşme sağlayan bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Vitamin D otizm etyolojisinde araştırılmış, otizmde koruyucu bir etkisinin olduğu ve eksikliğinin otizmin gelişimine neden olabileceği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (21,22,168).

Araştırmamızda 3-8 yaş arasında Vitamin D düzeylerinin OSB'li çocuklarda sağlıklı çocuklardan daha düşük seviyelerde bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmanın bulgularına dayanarak bu yaş grubunda Vitamin D düzeylerinin araştırılmasının klinik pratikte OSB'nin değerlendirilmesi ya da tedavisi açısından bir katkısının olmayacağı düşünülmüştür. Ancak gelecek çalışmaların doğumda ya da kordon kanında Vitamin D düzeylerinin incelemesi ve çocukların prospektif olarak izlenmesi farklı sonuçlar doğurabilir.

7. ÖZET

UĞUR, Ç. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Vitamin D Düzeyleri, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara 2013

AMAÇ: Çalışmamızda OSB olan küçük çocuklarda Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat serum düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırılarak bunların düzeyleri ile sorun davranış şiddeti, OSB belirti şiddeti, bilişsel gelişim düzeyi gibi değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Tüm katılımcılar DSM-IV-TR ölçütlerine göre bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve OBve BTA-YGB tanısı konan olgular araştırma grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular arasında AS tanısı konan bir çocuk olmamıştır. OSB tanısı konulan ve kontrol grubu olarak çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara kendi hazırladığımız sosyodemografik veri formu uygulanmıştır ve Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) doldurulmak üzere verilmiştir. Hasta grubuna ayrıca Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL), Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ve yaş gruplarına uygun gelişimsel tarama ölçeği ve/veya zekâ testleri uygulanmıştır. Ayrıca tüm çocuklardan Mart 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında vitamin D, Ca, P, ALP ve folat kan tetkikleri istenmiş ve üniversitemiz bünyesindeki merkez ve endokrinoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testleri, t testleri ve bağıntı analizleri kullanılmıştır.

SONUÇ: OSB olan çocuklarda %29.6, normal çocuklarda ise %38.9 oranında Vitamin D eksikliği saptamıştır, ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. OSB olan çocukların Vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca OSB'li çocukların SDKL, ODKL, ÇODÖ alt ölçek ve toplam puan ortalamaları ile biyokimyasal ve endokrinolojik tetkik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA: Araştırmamızda 3-8 yaş arasında vitamin D, Ca, P, ALP ve folat düzeylerinin OSB'li çocuklarda sağlıklı çocuklardan daha düşük seviyelerde

bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Vitamin D'nin 3-8 yaş arasında OSB'li çocuklarda rutin olarak çalışılması anlamlı görünmemektedir. Gelecek çalışmalarda doğumda ya da kordon kanında Vitamin D düzeylerine bakılarak çocukların prospektif olarak izlenmesi farklı sonuçlar doğurabilir.

Anahtar Sözcükler: Otizm Spektrum Bozuklukları, Vitamin D, Kalsiyum, Folat

8. ABSTRACT

UGUR, C. Vitamin D Levels in Children with Autism Spectrum Disorders, Ankara University, School of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry Clinic, Dissertation, Ankara, 2013.

OBJECTIVE: In this study, it is aimed to define serum levels of Vitamin D, calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) and folate in young children with Autism Spectrum Disorders (ASD) and to compare them with those of normal controls and to explore the association between these serum values and the severity of the problem behavior, ASD symptom severity, and level of cognitive development.

METHOD: All participants were assessed by a child and adolescent psychiatry specialist according to DSM-IV-TR criteria and patients with the diagnosis of Autistic Disorder (AD) and Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified (PDD-NOS) were included in the study. None of the patients fulfilled the criteria for Asperger Syndrome (AS). All of the participants were interviewed and sociodemographic form and Aberrant Behavior Checklist (AbBC) were administered. Autism Behavior Checklist (ABC), Childhood Autism Rating Scale (CARS) and developmentally appropriate screening or IQ tests were administered to ASD patients. Besides, Vitamin D, Ca, P, ALP and folate levels of all participants were calculated at central and endocrinology laboratories of our university hospital from March 2013 to September 2013. Chi square tests, t tests and correlation analyses were used to evaluate the data.

RESULTS: In 29.6% of the children with ASD and 38.9% of the normal children, Vitamin D deficiency was detected, however, the difference was not statistically significant between the groups. No statistically significant differences were detected between levels of Vitamin D, Ca, P, ALP and folate in children with ASD compared to those of controls. The correlational analysis in children with ASD revealed that AbBC, ABC, CARS scores were not correlated with biochemical and endocrine laboratory results.

DISCUSSION: The results of the study showed that Vitamin D, Ca, P, ALP and folate levels in 3-8 years old children with ASD were not different from normal controls. The routine screening of Vitamin D levels in 3-8 years old children with ASD does not seem to be feasible. In future studies, defining Vitamin D levels in cord blood or perinatal period and prospectively following up children may generate different results.

Keywords: Autism Spectrum Disorders, Vitamin D, Calcium, Folate

9. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
2. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed). Washington DC: APB Press.
3. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed). Washington DC: APB Press.
4. Stefanatos GA (2008). Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev*; 18 (4):305-19.
5. Fombonne E (2005). Epidemiological studies of pervasive developmental disorders. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. Vol 1: Diagnosis, Developmental, Neurobiology and Behavior.* 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; p.42-69.
6. Spence SJ, Schneider MT (2009). The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res*; 65:599–606.
7. Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, Jenson WR, Miller J, Gardner M, Block H, Pingree CB, Ritvo ER, Ritvo RA, Coon H (2009). Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res*: 109–18.
8. Challman TD, Barbaresi WJ, Katusic SK, Weaver A (2003). The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*; 33(2):187-92.
9. Yorbık Ö, Özdağ MF, Söhmen T (2001). Otistik bozuklukta EEG, BBT ve MRI inceleme sonuçları. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*; 2:94-98.
10. Cannell JJ (2010). On the aetiology of autism. *Acta Paediatrica*; 99: 1128–1130.
11. Coleman M, Gillberg C (2011). *The autisms* (4th ed.). Oxford University Press.

12. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee (2008). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med*;10(4):301-5.
13. Anderwood JL, DeLuca HF (1984). Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol*; 246 (6 Pt 1):E 493-8
14. Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S (2010). Low serum levels of 25 hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*; 121, 467–470.
15. Fernell E, Barnevik-Olsson M, Bagenholm G, Gillberg C, Gustafsson S, Saaf M (2010). Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism. *Acta Paediatrica*; 99, 743–747.
16. Hollis, BW (2007). Vitamin D requirement during pregnancy and lactation. *Journal of Bone and Mineral Research*; 22, V39–V44.
17. Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, McNeil RB, Ebeling M, Hollis BW (2011). Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *American Journal of Perinatology*; 28: 007-12.
18. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker G A (2008). Autism Spectrum Disorder following in utero exposure to antiepileptic drugs. *American Academy of Neurology*; 71, 997–1924.
19. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tassone F, Hertz-Picciotto I (2012). Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*; 96,80–9.
20. Molloy CA, Kalkwarf HJ, Manning-Courtney P, Mills JL, Hediger ML (2010). Plasma 25(OH)D concentration in children with autism spectrum disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*; 52, 969–971.

21. Grant WB, Soles CM (2009). Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermato-Endocrinology*; 1, 223–228.
22. Meguid NA, Hashish AF, Amwar M, Sidhom G (2010). Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*; 16, 641–645.
23. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, et al (2004). Inactivation of the 25-hydroxy vitamin D 1 alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem*; 279 (16): 16754-66
24. Dardenne O, Prud'homme J, Glorieux FH, St-Arnaud RJ (2004). Rescue of the phenotype of CYP27B1 (1 alpha-hydroxylase) –deficient mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 89-90 (1-5:327-30)
25. Greenblatt JM, Huffman LC, Reiss AL (1994). Folic acid in neurodevelopment and child psychiatry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 18:647–60.
26. Medical Research Council Vitamin Study Research Group (1991). Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*; 338:131–7.
27. Rogers EJ (2008). Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly autism prevalence? A closer look at a possible link. *Med Hypotheses*; 71:406–10.
28. Froster-Iskenius U, Bodeker K, Oepen T, Matthes R, Piper U, Schwinger E (1986). Folic acid treatment in males and females with fragile-(X)-syndrome. *Am J Med Genet*; 23:273–89.
29. Ramaekers VT, Blau N. Cerebral folate deficiency (2004). *Dev Med Child Neurol*; 46:843–51.
30. Moretti P, Peters SU, Del Gaudio D, Sahoo T, Hyland K, Bottiglieri T, Hopkin RJ, Peach E, Min SH, Goldman D, et al (2008). Brief report: autistic symptoms, developmental regression, mental retardation, epilepsy, and dyskinesias in CNS folate deficiency. *J Autism Dev Disord*; 38: 1170–7.

31. Ramaekers VT, Blau N, Sequeira JM, Nassogne MC, Quadros EV (2007). Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in lowfunctioning autism with neurological deficits. *Neuropediatrics*; 38:276–81.
32. James SJ, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O, Hubanks A, Gaylor DW (2009). Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *Am J Clin Nutr*; 89:425–30.
33. Wing L, Gould J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities. *J Autism Dev Disord*; 9: 11–29.
34. De Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, de Nijs PFA, Verheij F (2007). High rates of psychiatric comorbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord*; 37: 877–886.
35. Fombonne E, Du M, Cans C, Grandjean H (1997). Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 36:1561–9.
36. Rosenberg R, Law J, Yenokyan G, et al (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 163(10):907-14.
37. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M (2003). Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord*; 33:201–4.
38. Willemsen-Swinkels SHN, Buitelaar JK (2002). The autistic spectrum: subgroups, boundaries and treatment. *Psychiatr Clin North A*; 25:811-36.
39. Trottier G, Srivastava L, Walker CD, et al (1999). Etiology of infantile autism: areview of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neuroscience*; 24:103–15.
40. Bailey A (1993). The biology of autism *Psychological Medicine*; 23:711.
41. Johnson CP, Myers SM (2007). Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*; Volume 120: 1183.
42. Volkmar FR, Lord C, Klin A, Schultz R, Cook EH (2007). Autism and the Pervasive Developmental Disorders. In: A. Martin and F. Volkmar (eds):

- Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins;. 384–400.
43. Lord C, Bailey A (2002). Autism Spectrum Disorders. In: M. Rutter, E. Taylor (eds): Child and Adolescent Psychiatry, 4th edition. Oxford, Blackwell Publishing; 636-663.
 44. CDC (2009). Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, United States, 2006. *MMWR Surveillance Summary*; 58 (10), 1–20.
 45. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, Cheon KA, Kim SJ, Kim YK, Lee H, Song DH, Grinker RR (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*; 168(9):904-12.
 46. Williams J, Higgins J, Brayne C (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*; 91(1):8–15.
 47. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*; 45:135–170.
 48. Gillberg C (2005). The Epidemiology of Autism. In: Mary Colman (ed): *The Neurology of Autism*. Oxford University Press; 119-136.
 49. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D (2006). Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*; 118:e139– e150.
 50. Hertz-Picciotto I, Delwiche L (2009). The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*; 20:84–90
 51. Bishop SL, Richler J, Lord C (2006). Association between restricted and repetitive behaviors and nonverbal IQ in children with autism spectrum disorders. *Child Neuropsychology*; 12: 247–267.
 52. Chakrabarti S, Fombonne E (2001). Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*; 285: 3093-3099

