

# Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Olgularda Prenatal ve Perinatal Özelliklerin Değerlendirilmesi: Cinsiyet Farklılığı Var Mı?

*Evaluation of Prenatal and Perinatal Features in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: Is There a Gender Difference?*

İpek Perçinel Yazıcı

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda prenatal ve perinatal özelliklerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 01.01.2018-31.12.2019 tarihleri arasında kliniğimize başvurmış, yaşları 12-72 ay arasında olan ve OSB tanısı almış olgular ile aynı zaman aralığında polikliniğimize başvurup herhangi bir nörogelişimsel bozukluk tanısı almamış olan olguların (kontrol grubu) dosya verileri geriye dönük olarak incelenmiş, pre/perinatal özellikler açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Prenatal özelliklerden; gebelik sırasında anne yaşı ve baba yaşı, anne-baba yaşı arasındaki fark, gebelik sırasında annede tıbbi hastalık varlığı, düşük tehdidi, annenin gebelikte maruz kaldığı olumsuz yaşam olayları ve gebelikte sigara/ilâç kullanımı OSB grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır. Perinatal özellikler arasında; düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, zor doğum öyküsü, sezaryen doğum, hipoksi/asfiksi öyküsü, kuvöz/yoğun bakım öyküsü oranı OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. OSB grubunda cinsiyete göre yapılan analizlerde, prenatal etmenlerden anne ve baba yaşı, erkek OSB'lilerde kızlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Perinatal etmenlerden ise; zor doğum öyküsü, hipoksi/asfiksi öyküsü ve kuvöz/yoğun bakım öyküsü yine erkek OSB'lilerde kızlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda, otizm olgularında otizm olmayan olgulara göre daha fazla prenatal ve perinatal güçlük olduğu saptanmıştır. İleri anne-baba yaşı dışında, anne-baba yaşı arasındaki farkın da otizmlü grupta anlamlı yüksek bulunması dikkat çekicidir. Ek olarak, bazı pre/perinatal özelliklerin, özellikle erkek otizmlü olgularda anlamlı fazla olması da mevcut literatür bulgularıyla birlikte yorumlandığında araştırılmaya değer görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, cinsiyet, otizm, prenatal, perinatal

ABSTRACT

**Objectives:** In this study, it was aimed to retrospectively evaluate prenatal and perinatal features in children with autism spectrum disorder (ASD).

**Materials and Methods:** The data of the children who applied to our outpatient clinic between 01.01.2018 and 31.12.2019 and who were between the ages of 12 and 72 months were examined retrospectively. The children who were diagnosed with ASD and the children who were not diagnosed with neurodevelopmental disorder (control group) were compared in terms of pre/perinatal features.

**Results:** From prenatal features; maternal and paternal age during pregnancy, difference between the age of parents, maternal medical illness during pregnancy, threatened abortion, negative life events and maternal smoking/medication during pregnancy were significantly higher in children with ASD. From perinatal features; low birth weight, preterm delivery, labor difficulties, cesarean section, hypoxia/asphyxia, and incubator/intensive care history were significantly higher in ASD than in the control group. In the analysis conducted considering gender in the ASD group; maternal and paternal age, labor difficulties, hypoxia/asphyxia history and incubator/intensive care history were significantly higher in boys than in girls.

**Conclusion:** In our study, it was found that there were more prenatal and perinatal difficulties in children with autism than in those without autism. It is noteworthy that apart from the advanced age of parents, the difference in the ages of parents was significantly higher in the group with autism. In addition, it appears to be worth investigating when interpreted in conjunction with current literature findings that some pre/perinatal features are significantly higher in boys than in girls in ASD.

**Keywords:** Children, gender, autism, prenatal, perinatal

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. İpek Perçinel Yazıcı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

**Tel.:** +90 507 786 46 27 **E-posta:** ipek.pr@hotmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-6807-655X

**Geliş Tarihi/Received:** 29.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.07.2020

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



## Giriş

Otizm spektrum bozuklukları (OSB); çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları içerisinde yer alan, belirtileri erken çocukluk döneminde başlayan, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile karakterize bir klinik tablodur.<sup>1</sup> Yaygınlığı tüm dünyada ciddi bir şekilde artmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada, tahmini prevalansı %1,68 (59 çocukta 1) olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup> Prevalanstaki bu dramatik artışta, hem anne-babaların hem de klinisyenlerin otizm ile ilgili farkındalıklarının artması, tanı kriterlerinin değişmesi, ebeveynlerin önyargılarının azalması dolayısıyla hekime başvurunun çoğalması, daha nitelikli kayıtların tutulması gibi nedenlerin etkili olduğu belirtilmekteyse de, uygulamadaki bu değişikliklerin, prevalanstaki tüm artışın ancak dörtte birini açıklayabildiği belirtilmiştir.<sup>3,4</sup> Bu nedenlerle, etiyojisini anlamak ve olası riskleri tespit etmek için otizm etiyojisine yönelik çalışmaların artarak devam ettiği görülmektedir.

Bugüne kadar yapılmış çok sayıda çalışmaya rağmen otizmin etiyojisi halen net olarak belirlenememiştir. Genel olarak üzerinde durulan görüş, çoklu etmenlerin etkileşimi sonucu gelişen bir beyin gelişim bozukluğu olduğu yönündedir.<sup>5,6</sup> Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, beyindeki yapısal ve işlevsel değişimler, bu değişimlerin başlama yaşı ve bu değişimlere yol açan genetik ve çevresel etmenler gibi pek çok özelliğin araştırıldığı görülmektedir.<sup>7</sup> Etiyojide gen-çevre etkileşimi ve epigenetik etmenler ile ilgili araştırmalar da artmakta ve bu araştırmalarda çevresel etmenlerin önemine işaret edilmektedir.<sup>8</sup> Yapılan bir ikiz çalışmasında, ikizler arasında otizm riskinde varyansın %55'inin çevresel faktörlerle açıklanabileceği belirtilmiş, bu oranın tüm OSB için %58 olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Çevresel etmenler, virüslerden ilaçlara, kimyasal ya da fiziksel ajanlardan sosyal ve kültürel etkilere kadar değişen non-genetik faktörler olarak tanımlanabilir.<sup>10</sup> Otizmin etiyojisindeki çevresel risk etmenleri ise genellikle beyin gelişimini prenatal, perinatal ve postnatal dönemde etkileyebilen etmenler olarak sunulmaktadır. Çevresel etmenlere maruz kalmanın, hücre farklılaşması ve migrasyonu, kortikal mini-kolonlar gibi yapıların formasyonu, sinaptogenez ve miyelinizasyon ya da epigenetik mekanizmalar gibi farklı süreçlerle beyin gelişimini etkileyebileceği öne sürülmektedir.<sup>10</sup>

