

Otizm Spektrum Bozuklukları için Sosyodemografik ve Klinik Risk Faktörleri Nelerdir?

What are the Sociodemographic and Clinical Risk Factors for Autism Spectrum Disorder?

© Mert Beşenek

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Rize, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yapılan çalışmalar; otizm spektrum bozukluğu (OSB) gelişimindeki temel etmenin, çevresel risk faktörleri (RF) ve aday genler arasındaki etkileşim olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada OSB tanılı ve sağlıklı çocukların sosyo-demografik özellikleri ve doğum-öncesi, doğum-sırası ve doğum-sonrası RF durumları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 0-18 arasında değişen, daha önce OSB tanısı almış 100 ve sağlıklı 100 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. OSB ile ilişkili olduğu düşünülen ve sık gözlenen sosyo-demografik, doğum-öncesi, doğum-sırası ve doğum-sonrası çevresel RF'ler her iki grup için araştırılmıştır.

Bulgular: Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, stresli gebelik, ebeveynlerde fiziksel/psikiyatrik hastalık öyküsü, doğumda geç ağlama, mor renk doğum, fiziksel travma öyküsü ve fiziksel hastalık birlikteliği açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda saptanan çoğu RF literatürle uyumlu olmakla birlikte, geçmişte OSB gelişiminde etkili olduğu gözlenen çoğu RF'nin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. Bu durum geçmiş yıllarda tıp alanındaki ilerlemeler doğrultusunda, doğumsal sorunlar gibi önenebilir RF'lerin OSB gelişimi üzerinde etkilerinin azaldığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, çevresel risk faktörleri, prenatal risk faktörleri, perinatal risk faktörleri

ABSTRACT

Objectives: Studies propose that interaction between environmental factors and candidate genes is the primary mechanism in autism spectrum disorder (ASD) pathophysiology. In this study, we aimed to compare the socio-demographic features, pre- and perinatal risk factors (RF), and postnatal features of autistic and healthy children.

Materials and Methods: Total of 100 children who were previously diagnosed with ASD and 100 healthy children aged between 0 and 18 years were included in the study. The most relevant and frequently seen socio-demographic, prenatal, perinatal, and postnatal environmental RFs regarding ASD in the literature were evaluated for each group.

Results: We found statistically significant differences in terms of gender, socio-economical state, stressful pregnancy, physical/psychiatric illness among parents, delayed crying and purple skin color during birth, physical trauma, and comorbid physical illnesses between the groups.

Conclusion: Most of the results we found in our study are in line with previous literature; however, preventable environmental RFs, such as perinatal complications, seem to be losing their impact on autism development, and it may be due to the advancements in the medical field over recent past years.

Keywords: Autism spectrum disorder, environmental risk factors, prenatal risk factors, perinatal risk factors

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal iletişim/etkileşim kusurları, sınırlı ilgi alanlarına sahip olma ve/veya tekrarlayan basmakalıp davranışlar ile kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur.¹ Birleşik Devletler'de yakın zamanda yürütülen bir çalışmada OSB yaygınlığı sekiz yaşındaki çocuklarda 1/59, genel nüfusta ise yaklaşık olarak %1-2 oranında bulunmuştur.² OSB'nin etiolojisi kesin olarak anlaşılamamış olsa da, genetik faktörlerin

patofizyolojide en önemli rolü oynadığı bilinmektedir.³ Ancak, tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda, eş hastalanma (konkordans) oranlarının %100 olmayışı ve kesinleşmiş genetik faktörlerin geniş örneklemli bazı genetik çalışmalarda dahi saptanamamaları, çevresel faktörlerin de bu konuda büyük roller üstlendiklerine işaret etmektedir. Bu nedenle yazarlar, çevresel faktörler ve aday genler arasındaki etkileşimin OSB patofizyolojisindeki birincil mekanizma olduğunu ileri sürmektedir.⁴⁻⁷ Çevresel faktörler, epigenetik mekanizmalar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mert Beşenek, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Rize, Türkiye

Tel.: +90 554 418 75 75 **E-posta:** mbesenek1989@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-1637-2485

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.



yoluyla, DNA dizilimini değiştirmeksizin gen ekspresyonunu etkileyebilirler. DNA metilasyonu, histon proteinlerinin modifikasyonu, kodlanmayan RNA'ların ekspresyonundaki değişiklikler epigenetik mekanizmalara örnek olarak verilebilir. Böylece, çevresel faktörler, embriyonun gelişmesinde hayati öneme sahip gelişimsel genlerin ekspresyonu üzerinden, OSB gibi birçok genom temelli hastalığın oluşumunda rol oynayabilir.^{8,9}

Ebeveyn yaşlarının (özellikle baba yaşının) ileri olması OSB ile ilişkili çevresel risk faktörlerinin (RF) en önemlilerinden biridir. Birçok çalışmada, yaşları 34'ten büyük anne babaların çocuklarında OSB sıklığının anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁻¹³ Ek olarak, gebelik sürecinde anneleri ilgilendiren metabolik sendrom, kanama ve enfeksiyonlar (özellikle üçüncü trimester sırasında geçirilen) gibi çevresel faktörler ve gestasyonel yaş anormallikleri de [preterm (<35 hafta) ya da postterm (>42 hafta)] yüksek OSB riski ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Fetal distres, umbilikal kord anomalileri ve sezaryen ile doğumun da fetal hipoksiye yol açarak OSB patofizyolojisine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.¹⁷ Gebelik boyunca annenin herhangi bir ilaç kullanması OSB riskini %46 artırırken, ilaçlar arasında en fazla risk artışı psikotrop ilaç grubundadır (%68).¹¹ OSB için perinatal RF'lerini araştıran bir meta-analizde, ileri anne/baba yaşı, preterm doğum, planlı sezaryen ile doğum, neonatal sarılık, düşük doğum ağırlığı, annede prenatal ilaç kullanımı ve aktivite, kalp hızı, uyarılara cevap, deri rengi, solunum [activity, pulse, grimace, appearance, respiration- (APGAR)] skorunun düşük olması en önemli RF'leri olarak belirlenmiştir.¹⁸ OSB için RF'leri perinatal zaman dilimlerine göre ayrı ayrı araştıran yakın tarihli bir diğer meta-analiz, 35 ya da ileri anne/baba yaşı, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, düşük tehditi, antepartum kanama ve anne/babanın eğitim düzeyinin (ED) yüksek olmasını prenatal dönemdeki en belirgin RF'ler olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada, sezaryen ile doğum, doğum indüksiyonu, preeklampsi, fetal distres ve gestasyonel yaşın 36 hafta ya da daha düşük olmasının perinatal dönemdeki, düşük doğum ağırlığı, postpartum kanama ve beyin anomalilerinin ise postnatal dönemdeki en önemli RF'leri olduğu belirtilmiştir.¹⁹ Normal doğum ve sezaryenin her ikisinin de RF'ler içinde bulunması akla hemen bir soruyu getirmektedir; bu dünyaya risk düzeyi en aza indirgenmiş bir çocuk getirmenin başka hangi yolu kalmıştır ve neden ya da hangi durumlarda, normal doğum, indüksiyon ya da sezaryen ile doğum gibi istenmeyen bir uygulama haline gelmektedir? Bu soruların cevabı net değildir. Anne yaşının artması ile birlikte, daha yaşlı annelerin bebeklerini normal yolla dünyaya getirmekte daha büyük zorluklarla karşılaşabilecekleri varsayımında bulunulabilir.