53. Dünya Sağlık Örgütü Ruhsal ve Davranısal Bozukluklar Sınıflandırması: klinik tanımlamalar ve tanı kılavuzları (ICD-10) (1993). Dünya Sağlık Örgütü Cenevre 1992'den çeviri editörleri Öztürk O ve Uluğ B. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
54. Wing L, Potter D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: Is the prevalence rising? *Men Retard Develop Dis Res Rev*; 8:151–161.
55. Fombonne E (2005). Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*; 66 (suppl 10): 3-8.
56. Nordin V, Gillberg C (1998). The long-term course of autistic disorders: update on follow-up studies. *Acta Psychiatr Scand*; 97(2):99-108.
57. Danielsson S, Gillberg I, Billstedt E, et al (2005). Epilepsy in young adults with autism: A prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia*; 46(6):918-23.
58. McPartland J, Klin A (2006). Asperger's syndrome. *Adolesc Med Clin*; (3):771-788
59. Klin A (2006). Autism and Asperger syndrome: an overview. *Rev Bras Psiquiatr Suppl*; 1:S3-11
60. Asperger H (1944). Die äoeautistischen Psychopathenâ im Kindersalter. *Archive fur psychiatrie und Nervenkrankheiten*; 117: 76-136.
61. Wing L (1981). Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychol Med*; 11(1): 115-119.
62. World Health Organization (1994). *International Classification of Diseases*. 10th edition. WHO, Geneva.
63. Volkmar F, Klin A (2005). Issues in classification of autism and related conditions. In: Volkmar F, Klin A, Paul R, Cohen D (eds): *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, vol. 1: New York, Wiley; 5-41.
64. Miller JN, Ozonoff S (1997). Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *Child Psychol Psychiatry*; 38(2): pp. 247-251.

65. Klin A, McPartland J, Volkmar FR (2005). Asperger syndrome. In: Volkmar F, Klin A, Paul R, Cohen D (eds): Handbook of autism and pervasive developmental disorders, vol. 1: Hoboken, Wiley; 88-125.
66. Kasari C, Rotheram-Fuller E (2005). Current trends in psychological research on children with high-functioning autism and Asperger disorder. *Curr Opin Psychiatry*; 18: 497–501.
67. Witwer AN, Lecavalier L (2008). Examining the validity of autism spectrum disorder subtypes. *J Autism Dev Disord*; 38(9):1611-1624.
68. Fombonne E (2005): Epidemiological studies of pervasive developmental disorders. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ (eds): Handbook of autism and pervasive developmental disorders, vol. 1:Hoboken, Wiley; 42-69.
69. Fombonne E, Tidmarsh L (2003). Epidemiologic data on Asperger disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*; 12: 15–21.
70. Wing L, Gould J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities. *J Autism Dev Disord*; 9: 11–29.
71. Fombonne E (2007). Epidemiological surveys of pervasive developmental disorders. In: Volkmar FR (ed): *Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 2nd ed: Cambridge University Press; 33–68.
72. Landgren M, et al. (1996). ADHD, DAMP and other neurodevelopmental/psychiatric disorders in 6-year-old children: Epidemiology and comorbidity. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 38(10): 891-906.
73. Cohen DJ, et al. (1994). Developmental psychopathology of multiplex developmental disorder. In: SL Friedman and HC Haywood, (eds.): *Developmental follow-up: Concepts, domains, and methods*. San Diego, Academic Press, Inc. pp. 155- 179.
74. Volkmar FR, Klin A, Siegel B, Szatmari P, Lord C, Campbell M, et al. (1994). Field trial for autistic disorder in DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*; 151(9):1361 1367.

75. Ghaziuddin M (2005). *Mental Health Aspects of Autism and Asperger Syndrome*. London, U.K: Jessica Kingsley Publishers.
76. De Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, de Nijs PFA, Verheij F (2007). High rates of psychiatric comorbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord*; 37: 877-886.
77. Howlin P (1995). Outcomes in autism spectrum disorders. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ (eds): *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, vol. 1. Hoboken, Wiley, 2005; 201-222.
78. Gillberg C, Coleman M (2000). *The Biology of the Autistic Syndromes*. 3rd edition. London, UK: Mac Keith Press, Cambridge University Press.
79. Kanner L (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*; 2: 217-250.
80. Kanner L, Eisenberg L (1956). Early infantile autism 1943–1955. *Am J Orthopsychiatry* 26: 55-65.
81. Rutter M (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr*; 8:139–161.
82. American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd edition. Washington, DC: APA Press.
83. American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd edition. Revised. Washington, DC: APA Press.
84. Abrahams BS, Geschwind DH (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*.
85. Lichtenstein P, Carlstrom E, Rastam M, et al (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry*; 167(11):1357–63.
86. Rutter M (2005). Genetic influences and autism. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* içinde Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D (eds) John Wiley & Sons; 425-453.

87. Lauritsen M, Pedersen C, Mortensen P (2005). Effects of familial risk factors and the place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*; 46(9):963–71.
88. Ritvo E, Jorde L, Mason-Brothers A, et al (1989). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry*; 146(8):1032–6.
89. Miles J, Takahashi T, Bagby S, et al (2005). Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A*; 135(2):171-80.
90. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*; 25(1):63-77.
91. Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, et al (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry*; 30(3):405-16.
92. Rosenberg R, Law J, Yenokyan G, et al (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 163(10):907-14.
93. Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, Kim TK, Lin Y, Hill RS, Mukaddes NM, Balkhy S, Gascon G, Hashmi A, Al-Saad S, Ware J, Joseph RM, Greenblatt R, Gleason D, Ertelt JA, Apse KA, Bodell A, Partlow JN, Barry B, Yao H, Markianos K, Ferland RJ, Greenberg ME, Walsh CA (2008). Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science*; 11;321(5886): 218-223.
94. Monaco AP, Bailey AJ (2001). Autism: The search for susceptibility genes. *Lancet*; 358 Suppl:S3.
95. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*; 68(11):1095-102.

96. Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP (2004). The autistic brain: Birth through adulthood. *Current Opinion in Neurology* 17: 489–496.
97. Minshew NJ, Sweeney JA, Bauman ML, Webb SJ (2005). Neurologic Aspects of Autism. In: *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, Vol. 1. Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ. (eds): Hoboken, Wiley; 453–472.
98. Schultz RT (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Develop Neuroscience* 23:125–141.
99. Mukaddes NM (2000). Yaygın Gelisimsel Bozukluklar. In: *Çocuk ve ergen psikiyatrisi*. Ö. Polvan (ed): İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 52–64.
100. Steffenburg S, Steffenburg U, Gillberg C (2003). Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics. *Develop Med Child Neurol* 45: 724-730.
101. Canitano R, Lucetti A, Zappella M (2005). Epilepsy, Electroencephalographic Abnormalities and Regression in Children With Autism. *Journal of Child Neurology*; 20:27-31.
102. Volkmar F, Nelson D (1999). Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 29:127-129.
103. Nass R, Gross A (1998). Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol*; 40:453-458.
104. Minshew N (1991). Indices of neural function in autism: clinical and biological implications. *Pediatrics*; 775:774-780.
105. Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna S-L, Moilanen I (2004). Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder. *Autism*; 8: 49-60.
106. Gillberg C, Coleman M (1996). Autism and medical disorders: A review of the literature. *Develop Med Child Neurol*Ü; 38: 191-202.

107. Fombonne E, Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H (1997). Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*; 36: 1561-1569.
108. Barton M, Volkmar F (1998). How commonly are known medical conditions associated with autism? *J Autism Dev Disord*; 28: 273–278.
109. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA (2008). Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*; 71:1923–4.
110. Juul-Dam M, Townsend J, Courchesne E (2001). Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics*; 107: 1-6.
111. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M (1997). Obstetric complications of autism: Consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*; 36: 272-281.
112. Knoester M, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S (2007). Matched follow-up study of 5 8-year-old ICSI singletons: child behaviour, 68 parenting stress and child (health-related) quality of life. *Hum Reprod*; 22:3098–107.
113. Connors SL, Crowell DE, Eberhart CG, Copeland J, Newschaffer CJ, Spence SJ, Zimmerman AW (2005). Beta2-adrenergic receptor activation and genetic polymorphisms in autism: data from dizygotic twins. *J Child Neurol*; 20:876–84.
114. Institute of Medicine (2010). *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. Washington, DC: The National Academies Press.
115. Currenti SA (2010). Understanding and Determining the Etiology of Autism. *Cell Mol Neurobiol*; 30:161–171.
116. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2;107(9):4389-94.

117. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*; 1;67(7):692-4.
118. McCollum EV (1922). An experimental demonstration of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem*; 53, 293—312.
119. Cannell JJ, Hollis BW (2008). Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev*; 13: 6-20.
120. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F (2003). Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*; 118, 641—653.
121. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D, Isohanni, M (2004). Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr. Res*; 67, 237—245.
122. Özkan B, Döneray H (2011). Vitamin Dnin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*; 54: 99-119.
123. Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, Boucraut J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F (2007). Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics*; 7, 769—780.
124. Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P (2006). The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*; 5: 363—371.
125. Fombonne E (2003). The prevalence of autism. *JAMA*; 289:87–89.
126. Waldman M, Nicholson S, Adilov N, Williams J (2008). Autism prevalence and precipitation rates in California, Oregon, and Washington countries. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 162:1026–1034.
127. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al (2007). Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental

- outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*; 369:578–585.
128. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*; 91:8–15.
 129. Cannell JJ (2008). Autism and Vitamin-D. *MedHypothesis*; 70(4):750–759.
 130. Schopler E, Reichler RJ, DeVill, RDaly K (1980). Towards objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disorder*; 10: 91-103.
 131. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F (2004). Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) Correspondence and Conflicts with DSM-IV Criteria in Diagnosis of Autism. *J Autism Dev Disord*;34(6):703-708.
 132. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, et al (1996). A study of assesment tools in children with autism. *Psychiatry Psychol Psychopharmacol*; 6;4:116-121.
 133. Yılmaz-Irmak T, Tekinsav-Sütçü S, Aydın A, Sorias O (2007). Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*; 14:13-23.
 134. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ (1985). The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*; 89: 485–491.
 135. Karabekiroglu K, Aman MG (2009). Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child Psychiatry and Human Development*; 40(1):99-110.
 136. Savaşır I, Sezgin N, Erol N (1994). *Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı*. Ankara, Türk Psikologlar Birliği.
 137. Anastasi A (1982). *Psychological testing (5th ed.)*. New York: Mcmillan.
 138. Wechsler D (1974). *WISC-R Manual for the Weshcler Intelligence Scale for Children revised*. New York: Psychological Corporation.