OSB etiyojisinde çevresel etmenlerden prenatal ve perinatal özelliklerin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında; şimdiye kadar, ileri ebeveyn yaşı, annenin gebelikte geçirdiği tıbbi/psikiyatrik hastalıklar, gebelikte sigara/alkol/ilaç kullanımı, diğer toksik ajanlara maruziyet, prematurite, hipoksi, beslenme, D vitamini eksikliği, aşılar, doğumda bebeğe ait özellikler, doğum mevsimi gibi pek çok etmenin araştırıldığı; farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşıldığı; OSB'nin, tek bir etmeden ziyade birden çok etmenle ilişkilendirilmiş olduğu izlenmektedir. Bu nedenle konu ile ilgili çalışmalar halen yapılmaya ve elde edilen bulguların literatür ile uygun olup olmadığı tartışılmaya devam etmektedir.

Konu ile ilgili mevcut literatür bilgilerine göre; en tutarlı bulgunun, "ileri anne-baba yaşı" olduğu ifade edilmekte ve bu bulgu çalışmalarla desteklenmektedir.<sup>6,11-13</sup> Yapılan bir meta-analizde, ileri anne yaşının %41, ileri baba yaşının ise %55 oranında OSB riskini attırdığı ifade edilmiştir. Daha düşük anne yaşı %10'dan fazla, daha düşük baba yaşı ise yaklaşık %20 oranında daha düşük otizm riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>14</sup> Son yıllarda, anne-baba arasındaki yaş farklılıklarının da OSB gelişiminde önemli olabileceğine işaret edilmektedir.<sup>12</sup> Ancak, bu konudaki çalışmaların oldukça kısıtlı sayıda olduğu ve sonuçlarının halen netlik kazanmadığı görülmektedir.

Tüm bu bilgilerin ışığında, bu çalışmada, otizm tanılı olgularda gözlenen beyin değişimlerine sebep olabileceği düşünülen prenatal ve perinatal özelliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda, OSB ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklılaşan özellikler, sonrasında OSB grubunda cinsiyete göre de değerlendirilmiştir. Bu alanda yapılacak çalışmaların artmasının, çalışma sonuçlarının netleşmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu etmenlerin bir kısmının değiştirilebilir etmenler olduğu düşünüldüğünde, elde edilecek daha net sonuçların, otizm riskini belirleme ve hatta azaltma açısından olumlu olabileceğini söylemek yanlış olmayacaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, üniversitemiz girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2020/8-19).

Çalışmada, 01.01.2018-31.12.2019 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş, yaşları 12-72 ay arasında olan ve OSB tanısı almış olgular ile aynı zaman aralığında polikliniğimize başvurup herhangi bir nörogelişimsel bozukluk tanısı almamış olan olguların dosya verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya 72 aya kadar olan çocukların alınmış olmasının nedeni; yaşça daha büyük çocuklara göre, doğumdan sonra daha kısa bir sürenin geçmiş olması ve bu nedenle ebeveynlerin prenatal ve perinatal dönem özelliklerini daha kolay ve daha sağlıklı bir şekilde hatırlamalarının mümkün olduğunun düşünülmesidir.

Çalışmamızda iki grup oluşturulmuştur:

**1. Grup (OSB grubu):** Yapılan psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmeler sonucu DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı alan olgular. Bu grup, çalışmamızın hedef grubunu oluşturmaktadır.

**2. Grup (kontrol grubu):** Yapılan psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmeler sonucu DSM-5 kriterlerine göre herhangi bir nörogelişimsel bozukluk (otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, zihinsel yetersizlik, iletişim bozuklukları, özgül öğrenme güçlüğü, motor bozukluklar) tanısı olmayan olgular. Bu grup çalışmamızın kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Altı yaşından küçük olmak, kliniğimize başvuru sırasında yapılan değerlendirmeler sonucunda ve DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı almış olmak, dosya bilgilerinin ulaşılabilir ve yeterli olması olgu grubu için çalışmaya alınma kriterlerini oluşturmuştur.

Kliniğimize başvuru sırasında yapılan değerlendirmeler ve DSM-5 kriterlerine göre herhangi bir nörogelişimsel bozukluk tanısı olmayan, dosya bilgileri ulaşılabilir ve yeterli olan altı yaşından küçük olgular kontrol grubu olarak çalışmamıza alınmıştır. Her iki grup için; nörolojik, metabolik ve genetik hastalık tanısı bulunan olgular ile dosya bilgileri yetersiz olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca, bunlara ek olarak OSB grubu için, OSB dışında nörogelişimsel bozukluğu bulunan olgular da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tanı değerlendirmesi ayrıntılı bir şekilde alınan anamnez, detaylı ruhsal muayene, gelişimsel ve bilişsel değerlendirme bulguları, klinik değerlendirme ölçekleri ve DSM-5 kriterleri ile yapılmıştır. Olguların dosyalarında kayıtlı olan verilerden elde edilen prenatal ve perinatal dönem özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmada olguların dosya bilgilerine ek olarak, tüm olguların klinik değerlendirmeleri ve izlemleri sırasında kullanılmış olan ve dosyalarında eksiksiz şekilde sonuçları bulunan klinik değerlendirme ölçeklerinin verilerinden de yararlanılmıştır.