Ebeveynlerden birinin psikiyatrik bir hastalık (şizofreni gibi) tanısı almış olması çocuğun OSB riskini üç kat artırmaktadır. Buna ek olarak farklı çalışmalarda, annenin depresyon, anksiyete bozukluğu ya da kişilik bozukluğunun, çocuklarda OSB'ye yatkınlık oluşturduğu kanıtlanmıştır ve gebelik sırasında psikolojik stres maruziyetinin otizm görülme riskini ve otizm şiddetini artırdığı gözlenmiştir.²⁰⁻²⁴ Otistik çocukların

aileleri günlük hayatlarında ekonomik, sosyal, eğitimsel ve psikolojik açılardan olumsuz durumlar deneyimleme olasılığı muhtemel aileler olarak göze çarpmaktadırlar. Bu aileler, maddi zorluklar nedeniyle, sağlıklı ve uygun olmayan sosyal ortamlara, olumsuz yaşam koşullarına ve psikolojik strese maruz kalırlar.²⁵ Profesyonel desteğin yetersizliği, otizmlili çocuklarına yönelik hizmetlerin azlığı, toplumsal tabular ve reddedilme gibi durumlar da bu anlamda önemli rol oynar. Otistik çocuklardaki komorbiditeleri inceleyen çalışmalar, nörolojik, gelişimsel ve/veya psikiyatrik komorbiditelerin varlığının bu çocuklarda birer istisna olmaktan ziyade kural olduğunu göstermektedir.²⁶ Örneğin, Levy ve ark.²⁷ tarafından yapılan bir çalışmada OSB tanılı çocukların çoğunda (%82,7) komorbid gelişimsel bozukluklar, yaklaşık %10'unda komorbid psikiyatrik bozukluklar ve %16'sında komorbid nörolojik bozukluklar saptanmıştır. En sık saptanan komorbid gelişimsel bozukluk dil bozukluğu (%63) ve en yaygın komorbid nörolojik bozukluk epilepsidir (%15,5). Bu çalışma, konuya daha fazla ışık tutmak adına, OSB tanılı çocuklarla sağlıklı kontrollerin sosyodemografik, prenatal, perinatal ve postnatal özelliklerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

1. Örneklem Gurubu ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma bir olgu-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Olgu grubu yaşları 0 ile 18 arasında değişen, daha önce OSB tanısı almış ve kurumumuzun çocuk ve ergen psikiyatrisi ayaktan hasta biriminde izlenmekte olan, Aralık 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran 100 çocuğu kapsamaktadır. Kontrol grubu, yine yaşları 0 ile 18 arasında değişen ve kurumumuzun ayaktan hasta birimine aynı tarihler arasında yönlendirilen 100 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubuna; okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni formu-şimdi ve yaşam boyu şekli (ÇDŞG-ŞY) kullanılarak yapılan yarı yapılandırılmış görüşmeler sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı saptanmamış çocuklar dahil edilmiştir.

Çalışma için kurumun etik kurulundan onay alınmış ve çalışmada gerçekleştirilen insan katılımcıları içeren tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartları ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki versiyonları veya karşılaştırılabilir etik standartlar ile uyumludur. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan, uluslararası, ulusal ve/veya kurumsal yönergelere uygun bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

2. Veri Toplama Araçları

2.1. Sosyo-demografik ve Klinik Değerlendirme Formu

OSB ile ilişkili olduğu düşünülen ve sık gözlenen sosyodemografik, prenatal, perinatal ve postnatal çevresel RF'ler, yazarlar tarafından geliştirilen Sosyo-demografik ve Klinik Değerlendirme Formu (SKDF) kullanılarak değerlendirilmiştir. SKDF'de olguların cinsiyeti, annelerinin doğum sırasında yaşları, anne/baba ED/çalışma durumları/medeni durumları/psikiyatrik hastalıkları/fiziksel hastalıkları, ailenin gelir düzeyi, yerleşim yerleri ve prenatal/perinatal/

postnatal RF sorgulanmıştır. Prenatal RF açısından; gebelik sırasında düşük riski, sigara kullanımı, çay/kahve tüketimi, radyasyon maruziyeti, fiziksel travma öyküsü, psikolojik stres, ilaç kullanımı ve enfeksiyon öyküsü araştırılmıştır. Perinatal RF açısından; doğum zamanı, yöntemi, geç ağlama, deri rengi, mekonyum aspirasyonu, umbilikal kord anomalileri ve kan uyumsuzluğu araştırılmıştır. Postnatal RF açısından ise; yenidoğan sarılığı, kan transfüzyonu, nöbet öyküsü, ameliyat öyküsü, fiziksel travma öyküsü, aşı durumu ve komorbid fiziksel hastalıklar araştırılmıştır.