139. Savaşır I, Şahin N (1995). Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara. Türk Psikologlar Derneği Yayınları.
140. Akçakın M (1993). Normal Eğitim gören otistik çocuklarla özel eğitim gören otistik çocukların karşılaştırıldığı bir izleme çalışması. Türk Psikoloji Dergisi; 29: 3-9.
141. Akçakın M, Polat S, Kerimoğlu E (1993). Otistik ve zekâ özürü çocukların demografik ve doğumla ilgili özellikler yönünden karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi; 1: 39-46.
142. Greiling H, Gressner AM (1995). Textbook of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH: ISBN 3-7945-1548-X.
143. Bhasin TK, Schendel D (2007). Sociodemographic Risk Factors for Autism in a US Metropolitan Area. J Autism Dev Disord; 37:667–677.
144. Larsson H, Eaton W, Madsen K, et al (2005). Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. Am J Epidemiol; 161(10):916–25.
145. Lauritsen M, Pedersen C, Mortensen P (2005). Effects of familial risk factors and the place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. J Child Psychol Psychiatry; 46(9):963–71.
146. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al (2006). Advancing paternal age and autism. Arch Gen Psychiatry; 63(9):1026–32.
147. Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, et al. (2011). Autism and Intellectual Disability Are Differentially Related to Sociodemographic Background at Birth. PLoS ONE 6(3): e17875.
148. Kogan D, Blumberg S, Schieve L, et al (2009). Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. Pediatrics; 124(5):1395–403.
149. Bishop DVM, Maybery M, Maley A, Wong D, Hill W, Hallmayer J (2004). Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with

- autistic spectrum disorders: A study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45 (8); 1431–1436.
150. Hamadé A, Salameh P, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F (2013). Autism in Children and Correlates in Lebanon: A Pilot Case-Control Study. *J Res Health Sci*; 13(2):119-124.
 151. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK (2005). Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies and childhood autism: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 159(2):151-7.
 152. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H (1997). Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Adolesc Psychiatry*; 36(2):272-81.
 153. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W (2009). Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics*; 123:1293–300.
 154. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S (2011). The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*; 41:891–902.
 155. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, XiW, Hertz-Picciotto I, et al (2010). Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord*; 40:1311–21.
 156. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L (2010). Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can*; 30:125–34.
 157. Knoester M, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S (2007). Matched follow-up study of 5 8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life. *Hum Reprod*; 22:3098–107.
 158. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A (2013). Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Human Reproduction*; 28(3): 812–818.

159. Schmidt R, Hansen R, Hartiala J, et al (2011). Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*; 22(4): 476–85.
160. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, et al (2006). Breastfeeding, infant Formula supplementation, and autistic disorder: the results of a parent survey. *Int Breastfeeding J*.
161. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, et al (2010). Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Journal of Pediatrics*; 157(2): 259–264.
162. Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, Bing NM, Summer S (2012). Food variety as predictor of nutritional status among children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*; 42(4), 549–556.
163. Hediger ML, England LJ, Molly CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL (2008). Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*; 38(5):848-56.
164. Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C, Lee H, Madhusmita M (2013). Bone Density in Peripubertal Boys with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*; 43:1623–1629.
165. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, et al (2011). Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev*; 35(5): 1254–65.
166. Stromland K, Nordin V, Miller M, et al (1994). Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Dev Med Child Neurol*; 36(4):351–6.
167. Kaplan HI, Sadock BJ (1998). *Pervasive Developmental Disorder. Synopsis of Psychiatry*, Baltimore, Williams and Wilkins; 1179-1192.
168. Mostafa G, AL-Ayadhi (2012). Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: Relation to autoimmunity. *Journal of Neuroinflammation*; 9:201.
169. Kaat A.J, Lecavalier L, Aman MG (2013). Validity of the Aberrant Behavior Checklist in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*.

170. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Celine A, Saulnier CA, Klin A, Jones W, Jaquess DL (2013). Feeding Problems and Nutrient Intake in Children with Autism Spectrum Disorders: A Meta-analysis and Comprehensive Review of the Literature. *J Autism Dev Disord*; 43:2159–2173.
171. Vanlint S, Nugent M (2006). Vitamin D and fractures in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*; 50:761–7.
172. Morris H, Morrison G, Burr M, Thomas D, Nordin B (1984). Vitamin D and femoral neck fractures in elderly South Australian women. *Med J Aust*; 140:519–21.

EKLER

EK-1

HASTA GRUBU(HASTA GRUBU/ VELİ) İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Konusu: Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda vitamin D düzeyleri

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Kağan Gürkan, Dr. Çağatay Uğur

Araştırma Merkezi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı

OB erken çocukluk döneminde başlayan, çocuğun içinde bulunduğu dönemi ve daha sonraki gelişimini birçok yönü ile ve önemli derecede olumsuz etkileyen bir bozukluktur. Gelişimin özellikle etkilenen yönleri dil, uyum davranışları, iletişim ve sosyal beceriler olup, bu alandaki bozukluklar çok belirgin ve büyük oranda kalıcıdır. Otizmin nedenleri ve nedenlere yönelik tedavi konusunda çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın tam iyileşme sağlayan bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Son yıllarda çalışmalar, Vitamin D metabolizmasının ruh sağlığı üzerinde kayda değer etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Pek çok çalışmada Vitamin D eksikliğinin otizm riskini arttırdığı bildirilmiştir. Vitamin D eksikliği olan çocuklarda yüksek doz Vitamin D takviyesi ile otizm belirtilerinde azalma gözlenmiştir. Bu araştırmanın olası yararları otizm spektrum bozukluklarının olası nedenlerinden birini belirlemeye yönelik bir araştırma olmasıdır. Böylece bozukluğun nedenleri konusundaki klinik deneyim ve bilgi birikimi artacak, otizmde olası yeni tedavi seçenekleri için yol gösterici olacak ve ileride bu hastalıktan etkilenen kişilere yararlı olabilecektir. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında çocuğunuzun uyumu ile oluşabilecek risklerdir.

