

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OTİZM TANILI ÇOCUKLARDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN  
İNCELENMESİ: BİR VAKA KONTROL ARAŞTIRMASI**

**Doç. Dr. Asiye UĞRAŞ DİKMEN**

**Epidemiyoloji Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2022**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OTİZM TANILI ÇOCUKLARDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN  
İNCELENMESİ: BİR VAKA KONTROL ARAŞTIRMASI**

**Doç. Dr. Asiye UĞRAŞ DİKMEN**

**Epidemiyoloji Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Lütfiye Hilal ÖZCEBE**

**İKİNCİ DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Bahar GÜÇİZ DOĞAN**

**ANKARA**

**2022**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**OTİZM TANILI ÇOCUKLARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN**  
**İNCELENMESİ: BİR VAKA KONTROL ARAŞTIRMASI**

**Doç.Dr. Asiye Uğraş Dikmen**

**Danışman: Prof.Dr. Lütfiye Hilal Özcebe**

**İkinci Danışman: Prof.Dr. Bahar Güçiz Doğan**

Bu tez çalışması 09.09.2022 tarihinde jürimiz tarafından “Epidemiyoloji Programı’nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

<b>Jüri Başkanı:</b>	<i>Prof.Dr. Mutlu Hayran</i>	<i>(imza)</i>
	<i>(Hacettepe Üniversitesi)</i>	
<b>Üye:</b>	<i>Prof.Dr.Banu Çakır</i>	<i>(imza)</i>
	<i>(Hacettepe Üniversitesi)</i>	
<b>Üye:</b>	<i>Prof.Dr. Rengin Erdal</i>	<i>(imza)</i>
	<i>(Başkent Üniversitesi)</i>	
<b>Üye:</b>	<i>Prof.Dr. Belgin Ünal</i>	<i>(imza)</i>
	<i>(Dokuz Eylül Üniversitesi)</i>	
<b>Üye:</b>	<i>Doç.Dr. Dilek Ünal</i>	<i>(imza)</i>
	<i>(Hacettepe Üniversitesi)</i>	

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

**Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN**

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

09 /09/2022

Doç.Dr. Asiye Uğraş Dikmen

“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.*  
*Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Lütfiye Hilal Özcebe ve Prof. Dr. Bahar Güçiz Doğan danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Doç. Dr. Asiye Uğraş Dikmen*

## TEŞEKKÜR

Benim için öğretici ve keyifli olan doktora sürecim boyunca daima destekçim olan Prof. Dr. Lütfiye Hilal ÖZCEBE ve Prof. Dr. Bahar GÜÇİZ DOĞAN'a danışmanlarım olarak yoluma ışık tuttukları için,

Prof. Dr. Rengin ERDAL ve Prof. Dr. Banu ÇAKIR'a tez sürecinde destekleri ve bilgi aktarımları için,

Prof.Dr. Mutlu HAYRAN, Prof.Dr. Belgin ÜNAL ve Doç.Dr.Dilek ÜNAL'a tez jürimde yer almayı kabul ettikleri ve değerli katkıları için,

Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, doktora için beni gönüllendirdikleri ve destekleri için,

Babam, annem ve kardeşlerime hayatım boyunca verdikleri tüm destekler için,

Eşime, Betül Sena'm ve Ali Emre'me sevgiyle yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ediyorum.

## ÖZET

**Uğraş Dikmen, A, Otizm Tanılı Çocuklarda Etyolojik Faktörlerin İncelenmesi: Bir Vaka Kontrol Araştırması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Epidemiyoloji Doktora Tezi, Ankara, 2022.** Nöro-gelişimsel bir bozukluk olan otizmin yaygınlığı son yıllarda giderek artmaktadır. Her 59 çocuktan biri otizm tanısı almakta ve tanı alanların yaklaşık dörtte üçü hayat boyu eğitsel ve sosyal desteğe ihtiyaç duymaktadır. Otizmin genetik temelleri olduğu gibi çevresel etkenlerden etkilendiği de bilinmektedir. Türkiye’de otizm ile ilgili sağlık alanında yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Bu çalışma, otizm için olası etkenleri incelemek, otizmin erken tanısına ve çok paydaşlı çalışmaların planlanmasına katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır. Çalışma eşleştirilmiş (1:2) vaka-kontrol tipi bir araştırmadır. Çalışmaya, Ankara İli Çankaya ve Mamak İlçelerinde eğitim alan 6-12 yaş aralığındaki otizm tanılı çocuklar dâhil edilmiştir. İncelenen farklı değişkenlere göre örnek büyüklüğü hesaplanmış, sonuçta otizm tanılı çocuğu olan 356 anne (vaka grubu), bu çocuklara benzer yaş ve cinsiyette sağlam çocuğu olan 356 akraba anne ve sağlam çocuğu olan ve akraba olmayan 356 anne olmak üzere toplam 1068 kişi ile görüşülmüştür. Olası değişkenleri belirlemek amacıyla aile özellikleri, gebelik öncesi dönem, gebelik ve doğum sürecine ait özellikler ile çocuklara ait özellikler öğrenilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 22.0 ve R istatistik programından yararlanılarak tanımlayıcı istatistikler, Ki-kare testi ve lojistik regresyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir. Sonuç olarak vaka grubunda, her iki kontrol grubuna göre babada gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı, annede gebelik öncesi obezite, gebelikte sigara içme/pasif içicilik, gebelikte enfeksiyon geçirme ve/veya yüksek ateş, gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama (stres faktörü), gebelikte sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi) ve ilk çocuk olma durumunun istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Otizm oluşmasında anne ve babanın sağlık durumları ve davranışları, gebelik sırasındaki sağlık durumu ve davranışlarının kuvvetle olası faktörler arasında olduğu sonucuna erişilmiştir. Otizm halk sağlığı bakımından önemli bir sağlık problemi olup, anne ve baba adaylarının sağlığı geliştiren davranışları kazanmasının, sağlıklı ve güvenli gebelik yaşamasında rolü vardır. Sağlıklı aile ve çocuklar için tüm sağlık hizmetlerinde sağlık ilkesinin uygulanması önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Otizm, Otizm Spektrum Bozukluğu, Anne Sağlığı, Baba Sağlığı, Gebelik/Doğum Öyküsü



## ABSTRACT

**Uğraş Dikmen, A, Evaluation of Etiological Factors In Children With Autism: A case-control Study, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Epidemiology Doctoral Thesis, Ankara, 2022.** The frequency of autism, a neurodevelopmental disorder, has been increasing in recent years. One out of every 59 children is diagnosed with autism, and nearly three-quarters of those diagnosed need lifelong educational and social support. It is known that autism has genetic basis as well as affect by environmental factors. Studies in the field of health sciences about autism are limited in Turkey. This study was carried out to examine the most likely factors causing autism, hence contribute to the early diagnosis of autism and to promote multi-stakeholder studies. The study is a matched (1:2) case-control study. Children between the ages of 6 and 12 with autism who were educated in Çankaya and Mamak districts in Ankara were included in the study. The minimum sample size was calculated according to the different variables examined, and as a result a total of 1068 people were interviewed: Including 356 mothers children with autism, 356 relative families of these children with healthy children of similar age and gender, and 356 unrelated mothers with healthy children. In order to determine associated risk factors, family characteristics, pre-pregnancy period, characteristics of pregnancy and birth process, and characteristics of children were investigated. In the analysis of the data, SPSS 22.0 and R statistics programs were used to calculate descriptive statistics, Chi-square and logistic regression tests's results. As a result, compared to both control groups, pre-pregnancy diagnosis of mental illness on paternal relatives, pre-pregnancy obesity in the mother, smoking/passive smoking during pregnancy, infection and/or high fever during pregnancy, experiencing a painful event during pregnancy (stress factor), having health problems (such as HT, DM..) and being the first child were found to be higher risk factors for autism. It has been concluded that maternal and paternal health conditions and behaviors, health status and behaviors during pregnancy are among the most likely factors in the development of autism. Autism is an important health problem in terms of public health. Acquiring health-enhancing behaviors of mother and father candidates has a role in having a healthy and safe pregnancy. It is important to apply the principle of health in all services offered healthy families and children.