2.2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

Çocukluk Otizmi Derecelendirme ölçeği (ÇODÖ), 15 maddeden oluşan, temel olarak zihinsel yetersizliği (ZY) olan, ancak otistik olmayan çocuklar ile otistik belirtileri olan çocukları, birbirinden ayırma amaçlı geliştirilmiş bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir. Özellikle otistik çocukları eğitilebilir ZY olan çocuklardan ayırmada etkindir. ÇODÖ, otizmin klinik düzeydeki şiddetini hafif-orta ve orta-ağır olarak belirlemeye olanak sağlar. Her madde 1-4 arasında, yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. Toplam puan en az 15, en fazla 60 olabilir. Puanlamaya göre; 15-29,5 puan alan çocuklar otistik belirtiler göstermemektedir. Otuz-36,5 puan alan çocuklar, klinik olarak hafif-orta düzeyde otistik, 37-60 puan alanlar ise ağır düzeyde otistikdir.²⁸ Türkçede geçerlilik, güvenilirlik çalışması İncekaş Gassaloğlu ve ark.²⁹ tarafından 2016 yılında yapılmıştır.

2.3. Otizm Davranış Kontrol Listesi

Krug ve ark.³⁰ tarafından geliştirilen bu ölçek pek çok ülkede otizmde tarama ve eğitimin değerlendirilmesi için sık başvurulan ölçekler arasındadır. Otizm davranış kontrol listesi, duyuşal (9 madde), ilişki kurma (12 madde), beden ve nesne kullanımı (12 madde), dil becerileri (13 madde), sosyal ve öz bakım becerileri (11 madde) olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur. Türkçede geçerlilik, güvenilirlik çalışması Yılmaz Irmak ve ark.³¹ tarafından 2007 yılında yapılmıştır.

2.4. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu

Kaufman ve ark.³² tarafından çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Hem çocuklara hem de ebeveynlerine uygulanan bu yarı-yapılandırılmış görüşme duyulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar olmak üzere beş adet tanı eki, bu tanıların alt tanı ekleri ve çocuklar için genel değerlendirme ölçeğini içermektedir. Türkçede geçerlilik, güvenilirlik çalışması Gökler ve ark.³³ tarafından 2004 yılında yapılmıştır.

3. Dışlama Kriterleri

• Sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmesi planlanan ancak ÇDŞG-ŞY görüşmesi sırasında psikiyatrik tanı alan çocuklar,

• Çalışma yönergelerine uyum gösteremeyen ya da mental kapasitesi yönergelere uymak için yetersiz olan ailelerin çocukları,

• Yazılı bilgilendirilmiş onam vermeyen kişiler çalışmadan dışlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM'nin "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 24" (30) kullanılarak yapılmıştır.³⁴ Olgu ve kontrol grubu arasında kategorik verilerdeki istatistiksel farklılıklar, ki-kare testi ya da Fisher ki-kare testi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu testler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı saptanan değişkenler "Forward: Conditional" yöntemi ile ikili lojistik regresyon analizine tabi tutulmuştur. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Olgu grubunun yaş ortalaması 98,5 ay (çeyrekler açıklığı =56), kontrol grubunun yaş ortalaması 107 ay (çeyrekler açıklığı =72) olarak bulunmuş ve yaşlar açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,461, MWU testi). Sosyodemografik özellikler -çocuğun cinsiyeti, ailenin gelir düzeyi, ailenin yaşadığı bölge, ebeveynlerin ED, çalışma durumları, evlilik durumları ve fiziksel ya da psikiyatrik hastalıkları gibi- SKDF kullanılarak değerlendirilmiştir. Annenin çalışma durumu, ebeveynlerin evlilik durumları ve ailenin gelir düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Olgu grubu ağırlıklı olarak erkeklerden oluşmaktadır (p=0,004, χ^2). OSB tanıları çocukların annelerinin ED'si anlamlı düzeyde daha düşük (p<0,001, χ^2), ve büyük çoğunluğunun işsiz olduğu bulunmuştur (p<0,001, χ^2). OSB tanıları çocuğu olan babaların ED'si de anlamlı düzeyde düşük bulunmakla birlikte (p<0,001, χ^2), çalışma durumları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (p=0,338, χ^2). Olgu grubundaki ailelerin, ağırlıklı olarak düşük ya da orta yoğunlukta nüfusa sahip bölgelerde yaşamakta oldukları (p=0,01, χ^2) ve daha yüksek fiziksel (p=0,021, χ^2) ve psikiyatrik (p<0,001, χ^2) hastalık oranlarına sahip oldukları gözlenmiştir. Sosyodemografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Düşük tehdidi, çay/kahve tüketimi, sigara kullanımı, radyasyon maruziyeti, fiziksel travma, psikolojik stres, ilaç kullanımı, ve gebelikte enfeksiyon gibi prenatal çevresel RF'ler değerlendirilmiş ve gebelik sırasındaki psikolojik stres, otistik çocukların annelerinde anlamlı oranda daha sık görülen tek prenatal RF olarak bulunmuştur (p<0,001, χ^2). Prenatal RF'lere ait istatistiksel özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Perinatal RF'lerinden doğum şekli, doğum zamanı, doğum sırasında ağlamada gecikme, doğumda bebeğin morarması, mekonyum aspirasyonu ve umbilikal kord komplikasyonları incelenmiştir. Sonuçta OSB'li çocukların doğum sırasında daha geç ağladıkları (p=0,014, χ^2) ve daha sıklıkla morardıkları (p=0,017, χ^2) bulunmuştur. Diğer değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Otistik (olgu) ve sağlıklı (kontrol) çocuklar arasında risk faktörleri açısından farklılıklar