Bu araştırmaya 3-8 yaş aralığında 54 adet hasta grubu için gönüllü 54 adet ise sağlıklı kontrol grubu için gönüllü çocuk dahil edilmesi planlanmaktadır. Araştırmada sizden sosyodemografik bilgi formu, otizm davranış değerlendirme kontrol listesi ve anormal davranış kontrol listesi doldurmanız istenecektir. Bu

formları doldurmanız yaklaşık 20 dakikanızı alacaktır. Ayrıca doktorunuz görüşmelerde sizlerden aldığı bilgilerle çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği ve otizm görüşme formunu dolduracaktır. Bu görüşme de ortalama olarak 1 saat sürecektir. Çocuğunuza da gelişimsel testler uygulanacak ve Vitamin D düzeyini belirleme amaçlı kan tahlili istenecektir. Çocuğunuzun kan verme işlemi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde genel pediatri polikliniği kan alma odasında steril enjektör kullanılarak deneyimli hemşire eşliğinde olacak, iki farklı tüpe 5cc kadar kan alınacaktır. Kanda vitamin D, Ca, P, alkalin fosfataz, folat düzeylerine bakılacaktır. Tetkik için kan alımı sırasında çocuğunuzun uyumu ile ilgili bazı riskler oluşabilir. Bunlar arasında, damarın ilk enjektör girişinde bulunamaması, damar dışı aralığa bir miktar kanın sızması, düşük bir ihtimal dahilinde damar içine kan pıhtısının karışması sonucu oluşabilecek komplikasyonlar görülebilir.

Bu çalışma sırasında, eğer var ise kullandığınız ilaçlarda bir değişiklik olmayacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Araştırma süresince oluşabilecek zarar durumu, tedavi ya da randevularınızı yeniden düzenlemek için Dr. Çağatay UĞUR (tlf no: 05055628966) ile bağlantı kurabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, daha sonraki görüşmeleri kabul etmeyebilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

Ben, yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Tarih:

Katılımcının Adı-soyadı:

.....

İmza:

Doğum Tarihi:

Adres:

Tlf no:

Araştırmacı Adı-soyadı:

.....

İmza:

Adres:

Tlf no:

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU(SAĞLIKLI KONTROL/ VELİ) İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Konusu: Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda vitamin D düzeyleri

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Kağan Gürkan, Dr. Çağatay Uğur

Araştırma Merkezi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı

OB erken çocukluk döneminde başlayan, çocuğun içinde bulunduğu dönemi ve daha sonraki gelişimini birçok yönü ile ve önemli derecede olumsuz etkileyen bir bozukluktur. Gelişimin özellikle etkilenen yönleri dil, uyum davranışları, iletişim ve sosyal beceriler olup, bu alandaki bozukluklar çok belirgin ve büyük oranda kalıcıdır. Otizmin nedenleri ve nedenlere yönelik tedavi konusunda çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın tam iyileşme sağlayan bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Son yıllarda çalışmalar, Vitamin D metabolizmasının ruh sağlığı üzerinde kayda değer etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Pek çok çalışmada Vitamin D eksikliğinin otizm riskini arttırdığı bildirilmiştir. Vitamin D eksikliği olan çocuklarda yüksek doz Vitamin D takviyesi ile otizm belirtilerinde azalma gözlenmiştir. Bu araştırmanın olası yararları otizm spektrum bozukluklarının olası nedenlerinden birini belirlemeye yönelik bir araştırma olmasıdır. Böylece bozukluğun nedenleri konusundaki klinik deneyim ve bilgi birikimi artacak, otizmde olası yeni tedavi seçenekleri için yol gösterici olacak ve ileride bu hastalıktan etkilenen kişilere yararlı olabilecektir. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında çocuğunun uyumu ile oluşabilecek risklerdir.

Bu araştırmaya 3-8 yaş aralığında 54 adet hasta grubu için gönüllü 54 adet ise sağlıklı kontrol grubu için gönüllü çocuk dahil edilmesi planlanmaktadır. Araştırmada sizden sosyodemografik bilgi formunu ve anormal davranış kontrol listesini doldurmanız istenmektedir. Bu formları doldurmanız yaklaşık 15 dakikanızı alacaktır. Ayrıca çocuğunuzdan Vitamin D düzeyini belirleme amaçlı kan tahlili istenecektir. Çocuğunuzun kan verme işlemi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde genel pediatri polikliniği kan alma odasında steril enjektör kullanılarak deneyimli

hemşire eşliğinde olacak, iki farklı tüpe 5cc kadar kan alınacaktır. Kanda vitamin D, Ca, P, alkalen fosfataz, folat düzeylerine bakılacaktır. Tetkik için kan alımı sırasında çocuğunuzun uyumu ile ilgili bazı riskler oluşabilir. Bunlar arasında, damarın ilk enjektör girişinde bulunamaması, damar dışı aralığa bir miktar kanın sızması, düşük bir ihtimal dahilinde damar içine kan pıhtısının karışması sonucu oluşabilecek komplikasyonlar görülebilir.

Bu çalışma sırasında, sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Araştırma süresince oluşabilecek herhangi bir problem durumunda Dr. Çağatay UĞUR (tlf no:05055628966) ile bağlantı kurabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, daha sonraki görüşmeleri kabul etmeyebilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

Ben, yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Tarih:

Katılımcının Adı-soyadı:

İmza:

Doğum Tarihi:

Adres:

Tlf no:

Araştırmacı Adı-soyadı:

İmza:

Adres:

Tlf no:

EK-2

ETİK KURUL ONAYI

“Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Vitamin D Düzeyleri” isimli çalışma A.Ü.T.F klinik araştırmalar etik kurul komitesinden 2012 yılında onay almıştır.

EK-3

A.Ü.T.F BAPRO ONAYI

“Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Vitamin D Düzeyleri” isimli çalışma A.Ü.T.F bilimsel araştırma projeleri komitesinden 2012 yılında proje destek onayı almıştır.