**Keywords:** Autism, Autism Spectrum Disorder, Maternal Health, Paternal Health, Pregnancy/Birth History

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iv
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. AMAÇLAR ve HİPOTEZLER</b>	3
2.1. Kısa-Orta erimli amaçlar	3
2.2. Uzun erimli amaçlar	3
2.3. Hipotezler	3
<b>3. GENEL BİLGİLER</b>	4
3.1. Otizm Spektrum Bozuklukları/Otizm ve Kliniği	4
3.2. Otizmin Kişi, Yer, Zaman Özellikleri	5
3.3. Otizm Etiyolojisi	6
3.3.1. Genetik Faktörler	6
3.3.2. Anatomik Değişiklikler	7
3.3.3. Biyolojik Çevresel Faktörler	7
3.3.4. Aşılar	18
3.4. Türkiye’de Otizm Sıklığı ve Araştırmaları	18
<b>4. GEREÇ-YÖNTEM</b>	20
4.1. Araştırmanın Yeri	20

4.2. Araştırmanın Tipi	21
4.3. Örneklem Çerçevesi	21
4.4. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi	22
4.5. Vaka Grubunun Seçimi	24
4.6. Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	24
4.7. Vakalar ve Kontroller İçin Dışlama Kriterleri	26
4.8. Araştırmanın Değişkenleri	26
4.9. Veri Toplama Aracı ve Ön Deneme	27
4.10. Araştırmanın İnsan Gücü ve Verilerin Toplanması	28
4.11. Verilerin Analizi	29
4.12. Tanımlar	32
4.13. Terim, Sınıflama, Kriterler	33
4.14. Etik Konular	34
4.15. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri	35
4.16. Araştırmanın Zaman Çizelgesi	36
<b>5. BULGULAR</b>	37
5.1. Ebeveynlere İlişkin Bulgular	38
5.2. Gebelik Öncesi Döneme İlişkin Bulgular	43
5.3. Gebelik / Gebelik Takibi Ve Doğuma İlişkin Bulgular	43
5.4. Çocuklara İlişkin Bulgular	47
5.5. Doğum Sonrası Döneme İlişkin Bulgular	51
5.6. Regresyon Analizi Sonuçları	53
<b>6. TARTIŞMA</b>	67
<b>7. SONUÇLAR ÖNERİLER</b>	78
<b>8. KAYNAKLAR</b>	83

## **9. EKLER**

**Ek.1.** Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili genetik sendromlar ve klinik özellikleri

**Ek.2.** Türkiye’de 2010-2020 Yılları Arasında Otizm İle İlgili Yayımlanan  
Makalelerin İçerik Analizi

**Ek.3.** Anket Formu

**Ek.4.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Babaların Gebelik Öncesi Ruhsal  
Hastalık Tanısı Varlığına Göre Gebelik Öncesi Çalışma Durumu

**Ek.5.** Vucut Kütle İndeksine Göre Gebelikte İdeal Kilo Alımı

**Ek.6.** Etik Kurul İzni

**Ek.7.** GÜTF Dekanlık Anket İzni

**Ek.8.** Ankara İl Milli Eğitim Müdürlüğü Araştırma İzni

**Ek.9.** Tanımlayıcı Tablolar /Regresyon Analizi Tabloları

**Ek.10.** Dijital Makbuz

**Ek.11.** Orijinallik Raporu

## **10. ÖZGEÇMİŞ**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABC:</b>	Autism Behavior Checklist (Otizm Davranış Kontrol Listesi)
<b>AIC:</b>	Akiake Information Criterion (Akaike bilgi ölçütü)
<b>BKİ:</b>	Beden Kütle İndeksi
<b>CDC:</b>	Center for Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezi)
<b>CHAT:</b>	Checklist for Autism in Toddlers (Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği)
<b>cm:</b>	Santimetre
<b>DDT:</b>	Diklorodifeniltrikloretan
<b>DEHB:</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA:</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSM:</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozukluklar Tanı ve İstatistik El Kitabı)
<b>GA:</b>	Güven Aralığı
<b>GABA:</b>	Gama Amino Bütirik Asit
<b>gr:</b>	Gram
<b>GÜTF:</b>	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>Ig:</b>	İmmunoglobulin
<b>IQ:</b>	Intelligence Quotient (Zeka Katsayısı)
<b>km<sup>2</sup>:</b>	Kilometre Kare
<b>KVKK:</b>	Kişisel Verilerin Korunması Kanunu

<b>MCHAT:</b>	Modified Checklist for Autism in Toddlers (Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği)
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>OKB:</b>	Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OR:</b>	Odds Ratio (Tahmini Rölatif Risk)
<b>OSB:</b>	Otizm Spektrum Bozukluğu
<b>PBDE:</b>	Polibromlu Difenilezer
<b>PCB:</b>	Poliklorlanmış Bifeniller
<b>PCOS:</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>R:</b>	Referans
<b>SSRI:</b>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü)
<b>VPA:</b>	Valproik Asit

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b>	Otizm Tanısında Değişkenlerin Birbirini Etkileyebileceğinin Düşünüldüğü Durumlar	<b>31</b>
<b>5.1.</b>	Verilerin Analizi Sonrası Otizm Tanısında Değişkenlerin Birbirini Etkilediğinin Düşünüldüğü Durumlar	<b>65</b>

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.4.1.</b> Farklı Etkenlere Göre Hesaplanan Örnek Büyüklükleri	<b>23</b>
<b>5.1.1.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Annelerine İlişkin Bazı Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)	<b>36</b>
<b>5.1.2.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Öz Babalarına İlişkin Bazı Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)	<b>38</b>
<b>5.1.3.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarında Ailede Ruhsal Hastalık / Otizm Olma Durumunun Dağılımı (Ankara, 2021)	<b>39</b>
<b>5.1.4.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarında Ailede Ruhsal Hastalık ve/veya Otizm Varlığının Karşılaştırılması (Ankara, 2021)	<b>42</b>
<b>5.2.1.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarında Ebeveynlerin Gebelik Öncesi Döneme Ait Bazı Demografik ve Sağlık Durumlarına İlişkin Bilgilerin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)	<b>47</b>
<b>5.3.1.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarında Annelerin Gebelik Dönemine İlişkin Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)	<b>54</b>
<b>5.3.2.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarında Annelerin Gebelik Takibi ve Doğumuna İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)	<b>56</b>
<b>5.4.1.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarında Çocuklara İlişkin Bazı Demografik ve İlk Bir Yaşa İlişkin Tanımlayıcı Bazı Özelliklerin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)	<b>58</b>
<b>5.4.2.</b> Vaka Grubunun Otizm Durumu İle İlgili Bazı Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2021).	<b>59</b>
<b>5.4.3.</b> Vaka Grubunda Annelerin Otizm Olabileceğinden Şüphelendiği Bulguların Dağılımı (Ankara, 2021)	<b>60</b>
<b>5.5.1.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Doğum sonrası Ekonomik Durumda ve Annenin Çalışma Durumundaki Değişimin Dağılımı (Ankara,2021)	<b>62</b>
<b>5.5.2.</b> Vaka Grubunda Bazı Özelliklere göre Tanı Konma Yaşının Karşılaştırılması (Ankara,2021)	<b>63</b>
<b>5.6.1.</b> Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021)	<b>79</b>
<b>5.6.2.</b> Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021)	<b>84</b>



## 1. GİRİŞ

Otizm, ilk defa 1938 yılında Asperger ve 1943 yılında çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından tanımlanmış, ‘yalnız kalmaktan hoşlanma, annenin arkasından ağlamama, anne-babayı gördüğünde tepki vermeme, nesnelere odaklanma ve tekrarlayan hareketleri yapma’ gibi ortak semptomların gözlenmesi sonucu bilinir hale gelmiştir (1). Günümüzde genetik ve klinik heterojenite gösteren ve Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olarak adlandırılan bir grup benzer hastalığın içinde olan otizm, en ağır klinik tabloya sahip olanıdır (2) ve yinelenen/sınırlı davranışlar, sosyal iletişim/etkileşimdeki kalıcı yetersizlikler, aynı davranışlarda ısrarcılık, rutinlere bağlılık ve duyuşal uyarılara duyarsızlık ya da aşırı duyarlılıkla kendini göstermektedir. Gelişimsel yetersizlik olarak tanımlanmakta ve belirtileri en çok 24 ay ve sonrasında ortaya çıkmaktadır (3).

Otizm, nedeni tam olarak belirlenememiş bir sağlık problemidir. Etiyolojiye yönelik tıbbın birçok alanında araştırmalar yapılmış/yapılmaktadır. Otizmin bilinen nedenleri arasında gen değişimi veya gen mutasyonu bulunmaktadır. Erken beyin gelişimini etkileyen çevresel etmenler, üzerinde durulan nedenler arasındadır. Tüm olası nedenler genetik faktörler, ailesel faktörler ve çevresel faktörler şeklinde sınıflandırılarak incelenmektedir (4,5). Annenin gebelikte yaşadığı stres, annenin ruhsal hastalığının olması, gebelikte sigara/alkol tüketilmesi, gebelikte kullanılan ilaçlar, beslenme sorunları, gebelik enfeksiyonları, doğumda yaşanan sağlık sorunları gibi olası etmenler otizm ile ilişkili bulunmuştur (5).

Dünya’da otizm yaygınlığı Amerika Birleşik Devletleri’nde 1970’lerin başlarında 2.500 çocukta bir olarak gözlenirken, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control-CDC)’nin 2014 yılı verilerine göre 1/68 sıklıkta ve 2018 yılında 1/59 sıklıkta gözlenmiştir. Avrupa ve Asya ülkelerinde de benzer artış eğilimleri görülmektedir. Birleşik Krallık’ta otizm prevalansı on binde 157 olarak bildirilmektedir; otizm insidansı ise 1966-2001 yılları arasında on binde 4,4’ten on binde 12,7’ye yükselmiştir. Asya’da yapılan çalışmalarda da otizm prevalansı on binde 14,8 olarak bulunmuştur (6,7). Türkiye’de zorunlu eğitim çağında (1.-8. sınıflar) OSB tanılı çocuk sayısı Milli Eğitim Bakanlığı’nın 2014 yılı verilerine göre 16.837’dir. Bu yaş grubu için otizm prevalansı on binde 16,8’dir (8).

Otizm etnik, ekonomik ve coğrafi etmenlerden bağımsız bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi otizmin etiyojisi konusunda çalışmalar olmakla beraber halen risk faktörlerinin araştırılmasına gereksinim duyulmaktadır. Otizm sıklığındaki yükselme; kayıtların iyi tutulması, klinisyen ve ailelerin farkındalığındaki artma, tarama ölçeklerinin kullanılmasında yaygınlaşma, özel eğitimler ile örgün eğitime geçen otizimli çocuk sayısında artış olması gibi faktörlerin yanı sıra, kişilerin daha geç yaşta anne-baba olması gibi sosyal ve genetik açıdan önemli etmenler ile açıklanmaya çalışılmaktadır (9). Ancak tüm bu nedenler otizm görülme sıklığının son yıllarda %0,1'den %2'ye yaklaşmasını açıklamaya yetmemektedir (6).