**Çalışmada değerlendirilen prenatal özellikler:** Gebelik sırasında anne-baba yaşı, anne-baba arasındaki yaş farkı, gebelik sırasında annede tıbbi hastalık, gebelik sırasında olumsuz yaşam olayı öyküsü, gebelikte psikiyatrik hastalık varlığı, düşük tehdidi, annenin gebelik sırasında sigara, alkol ya da ilaç kullanımı.

**Çalışmada değerlendirilen perinatal özellikler:** Doğum tipi, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, zor doğum öyküsü (indüklenmiş doğum, vakum/forseps kullanımı, uzamış travay vs.), perinatal hipoksi/asfiksi, kuvöz/yoğun bakım öyküsü, yenidoğan sarılığı, doğum mevsimi.

Çalışmamızda, OSB ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklılaşan özellikler, sonrasında OSB grubunda cinsiyete göre de değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 20 paket programında değerlendirilmiştir. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson chi-square) uygulanmış, beklenen değerlerin %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher's Exact testi göz önüne alınmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik olmayan verilerimizin tümünün normal dağılıma uymadıkları görülmüştür. Bu nedenle hepsinin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan tüm değişkenler ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler, yüzde ve n olarak sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

### Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamıza, yaşları 12-72 ay arasında değişen, 111 OSB ve 158 kontrol olmak üzere toplam 269 olgu dahil edildi.

Kontrol grubundaki olguların %20,9'unda (n=33) herhangi bir psikiyatrik bozukluk bulunmazken, geri kalan kontrol olgularının nörogelişimsel bozukluklar dışında psikiyatrik bozukluğa sahip oldukları izlendi. Bu olguların tanı dağılımları şu şekilde saptandı. %24,7 (n=39) anksiyete bozukluğu; %10,1 (n=16) çocukluk çağı mastürbasyonu; %7 (n=11) enürezis; %7 (n=11) uyum bozukluğu; %6,3 (n=10) depresif bozukluk; %5,7 (n=9) yeme bozukluğu, %5,1 (n=8) obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluk; %5,1 (n=8) kardeş kıskançlığı; %2,5 (n=4) bruksizm; %1,9 (n=3) enkoprezis.

OSB grubunda yaş ortancası 47,00 ay (ÇAA=23,00); kontrol grubunda yaş ortancası 48,00 ay (ÇAA=24,50) olarak saptandı. Gruplar arasında olguların yaşları açısından anlamlı farklılık izlenmedi [Mann-Whitney U test (MWU)=7907,5;  $p=0,170$ ].

OSB olgularının %71,2'si erkek (n=79), %28,8'i (n=32) kız iken; kontrol grubundaki olguların %52,5'i erkek (n=83), %47,5'i ise kızdı (n=75). OSB grubunda, erkeklerin sayısı kızlardan anlamlı olarak daha fazlaydı ( $\chi^2=9,456$ ,  $p=0,002$ ).

Anne-baba eğitimi, ailenin aylık geliri, yaşanılan yer, aile tipi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait sosyodemografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Prenatal Özellikler

OSB grubundaki olguların annelerinin, gebelik sırasındaki yaşları (ortanca=28,00; ÇAA=8,00), kontrol grubundaki olguların annelerinin gebelik sırasındaki yaşlarından (ortanca=27,50; ÇAA=6,00) anlamlı olarak yüksek saptandı (MWU=7306,0;  $p=0,020$ ). Aynı şekilde, otizm grubundaki olguların babalarının, annenin gebeliği sırasındaki yaşları (ortanca=31,00; ÇAA=7,00), kontrol grubundaki olguların babalarının, annenin gebeliği sırasındaki yaşlarından (ortanca=30,00; ÇAA=7,00) anlamlı olarak yüksekti (MWU=6778,5;  $p=0,001$ ). Otizmliler olguların anne yaşları ile baba yaşları arasındaki fark, kontrol olgularına göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (MWU=7104,0;  $p=0,011$ ).

Otizmliler olguların annelerinin %13,5'inin (n=15) gebelik sırasında herhangi bir tıbbi hastalık geçirdiği saptanırken, kontrol grubunda bu oran %5,1 (n=8) olarak bulundu; gruplar anlamlı olarak farklılaştı ( $\chi^2=5,954$ ;  $p=0,015$ ). Otizmliler olguların anneleri, kontrol grubuna göre gebeliklerinde anlamlı olarak daha fazla olumsuz yaşam olayı yaşamışlardı ( $\chi^2=4,186$ ;  $p=0,041$ ). Ancak, gebelikte annedeki tanı almış psikiyatrik hastalık varlığı açısından gruplar anlamlı farklılaşmadı ( $\chi^2=2,317$ ;  $p=0,128$ ). Otizmliler olguların annelerinin gebeliklerinde, düşük tehdidi oranı %19,8 (n=22) iken, kontrol olgularının annelerinde bu oran %8,9 (n=14) olarak saptandı; gruplar anlamlı olarak farklılaştı ( $\chi^2=6,755$ ;  $p=0,009$ ). Otizmliler çocukların annelerinin gebelikte sigara kullanımı (Fisher's Exact test  $p=0,018$ ) ve herhangi bir ilaç kullanımı ( $\chi^2=10,146$ ;  $p=0,001$ ) kontrol grubu annelerine göre anlamlı olarak daha yüksek iken, alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Fisher's Exact test  $p=0,571$ ).