EK-4

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Formu dolduran kişi: Anne/ Baba (Mümkünse anne ve baba birlikte doldurmalı)

Tarih:

1. Çocuğunuzun Adı soyadı:

2. Cinsiyeti:

3. Yaşı:

4. Doğum Yeri/ Doğum Mevsimi ve Ayı:

5. Çocuğunuzun Eğitim Durumu: (Henüz yok, Kreş, Anaokulu, ilkokul)

Aile Bilgileri

5.Ailenizin Tipi:

a) Çekirdek aile (anne, baba ve çocuklar)

b) Geniş aile (anne, baba, çocuklar ve sizinle yaşayan kimler varsa yazınız.)

c) Boşanmış aile (Evet/ Hayır)

d) Ölüm (Hangi ebeveyn? Ölüm nedeni?)

e) Evlat edinilmiş çocuk var mı? Var ise sayısı? (Kaç yıldır birliktesiniz?)

f) Anne ve babanın ayrı ayrı kaçınıcı evliliği? Anne.....

Baba.....

6. Annesinin adı soyadı:

Yaşı:

Mesleği:

Eğitimi:

7. Babasının adı soyadı:

Yaşı:

Mesleği:

Eğitimi:

8. Aylık gelir durumunuz: (0-1500 YTL/1500-3000 YTL/3000-4500 YTL/4500 YTL ve üstü)?

9. Kaç çocuğunuz var? Hastamız ailenizin kaçınıcı çocuğu? Annenin doğum yaptığı yaş?

10. Ailenizde kronik tıbbi hastalığı olan var mı? (Dâhili, Nörolojik, Dermatolojik, Metabolik ve İnfektif)

- Cevabınız evet ise lütfen hastalığın adını ve hangi aile bireyinde olduğunu belirtiniz.

11. Ailenizde psikiyatrik hastalığı olan var mı?

- Cevabınız evet ise lütfen hastalığın adını ve hangi aile bireyinde olduğunu belirtiniz.

12. Çocuğunuzun bilinen kronik tıbbi hastalığı var mı? (Dâhili, Nörolojik, Dermatolojik, Metabolik ve İnfektif) Tanı almış olduğu hastalığın ismi nedir? Ne zaman tanısı konuldu?

13. Anne gebelik öncesi ve gebelik döneminde herhangi bir vitamin takviyesi aldı mı? (folat, vitamin A, B, C, E, multivitamin) Evet/ Hayır. Cevabınız evet ise hangi vitamin ve ne kadar süre aldı.....

14. Anne gebeliği döneminde Vitamin D içeren ilaç ya da besin takviyesi aldı mı? (balık,et, tereyağı, yumurta vb..ve D vitamin tedavisi)

Evet/ Hayır. Cevabınız evet ise Vitamin D ne kadar süre aldı.....

Vitamin D içeren besin takviyesi gün/hafta.....gr/ml.....

15. Anne gebeliği döneminde Ca içeren ilaç ya da besin takviyesi aldı mı?

Evet/ Hayır. . Cevabınız evet ise Vitamin D ne kadar süre aldı.....

Ca içeren besin takviyesi gün/hafta.....gr/ml.....

16. Gebelik ve çoğunuzun anne sütü aldığı dönemde ortalama güneş ışınından yararlanma/güneşlenme süreniz? (günde ortalama 1 saatten az/1 saatten fazla)

17. Anne gebelik ve emzirme döneminde herhangi bir ilaç kullandı mı? (antiepileptik, antipsikotik, diüretik, streoid vb)

Evet/ Hayır. Cevabınız evet ise hangi ilaç ve ne kadar süre aldı.....

18. Anne ve baba çocukluk çağında Vitamin D eksikliği (rikets/raşitizm) tanısı aldı mı?

19. Çocuğunuzun Cadan zengin günlük süt ve süt ürünleri gibi besin maddeleri tüketimi ortalama miktarı ne kadar (250 ml'den az→ EVET/HAYIR)?/gr ya daml

20. Anne sütü ne kadar aldı?

21. Ek gıdaya ne zaman geçildi?

22. Çocuğunuz uzun bir dönem boyunca herhangi bir ilaç kullandı mı? (antikonvülzan, antipsikotik, diüretikler, steroid)

Evet/ Hayır. Cevabınız evet ise hangi ilaç ve ne kadar süre aldı.....

ÇOCUKLUK OTİZMİ PUANLAMA ÖLÇEĞİ

Yönergeler: ölçeğin her bir maddesi ile ilişkili davranışları puanlayın. 15 puan ekleyin ve sondaki ölçeği kullanın.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı yok-Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızızlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal ilişkiler-çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetişkinden kaçınabilir veya mızızlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetişkine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlık gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler-çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetişkinin farkında değilmiş gibi gözükür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede ilişki çocukla yapılabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal ilişkiler-Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetişkinin yaptıkları şeylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetişkine yanıt vermez veya ilişki başlatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir şekilde çekilemez.

II. TAKLİT

1 Uygun taklit-Çocuk beceri düzeyine uygun olan sesleri, kelimeleri ve hareketleri taklit edebilir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal taklit-Çoğu zaman çocuk alkış veya tek cümlelik basit davranışları taklit edebilir; nadiren zorlama veya özendirme sonrası veya gecikmeli olarak taklit eder.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit-Çocuk yalnızca yetişkinin büyük ısrarı ve yardımını olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal taklit-Yetişkinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

III. DUYGUSAL TEPKİ

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler- Çocuk, yüz ifadesi, duruş ve tarzında bir değişikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya olaylarla ilişkisizdir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçınan veya aşırı ve durumla ilişkisiz olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma

uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. VÜCUT KULLANIMI

1 Yaşa uygun vücut kullanımı-çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal vücut kullanımı- bazı minör tuhafliklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal vücut kullanımı-Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut postürü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Orta derecede anormal vücut kullanımı-yukarıda sayılan

davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgilenme ve uygun kullanma-beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk-çocuk bir oyuncağa atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncağı etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk-çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncağın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada aşırı derece uygunsuzluk-çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

1 Değişikliklere yaşına uygun tepki-günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik-çocuk rutinden olan değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik-çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir. Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

1 yaşına uygun görsel tepki-çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal görsel tepki- çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal görsel tepki-yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal görsel tepki- çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhafılıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşına uygun dinleme tepkisi- çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi-tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif aşırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmiş olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi-çocuğun seslere tepkisi çeşitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karşı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri işittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine

bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

1 Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki-çocuk yeni nesnelere yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesnelere ağızına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesnelere koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede meşgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok çok az tepki gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile aşırı derecede meşgul olur. Acıya ya aşırı tepki veya hiç tepki göstermez.