Son dönemde, otizmin nedeninin sadece genetik ile açıklanamayacağı, özellikle annenin gebelik döneminde ve çocuğun erken çocukluk döneminde maruz kaldığı çevresel faktörlerin incelenmesi gerektiği düşüncesi ağırlık kazanmaktadır. Risk faktörleri ve etiyojistik nedenlerin tanımlanması ve müdahaleler ile önlenmesinin yanı sıra erken tanı kriterlerinin oluşturulmasına da gereksinim vardır. Otizmde erken tanı, öncelikli bir müdahale alanı olarak kabul edilmekte olup, çocuğun özel eğitim alma şansını ve süresini artırmaktadır.

Toplumlar birbirinden farklı olsa da otizm konusunda yaşanan sorunların benzer olduğu gözlenmektedir. Otizm sıklığı bilinmemekle birlikte, sık görülmeye başlayan ve ekonomik yükü olan bir sağlık problemi olduğu için halk sağlığı açısından önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi ve erken tanısına yönelik müdahale programlarının geliştirebilmesi için araştırmalara gereksinim bulunmaktadır. Farklı bilim alanlarından araştırmacıların otizm vakalarının önlenmesi, erken tanısı ve tedavisi konusunda ortak çalışmaları sayesinde hem müdahalelerin güçlenmesi sağlanacak hem de toplumda otizm konusunda farkındalığın artmasına katkı sağlanacaktır. Bu çalışma ülkemizde otizmin altta yatan nedenlerine yönelik katkı sunulabilmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

## 2. AMAÇLAR ve HİPOTEZLER

### 2.1. Kısa-Orta erimli amaçlar

Ankara İl Merkezinde ulaşılan 6-12 yaş arası otizm tanılı çocuklar ile ilgili olarak, kontrol grupları ile karşılaştırma yapılma yolu ile,

1. Otizm hastalığının oluşmasında kuvvetle muhtemel etkenleri incelemek;
  - Aileye ait sosyodemografik özellikler ve sağlık öyküsü
  - Annenin gebelik ve doğum öyküsü
  - Doğum sonrası bakım
2. 0-24 ay arası büyüme ve gelişme özelliklerini, otizm öyküleri ve sağlık durumlarını tanımlamak

### 2.2. Uzun erimli amaçlar

1. Otizm konusunda toplum farkındalığı oluşturma ve otizmliler topluma kazandırma yönünde yapılacak çalışmalara katkı sunmak
2. Birinci basamak sağlık kuruluşları için Otizm Tanı Rehberi geliştirmeye yönelik yapılacak olan çalışmalara katkı sağlamak, otizm için erken tanının yaygınlaştırılarak tedavi edilmesi ve otizm hastalığı olmayan bir toplum oluşturmaya katkı sağlamak
3. Çok paydaşlı çalışmaların yapılmasına katkı sağlamak

### 2.3. Hipotezler

- H1. Otizmliler çocukların annelerinin *gebelik sırasında sigara içme* durumu sağlam çocukların annelerine göre farklıdır.
- H2. Otizmliler çocukların annelerinin *gebelik sırasında pasif içiciliğe maruz kalması* sağlam çocukların annelerine göre farklıdır.
- H3. Otizmliler çocukların *doğum şekli* sağlam çocuklara göre farklıdır.
- H4. Otizmliler çocukların *annelerinin doğumda sorun yaşama durumu* sağlam çocukların annelerine göre farklıdır.
- H5. Otizmliler çocukların *ailelerinde ruhsal hastalık öyküsü* bulunma durumu sağlam çocukların ailelerine göre farklıdır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. Otizm Spektrum Bozuklukları/Otizm ve Kliniği

Otizmin de içinde bulunduğu Otizm Spektrum Bozuklukları, kısıtlı ilgi alanları, sosyal ve iletişimsel alanda yetersizlikler ve tekrarlayan davranışlar ile karakterizedir. Nöro-gelişimsel bir bozukluk olan otizm, genetik temellere dayanan, biliş ve duygusal işaretlerin işlenmesi gibi alanlarda bozuklukların olduğu ve anormal beyin gelişiminin görüldüğü bir problemdir (10,11).

Otizmli olguların %70'inde semptomlar yavaş yavaş ortaya çıkar. %30'unda 18-24. ay arasında gelişim geriliği gözlenmektedir. Olguların %50-70'inde sözel olmayan zeka testlerinde entelektüel yetersizlik saptanmaktadır. Otizm tanısı alan 2-3 yaş arası çocukların yaklaşık çeyreğinde (%25) konuşma ve iletişim kurma becerileri geç başlar ve 6-7 yaş civarında yaşlılarıyla değişik düzeylerde sosyalleşebilirler. Fakat olguların %75'inde hayat boyu sosyal ve eğitsel destek gerekmektedir. Otizmli çocuklarda sık görülen bulgular şu şekilde sıralanabilir: Göz teması kurmama, jest mimik kullanmama, ses tonunu ayarlayamama, fiziksel gelişim geriliği (kemik gelişimi), grup aktivitelerine katılmama, yalnızlık tercihi, öpme-sarılmaya tepki gösterme, uyku bozukluğu, bir nesneye bağımlılık, nesneye odaklanma (hareket eden), değişime direnç (üst değiştirmeme), 6 aylık iken gülümsememe, sosyal gelişme geriliği, konuşma bozukluğu, sebepsiz ağlama/gülme, stereotipi, ekolali, uykuda diş gıcırdatma, epilepsi ve anne babanın bir şeyler yanlış gidiyor hissine sahip olması (4).

Otizme ait belirtiler yaşamın ilk iki yılında fark edilse de, 2 yaş altında tanı koymak güçtür. Otizm tanısında Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (Checklist for Autism in Toddlers-CHAT) ve Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (Modified Checklist for Autism in Toddlers-MCHAT) kullanılarak otizm tanısı alma ihtimali belirlenir ve sonrasında uzman hekim muayenesi ile tanı konur. Ön tanı ile ilgili kullanılan diğer ölçekler, Sosyal İletişim Ölçeği, Çocuk Otizmini Derecelendirme Ölçeği, Otizm Spektrum Bozukluğu Bilgi ve Tutum Ölçeği (AHAs OSD Knowledge and Attitudes Scale, RAHBAR), Yanlış Değerlendirme/Damgalama Skoru'dur (3, 12, 13).

Otizm, tamamıyla iyileşme sonucuna ulaşamayan, kanıta dayalı tıbbi ilaç tedavisi net olarak bilinmeyen ama diğer hastalıklarla birlikteliği olan, özel eğitim

ihtiyacı gerektiren ve toplumsal ekonomik yüke de sebep olabilen bir sağlık problemidir (14,15). Otizm tanısı olan çocuğun vakit kaybetmeden özel eğitime başlaması, çocuğun yaşlıları ile benzer gelişim göstermesine, sosyalleşebilmesine ve yaşamında başarılı olmasına katkı sağlayacaktır (16-18).

### 3.2. Otizmin Kişi, Yer, Zaman Özellikleri

Otizm hastalığına ait çalışmaların büyük bir kısmı Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde yapılmıştır. Bu çalışmalara göre son yıllarda otizm spektrum bozukluklarının görülme sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Hastalık Kontrol Önleme Merkezi'nin (Center for Disease Control-CDC) raporuna göre Amerika Birleşik Devletleri'nde Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) sıklığı 2002-2008 yılları arasında 6 yıllık dönemde %78, 2006-2008 yılları arasında 2 yıllık dönemde %23 artmıştır. OSB yaygınlığındaki bu dramatik artışın gerçek bir artıştan mı kaynaklandığı, yoksa tanı kriterlerindeki değişikliklerden ya da farkındalığın artmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yapılan bir çalışmada 2012 yılında otizm sıklığı %0,62 iken, 2014 yılında %1,5 bulunmuştur (19). CDC'nin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 11 eyalette yürüttüğü farklı bir araştırmanın 2016 raporunda OSB'nin genel yaygınlık sıklığı %1,47 (1/68 çocuk) iken (15), 2018 yılı raporuna göre %1,69'dur (1/59 çocuk). Aynı raporda OSB'nin kızlara göre, erkeklerde 4-5 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (6). Görülme sıklığındaki yükselme, kayıtların iyi tutulması, klinisyen ve ailelerin farkındalığında artış, tarama ölçeklerinin kullanılmasının yaygınlaşması, özel eğitim sayesinde örgün eğitime geçen otizimli çocuk sayısının artması gibi sebeplerle açıklanmaya çalışılmaktadır (9). Ancak tüm bu nedenler otizm spektrum bozukluğu görülme sıklığının son yıllarda %0,1'den %2'ye yaklaşmasını açıklamaya yetmemektedir (6).

Güney Kore'de 7-12 yaş aralığında yaklaşık 55 bin çocuğun araştırıldığı kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada, OSB yaygınlığı %2,64 (1/38 çocuk), New Jersey'de %2,93 ve Güney Karolina'da %3,62 olarak saptanmıştır (9, 20). Asya ülkelerinde yapılan 23 farklı çalışmada (Çin Halk Cumhuriyeti, Japonya, İsrail, İran, Tayvan ve Endonezya) otizm sıklığı on binde 1,1 ile 21,8 arasında saptanmıştır (21). Çin Halk Cumhuriyeti'nde, ulusal otizm prevalansını veren çalışmalarla yapılan meta

analizde, otizm sıklığı on binde 39,23 (GA= on binde 28,44-50,03) bulunmuştur. Kızlarda sıklık on binde 16,45 iken, erkeklerde on binde 72,77 olarak saptanmıştır (22).