Grupların prenatal özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

### Perinatal Özellikler

Çalışmamızda OSB grubunda sezaryen doğum oranı (%42,3; n=47) kontrol grubundan (%30,4; n=48) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $x^2=4,084$ ;  $p=0,043$ ). Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranı da OSB grubunda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p=0,021$ ;  $p=0,015$ ). OSB grubundaki olgularda kontrollere göre daha fazla zor doğum öyküsü vardı ( $x^2=5,806$ ;  $p=0,016$ ). Perinatal hipoksi/asfiksi öyküsü ile kuvöz/yoğun bakımda kalma öyküsü de OSB grubunda anlamlı fazlaydı (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,016$ ). Yenidoğan sarılığı ve doğum mevsimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,247$ ;  $p=0,577$ ).

Grupların perinatal özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

### Cinsiyete Göre Yapılan Değerlendirmeler

OSB ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklılaşan prenatal etmenler arasında, gebelik sırasında anne yaşı ve gebelik sırasında baba yaşı OSB'li erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,015$ ;  $p=0,048$ ). Bunların dışındaki prenatal etmenler, OSB grubunda cinsiyet açısından anlamlı farklılaşmadı.

OSB ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklılaşan perinatal etmenler arasında zor doğum, perinatal hipoksi/asfiksi ve kuvöz/yoğun bakım öyküsü OSB'li erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak fazla bulundu (sırasıyla  $p=0,040$ ;  $p=0,036$ ;  $p=0,040$ ). Bunların dışındaki perinatal etmenler, OSB grubunda cinsiyet açısından anlamlı farklılaşmadı.

**Tablo 1. Grupların sosyodemografik özellikleri**

	OSB (n=111)	Kontrol (n=158)	p
<b>Yaş, ay, ortanca, (ÇAA)</b>	47,00 (23,00)	48,00 (24,50)	0,170 <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet, %, (n)</b>	-	-	0,002 <sup>b</sup>
Erkek	%71,2 (79)	%52,5 (83)	-
Kız	%28,8 (32)	%47,5 (75)	-
<b>Anne eğitimi, %, (n)</b>	-	-	0,907 <sup>b</sup>
Okur-yazar değil	%3,6 (4)	%3,8 (6)	-
İlkokul	%19,8 (22)	%20,3 (32)	-
Ortaokul	%33,3 (37)	%29,1 (46)	-
Lise	%36,0 (40)	%36,7 (58)	-
Yüksekokul/üniversite	%7,2 (8)	%10,1 (16)	-
<b>Baba eğitimi, %, (n)</b>	-	-	0,422 <sup>b</sup>
Okur-yazar değil	%0 (0)	%0 (0)	-
İlkokul	%8,1 (9)	%13,4 (21)	-
Ortaokul	%27 (30)	%25,5 (40)	-
Lise	%45,9 (51)	%38,9 (61)	-
Yüksekokul/üniversite	%18,9 (21)	%22,3 (35)	-
<b>Aylık gelir, %, (n)</b>	-	-	0,552 <sup>b</sup>
0-2,000 TL	%9,9 (11)	%14,6 (23)	-
2,001-3,000 TL	%25,2 (28)	%27,8 (44)	-
3,001-4,000 TL	%36,0 (40)	%29,7 (47)	-
>4,000 TL	%28,8 (32)	%27,8 (44)	-
<b>Yaşanılan yer, %, (n)</b>	-	-	0,558 <sup>b</sup>
İl merkezi	%83,8 (93)	%87,3 (138)	-
İlçe	%9,9 (11)	%6,3 (10)	-
Köy	%6,3 (7)	%6,3 (10)	-
<b>Aile tipi, %, (n)</b>	-	-	0,082 <sup>b</sup>
Çekirdek aile	%89,2 (99)	%83,5 (132)	-
Geniş	%8,1 (9)	%5,7 (9)	-
Parçalanmış aile	%2,7 (3)	%9,5 (15)	-
Tek ebeveynli aile	%0 (0)	%1,3 (2)	-

<sup>a</sup>: Mann-Whitney U testi, <sup>b</sup>: Ki-kare, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, ÇAA: Çeyrekler arası aralık

**Tablo 2. Grupların prenatal özellikleri**

	OSB (n=111)	Kontrol (n=158)	p
Gebelikte anne yaşı, yıl, ortanca, (ÇAA)	28,00 (8,00)	27,50 (6,00)	0,020 <sup>a</sup>
Annenin gebeliği sırasında baba yaşı, yıl, ortanca, (ÇAA)	31,00 (7,00)	30,00 (7,00)	0,001 <sup>a</sup>
Anne-baba yaş farkı, yıl, ortanca, (ÇAA)	3,00 (3,00)	2,00 (3,00)	0,011 <sup>a</sup>
Annede tıbbi hastalık, %, (n)	%13,5 (15)	%5,1 (8)	0,015 <sup>b</sup>
Olumsuz yaşam olayı, %, (n)	%18 (20)	%9,5 (15)	0,041 <sup>b</sup>
Annede psikiyatrik hastalık, %, (n)	%7,2 (8)	%3,2 (5)	0,128 <sup>b</sup>
Düşük tehdidi, %, (n)	%19,8 (22)	%8,9 (14)	0,009 <sup>b</sup>
Gebelikte annenin sigara kullanımı, %, (n)	%7,2 (8)	%1,3 (2)	0,018 <sup>c</sup>
Gebelikte annenin alkol kullanımı, %, (n)	%1,8 (2)	%0,6 (1)	0,571 <sup>c</sup>
Gebelikte annenin ilaç kullanımı, %, (n)	%13,5 (15)	%3,2 (5)	0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: Mann-Whitney U testi, <sup>b</sup>: Ki-kare, <sup>c</sup>: Fisher's Exact test, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, ÇAA: Çeyrekler arası aralık