	Olgu (n=100)		Kontrol (n=100)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	84	84	58	58	0,004*
Kız	18	16	42	42	
Annenin doğumdaki yaşı					
18-25	30	30	24	24	0,713*
26-35	54	54	62	62	
>35	16	16	14	14	
Annenin eğitim düzeyi					
İlk/orta okul	48	48	4	4	<0,001*
Lise	38	38	22	22	
Üniversite	14	14	74	74	
Annenin çalışma durumu					
Çalışıyor	20	20	90	90	<0,001*
Çalışmıyor (işsiz)	80	80	10	10	
Babanın eğitim düzeyi					
İlk/orta okul	38	38	4	4	<0,001*
Lise	32	32	24	24	
Üniversite	30	30	72	72	
Babanın çalışma durumu					
Çalışıyor	86	86	92	92	0,338*
Çalışmıyor (işsiz)	14	14	8	8	
Ebeveynlerin evlilik durumu					
Evli	92	92	94	94	1**
Boşanmış/ayrı	8	8	6	6	
Ailenin gelir düzeyi					
Düşük	10	10	0	0	0,056**
Orta/yüksek	90	90	100	100	
Yerleşim yeri					
Düşük nüfus bölgesi	10	10	0	0	0,01*
Orta/yüksek nüfus bölgesi	90	90	100	100	
Ebeveynlerde fiziksel hastalık					
Mevcut	46	46	24	24	0,021*
Mevcut değil	54	54	76	76	
Ebeveynlerde psikiyatrik hastalık					
Mevcut	30	30	0	0	<0,001*
Mevcut değil	70	70	100	100	
Gebelikte düşük riski					
Mevcut	28	28	16	16	0,148*
Mevcut değil	72	72	84	84	
Gebelikte sigara kullanımı					
Mevcut	10	10	4	4	0,436**
Mevcut değil	90	90	96	96	
Gebelikte çay/kahve tüketimi					
Mevcut	74	74	70	70	0,656*
Mevcut değil	26	26	30	30	
Gebelikte radyasyon maruziyeti					
Mevcut	6	6	4	4	1**
Mevcut değil	94	94	96	96	

Tablo 1. Devamı

	Olgu (n=100)		Kontrol (n=100)		p
	n	%	n	%	
Gebelikte fiziksel travma öyküsü					
Mevcut	4	4	0	0	0,495**
Mevcut değil	96	96	100	100	
Gebelikte psikolojik stres					
Mevcut	72	72	32	32	<0,001*
Mevcut değil	28	28	68	68	
Gebelikte ilaç kullanımı					
Mevcut	28	28	24	24	0,648*
Mevcut değil	72	72	76	76	
Gebelikte enfeksiyon öyküsü					
Mevcut	16	16	12	12	0,564*
Mevcut değil	84	84	88	88	
Doğum zamanı					
Term	82	82	80	80	0,799*
Preterm/postterm	18	18	20	20	
Doğum yöntemi					
Normal spontan vajinal yol	34	34	30	30	0,668*
sezaryen	66	66	70	70	
Doğumda geç ağlama					
Mevcut	20	20	4	4	0,014*
Mevcut değil	80	80	96	96	
Doğumda deri rengi					
Mor (asfiksik)	26	26	8	8	0,017*
Normal	74	74	92	92	
Mekonyum aspirasyonu					
Mevcut	2	2	2	2	1**
Mevcut değil	98	98	98	98	
Umbilikal kord anomalileri					
Mevcut	10	10	8	8	1**
Mevcut değil	90	90	92	92	
Kan uyumsuzluğu					
Mevcut	14	14	12	12	0,766*
Mevcut değil	86	86	88	88	
Yenidoğan sarılığı					
Mevcut	58	58	42	42	0,110*
Mevcut değil	42	42	58	58	
Kan transfüzyonu öyküsü					
Mevcut	0	0	0	0	-
Mevcut değil	100	100	100	100	
Nöbet öyküsü					
Mevcut	16	16	10	10	0,372*
Mevcut değil	84	84	90	90	
Geçirilmiş ameliyat öyküsü					
Mevcut	24	24	14	14	0,202*
Mevcut değil	76	76	86	86	
Fiziksel travma öyküsü					
Mevcut	26	26	4	4	0,002*
Mevcut değil	74	74	96	96	

Tablo 1. Devamı

	Olgu (n=100)		Kontrol (n=100)		p
	n	%	n	%	
Aşı durumu					
Yaşına uygun	98	98	100	100	1**
Eksik aşılanma	2	2	0	0	
Komorbid fiziksel hastalık					
Mevcut	28	28	10	10	0,022*
Mevcut değil	72	72	90	90	

*: Ki-kare testi, istatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır, **: Fisher'in kesin ki-kare testi, istatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır

Postnatal çevresel RF'ler için kan grubu uyumsuzluğu, neonatal sarılık, komorbid fiziksel hastalık, aşılama durumu, kan transfüzyonu öyküsü, nöbet, operasyonlar ve fiziksel travmalar değerlendirilmiştir. Çocukların hiçbirinde kan transfüzyonu öyküsü olmadığından, bu değişken analize dahil edilmemiştir. Yalnızca fiziksel travma ($p=0,002$, χ^2) ve komorbid fiziksel hastalıklar ($p=0,022$, χ^2) OSB tanılı çocuklarda daha fazla saptanmıştır. Olgu grubunda 100 çocuktan 28'inde (%28) komorbid fiziksel hastalığın mevcut olduğu ve bunların çoğunun epilepsi tanısı (%42,88) olduğu gözlenmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan RF'ler için, "Forward: Conditional" yöntemi kullanılarak ikili lojistik regresyon modelleri oluşturulmuştur. Bu modellerin son adımında, cinsiyet, annenin çalışma durumu, ailenin yaşadığı bölge, gebelik sırasında psikolojik stres ve çocukta komorbid fiziksel hastalığın otizm riskini etkilediği saptanmıştır (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışma için örneklenen gruplardaki cinsiyet farklılığı, önceki OSB literatüründe çok defa gözlemlenmiştir. Erkeklerde OSB yaygınlığının kızlardan dört kat yüksek olduğu bildirilmiştir ve bu gözlem, OSB etiopatogenezinde cinsiyete özgü faktörlerin varlığını gösterme açısından oldukça tutarlıdır.³⁵ Bazı çalışmalarda, kızların OSB hastalanma eşiğinin erkekler göre daha yüksek olmasına yol açan bir "Çok-eşikli Multifaktöriyel Yatkınlık" modeli ileri sürülmüştür.³⁶ Başka bazı çalışmalar ise, penetransı cinsiyetler arası farklılık gösteren kalıtılabilir DNA bölgeleri için deneysel kanıtlar olduğunu öne sürmektedir.³⁵ Daha eski çalışmalarda OSB'nin X'e bağımlı bir hastalık olabileceği de söylenmiştir; ancak OSB geçişi birçok ailede X'e bağımlı bir pattern göstermez ve bu da, OSB'nin Mendelian kalıtım modeli uyarınca X'e bağımlı olmadığı ancak yine de X kromozomu üzerinde bulunan, *FMRP*, *MECP2*, *NLGN3*, ve *NLGN4X* gibi genlerce modüle edildiği şeklinde yorumlanabilir.³⁵ "Aşırı Erkek Beyni Teorisi" olarak adlandırılan bir diğer teori de OSB'nin, beynin testosteron aracılığı ile hipermaskülenizasyonu nedeniyle oluştuğunu ve OSB'de görülen cinsiyet farklılığının sebebinin bu olduğunu ileri sürer.³⁷ OSB tanılı erkeklerin, kızlara göre, daha fazla dışa vurum sorunları gösterdikleri bilinmektedir [saldırganlık, hiperaktivite, özgeci (prosocial) davranışta azalma