### 3.3. Otizm Etiyolojisi

Otizmin etiopatogenezi oldukça karmaşıktır ve hastaların sadece %15-25'inde etiyolojik etmenler net olarak tahmin edilebilmektedir. Otizmin etiolojisinde rol oynayan etkenler tam olarak bilinmese de, tıbbi bozuklukların da sıklıkla bu sendrom ile beraber olması biyolojik etiolojinin varlığını kuvvetlendirmektedir (10, 23). Olası etiyolojik etmenler arasında anne ve baba yaşı, fetal ortam (örneğin, seks steroidleri, anne enfeksiyonları/bağışıklık aktivasyonu, obezite, diyabet, hipertansiyon veya ultrason muayeneleri), perinatal ve obstetrik olaylar (örneğin hipoksi), ilaç kullanımı (valproat, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)), sigara ve alkol, beslenme (örneğin D vitamini, demir, çinko ve bakır eksikliği), aşılama ve toksik etkenler (hava kirliliği, ağır metaller, böcek ilaçları, organik kirleticiler) yer almaktadır (10, 24). Otizmin etiyojisine yönelik detaylı verilere ulaşmak, otizmi önlemeye yönelik yapılacak müdahale çalışmaları açısından büyük önem taşımaktadır.

**3.3.1. Genetik Faktörler:** Nöro-psikiyatrik hastalıkların ikizlerde eş zamanlı görülmesi ailelerde yapılan genetik çalışmaları artırmıştır. OSB'li tek yumurta ikizlerindeki konkordans sıklığının çift yumurta ikizlerinden daha fazla olması, yadsınamaz bir genetik etkiyi düşündürmektedir. Otizmlili çocukların kardeşlerinde yapılan araştırmalarda, otizm görülme sıklığı %3-10 arasında bulunmuştur ki bu sıklık toplumdaki sıklığın oldukça üstündedir (11, 25). Otizm etiyojisindeki genetik nedenler üç grupta toplanmaktadır (25-28):

- I. %5 sıklıkta sitogenetik incelemelerle belirlenen kromozom anomalileri,
- II. %10-20 sıklıkta genomda bulunan bazı kopya sayısı değişiklikleri,
- III. %5 sıklıkta tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromlar ve otizm birlikteliği

## **OSB ile İlişkili Genetik Sendromlar**

Bazı nöro-gelişimsel durumlar ve genetik sendromlar OSB ile ilişkilidir. OSB'li hastaların yaklaşık %33-45'inde zihinsel engel, %50'sinde dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve %30'unda epilepsi vardır (29-32). Daha şiddetli zihinsel engeli olan hastalarda epilepsi riski artmaktadır (33).

OSB vakalarının %25 kadarı, birçoğu iyi karakterize klinik özelliklere sahip olan genetik bir nedenden kaynaklanmaktadır (34, 35). İlişkili sendromlar, gelişimsel gecikme veya zihinsel engelli hastalarda daha yaygındır (örneğin Down sendromu) (36). Genetik sendromlar OSB ile yaygın olarak ilişkili genetik tanıları içerir (34, 37-41). Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili genetik sendromlar ve klinik özelliklerini içeren tabloda detaylı bilgi sunulmuştur (42) (Bkz Ek-1)

**3.3.2. Anatomik Değişiklikler:** Otizm için gen çalışmaları devam ederken son yıllarda bazı araştırmalar genlerden ziyade beyin anatomisi üzerinde durmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), OSB'lilerde yaşamın ilk yıllarında beyin büyümesinin anormal olduğunu göstermektedir. Özellikle frontal/temporal lob ve amigdalada büyüme gözlenmektedir. Bu büyüme 3 yaşından sonra durmaktadır. Gebeliğin ikinci trimestrinde yapılan incelemelerde de otizmlilerde haftasına göre hızlı büyüme ve kilo artışı gözlenmiştir (43).

## **3.3.3. Biyolojik Çevresel Faktörler**

### **3.3.3.1. Fetal Çevre**

OSB etiyojisi bağlamında, gelişmekte olan fetüsün yakın çevresinde, cinsiyet hormonu değişiklikleri, annenin şişman olması, diyabet, hipertansiyon, enfeksiyonlar, bağışıklık aktivitesi öyküsü gibi pek çok faktör değerlendirilmektedir. Bu risklerin kökenleri genetik düzende olabileceği gibi, hem anne hem de fetusu içeren ve fetal maternal-plasental sistemi içine alan çevresel etkileşimler de olabilmektedir. Bu faktörlerin çoğunun dengesiz fetal seks hormonuna maruz kalımın gen transkripsiyonu ve ekspresyonu üzerindeki olumsuz etkileri ve bunu takiben nörotransmitter, nöropeptit veya bağışıklık yolları gibi bazı altta yatan patofizyolojik süreçlerin kombinasyonundan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (44-46). Annenin şişman olması, obstetrik komplikasyonlar, koroner kalp hastalığı ve diyabet öyküsü, fetüs için

risk taşımaktadır (47). Annenin şişmanlığının aynı zamanda beyin gelişimini ve fetüsün bilişsel işlevlerini de etkilediği düşünülmektedir (48). Annenin aşırı şişmanlığı ve yüksek yağlı diyet, düşük dereceli nöro-enflamasyon, insülin direnci, artmış oksidatif stres, glikoz ve leptin sinyalleri, düzensiz dopaminerjik ve serotonerjik sinyaller, sinaptik plastisitede bozulmalar gibi süreçler yoluyla fetal nörodeğiştirmeyi ve DNA metilasyon paternleri etkileyebilmektedir (49, 50). Nöro-gelişim için ek riskler, hamilelik ile birlikte ortaya çıkan diyabet varlığında artar (51). Gebelik sırasında hipertansiyon hem annenin hem de çocuğunun perinatal morbidite ve mortalitesine neden olur (52).

### **3.3.3.1.1. Hipertansiyon**

Hipertansiyon en sık görülen gebelik komplikasyonlarından biridir (53). Kan basıncının yükselmesiyle seyreden sorunlar, kronik hipertansiyon (esansiyel/sekonder), beyaz önlük hipertansiyonu, maskeli hipertansiyon, geçici gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi şeklinde gözlenebilmektedir (54). Hipertansif gebelik bozuklukları ve fetal nöro-gelişimsel bozukluk riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, OSB riskinin 1,35 kat arttığı belirtilmiştir (55).

Hipertansiyon, olumsuz rahim koşulları sekellerine yol açabilir, fetal gelişimi potansiyel olarak değiştirebilir ve uzun süreli vasküler, bilişsel, psikiyatrik sorunların ortaya çıkma riskini artırabilir. Özellikle pre-eklampsi nedeniyle idrarda protein ve eritrosit artışı, karaciğer /böbrek /akciğer fonksiyon bozukluğu ve görme bozukluklarına neden olabilmektedir (56).

### **3.3.3.1.2. Seks Steroidleri**

Hormonal değişiklikler ile ilgili olarak, seks steroidlerine fetal dönemde maruz kalmanın, OSB riskine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (57). Bu durum, otizmin bilişsel ve diğer düzeylerde erkek fenotipinin bir varyantı olarak nitelendirilebileceğini iddia eden erkek beyin otizm teorisi ile bağlantılıdır (58). Bu düşünceyi destekleyen kanıtlar, testesterona maruz kalan fetalın göz teması davranışları, kelime bilgisi boyutu, kısıtlı ilgi alanları, zihinselleştirme, empati, sistemleştirme, detaylara dikkat ve otistik özelliklerde tipik gelişimdeki bireysel farklılıkları etkilediği bulgusunda açıkça görülmektedir (44). Beyin görüntüleme çalışmaları, bu teori ile uyumlu olarak fetal testosterona maruz kalımın, yapısal ve fonksiyonel beyin gelişimindeki bireysel farklılıkları etkilediğini göstermektedir. Bu



paternler cinsel dimorfizm, otizm ve cinsiyete dayalı diğer gelişim durumlarıdır (59-62). Otizmin genetik bir çalışması, cinsiyet steroid sentez genlerindeki (ESR2, CYP11B1, CYP17A1, CYP19A1) tek nükleotid polimorfizmlerinin, zihinsel yetersizlik ve iyi sözel beceri olmadan otizm özellikleri ile ilişkili olduğuna dair kanıt bulmuştur (46). Erkek bebeklerin amniyotik sıvı örneklerinin incelendiği bir çalışmada, sıvı steroidlerin (progesteron, 17 $\alpha$ -hidroksi-progesteron, androstenedion ve testosteron) ve kortizolün sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür. Temel bileşen analizi, genel bir gizli steroidojenik faktörün veri varyansının çoğunu oluşturduğunu ve otizm grubunun gizli faktör üzerindeki tüm hormonlarda yükselmeler gösterdiğini belirtmiştir (61).