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

1 Normal korku veya ürkeklik-çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim-konuşma bütünüyle geridir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletişim-konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhafliklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel iletişim-anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir veya bazı anlaşılabilir kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-sözel olmayan iletişimin immatur kullanımı çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözükür.

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer

durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Tersi olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uca kaymalar gösterebilir.

2 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik: çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimim bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

XIV. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zekâ: Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif otizm: çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede otizm: çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otizm

38-60 Ağır Derecede Otizm

EK-6**ABC KAYIT FORMU**

YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan ifadenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız. İfade çocuğu tanımlamıyorsa boş bırakınız.

	Duyusal	İlişki kurma	Beden ve nesne kullanımı	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel uyaranlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyüklük, renk ya da pozisyon gibi bir özelliğe takılır kalır)	2				
Sosyal gülümsemesi yoktur		2			
Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
Belirli nesnelere bırakmamak için ısrar eder			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
Kendisine uzanıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
Başka insanların arasındayken çağırıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
“Evet” veya “ben” sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez (“topu kutunun üstüne koy” ya da “topu kutunun içine koy” gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürürcesine “irkilme” tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyaranlara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İstedığı şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		

Başkalarını ısırarak, vurarak, tekmeleyerek incitir					2
Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz	1				
Başını vurarak, ellerini ısırarak kendine zarar verir			3		
İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez					2
İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez				1	
Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez		4			
Bir çok sese kulaklarını kapatır	4				
Sık sık nesnelere döndürür, çevirir ve çarpar			4		
Tuvalet eğitimine ilişkin sorunları vardır					1
İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da bir günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısı beşi geçmez.				2	
Çoğunlukla korkar ya da çok kaygılanır		3			
Gün ışığı karşısında gözlerini kısar, kaşlarını çatar ya da gözlerini kapatır	3				
Yardımsız kendisi giyinemez					1
Sesleri ya da sözcükleri sürekli tekrar eder				3	
Bakışları insanları "delip geçer"		4			
Başkalarının cümlelerini ya da sorularını tekrarlar				4	
Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir					2
Cansız şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder					4
Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar ve/veya tadar.			3		
Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3				
Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer			4		
Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar			2		
Gelişimsel gecikme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzu geçmez.				3	
Uzun süreler boşluğa bakar	4				
TOPLAM :					

EK-7

Anormal/Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuğun adı/soyadı: _____ Formun doldurulduğu

tarikh: ___/___/___

Formu dolduran/yakınlığı: _____

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

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

	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
1. Evde, okulda, işte ya da başka yerlerde aşırı derecede hareketlidir.				
2. Amaçlı olarak kendine zarar verir.				
3. Halsiz, tembel, hareketsizdir.				
4. Diğer çocuklara ve büyüklere karşı saldırgandır (sözel ya da fiziksel olarak).				
5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır.				
6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır.				
7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı).				

8. Uygunsuz bir şekilde çılglık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızızdır.				
15. Huzursuzdur, yerinde duramaz.				
16. İnsanlardan uzaktır, yalnız yapılan etkinlikleri tercih eder.				
17. Garip, tuhaf davranışları vardır.				
18. İtaatsiz, asidir; kontrol edilmesi zordur.				
19. Uygunsuz zamanlarda haykırırları /bağırmaları olur.				
20. Sabit/ değişmez bir yüz ifadesi vardır; duygusal anlamlılık içermez.				
21. Başkalarını rahatsız eder.				
22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır.				
23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler				
24. İşbirliğinde bulunmaz.				
	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
25. Keyfi bozuktur; moralsizdir.				
26. Herhangi bir fiziksel teması karşı direnç gösterir.				
27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir.				
28. Komutlara dikkat etmez / komutları				

umursamaz.				
29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir.				
30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder.				
31. Grup etkinliklerini bozar.				
32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur.				
33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur.				
34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar.				
35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır.				
36. Keyfi/ morali çabucak değişir.				
37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez).				
38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında)				
39. Belli bir süre dahi hareketsiz kalmaz.				
40. Ona yaklaşmak, onunla ilişki kurmak ya da onu anlamak zordur.				
41. Uygunsuz bir şekilde bağırır.				
42. Yalnız kalmayı tercih eder.				
43. Kelime veya vücut hareketleriyle iletişim kurma çabası göstermez.				
44. Kolaylıkla dikkati çelinebilir.				
45. Kollarını, bacaklarını tekrar tekrar sallar veya oynatır.				
46. Belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler.				
47. Eşyalara tekme atar, vurur ya da kapıları çarpar.				

48. Sürekli olarak odanın içinde koşar veya zıplar.				
49. Vücudunu ileri-geri durmadan sallar.				
50. Bile bile kendine zarar verir/ kendini yaralar.				
51. Kendine herhangi bir şey söylenildiğinde hiç dikkate almaz.				
52. Kendi kendine fiziksel şiddet uygular.				
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.				
54. Aşırı derecede hareketli olmaya meyillidir.				
55. Sevilmeye/ ilgilenmeye karşı ters tepkiler verir.				
56. Bile bile komutlara uymaz.				
57. İstedikleri engellendiğinde öfke patlamaları yaşar.				
58. Başkalarına kısıtlı sosyal karşılıklar verir.				