Tablo 2. Otistik (olgu) ve sağlıklı (kontrol) çocuklarda anlamlı değişkenlik gösteren risk faktörleri için yapılan ikili lojistik regresyon analizi sonuçları

	%95 Güven aralığı		Göreceli olasılıklar oranı	p
	Alt	Üst		
Çocuğun cinsiyeti	1,540	54,421	9,154	0,015
Annenin çalışma durumu	22,787	1679,616	195,636	<0,001
Yerleşim yeri	1,523	131,614	14,158	0,020
Stresli gebelik	1,463	32,470	6,893	0,015
Çocuğun komorbid fiziksel hastalığı	2,092	147,153	17,547	0,008

ve tekrarlayan/basmakalıp davranışlarda artış gibi], ve birçok yaygınlık çalışması (tıpkı bu çalışma için olduğu gibi) klinik koşullarda yürütüldüğü için, otistik erkeklerin dışavurucu davranım sorunları nedeniyle hekim başvurularının, kızlara göre daha fazla olabileceği unutulmamalıdır.³⁸

Ailenin sosyoekonomik düzeyi (SED) ve OSB arasındaki ilişkiye dair bulgular karışıktır. Avrupa'da yürütülen çalışmalar, düşük SED ile otizm prevalansında yükseklik arasında bir ilişki göstermekte iken; Birleşik Devletler'de yapılan çalışmalarda yüksek SED'ye sahip ailelerin çocuklarının OSB açısından daha riskli olduğu bulunmuştur.^{39,40} Bu çelişkili bulguların, ülkelerin sağlık sigortası kapsam stratejilerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Avrupa çoğunlukla, insanların otizm tanı ve tedavi olanaklarına eşit olarak ulaşabildikleri, ülke temelli genel sağlık sigortasına (GSS) sahiptir. Ancak, GSS'ye sahip olmayan Birleşik Devletler'de, ruh sağlığı hizmetlerini ancak SED'yi yüksek aileler karşılayabilmekte ve bu nedenle, çocukları halihazırda pediatrik ya da psikiyatrik izlem altında olan aileler, otizm belirtilerini daha fazla oranda bildirebilmektedir.⁴⁰ Geçmiş çalışmaların ışığında, çalışmamızda SED'yi ölçmek üzere, ailenin gelir düzeyi, ebeveynlerin ED'si, ebeveynlerin çalışma durumu ve ailenin yaşadığı bölge değerlendirilmiştir.^{41,42} Çalışmamız GSS'ye sahip olan Türkiye'de yürütülmüştür. Bulgular sonucunda, otistik çocukların annelerinin ED'sinin anlamlı oranda daha düşük olduğu ($p<0,001$, χ^2) ve çoğunlukla işsiz oldukları ($p<0,001$, χ^2) görülmüştür. Otistik çocuklarının babalarının ED'si, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde daha düşük olmakla birlikte ($p<0,001$, χ^2), babaların çalışma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,338$, χ^2). Olgu grubunda yer alan ailelerin ağırlıklı olarak düşük ve orta nüfus yoğunluğuna sahip bölgelerde yaşadıkları bulunmuştur ($p=0,01$, χ^2) ve bu çalışmanın bütün bulguları, literatür ile uyumlu olarak, düşük SED ve otizm riski arasındaki olası ilişkiye işaret etmektedir (Tablo 1). Bu sonuçlar, maternal stresin OSB patogenezindeki olası etkileri ile birlikte yorumlanmalıdır. Annenin düşük SED ile ilişkili sosyal stresörlere maruziyetinin, gebelik ya da doğum sırasında OSB riskini, epigenetik mekanizmalar aracılığı ile artırdığı varsayımında bulunulabilir.⁴³