Fetusun testosterona maruz kalımı, nöro-gelişimsel bozuklukların erkek preperasyonunu, özellikle OSB'de açıklamaya çalışan birkaç hipotezden biridir (46). Çocuk doğurma çağındaki kadınların en az %5'ini etkileyen bir sendrom olan polikistik over sendromu (PCOS) nedeniyle prenatal seks hormonuna maruz kalma, kadınlarda artmış androjen paternine yol açmaktadır ve OSB bağlamında bu durum incelenmiştir (63). Bir araştırmada, artmış androjen paterninin, 4-17 yaş arasındaki kız ve erkek çocuklarda otizmi 1,59 kat artırdığını göstermiştir (45). Başka bir araştırmada, hiperandrojenizmle ilişkili başka bir durum olan anne hirsutizminin varlığında çocuğun da otizm riskinin arttığını bildirmiştir (64).

### 3.3.3.1.3. Şişmanlık

Şişmanlık yaygın bir küresel halk sağlığı sorunudur; ülkeler arası farklılıklar olmakla birlikte, dünyadaki yetişkinlerin yaklaşık %20'si aşırı kiloludur (65). Otizmin etiyolojik faktörü olarak çalışılan konulardan biri de annenin şişman olma durumunun, bebeğin nöro-gelişimini olumsuz etkilemesidir. Gebelikteki şişmanlık, hipertansiyon ve diyabet gibi metabolik bozuklukların gelişimsel gerilik ve otizm ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (66). Şişman annelerin OSB olan çocuğa sahip olma riskinin 1,6 kat, gelişimsel geriliği olan çocuğa sahip olma riskinin ise 2 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (67-69). İlginç bir şekilde, hem şişman hem de düşük kilolu annelerden doğan çocukların daha yüksek OSB riski altında olduğu belirtilmektedir (70). Otizm ve diğer nöro-gelişimsel bozukluklar ile ilişkili vücut ağırlığı riskini özetleyen bir derlemede, normal kilolu annelerle karşılaştırıldığında, şişman ve aşırı kilolu annelerin çocuklarını herhangi bir nöro-gelişimsel bozukluk yaşama riskinde

%17'lik bir artış olduğu, OSB için bu yüzdenin %36 olduğu belirtilmiştir (71). Ayrıca, annenin şişman olması ve gebelik sırasında vücut ağırlıklarının da artmasının, otizm için aşırı risk artışına neden olduğu ifade edilmiştir (72).

#### **3.3.3.1.4. Diyabet**

Diyabet, dünya genelinde gebe kadınların %15'ini etkilemektedir. Gebelikte diyabetin yaklaşık %87,5'i, tarama ile ortaya çıkan ve glikoz intoleransı olarak tanımlanan gestasyonel diyabet, %7,5'i önceden var olan tip 1 diyabet ve %5'i önceden var olan tip 2 diyabettir (73). Gebelikte diyabet prevalansı artmaktadır (74). Gebelikte diyabet annenin düşük yapma ihtimali, makrozomi ve diğer olumsuz fetal sonuçlar ile artan risklerle ve zayıf nöro-gelişimsel sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir (75).

Fetüsün, gebelikte diyabetin bir sonucu olan hiperglisemiye maruz kalması, OSB riskini artırabilir. Maternal hiperglisemi fetüste hipoksiye neden olabilir ve fetüse tükenmiş bir oksijen arzı nöro-gelişimin bozulmasına neden olabilir, bu nedenle OSB riski artar (76). İkinci olarak maternal hiperglisemi, kord kanında ve plasenta dokusunda oksidatif strese yol açan artmış serbest radikal üretimi ve bozulmuş antioksidan savunma sistemi ile ilişkilendirilmiştir (77). Çocuklarda oksidatif stres ve OSB arasındaki pozitif ilişki çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (78, 79). Üçüncüsü, yaygın olarak tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabete eşlik eden aşırı yağlanma, kronik inflamasyonun indükleyicisidir. Bazı çalışmalar otizmlı çocuklarda hem nöro hem de sistemik inflamasyon belirteçlerini tanımlamıştır (80). Ayrıca, insülin sinyallemesinin, nöronlarda PI3K/Tor yolunun aktivasyonu yoluyla genetik olarak duyarlı bireylerde otizmin gelişmesine katkıda bulunabileceği de öne sürülmüştür (81). Dördüncüsü, tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanan bir bozukluktur. Maternal değişmiş otoimmünite, bozulmuş intrauterin bir ortam yaratarak veya immünoglobulin G yoluyla erken gelişimde bebeklerin otoimmünitesini değiştirerek beyin gelişimini etkileyebilir (82). Beşinci olarak, hiperglisemi ile epigenetik modifikasyon OSB patogenezinde de rol oynayabilir (83).

#### **3.3.3.2. İlaç tedavisi**

Gebelik ve laktasyon döneminde birçok ilacın güvenilirliğine dair kanıtlar yetersizdir. Genellikle ilacın fetüs üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, gebelik sırasında ve sonrasında tedavi edilmemiş psikiyatrik hastalıklarla bağlantılı riskler

olmakla birlikte antidepresif ve antikonvülsif ilaçların OSB için risk faktörü olabileceği belirtilmektedir.

### **3.3.3.2.1. Valproat**

Valproik asit (VPA) veya 2-propilpentanoik asit epilepsi tedavisi için ve bipolar bozuklukta bir duygu durum dengeleyici olarak kullanılmaktadır. Gebelikte valproik asit kullanımı, doğuştan malformasyonlar, gelişimsel gecikme ve bilişsel fonksiyon bozuklukları fetüs için birçok risk oluşturmaktadır (84). Hayvan deneyleri üzerinde yapılan çalışmalar valproata maruz kalmanın hem kısa hem de uzun vadeli nöro-gelişimsel yörüngeleri etkilediğini, embriyonik gelişim sırasında kritik noktalarda nöral migrasyon yollarına müdahale ettiğini ve potansiyel olarak nöral tüp defektlerine katkıda bulunduğunu göstermektedir (85, 86). İnsanlarda OSB'de yer alan epigenetik mekanizmalar valproatın nöro-gelişimi etkilediği anahtar bir mekanizma olabilir (88-91). Yapılan bir kohort çalışmasında, gebelikte veya emzirme döneminde antiepileptik ilaçların kullanılmasının bebeklerin nöro-gelişimine etkisi incelenmiş, valproatın bilişsel gelişimsel gecikme ile birlikte otizm riskini artırdığı ifade edilmiştir (87).

### **3.3.3.2.2. Seçici Serotonin Alım İnhibitörleri (SSRI'lar)**

Depresyon, dünya genelinde en sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir ve kadınların %10'u gebelik sırasında depresyon geçirmektedir (88). SSRI'lar plasenta bariyerini geçerek potansiyel olarak azalmış serotonin alımı, uterus kan akışını ve beyin hasarına neden olan hipoksiyi içeren bir dizi olumsuz etkiyi tetiklemektedir. Gebelik sırasında SSRI alımı ile OSB ve fetal maruz kalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, tüm trimesterlerde tutarlı bir pozitif ilişki olduğu ifade edilmektedir (89). Araştırmalarda, gebelik öncesi babanın SSRI kullanımının otizm riskini artırdığına dair kanıt bulunamamıştır (90- 96).

### **3.3.3.3. Sigara İçme ve Alkollü İçecek Tüketme**

Ebeveynlerin yaşam tarzı ve madde kullanım örüntülerinin özellikle yaygın olan sigara ve alkol tüketiminin, fetal ve bebek gelişimini etkilediği uzun süredir bilinmektedir (97). Sigara içmek gelişmekte olan bir fetüsü, potansiyel olarak zararlı binlerce kimyasala ve oksijen yoksunluğu da dâhil olmak üzere birçok riske maruz bırakır; bu durum gelişen beyin içinde nörotransmitter aktivitesinde değişikliklere

neden olur (98, 99). Hamilelik sırasında etanol tüketimi, fetal alkol sendromu dahil olmak üzere birçok nöro-gelişimsel hasara neden olabilmektedir .

Gebelikte hem sigara içme hem de alkollü içecek tüketme, OSB ve DEHB dahil olmak üzere nöro-gelişimsel ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir (100). Ancak, özellikle otizm fenotipleri için kanıtlar yeterli değildir. Bazı çalışmalar sigara içilmesi ile zihinsel engelli OSB riski artışı arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (101, 102).

Annenin alkollü içecek tüketiminin, otistik davranışlara yol açma riskini inceleyen araştırmalar büyük ölçüde fetal alkol sendromu bağlamına odaklanmıştır. Yapılan çalışmalarda alkollü içecek tüketimiyle OSB riskini değerlendirilmiş, annenin hafif ila orta derecede alkollü içecek tüketiminin otizm için bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir (103-106).

#### **3.3.3.4. Toksik Maddeye Maruz Kalma**

Modern dünya, yaklaşık bini nörotoksik olan ve iç mekân kaynakları (mobilya, boyalar, yapı malzemesi, kozmetik) ile dış mekân kaynaklarından (taşıtlar, endüstri, tarım) salınan yaklaşık 80.000 çevre kimyasalından oluşan bir evren oluşturmuştur. Nörotoksinler, hava kirleticiler, ağır metaller, kalıcı organik kirleticiler, böcek ilaçları ve kalıcı olmayan organik kirleticiler kategorilerine girmektedir. Ksenobiyotik ajanlar, bağışıklık, bağırsak-beyin ve endokrin sistemlerindeki çeşitli patofizyolojik yollardan geçerek genetik faktörlerle etkileşime girebilir, böylece nöral devrenin ve sinapsların nöro gelişmişliğini, hücre göçünü ve bağlanabilirliğini değiştirebilir (107).