**Tablo 3. Grupların perinatal özellikleri**

	OSB (n=111)	Kontrol (n=158)	P
Sezaryen doğum, %, (n)	%42,3 (47)	%30,4 (48)	0,043 <sup>a</sup>
Preterm doğum, %, (n)	%23,4 (26)	%12,7 (20)	0,021 <sup>a</sup>
Düşük doğum ağırlığı, %, (n)	%13,5 (15)	%5,1 (8)	0,015 <sup>a</sup>
Zor doğum, %, (n)	%18 (20)	%8,2 (13)	0,016 <sup>a</sup>
Hipoksi/asfiksi, %, (n)	%14,4 (16)	%3,2 (5)	0,001 <sup>a</sup>
Kuvöz/yoğun bakım, %, (n)	%18,0 (20)	%8,2 (13)	0,016 <sup>a</sup>
Yenidoğan sarılığı, %, (n)	%32,4 (36)	%25,9 (41)	0,247 <sup>a</sup>
Doğum mevsimi	-	-	0,577 <sup>a</sup>
Sonbahar	%23,4 (26)	%28,5 (45)	-
Kış	%26,1 (29)	%26,6 (42)	-
İlkbahar	%27 (30)	%20,3 (32)	-
Yaz	%23,4 (26)	%24,7 (39)	-

<sup>a</sup>: Ki-kare, OSB: Otizm spektrum bozukluğu

OSB grubunda cinsiyete göre yapılan değerlendirmeler Tablo 4'te sunulmuştur.

## Tartışma

**Prenatal özellikler:** Çalışmamızda prenatal özelliklerden gebelik sırasındaki anne-baba yaşı, anne-baba arasındaki yaş farkı, gebelikte annede tıbbi hastalık varlığı, maruz kaldığı olumsuz yaşam olayları, sigara/ilaç kullanımı ve düşük tehdidi OSB grubunda anlamlı yüksek saptanırken, gebelik sırasında annede psikiyatrik hastalık varlığı ile alkol kullanımı gruplar arasında anlamlı farklılaşmamıştır.

Literatürde otizmlilerde çevresel etmenlerin incelendiği çalışmalara bakıldığında, görece en tutarlı bulgunun ileri anne-baba yaşı olduğu izlenmektedir.<sup>11,13,15</sup> Yirmi yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, ileri anne yaşının %41, ileri baba yaşının ise %55 oranında OSB riskini artırdığı ifade edilmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamız ileri anne-baba yaşı açısından literatürle uyumlu

**Tablo 4. OSB grubunda cinsiyete göre yapılan analizler**

	Erkek (n=79)	Kız (n=32)	P
<b>Prenatal özellikler</b>			
Gebelikte anne yaşı, yıl, ortanca, (ÇAA)	29,00 (7,00)	25,00 (7,75)	0,015 <sup>a</sup>
Annenin gebeliği sırasında baba yaşı, yıl, ortanca, (ÇAA)	32,00 (8,00)	28,50 (9,00)	0,048 <sup>a</sup>
Anne-baba yaş farkı, yıl, ortanca, (ÇAA)	3,00 (3,00)	3,00 (3,75)	0,465 <sup>a</sup>
Annede tıbbi hastalık, %, (n)	%13,9 (11)	%12,5 (4)	1,000 <sup>c</sup>
Olumsuz yaşam olayı, %, (n)	%15,2 (12)	%25 (8)	0,223 <sup>b</sup>
Düşük tehdidi, %, (n)	%19 (15)	%21,9 (7)	0,730 <sup>b</sup>
Gebelikte annenin sigara kullanımı, %, (n)	%6,3 (5)	%9,3 (3)	0,688 <sup>c</sup>
Gebelikte annenin ilaç kullanımı, %, (n)	%15,2 (12)	%9,4 (3)	0,548 <sup>c</sup>
<b>Perinatal özellikler</b>			
Preterm doğum, %, (n)	%27,8 (22)	%12,5 (4)	0,084 <sup>b</sup>
Düşük doğum ağırlığı, %, (n)	%16,5 (13)	%6,3 (2)	0,224 <sup>c</sup>
Zor doğum, %, (n)	%22,8 (18)	%6,3 (2)	0,040 <sup>b</sup>
Hipoksi/asfiksi, %, (n)	%19 (15)	%3,1 (1)	0,036 <sup>c</sup>
Kuvöz/yoğun bakım, %, (n)	%22,8 (18)	%6,3 (2)	0,040 <sup>b</sup>
Sezaryen doğum, %, (n)	%40,5 (32)	%46,9 (15)	0,538 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: Mann-Whitney U testi, <sup>b</sup>: Ki-kare, <sup>c</sup>: Fisher's Exact test, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, ÇAA: Çeyrekler arası aralık

görülmektedir. İleri anne yaşı ile oluşabilecek hormonal değişiklikler, intrauterin ortamın etkilenmesi, fetal kromozomal anormallik olasılığının artması gibi sebepler OSB riski ile ilişkili olabilir. Baba yaşı ile ilişkili olarak, erkek germ hücrelerinde ortaya çıkan de novo mutasyonların OSB, şizofreni gibi çeşitli nörogelişimsel bozuklukların altında yatan bir mekanizma olabileceği ifade edilmektedir.<sup>16-18</sup>

Literatürde görülebildiği kadarıyla anne-baba arasındaki yaş farkını değerlendiren çalışmaların kısıtlı ve sonuçlarının tutarsız olduğu izlenmiştir.<sup>12,19</sup> Yakın tarihli bir çalışmada, yaşları birbirine benzer olan anne-babaların çocuklarında hem otizm hem de şizofreni riskinin daha düşük saptandığı ve ebeveynlerin yaşları arasındaki farkın artmasının otizm riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>20</sup> Çalışmamızda saptadığımız bulgu bizlere, ileri ebeveyn yaşı ile ilgili olarak, yalnızca bir üstteki paragrafta sözü edilen biyolojik değişikliklerin değil, biyolojik olmayan başka mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Otizmlili bir çocuğa sahip, aralarında yaş farkı fazla olan çiftlerin aile içi paylaşımlarının/dinamiklerinin, sosyokültürel özelliklerinin, ebeveynlerin çocuklara karşı ve birbirlerine karşı tutumlarının araştırılması bu konuda kıymetli veriler sunabilir.