Düşük SED ile ilişkisi bağlamında belirtildiği üzere, gebelik sırasında annenin stres maruziyeti otizm için majör bir RF'dir.⁴⁴⁻⁴⁶ Beversdorf ve ark.⁴⁵ yaptıkları retrospektif çalışmada, OSB annelerinde, özellikle 21-32. gebelik haftalarındaki prenatal stres maruziyeti sıklığının kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. Louisiana'da yapılan bir çalışmada, tropikal fırtına ya da kasırga sırasında gebelik yaşı 5-6 ay olan bebeklerde otizm görülme oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Class ve ark.⁴⁷ da annenin üçüncü trimesterde yaşadığı prenatal stresin (birinci derece bir akrabanın ölümü gibi) OSB riskini artırdığını bulmuştur (düzeltilmiş risk oranı 1,58). Roberts ve ark.⁴⁴ tarafından yapılan bir başka çalışmada da, annenin gebeliği sırasında, özellikle de erken gestasyonel zaman diliminde partneri tarafından istismara maruz kalmasının OSB ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızda da; stresli gebeliğin, OSB tanılı çocukların annelerinde kontrol grubu annelerine göre daha yaygın olduğunu saptamıştır ($p < 0,001$, χ^2), bu da göstermektedir ki stresli gebelikler bir risk faktörü olarak kabul edilebilir (olasılık oranı =6,893; %95 güven aralığı =1,463-32,470). Ancak, sözü geçen bütün çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da, stresli gebelik geçiren annelerin önemli bir oranında (%32) herhangi bir etkilenme olmadığı gözlenmiştir (Tablo 1, 2). Bu durum, "Gen x Çevre (GxÇ)" etkileşiminin olası rolüne işaret ediyor olabilir. Hecht ve ark.⁴⁸ tarafından yapılan GxÇ etkileşimini araştıran retrospektif bir çalışma, daha yüksek prenatal stres maruziyeti insidansının yalnızca, 5-HTTLPR'nin kısa allelinin en az bir kopyasını taşıyan annelerde gözlendiğini göstermiştir. Bu çalışmaya göre, bu allel strese duyarlılık ile ilişkili olabilir, ancak gebelik sırasındaki maternal stres ve bunun otizm riski ile GxÇ etkileşimine dair bilgimiz sınırlıdır ve bu alanda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Annenin uygunsuz psikolojik stresi -özellikle şiddetli ve uzun süreli psikiyatrik bozukluğa sahip olması- OSB riskindeki artışla ilişkilendirilmiştir.⁴⁹ Bu psikiyatrik bozukluklar annenin hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninde bozukluklara yol açabilir ve bu, kortizol düzeylerinde artış, adrenal steroidlerde yükselme ve bu hormonlara plasental geçirgenlikte artış ile sonuçlanabilir. Bu durum özellikle, fetusun oluşum ve gelişiminin dış etkilere duyarlı olduğu 21-32. gestasyonel haftalarda, depresyon ya da anksiyete gibi ruhsal sorunlar yaşayan anneler için geçerlidir. Sonuçta, epigenetik mekanizmalar ile, strese yanıt genlerinin ve nörobiyoloji, metabolizma ve fizyoloji ile ilgili genlerin ekspresyonunda, çocuğun yaşamı boyunca devam edecek olan geri dönüşümsüz bir etkilenme gözlenebilir.^{45,50,51} Bu çalışmada kesin tanı, tanı tarihi ve etkilenen ebeveynin cinsiyeti araştırılmamıştır, ancak bulgular, otistik çocukları olan ailelerde psikiyatrik bozukluklarının yaygınlığının daha yüksek olduğuna işaret etmektedir ki bu durum önceki literatür ile uyumludur. Otizml bir çocuk sahibi olmanın ebeveynler için büyük bir stres kaynağı olduğu akıld tutularak, bu bulguların, direkt bir RF olmanın yanı sıra, OSB'li bir çocuğa sahip olmanın sonucu olarak ortaya çıkabileceği de belirtilmelidir.^{52,53} Bu aile ortamı, ebeveynler için (fiziksel iyilik halini de içerir bir şekilde) yaşam kalitesinde düşüşe yol açar ve çalışmalar, annenin iyilik hali

ile OSB'li çocukların davranışları arasında negatif bir ilişkinin varlığını göstermektedir.⁵⁴ Otistik çocukların ebeveynlerinde fiziksel hastalık oranlarının daha yüksek olduğuna işaret eden bulgularımız ($p < 0,021$, χ^2), bireylerin fiziksel iyilik hallerindeki bu kötüleşmeyi yansıtırıyor olabilir (Tablo 1).

Bu çalışmada araştırılan perinatal çevresel RF'ler arasında yalnızca, fetal distresin temel belirleyicileri olan doğum sırasında geç ağlama ($p=0,014$, χ^2) ve morarmının ($p=0,017$, χ^2) anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (Tablo 1). OSB için RF'leri araştıran çok yakın zamanlı bir meta-analizde, fetal distresin OSB riski üzerinde güçlü bir etkisi olduğu söylenmektedir (rölatif risk: 1,40, %95 güven aralığı: 1,11).¹⁹ Bu bulgularla uyumlu olarak, (beş-dakika APGAR skorunun düşük olması, solunum sıkıntısı, resüsitasyon gereksinimi, mekonyum aspirasyonu ve Caserean doğum ile belirlenen) fetal ve neonatal hipoksinin OSB için bir RF olduğu, literatürde çok defa ileri sürülmüştür; ancak bu çalışmaların çoğu neredeyse 15 yıl öncesine aittir.^{16,55-57} Bizim çalışmamızda; doğum şekli, doğum zamanı, mekonyum aspirasyonu ve umbilikal kord komplikasyonları ile OSB arasında bir ilişki saptanmamıştır ve sayılan RF'ler gibi önlenebilir perinatal komplikasyonlar, OSB gelişimindeki etkilerini kaybediyor gibi görünmektedir. Bizim çalışmamız ile daha eski literatür arasındaki bu uyumsuzluk, son yıllarda bu komplikasyonlarla daha iyi baş etmemizi sağlayan teknolojik/medikal gelişmelerin olası rolüne işaret ediyor olabilir.

Çocukta fiziksel travma ve otizm ilişkisini araştıran çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Bu konu, travmatik beyin zedelenmesi (TBZ) ve OSB arasındaki ortak semptomatoloji (denge/koordinasyon iletişim, emosyonel farkındalık, yürütücü işlevler, dil, öğrenme, sosyal etkileşim ve özdenetimde defisitler) nedeniyle dikkati çekmiştir.⁵⁸⁻⁶⁰ Olgu grubunda saptanan yükselmiş fiziksel travma prevalansı ($p=0,002$, χ^2), dikkatle yaklaşılması gereken ilginç bir bulgudur (Tablo 1). Birincil olarak, bu çalışmada kullanılan veri toplama yöntemi nedeniyle, fiziksel travmanın doğası büyük değişkenlik göstermektedir ve travmanın beyin dokusunu etkileyip etkilemediğine (TBZ'ye yol açıp açmadığına) karar vermek zordur. İkincil olarak, burada araştırılan fiziksel travma, yaşam boyu prevalansı yansıtmaktadır ve beyin zedelenmesi ile OSB'de ortak nörogelişimsel yollar için önemli olabilecek belirli zaman aralıklarını araştırmamıştır. Üçüncül olarak, OSB'de motor ve sosyal işlevsellikteki defisitler çok sık gözlemlendiğinden, fiziksel travmanın OSB'nin sebebi mi sonucu mu olduğuna karar vermek zordur. Sonuç olarak, fiziksel travma ve OSB arasındaki ilişkinin doğasını, bu kısıtlılıkları hesaba katarak araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sebebi kesin olarak bilinemesi de nörolojik, gelişimsel ve/veya psikiyatrik komorbiditeler otistik çocuklarda oldukça yaygındır. Bu durum, bu bozukluklar -özellikle OSB ve nörolojik durumlar- arasında olası ortak patojenik yollara işaret etmektedir. Bu çalışmada, olgu grubundaki 100 çocuktan 28'inin (%28) komorbid fiziksel hastalığı vardır ve bunun da çoğunluğunun epilepsi olduğu saptanmıştır (%42,88) (Tablo 1). Bu çalışmanın sonuçları ile paralel olarak, Levy ve ark.²⁷, otistik çocukların %15,7'sinin komorbid bir nörolojik hastalığı olduğunu ve en