##### **3.3.3.4.1. Hava Kirliliği**

Hava kirliliği, esas olarak etrafa yayılan (örneğin endüstriyel proseslerden, biyojenik kaynaklardan, taşıt egzozundan, yanma ürünlerinden, tozdan) veya atmosferde ikincil olarak oluşan gazların ve parçacıkların bir karışımıdır. Araştırmalar, birkaç farklı tehlikeli hava kirleticisine maruz kalmanın OSB ile ilişkili olup olmadığını araştırmış ve metaller, stiren, metilen klorür, uçucu organiklere maruz kalmanın OSB riskini artırabileceği belirtilmiştir (108-111). Dizel partikül maddesi OSB ile ilişkilendirilmiştir. Hava kirliliğine bağlı advers reaksiyonlar nöroenflamasyon ve oksidatif stresi içermektedir (108-110).

#### **3.3.3.4.2. Ağır Metallere Maruz Kalma**

Ağır metallere maruz kalmak, birçok vücut fonksiyonunu zararlı bir şekilde etkileyerek nörolojik ve davranışsal bozulmaya neden olabilir (112-116). Birkaç toksik metal, özellikle cıva ve kurşun, otizmin etiolojisinde risk taşır. Toksik metaller ve otizm arasındaki bağlantıyı inceleyen bir çalışmada, toksik metallerin (kurşun, antimon, arsenik, nikel, kadmiyum, cıva, manganez, gümüş ve talyum) düzeyleri ölçülmüş, OSB vakalarının kan, plazma, serum, alyuvarlar, saç ve idrarında, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek toksik metal saptandığı belirtilmektedir (117).

#### **3.3.3.4.3. Tarım İlacına Maruz Kalma**

Herbisitler, böcek öldürücüler, böcek kovucular, hayvan kovucular, antimikrobialer, fungusitler, dezenfektanlar ve temizlik maddeleri pestisitler adı altında özetlenmektedir. Pestisidler, zararlıları öldürmek için tasarlanmıştır. Bu ürünlerin aktif bileşenlerinin birçoğu, GABA nörotransmisyonunu değiştirerek beyindeki asetilkolinesteraz üretimini inhibe ederek sinir sistemini hedef alır (118). Yedi epidemiyolojik çalışmadan oluşan ve 2014 yılında yayımlanan bir derlemede, pestisitler ile OSB riski arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir (119). Bir vaka-kontrol çalışması, hamilelik sırasında organofosfatlara yakınlığın OSB riskinde %60 artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Üçüncü trimesterde maruz kalım iki kat ve ikinci trimesterde klorpirifosa maruz kalmanın ise OSB riskini 3,3 kat artırdığı belirtilmektedir. Gebelikten hemen önce veya üçüncü trimester sırasında piretroid insektisite maruz kalmanın hem OSB hem de gelişimsel gecikme için 1,7-2,3 kat risk oluşturduğu belirtilmektedir (120).

#### **3.3.3.4.4. Kalıcı Olmayan Organik Kirleticilere Maruz Kalma**

Bu toksinler, esas olarak plastik üretiminde kullanılan ftalatları ve bisfenolü içerir. İnsan vücudunda kalmasalar da her yerde bulunabilirler. Kanserojen ve nörogelişim üzerinde olumsuz etki oluşturarak üreme, solunum ve endokrin sistemleri için bir risk oluşturur (121, 122). Yapılan kohort ve vaka kontrol çalışmalarında ftalat ve otizm arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (123-126). Bir maternal ve paternal bisfenole maruz kalım hayvan modeli çalışması sosyal davranışlardan ziyade anksiyete alanında davranışsal etkileri olduğunu göstermiştir (127).

### 3.3.3.4.5. Kalıcı Organik Kirleticilere Maruz Kalma

Özellikle hayvansal yağ ve anne sütü tüketimi yoluyla insan sağlığını olumsuz etkileme potansiyeli olan ve çevresel bozulmaya karşı dirençli organik bileşikler, çevrede ve gıda zincirlerinde birikir. Bir çalışmada, otizm ve otizmle ilişkili fenotipler ve üç ana ajan için kalıcı organik kirleticiler (diklorodifeniltrikloroetan (DDT), poliklorlanmış bifeniller (PCB) ve polibromlu difenilezerler (PBDE) arasındaki potansiyel ilişkinin kanıtları özetlenmiştir (128). Bu ajanlar insanlarda olumsuz endokrin, bağışıklık ve nöro-gelişimsel etkiler göstermiştir (129). İki çalışma, pestisit DDT'nin insanlar ve sıçanlarda nöro-gelişim üzerindeki etkisini araştırmış ve hipotalamustaki bilişsel beceriler (IQ, bellek) üzerinde olumsuz bir etki gösterdiğini belirtmiştir (130, 131). Daha önce elektrikli cihazlarda soğutucu sıvılarda kullanılan PCB'ler üzerinde yapılan çalışmalar, otizmle ilgili çeşitli entellektüel, motor ve sözel sonuçlar üzerindeki olumsuz etkileri gösteren bilişsel becerilere odaklanmıştır (132, 133). Ayrıca, gebelik sırasında organoklorin bileşiklerinin OSB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (134). Mobilya ve diğer ürünlerde yanıcı olmayan madde olarak kullanılan PBDE'lerin nöro-gelişim üzerinde olumsuz etki gösterdiği belirtilmiştir (135).

### 3.3.3.5. Psiko-sosyal Faktörler

OSB tanısı olan çocukların ebeveynlerinin diğer ebeveynlere göre ruhsal ve davranışsal birtakım farklılıklar gösterdikleri gözlenmektedir. Anne ve babaların çoğunlukla obsesif kişilik özelliklerine sahip, sosyo-ekonomik düzeyi yüksek, donuk bir ruhsal yapıya sahip, çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan kişiler oldukları, özellikle babalarının kişilik bozukluğu (şizoid kişilik özellikleri) olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda anne-babanın soğuk/donuk davranışının, OSB gelişiminde etkili olmadığı bulunmuştur (136).

Otizimde son dönemde çalışılan araştırmalardan birisi de, doğum öncesi maternal stresdir ve psikolojik ya da fiziksel olabilir. Stresin gebelikteki sürecinde, inhibitör nöronal sistem, fetal testosteron düzeyleri ve serotonin yolaklarına olan etkisi aracılığıyla otizm ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalar “annenin gebelikteki stresinin otizme yol açtığı” gibi bir kesin sonuç içermemektedir (137).

Çocuklarda prenatal stres ile ilişkili nöro-gelişimsel biyolojik korelasyonlar arasında kognitif fonksiyon, serebral işleme ve amigdalalar ve frontal korteks, hipotalamo-hipofiz-adrenal eksen ve otonom sinir sistemi dahil fonksiyonel ve yapısal beyin bağlantısı yer alır. Doğum öncesi stresin, hamileliğin üçüncü trimesteri etkileyerek OSB riskini 1,58 kat artırdığı bildirilmiştir (138-143).

### **3.3.3.6. Beslenme**

Maternal beslenme, fetal gelişimin yörüngesini önemli ölçüde etkiler; büyüyen fetus, plasenta ve maternal dokuların beslenmesi için önemlidir. Yetersiz ve dengesiz beslenmenin fetusun gelişimi üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilir. Gebelikler arasındaki kısa aralıklar bir annenin gerekli besin maddelerini (9 amino asit, 2 yağ asidi, 13 vitamin ve 15 mineral) almasına engel olabilir (140). Annede temel besin maddelerinin tükenmesi, otizm riskinin artması da dâhil olmak üzere, bebekler için olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir. Gebelikler arasındaki kısa aralıklar OSB için 1,9 kat fazla risk taşımaktadır (141).

#### **3.3.3.6.1. D Vitamini**

Kalsiyum hemostazı ve metabolizması gibi insan vücudundaki çoklu biyolojik fonksiyonlar D vitaminine bağlıdır. D vitamini eksikliği pre-eklampsi, gestasyonel diyabet, fetal ve çocuklukta büyüme ve gelişme geriliği, kalsiyum homeostazı ve metabolizmasını olumsuz yönde etkiler. D vitamini reseptörleri ve enzimleri, beyin nöronlarında, gliyal hücrelerde, uterustaki nöro-gelişimde önemli rol oynar (144). OSB ve D vitamini arasındaki ilişki ile ilgili yapılan bir araştırmada: annelerin D vitamini durumu dikkate alınarak OSB riskinin azaltılabileceği ifade edilmektedir (145). Ayrıca D vitamini eksikliklerinin diğer risklerle etkileşime girdiğinde otizmin etiyojisine katkıda bulunduğu dair sonuçlar olabileceği belirtilmiştir (146).

#### **3.3.3.6.2. Demir**

Demir eksikliği, gebe kadınlarda yaygındır; maternal demir eksikliği de fetal demir eksikliğine neden olmaktadır. Demir, genel olarak nöral fonksiyon ve özellikle fetal gelişim için çok önemlidir; nörotransmitter sentezine, miyelinasasyona ve bağışıklık fonksiyonuna katkıda bulunur (147). Otizm ve demir eksikliği arasındaki olası ilişkiyi inceleyen farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, düşük demir alımı olan annelerin, özellikle diğer otizm risk faktörlerinin (örneğin ileri yaş, diyabet,

hipertansiyon, obezite) varlığında OSB'li bir çocuğa sahip olma olasılığının iki katına çıktığı belirtilmektedir (148, 149).