Literatürdeki mevcut çalışmalarda görülebildiği kadarıyla, gebelikte annede tıbbi bir hastalığın varlığının, gebelik sırasında medikasyon amaçlı ilaç kullanımının ve düşük tehdidinin çocukta otizm riskini artırdığını ifade eden çalışmalar çoğunluktadır ve bazı meta-analizlerle desteklenmiştir.<sup>6,21-28</sup> Çalışmamızın bulguları bu etmenler açısından literatürle uyumlu olarak izlenmiştir ve mevcut bulguları destekler görünmektedir.

Annenin gebelikte sigara kullanımı ile OSB riskini değerlendiren mevcut çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, gebelikte sigara kullanımı ile otizm arasında bir ilişki olduğundan söz edilmiş olsa da,<sup>24,29</sup> bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>30,31</sup> Prenatal alkol kullanımı ile ilgili literatür incelendiğinde ise yine farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir.<sup>32,33</sup> Yakın tarihli bir çalışmada olgular, aldıkları alkol miktarları açısından “hafif içme”, “orta içme” ve “ağır içme” olarak kategorize edilmişler; çalışma sonucunda, üç grupta da OSB riski açısından anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir.<sup>34</sup> Konu ile ilgili literatürdeki farklı sonuçlar çalışmaların metodolojik özellikleri, örneklemin seçildiği bölge ve annelerin bireysel özellikleri ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızın yapıldığı bölgenin sosyokültürel özellikleri de düşünüldüğünde, il bazında alkol kullanımının oldukça düşük düzeyde olmasının,<sup>35</sup> çalışma sonuçlarını etkileyen bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Bulguların netleşmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Prenatal maternal stresin OSB ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların da henüz netlik kazanmadığı görülmektedir. OSB’li olguların annelerinde, gebelik sırasında geçirilen psikiyatrik hastalık öyküsünün ya da olumsuz/stresli yaşam olaylarının, OSB’li olmayanlara göre genellikle artmış olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>6,36</sup> Bununla birlikte, prenatal stres ile otizm arasında herhangi bir ilişki saptanmadığını bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır.<sup>37,38</sup> Çalışmamızda saptadığımız, OSB’li olguların annelerinin gebelikleri sırasında yaşadıkları olumsuz yaşam olaylarının yüksek olup, tanı almış psikiyatrik hastalık açısından anlamlı farklılaşmalarının, annelerin mizaç özellikleri, olumsuz yaşam olayları karşısındaki baş etme mekanizmaları ya da psikiyatri kliniğine başvurup başvurmama durumları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

**Perinatal özellikler:** Çalışmamızda sezaryen doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, zor doğum öyküsü, hipoksi/asfiksi öyküsü, kuvöz/yoğun bakım öyküsü oranı OSB’li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Konu ile ilgili literatürdeki mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde, çoğunlukla, preterm doğum, perinatal hipoksi/asfiksi öyküsü, zor doğum öyküsü, sezaryen doğum ile OSB arasında ilişki olduğu bildirilmektedir.<sup>6,11,24,28,39-43</sup> Çalışmamızın bulguları bu açıdan literatürle uyumlu ve mevcut bulguları destekler görünmektedir.

Çalışmamızda, doğum mevsimi gruplar arasında farklılaşmamıştır. Doğum mevsimi ile ilgili yapılmış literatürdeki çalışma sonuçlarının tutarsız olduğu görülmektedir. Kimi çalışmalarda ilkbahar kimi çalışmalarda sonbahar, bazılarında ise yaz dönemi doğumları ile OSB arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>44-48</sup> Bunların yanında, doğum mevsimi ile OSB prevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>49-51</sup> Çalışmamızın bulguları, OSB sıklığının doğum mevsimi ile değişmediğini gösteren çalışmalar ile uyumlu görünmektedir. Çalışmalardaki tutarsız sonuçlar örneklem büyüklüğü, coğrafi farklılıklar gibi özelliklerle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, yenidoğan sarılığı gruplar arasında farklılaşmamıştır. Literatürde çoğunlukla yenidoğan sarılığı ile otizm arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir.<sup>6,11,52</sup> Görebildiğimiz kadarıyla yalnızca bir çalışmada, neonatal hiperbilirübineminin OSB için bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır.<sup>53</sup> Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumlu görünmemektedir. Örneklem grubunun özellikleri ve örneklem sayısının küçüklüğü sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Örneğin, çalışmamızda OSB grubunda, yüksek oranda (yaklaşık dört çocukta bir) preterm doğum olduğu görülmektedir. Oldukça güncel bir meta-analizde, preterm doğanlarda, protein düzeylerinde veya bilirubin albümine bağlanma affinitesinde değişiklikler olabileceği için, pretermdeki OSB ile yenidoğan sarılığı arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı ifade edilmiştir.<sup>52</sup> Gruplarımız arasında yenidoğan sarılığı açısından anlamlı fark çıkmaması, OSB grubunda preterm doğumun anlamlı yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Daha homojen bir grupta yapılacak çalışmalar bu konuda daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

**Cinsiyete göre yapılan değerlendirmeler:** Cinsiyete göre yapılan analizlerde prenatal özelliklerden anne ve baba yaşı, erkek OSB’lilerde kızlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Perinatal özelliklerden ise; perinatal hipoksi/asfiksi öyküsü, kuvöz/yoğun bakım öyküsü ve zor doğum öyküsü, yine erkek OSB’lilerde kızlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu sonuçların, ilgi çekici ve otizmin çeşitli özelliklerindeki cinsiyet farklılığına ilişkin literatür bulgularını destekleyen bir bulgu olduğu düşünülmüştür.<sup>54-59</sup> Otizmde söz edilen bu cinsiyet farklılıkları, aşırı erkek beyni teorisi (extreme male brain) ya da dişi koruyucu etki (female protective effect) gibi çeşitli faktörlerle açıklanmaya çalışılmaktadır.<sup>60,61</sup> Belki de erkek cinsiyetli bebeklerdeki olası genetik/hormonal/immünolojik birtakım farklılıklar/kırılganlıklar,<sup>62,63</sup> bu bebeklerin prenatal ya da perinatal problemlere daha yüksek oranda maruz kalmasına neden oluyor olabilir ya da kız cinsiyetteki olası koruyucu

farklılıklar kız cinsiyetini risk etmenlerine daha dayanıklı hale getiriyor olabilir. Elbette çalışmamızın örneklem sayısı ve metodolojisi ile bu konuda sağlıklı bir yorum yapılamaz ancak ilerideki çalışmalar için araştırılmaya değer bir alan olarak göründüğünü söylemek yanlış olmayacaktır.

### Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızda grupların sosyodemografik özellikler açısından anlamlı farklılaşmamasının, bulgularımızın daha sağlıklı yorumlanması açısından önemli olduğu ve çalışmamızın gücünü artırdığı düşünülmüştür. Literatür incelendiğinde ülkemizin çeşitli bölgelerinde benzer özellikleri değerlendiren çalışmalara rastlanmakla birlikte, mevcut çalışmaların daha çok ülkemizin kuzey ya da batı örnekleminden alınan olgularla yapıldığı görülmektedir. Çalışmamızın sosyokültürel, iklimsel, demografik çeşitli farklılıklara sahip Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki bir ilden alınan örnekleme yapılmasının, konuya ülke genelinde daha bütüncül yaklaşma açısından da katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak, örneklem sayımızın küçüklüğü ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarıdır. Hava kirliliği, pestisitler gibi çeşitli toksinlere maruz kalma ile ilgili bilgiler olguların dosyalarında bulunmadığı için bu özellikler çalışmamızda değerlendirilememiştir. Bir başka kısıtlılığımız; kontrol grubunun homojenliğini net olarak sağlayamamamızdır. Kontrol grubumuz, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan olguların yanında, nörogelişimsel bozukluğu bulunmayan ancak nörogelişimsel bozukluk dışında başka psikiyatrik tanıları sahip olan olgulardan oluşturulmuştur. Daha homojen gruplarla yapılacak çalışmalar daha net sonuçlar verecektir.

### Sonuç

Çalışmamızda, otizm olgularında otizm olmayan olgulara göre daha fazla prenatal ve perinatal güçlük olduğu saptanmıştır. İleri anne-baba yaşı dışında, literatürde oldukça kısıtlı çalışıldığını gördüğümüz, anne-baba yaşı arasındaki farkın da otizmlili grupta anlamlı yüksek bulunması dikkat çekicidir. Ek olarak, bazı etmenlerin özellikle erkek otizmlili olgularda anlamlı fazla olması da mevcut literatür bulgularıyla birlikte yorumlandığında araştırılmaya değer görülmektedir. Tüm bunların yanında, çalışmamız da dahil olarak, konu ile ilgili mevcut literatüre bakıldığında; çalışmaların sonuçları otizm etiolojisinde prenatal ya da perinatal dönemdeki birden çok etmeni işaret ediyor görünmektedir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda, tek bir faktörün etkisini değerlendirmenin yanında faktör kombinasyonlarının da etkisini araştırmak daha açıklayıcı bulgular sunabilecektir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız, üniversitemiz girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2020/8-19).

**Hasta Onayı:** Retrospektif dosya taraması yapılmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Washington DC; ABD; American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Robinson Rosenberg C, White T, Durkin MS, Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee LS, 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. MMWR Surveill Summ. 2018;67:1-23.
3. Dietert RR, Dietert JM, Dewitt JC. Environmental risk factors for autism. Emerg Health Threats J. 2011;4:7111.
4. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. Int J Epidemiol. 2009;38:1224-1234.
5. Engel SM, Daniels JL. On the complex relationship between genes and environment in the etiology of autism. Epidemiology. 2011;22:486-488.
6. Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. Psychiatry Res. 2014;220:410-417.
7. Tanıdır C, Mukaddes NM. Otizm spektrum bozuklukları. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları içinde. Eds. Pekcanlar A, Ercan ES. Ankara; Hekimler Yayın Birliği; 2016:126-150.
8. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. Adv Exp Med Biol. 2017;978:63-90.
9. 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. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. Arch Gen Psychiatry. 2011;68:1095-1102.
10. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. International journal of epidemiology. 2014;43:443-464.
11. Mamidala MP, Polinedi A, P T V PK, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, Singhal N, Rajesh V. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. Res Dev Disabil. 2013;34:3004-3013.
12. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, Grönberg T, Gissler M, Gunnar N, Gross R, Henning M, Bresnahan M, Sourander A, Hornig M, Carter K, Francis R, Parner E, Leonard H, Rosanoff M, Stoltenberg C, Reichenberg A. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. Mol Psychiatry. 2016;21:693-700.
13. Karakoç Demirkaya S. Otizm spektrum bozukluklarında etiyopatogenez. Nörogelişimsel Bozukluklar içinde. Motavalli Mukaddes N, Ercan ES, Editörler. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri; 2018:317-334.
14. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2017;135:29-41.
15. Gao Y, Yu Y, Xiao J, Luo J, Zhang Y, Tian Y, Zhang J, Olsen J, Li J, Liew Z. Association of Grandparental and Parental Age at Childbirth With Autism Spectrum Disorder in Children. JAMA Netw Open. 2020;3:e202868.
16. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Långström N, Lichtenstein P, McGrath JJ, Hultman CM. Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. JAMA Psychiatry. 2013;70:516-521.

17. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull.* 2001;27:379-393.
18. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, Yamrom B, Lee YH, Narzisi G, Leotta A, Kendall J, Grabowska E, Ma B, Marks S, Rodgers L, Stepansky A, Troge J, Andrews P, Bekritsky M, Pradhan K, Ghiban E, Kramer M, Parla J, Demeter R, Fulton LL, Fulton RS, Magrini VJ, Ye K, Darnell JC, Darnell RB, Mardis ER, Wilson RK, Schatz MC, McCombie WR, Wigler M. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron.* 2012;74:285-299.
19. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:334-340.
20. Byars SG, Boomsma JJ. Opposite differential risks for autism and schizophrenia based on maternal age, paternal age, and parental age differences. *Evol Med Public Health.* 2016;2016:286-298.
21. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:202-206.
22. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Michael Y, Newschaffer CJ, Mortensen EL. In utero Exposure to  $\beta$ -2-Adrenergic Receptor Agonist Drugs and Risk for Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2016;137:e20151316.
23. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod Toxicol.* 2015;56:155-169.
24. Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology.* 2002;13:417-423.
25. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res.* 2012;5:21-30.
26. Li M, Fallin MD, Riley A, Landa R, Walker SO, Silverstein M, Caruso D, Pearson C, Kiang S, Dahm JL, Hong X, Wang G, Wang MC, Zuckerman B, Wang X. The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. *Pediatrics.* 2016;137:e20152206.
27. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:7-14.
28. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6696.
29. Larsson M, Weiss B, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *Neurotoxicology.* 2009;30:822-831.
30. Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, Dalman C, Magnusson C. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:2000-2005.
31. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, Maenner MJ, Cunniff C, Lee LC, Pettygrove S, Nicholas JS, Daniels JL. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. *Environ Health Perspect.* 2012;120:1042-1048.
32. Aronson M, Hagberg B, Gillberg C. Attention deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:583-587.
33. Eliassen M, Tolstrup JS, Nybo Andersen AM, Grønbaek M, Olsen J, Strandberg-Larsen K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders—a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *Int J Epidemiol.* 2010;39:1074-1081.
34. Gallagher C, McCarthy FP, Ryan RM, Khashan AS. Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord.* 2018;48:3773-3782.
35. Elazığ İli Sosyal Analiz Çalışması. Adem Solak, editor. Ankara; Hermes Ofset; 2017.
36. Şahin B, Bozkurt A, Karabekiroğlu K. Perinatal and Medical Risk Factors in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder or Specific Learning Disorder: Comparison Between Diagnostic Groups. *Istanbul Tıp Dergisi.* 2019;20:502-507.
37. Li J, Vestergaard M, Obel C, Christensen J, Precht DH, Lu M, Olsen J. A nationwide study on the risk of autism after prenatal stress exposure to maternal bereavement. *Pediatrics.* 2009;123:1102-1107.
38. Rai D, Golding J, Magnusson C, Steer C, Lewis G, Dalman C. Prenatal and early life exposure to stressful life events and risk of autism spectrum disorders: population-based studies in Sweden and England. *PLoS One.* 2012;7:e38893.
39. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:257-264.
40. Fitzallen GC, Taylor HG, Bora S. What do we know about the preterm behavioral phenotype? A Narrative Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:154.
41. Talmi Z, Mankuta D, Raz R. Birth weight and autism spectrum disorder: A population-based nested case-control study. *Autism Res.* 2020;13:655-665.
42. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, Schendel D, Thorsen P, Mortensen PB. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161:916-928.
43. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism.* 2017;8:13.
44. Hebert KJ, Miller LL, Joinson CJ. Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort. *Autism Res.* 2010;3:185-190.
45. Mouridsen SE, Nielsen S, Rich B, Isager T. Season of birth in infantile autism and other types of childhood psychoses. *Child Psychiatry Hum Dev.* 1994;25:31-43.
46. Stevens MC, Fein DH, Waterhouse LH. Season of birth effects in autism. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2000;22:399-407.
47. Lee BK, Gross R, Francis RW, Karlsson H, Schendel DE, Sourander A, Reichenberg A, Parner ET, Hornig M, Yaniv A, Leonard H, Sandin S. Birth seasonality and risk of autism spectrum disorder. *Eur J Epidemiol.* 2019;34:785-792.
48. Shalev H, Solt I, Chodick G. Month of birth and risk of autism spectrum disorder: a retrospective cohort of male children born in Israel. *BMJ Open.* 2017;7:e014606.
49. Kolevzon A, Weiser M, Gross R, Lubin G, Konobler HY, Schmeidler J, Siverman JM, Reichenberg A. Effects of season of birth on autism spectrum disorders: fact or fiction? *Am J Psychiatry.* 2006;163:1288-1290.
50. Atladóttir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Variation in incidence of neurodevelopmental disorders with season of birth. *Epidemiology.* 2007;18:240-245.
51. Demirkaya SK, Aksu H, Taş K, Özgür BG. Nörogelişimsel psikiyatrik bozuklukların doğum mevsimi ile ilişkisinin incelenmesi. *SdÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2016;23.
52. Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S. Association between neonatal jaundice and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63:8-13.
53. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2005;115:e135-138.
54. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:1304-1313.



55. Bloss CS, Courchesne E. MRI neuroanatomy in young girls with autism: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:515-523.
56. Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry.* 2009;66:942-949.
57. Lai MC, Lombardo MV, Suckling J, Ruigrok AN, Chakrabarti B, Ecker C, Deoni SC, Craig MC, Murphy DG, Bullmore ET; MRC AIMS Consortium, Baron-Cohen S. Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain.* 2013;136:2799-2815.
58. Ardalan M, Chumak T, Vexler Z, Mallard C. Sex-Dependent Effects of Perinatal Inflammation on the Brain: Implication for Neuro-Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2270.
59. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013;26:146-153.
60. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20:9.
61. May T, Adesina I, McGillivray J, Rinehart NJ. Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:622-626.
62. Bale TL. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18:459-464.
63. McCarthy MM. Sex differences in the developing brain as a source of inherent risk. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18:361-372.