sık tanının epilepsi olduğunu (%15,5) bulmuştur. Mouridsen ve ark.⁶¹, Asperger sendromlu hastalarda epilepsi yaygınlığını araştırmış ve sonuçta Asperger sendromunda (4,180 olguda %3,9), genel popülasyona (tahmini prevalans %2) göre daha yüksek oranda epilepsi görüldüğünü saptamıştır. Bu alandaki çalışmalarda, hem OSB hem de epilepsi için birçok ortak kopya sayısı varyasyonları ve postmortem beyin dokusunda, fokal kortikal displazi, heterotopi, dendrit dikenlerinin yoğunluğunda artış gibi ortak histolojik özellikler belirlenmiştir.^{61,62} Bu birliktelikleri tam anlamı ile açıklayabilmek için daha fazla moleküler çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bulgularının çoğu önceki çalışmalarla paralellik göstermekle birlikte, sonuçların bazıları (ebeveynlerde fiziksel/psikiyatrik hastalık yaygınlığında artış ve çocuklarda fiziksel travma gibi) RF olmaktan daha çok, otizmin kendisinin aile ve çocuk üzerindeki olası etkilerini gösteriyor olabilir ve bu ayrımı yapmak oldukça güçtür. Bu çalışmanın sonuçlarının demografik doğası ilginç olmakla birlikte, çalışmanın tek merkezde yapılmış olması bulguların belirli bir bölgeye ait özelliklerden (enlem, diyet) en azından bir dereceye kadar etkilenmesine neden olmuş olabilir ve tüm OSB olgularına genelleme yapmak uygun olmayabilir.

Sonuç

Araştırılan tüm sosyodemografik, prenatal, perinatal ve postnatal çevresel RF'ler içinde, cinsiyet, SED, stresli gebelik, ebeveynlerde fiziksel/psikiyatrik hastalık varlığı, doğum sırasında ağlamada gecikme ve morarma, fiziksel travma ve komorbid fiziksel hastalık varlığı açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Ek olarak, son yıllarda medikal alandaki gelişmelere bağlı olarak, perinatal komplikasyonlar gibi önlenebilir çevresel RF'ler, otizm gelişimi üzerindeki etkilerini kaybediyor gibi görünmektedir. Otizmin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların ne denli kompleks olduğu düşünüldüğünde, çevresel RF'lerin etkilerini açıklığa kavuşturmak için, işbirliğine dayalı bir yaklaşımla yapılacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışmada gerçekleştirilen insan katılımcıları içeren tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartları ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki versiyonları veya karşılaştırılabilir etik standartlar ile uyumludur (karar no: 2019/161, tarih: 15.11.2019).

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan, uluslararası, ulusal ve/veya kurumsal yönergelere uygun bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Rosenberg CR, White T, Durkin S, Pamela Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee LC, Harrington R, Lopez M, Fitzgerald RT, Hewitt A, Pettygrove S, Constantino JN, Vehorn A, Shenouda J, Hall-Lande J, Van Naarden Braun K, Dowling NF. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67:1-23.
3. Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, Vincent JB, Skaug JL, Thompson AP, Senman L, Feuk L, Qian C, Bryson SE, Jones MB, Marshall CR, Scherer SW, Vieland VJ, Bartlett C, Rhinda LVM, Goedken R, Segre A, Pericak-Vance MA, Cuccaro ML, Gilbert JR, Wright HH, Abramson RK, Betancur C, Bourgeron T, Gillberg C, Leboyer M, Buxbaum JD, Davis KL, Hollander E, Silverman JM, Hallmayer J, Lotspeich L, Sutcliffe JS, Haines JL, Folstein SE, Piven J, Wassink TH, Sheffield V, Geschwind DH, Bucan M, Brown WT, Cantor RM, Constantino JN, Gilliam TC, Martha Herbert M, Lajonchere C, Ledbetter DH, Lese-Martin C, Miller J, Nelson S, Samango-Sprouse CA, Spence S, State M, Tanzi RE, Coon H, Dawson G, Bernie Devlin B, Estes A, Flodman P, Klei L, McMahon WM, Nancy Minshe N, Munson J, Korvatska E, Rodier PM, Schellenberg GD, Smith M, Spence MA, Stodgell C, Tepper PG, Ellen M, Wijsman EM, Yu CE, Rogé B, Mantoulan C, Wittmeyer K, Poustka A, Felder B, Klauck SM, Schuster C, Poustka F, Bölte S, Feineis-Matthews S, Herbrecht E, Schmötzer G, Tsiantis J, Papanikolaou K, Maestrini E, Bacchelli E, Blasi F, Carone S, Toma C, Van Engeland H, de Jonge M, Kemner C, Koop F, Langemeijer M, Hijmans C, Staal WS, Baird G, Bolton PF, Rutter ML, Weisblatt E, Green J, Aldred C, Wilkinson JA, Pickles A, Couteur AL, Berney T, McConachie H, Bailey AJ, Francis K, Honeyman G, Hutchinson A, Parr JR, Wallace S, Monaco AP, Barnby G, Kobayashi K, Lamb JA, Sousa I, Sykes N, Cook EH, Guter SJ, Leventhal BL, Salt J, Lord C, Corsello C, Hus V, Weeks DE, Volkmar F, Tauber M, Fombonne E, Shih A, Meyer KJ. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet.* 2007;39:319-328.
4. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156:255-274.
5. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Karen Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:1095.
6. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:103-110.
7. Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology.* 2008;29:190-201.
8. Foley DL, Craig JM, Morley R, Olsson CA, Dwyer T, Smith K, Saffery R. Prospects for Epigenetic Epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008;169:389-400.
9. Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2008;3:e2698.
10. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, CA Craig JM, Dwyer T, Smith K, Saffery R. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1268-1276.
11. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:7-14.