### **3.3.3.6.3. Çinko ve Bakır**

Gebelik sırasında maternal çinko eksiklikleri, nöral tüp defektlerine neden olduğu gibi, OSB gelişi için de risk oluşturmaktadır. İntrauterin gelişim sırasında çinko eksikliği ileriki yaşlarda, sosyal davranışta değişikliklere yol açmaktadır. Beyin gelişimi sırasında fetal bakır homeostazındaki bozulmalar OSB riskiyle ilişkilidir ve hem yüksek hem de düşük bakır seviyeleri otizmle bağlantılıdır (150, 151).

### **3.3.3.7. Enfeksiyonlar ve Bağışıklık Aktivasyonu**

Gebelik sırasında enfeksiyon geçirilmesi maternal bağışıklık sistemini harekete geçirir, sitokin sinyalinin tetikler, plasentadan geçer ve gelişmekte olan fetal beyinde çok sayıda olumsuz nöral etkiye neden olur (152). Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar sırasında maternal IgG antikoları veya diğer gestasyonel immün disregülasyon oluşmaktadır. Bu durum fetal beyni hedef almakta ve OSB olgularına zemin hazırlayabilmektedir. Annenin gebelikte geçirdiği kızamıkçık enfeksiyonu ile otizm arasında ilişki saptanmıştır. Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu olan olguların yaklaşık %4-7'sinde otizmin görüldüğü bildirilmektedir. İnfluenza ile yapılan benzer çalışmalarda ise otizm ile ilişkisi saptanamamıştır (153).

Otizm ve konjenital kızamıkçık enfeksiyonu arasındaki ilişkinin saptanmasından bu yana, otizm etiyojisinde enfeksiyonların ve bağışıklık sisteminin rolü tartışılmaktadır. Enflamasyon ve sitokin düzensizliğinin otizmin yörüngelerini etkilediğini göstermektedir. Kızamıkçıkla birlikte, OSB riski ile ilişkili bir dizi başka maternal viral ve bakteriyel enfeksiyon vardır (154).

Yapılan bir çalışmada enfeksiyon nedeniyle gebeliğinde hastanede yatarak tedavi olan kadınların çocuklarında OSB için %30'luk bir artış tespit etmiştir (154). Enfeksiyonların, zihinsel engelli OSB fetüs riskini artırdığına dair kanıtlar da vardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonunun OSB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (155).

### **3.3.3.8. Ebeveyn Yaşı**

İleri ebeveyn yaşı kromozomal anormallikler için temel bir risk faktörüdür. Bipolar bozukluk, şizofreni, madde kullanım bozuklukları, DEHB ve OSB de dâhil olmak üzere psikiyatrik ve nöro-gelişimsel hastalıkların etiyojisinde ileri ebeveyn



yaşının önemli olduğu belirtilmektedir (156). Ayrıca, ileri ebeveyn yaşı ile artan malig de novo mutasyonları olasılığı arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Bu durum, büyük olasılıkla yaşam süresi boyunca spermatogenez sırasında mutasyonlar için kümülatif bir risk ile açıklanmaktadır (157). OSB ile ilişkili de novo mutasyonları anneden daha sık babaya aittir (158); spermelerinde yaşa bağlı DNA metilasyon değişiklikleri saptanan ileri baba yaşının çocuklarında otizm riski ile ilgili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (159). Ayrıca bu etkiler nesiller arası olabilir; hem anne hem de baba tarafından OSB bağlı riskin nesiller boyunca aktarılabilceği belirtilmektedir. Nörobiyolojik olarak artmış baba yaşı, sağ ventral posterior singulat korteksin kortikal kalınlığında azalma ile ilişkilendirilmiştir (160).

İlerleyen yaşla birlikte artan OSB riskinin, otizm riski olan erkekler tarafından daha sonraki nesillere aktarılmasının, subklinik yaygın otizm fenotipi şeklinde açıklandığı varsayılmıştır. İleri baba yaşı ile birlikte artan OSB riski biyolojik yaşlanma yerine genetik yatkınlıkla açıklanabilir (161).

OSB'de ebeveyn yaşına bağlı risk, birden fazla coğrafi bölgedeki kohort çalışmalarında ortaya konmuştur; OSB için ebeveyn ile ilişkili yaşa bağlı risklerin anne ve baba yaşı için bağımsız risk faktörü olarak belirtilen kanıtlar bulunmaktadır. Anne ve baba arasında yaş farkı çok olan çiftlerin çocuklarında OSB için risk vardır (162). İleri baba yaşı, kız çocukları için daha yüksek bir risk, ileri anne yaşının ise erkek çocuk için risk oluşturması da mümkündür (163, 164). Son zamanlarda, ileri ebeveyn yaşı ve otizm riski arasındaki ilişkiyi araştıran 27 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, genç yaşta ebeveyn olanların çocuklarında otizm riskinin azaldığı belirtilmektedir. Babanın yaşında 10 yıllık bir azalmanın %26 azalmış otizm riskiyle, anne yaşında 10 yıllık bir artışın %18 daha yüksek otizm riskiyle, ayrıca babanın yaşında 10 yıllık bir artışın %21 daha yüksek otizm riski ile ilişkili bulunduğu ifade edilmektedir (165).

### **3.3.3.9. Perinatal Risk Faktörleri**

Perinatal faktörlerden olan prematürite, sezaryen doğum, düşük doğum ağırlığı, düşük APGAR skoru ve hipoksi otizm riskinde rol oynayabilirken, öncelikle nedensel olma ihtimalleri düşüktür; genetik otizm eğiliminin epifenomenisinin bir kısmını içermektedir (166). Bu faktörlerin her birinin otizm için taşıdığı yük açısından

netlik yoktur. Son zamanlarda, birkaç inceleme ve meta-analiz bulguları sentezlenmeye çalışılmıştır. Anormal prezentasyon, göbek kordonu komplikasyonları, fetal sıkıntı, doğum yaralanması veya travma, çoklu doğum, gebelikte kanama, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, konjenital malformasyon, mekonyum aspirasyonu, düşük APGAR skoru, ABO veya Rh uyumsuzluğu, neonatal anemi ve hiperbilirubinemi gibi perinatal faktörlerin OSB riski ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (166). Nörogelişimsel hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinen prematüritenin, otizmle de bağlantısı araştırılmıştır. Araştırmalarda, prematür doğan bebeklerde %5-20 sıklıkla otizme rastlandığı ve bu sıklığın topluma göre 10-12 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Sezaryen doğum, 36 haftadan önce doğan bebeklerde, indüklenmiş doğum, sancısız doğum eylemi, makat prezentasyonu ve fetal sıkıntı da otizm için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Ayrıca çalışmalarda hipoksiden kaynaklanan komplikasyonlar OSB riski ile ilişkili faktör olarak belirtilmiştir (167).

#### **3.3.4. Aşılar**

Otizme ilgili geçmiş yıllarda ortaya atılan teorilerden biri de aşılardan otizme yol açtığı teoridir. Aşılar arasında bulunan civanın (tiomersal), beyin gelişimini olumsuz etkilediği ve canlı virüs aşılarının barsak enfeksiyonuna neden olarak, barsak geçirgenliğini etkilemesiyle peptitlerin kan dolaşımı ile beyne ulaştığı düşünülmüştür. Ancak günümüzde birçok araştırma sonucunda bilinmektedir ki, aşılardan otizme yol açmamaktadır (7).

#### **3.4. Türkiye’de Otizm Sıklığı ve Otizm Araştırmaları**

Milli Eğitim Bakanlığı’nın 18.01.2000 tarih ve 23937 sayılı ile çıkardığı Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği’nde göre otizm, “*erken çocukluk döneminde görülmeye başlayan, sosyal etkileşim ve iletişim bozukluğu ile ilgi ve etkinliklerin belirgin sınırlılığı gibi özelliklerle kendini gösteren yaygın gelişimsel bozukluk durumu*” olarak ifade edilmektedir. Ülkemizde otizm sıklığını gösteren çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve yetersizdir. Milli Eğitim Bakanlığı’nın 2014 yılı verilerine göre 1.-8. sınıflara devam eden (zorunlu eğitim çağındaki ) çocukların 16.837’si OSB tanılıdır. Bu yaş grubu için OSB prevalansı onbinde 16,8’dir (8).

Türkiye’de bu alanda çalışan Tohum Otizm Vakfı’nın ‘Otizmde Tarama, Tanılama ve Eğitim Modelinin Geliştirilmesi Projesi’ bulunmaktadır ve İstanbul Kalkınma Ajansı tarafından desteklenmektedir. Bu proje kapsamında, 2017 yılı Aralık ayında, İstanbul’da gönüllü aile hekimleri ve aile sağlığı elemanları tarafından Aile Sağlığı Merkezlerine gelen 18-36 aylık toplam 9.010 çocukta, Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) kullanılarak otizm riski taraması yapılmıştır. Tarama sonunda toplam 1233 çocuk otizm açısından riskli bulunmuştur (%13,6). Muayenesi yapılan 234 çocuktan da, 73’ü otizm tanısı almıştır. Gönüllü yapılan bu tarama sonucunda binde 35,7 çocuğun otizm riskine sahip olduğu, binde 8,1’inin otizm tanısı aldığı görülmüştür. Her ne kadar toplumu temsil etmeyen bir gönüllü proje olsa da ülkemizde otizm sıklığının çok da düşük olmadığını düşündürmektedir. Bu görüşü destekleyen bazı söylemler de bulunmaktadır. Bazı internet kaynaklarında, ülkemizde tüm yaş gruplarında otizm tanılı çocuk sayısının 550 bin civarı olduğu ve 0-14 yaş grubunda bu sayının 150 bin civarında olduğu belirtilmektedir. Otizmliler olguların anne-babaları, kardeşleri, akraba ve çevreleri de göz önünde bulundurulduğunda, Türkiye’de otizmden doğrudan veya dolaylı olarak etkilenen iki milyondan fazla kişi olduğu tahmin edilmektedir (8).