12. Parner ET, Baron-Cohen S, Lauritsen MB, Jørgensen M, Schieve LA, Yeargin-Allsopp M, Obel C. Parental age and autism spectrum disorders. *Ann Epidemiol.* 2012;22:143-150.
13. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res.* 2010;3:30-39.
14. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod Toxicol.* 2015;56:155-169.
15. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics.* 2009;124:e817-e825.
16. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:257-264.
17. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128:344-355.
18. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;9:287-300.
19. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6696.
20. Bölte S, Knecht S, Poustka F. A case-control study of personality style and psychopathology in parents of subjects with autism. *J Autism Dev Disord.* 2007;37:243-250.
21. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, Sparen P. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics.* 2008;121:e1357-e1362.
22. Wolff S, Narayan S, Moyes B. Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled study. *J Child Psychol Psychiatry.* 1988;29:143-153.
23. Gudsnuk K, Champagne FA. Epigenetic influence of stress and the social environment. *ILAR J.* 2012;53:279-288.
24. Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJO. Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Front Psychol.* 2011;1:223.
25. Lee LC, Harrington RA, Louie BB, Newschaffer CJ. Children with autism: quality of life and parental concerns. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:1147-1160.
26. Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102:321-330.
27. Levy SE, Giarelli E, Lee L-C, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, Nicholas J, Reaven J, Rice CE. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31:267-275.
28. Hergüner S, Özbaran B. Çocukluk otizmini derecelendirme ölçeği. in: çocuk ve ergen psikiyatrisinde ölçütler ve ölçekler: yaygın gelişimsel bozukluklar yıkıcı davranım bozuklukları. 2010:37-40.
29. İncekaş Gassaloğlu S, Baykara B, Avcıl S, Demiral Y. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatry Derg.* 2016;27:266-274.
30. Krug R, Arick DA, Almond J. Autism Screening Instrument for Educational Planning 3th edition, 2008. <http://www.txautism.net/assets/uploads/docs/ASEIP-3-ed-KS-AK.pdf>.
31. Yılmaz Irmak T, Tekinsav Sütçü S, Aydın A, Sorias O. Otizm davranış kontrol listesinin geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.* 2007;14:13-23.
32. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980-988.
33. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D TY. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T) -. *Turkish J Child Adolesc Ment Heal.* 2004;11:109-116.
34. IBM SPSS statistics for Windows. 2018.
35. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013;26:146-153.
36. Reich T, Cloninger CR, Guze SB. The multifactorial model of disease transmission: 1. description of the model and its use in psychiatry. *Br J Psychiatry.* 1975;127:1-10.
37. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2002;6:248-254.
38. Hattier MA, Matson JL, Tureck K, Horovitz M. The effects of gender and age on repetitive and/or restricted behaviors and interests in adults with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Res Dev Disabil.* 2011;32:2346-2351.
39. Delobel-Ayoub M, Ehlinger V, Klapouszczak D, Maffre T, Raynaud JP, Cyrille Delpierre C, Arnaud C. Socioeconomic Disparities and Prevalence of Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disability. *PLoS One.* 2015;10:e0141964.
40. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, Carpenter P, Magnusson C. Parental Socioeconomic Status and Risk of Offspring Autism Spectrum Disorders in a Swedish Population-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51:467-476. e6.
41. Larson K, Halfon N. Family Income Gradients in the Health and Health Care Access of US Children. *Matern Child Health J.* 2010;14:332-342.
42. Laaksonen E, Martikainen P, Lahelma E, Lallukka T, Rahkonen O, Head J, Marmot M. Socioeconomic circumstances and common mental disorders among Finnish and British public sector employees: evidence from the Helsinki Health Study and the Whitehall II Study. *Int J Epidemiol.* 2007;36:776-786.
43. Kinney D, Munir K, Crowley D, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:1519-1532.
44. Roberts AL, Lyall K, Rich-Edwards JW, Ascherio A, Weisskopf MG. Association of maternal exposure to childhood abuse with elevated risk for autism in offspring. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:508.
45. Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE, Nagaraja HN, Cooley WC, Gaelic SE, Bauman ML. Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:471-478.
46. Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:481-488.
47. Class QA, Abel KM, Khashan AS, Rickert ME, Dalman C, Larsson H, Hultman CM, Långström N, P Lichtenstein P, D'Onofrio BM. Offspring psychopathology following preconception, prenatal and postnatal maternal bereavement stress. *Psychol Med.* 2014;44:71-84.
48. Hecht PM, Hudson M, Connors SL, Tilley MR, Liu X, Beversdorf DQ. Maternal serotonin transporter genotype affects risk for ASD with exposure to prenatal stress. *Autism Res.* 2016;9:1151-1160.
49. Karimi P, Kamali E, Mousavi SM, Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism. *J Res Med Sci.* 2017;22:27.
50. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:1073-1086.
51. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol.* 2011;31:363-373.
52. McKinney B, Peterson RA. Predictors of stress in parents of developmentally disabled children. *J Pediatr Psychol.* 1987;12:133-150.
53. Sivberg B. Family system and coping behaviors. *Autism.* 2002;6:397-409.

54. Allik H, Larsson JO, Smedje H. Health-related quality of life in parents of school-age children with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:1.
55. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:326.
56. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:618-627.
57. Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002;13:417-423.
58. Radice-Neumann D, Zupan B, Babbage DR, Willer B. Overview of impaired facial affect recognition in persons with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2007;21:807-816.
59. Gorman S, Barnes MA, Swank PR, Prasad M, Ewing-Cobbs L. The effects of pediatric traumatic brain injury on verbal and visual-spatial working memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18:29-38.
60. Karunanayaka PR, Holland SK, Yuan W, Altaye M, Jones BV, Michaud LJ, Chertko N, Walz C, Wade SL. Neural substrate differences in language networks and associated language-related behavioral impairments in children with TBI: a preliminary fMRI investigation. *NeuroRehabilitation*. 2007;22:355-369.
61. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in Individuals with a History of Asperger's Syndrome: A danish nationwide register-based cohort study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43:1308-1313.
62. Jeste SS, Geschwind DH. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:74-81.