Türkiye’de otizmin nedenlerine yönelik yapılan çalışmalar küçük ölçekli çalışmalar olup, genellikle eğitim alanında çalışan akademisyenler tarafından yürütülmüştür. Özellikle özel eğitim alanında çalışan akademisyenlerin okul eğitim müdahalelerine ilişkin yaptığı çalışmalar ağırlıklı olarak ulusal literatürde yer almaktadır (168).

Türkiye’de sağlık alanında çalışan akademisyenlerin çalışmaları ise ağırlıklı olarak otizme ait bilgi, tanıda kullanılan ölçekler, diğer sağlık sorunları ile birlikteliği ve yaşam kalitesi gibi alanlarda yürütülmüştür; ülkemizde otizm hakkında bilgi düzeyinin de düşük olduğu görülmektedir (3, 168). Türkiye’de 2010-2020 yılları arasında otizm ile ilgili yayınlanan makalelerin analizi ekte sunulmuştur (169) (Bkz Ek-2).

## 4. GEREÇ-YÖNTEM

### 4.1. Araştırmanın Yeri

Araştırma, Ankara İli Çankaya ve Mamak İlçelerinde yürütülmüştür.

Ankara İli 26.897 km<sup>2</sup>'lik bir alana sahip olup, 39,57 kuzey enlemi ile 32,53 doğu boylamları arasında yer almaktadır; deniz seviyesinden yüksekliği yaklaşık 890 metredir. 2021 yılı nüfusu 5.747.325 kişidir (170) . Kuzey yönünde Çankırı, kuzey-batı yönünde Bolu, doğu yönünde Kırşehir ve Kırıkkale, güney yönünde Konya ve Aksaray ve batı yönünde Eskişehir illeri ile çevrilmiştir. Ankara İli'nin Çankaya, Yenimahalle, Gölbaşı, Pursaklar, Altındağ, Keçiören, Mamak, Sincan, Etimesgut, Beypazarı, Akyurt, Çamlıdere, Güdül, Çubuk, Evren, Elmadağ, Kazan (Kahraman Kazan), Bala, Kızılcahamam, Ayaş, Kalecik, Haymana, Polatlı, Nallıhan ve Şereflikoçhisar olmak üzere 25 ilçesi vardır. Söz konusu ilçeler merkez ve perifer (taşra) ilçe olarak ayrılmaktadır. Buna göre 25 ilçenin 9'u merkez ilçe iken diğer ilçeler perifer ilçe olarak adlandırılmaktadır. Merkez ilçeler Çankaya, Mamak, Altındağ, Keçiören, Etimesgut, Gölbaşı, Yenimahalle, Pursaklar, Sincan'dır (170).

Ankara'da toplam örgün eğitim kurum sayısı 3.181, toplam öğrenci sayısı 979.585'dir. İlde, 4'ü özel, 36'sı devlet okulu olmak üzere toplam 40 ilkokul düzeyinde özel eğitim kurumu, toplam 876 ilkokul bulunmaktadır. Bu kurumlarda, 2020-2021 eğitim-öğretim yılında, 911'i özel eğitimde olmak üzere toplam 317.339 öğrenci öğrenim görmektedir. İl genelinde 3 tanesi özel, 36 tanesi devlet okulu olmak üzere toplam 39 tane ortaokul düzeyinde özel eğitim kurumu, toplam 852 ortaokul bulunmaktadır. Bu kurumlarda da 1076'sı özel eğitimde olmak üzere toplam 306.787 öğrenci öğrenim görmektedir (171).

Ankara ilinde, 1.157 km<sup>2</sup>'lik alana sahip olan Çankaya İlçesinin nüfusu 2021 yılı itibari ile 949.265 kişidir ve Ankara'nın en kalabalık 2. ilçesidir. Deniz seviyesinden yüksekliği yaklaşık 870 metre olup, şehir merkezine uzaklığı 3 km'dir. Türkiye Cumhuriyeti Devletinin üst yönetim idare binaları bu ilçe sınırları içinde yer almaktadır (170). 2020-2021 eğitim-öğretim yılında, Çankaya İlçesinde 165 ilkokulda öğrenim gören 41.510 öğrenci ve 162 ortaokulda öğrenim gören 41.188 ortaokul öğrencisi vardır. İlçe sınırları içinde 8 adet özel eğitim kurumu bulunmakta, bunların 3 tanesi 'otizm' tanılı öğrencilere eğitim vermektedir. Özel eğitim kurumlarında eğitim

alan otizmlı çocuk sayısı 331, bünyesinde otizmlı çocuklara ait sınıf olan okullarda eğitim alan çocuk sayısı da 96 olup, toplam sayı 427'dir (339 erkek, 88 kız). Yine Çankaya İlçe sınırları içinde 41 adet Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi bulunmaktadır (171).

Mamak İlçesinin nüfusu 2021 yılı itibari ile 682.420 kişi olup 308 km<sup>2</sup>'lik alana sahiptir ve Ankara'nın en kalabalık 4. ilçesidir. Deniz seviyesinden yüksekliği yaklaşık 899 metre olup, şehir merkezine uzaklığı 3,5 km'dir. İlçe adını "Askeri ve sivil yerleşme alanı" anlamına gelen Mamak kelimesinden almıştır. (170). Mamak İlçesinde 2020-2021 eğitim-öğretim yılında, toplam 86 ilkokulda öğrenim gören 37.580 öğrenci ve 73 ortaokulda öğrenim gören 34.406 ortaokul öğrencisi vardır. İlçe sınırları içinde 8 adet özel eğitim kurumu bulunmakta, bunların 2 tanesi 'otizm' tanımlı öğrencilere eğitim vermektedir. Özel eğitim kurumlarında eğitim alan otizmlı çocuk sayısı 189, bünyesinde otizmlı çocuklara ait sınıf olan okullarda eğitim alan çocuk sayısı da 79 olup, toplam sayı 268'dir (211 erkek, 57 kız). Yine Mamak İlçe sınırları içinde 19 adet Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi bulunmaktadır (171).

#### **4.2. Araştırmanın Tipi**

Araştırma, eşleştirilmiş (1:2) vaka-kontrol çalışması olarak planlanmış epidemiyolojik bir araştırmadır. Araştırmanın vaka-kontrol olarak seçilmesinin nedeni, ülkemizde otizm görülme sıklığının tam boyutunun bilinmemesinin yanı sıra küçük çalışmalarda bulunan sıklık araştırmalarına göre tüm çocukluk dönemlerini kapsayan toplum tabanlı otizm çalışması planlamanın oldukça güç olmasıdır. Otizm hastalığına neden olabilecek bazı etmenlerin kuvvetle muhtemel nedensel ilişkisini ortaya koymak, vakalara erişimin kolay olması ve kısa zamanda sonuç alabilmek amacıyla vaka kontrol tipinde bir çalışma planlanmıştır.

#### **4.3. Örneklem Çerçevesi**

Çalışmanın, Ankara İli Çankaya ve Mamak İlçe sınırları içinde; sadece otizm tanısı olan çocukların eğitim gördüğü okullar ile kendi bünyesi içinde sadece otizmlı çocuklar için sınıfı olan devlet okullarında yapılması planlanmış, 2018 yılında anket formu hazırlanmış, veri toplama hazırlıklarına ve ilçelerdeki okullar ile iletişim kurulmasına 2019 yılı Nisan ayında başlanmıştır. Veri toplama aşaması sırasında Mart 2020'de ilan edilen 'Covid-19 pandemisi' nedeni ile okullar uzun süre kapatılmış ve

bu nedenle örneklem çerçevesine Çankaya ilçesinde bulunan 41 tane ve Mamak ilçesinde bulunan 19 tane Özel Eğitim ve Rehabilitasyon merkezleri de eklenmiştir. Bu merkeze devam eden çocuklarda;

- Doktor tarafından ‘otizm’ tanısı konmuş olması ve bu yönde özel eğitim alması gerektiğine dair raporunun bulunmasına
- Çankaya veya Mamak ilçe sınırları içerisindeki otizm tanılı çocukların eğitim gördüğü bir okula veya kaynaştırma sınıfına devam ediyor olmasına dikkat edilmiştir.

Özel eğitim merkezleri ve devlet okullarına devam eden 6-12 yaş aralığındaki otizm tanılı çocukların annelerinden, görüşmeyi kabul edenler ile görüşülmüştür. Vaka ve kontroller yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiştir.

#### 4.4. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi

Olası ilişkili etkenlerle ilgili literatür bilgisi temel alınarak, etkenle karşılaşma boyutlarına ilişkin optimum örnek büyüklüğü EpiInfo StatCalc bilgisayar programında hesaplanmıştır.

Otizmle ilgili çalışmalarda belirtilen ve etiyolojide rol oynadığı düşünülen etkenler incelendiğinde, az sayıdaki çalışmada etkene ait somut ifadeye rastlanmıştır. Araştırmalar genelde analitik çalışmalar olmadığı ve küçük / lokal bir evreni temsil ettiği için OR değerleri tüm etkenler için örneklem hesabında kullanılamamıştır. Örnek büyüklüğü hesaplanırken (p1) ifadesi etkenin vaka grubunda görülme yüzdesini, (p0) ifadesi ise etkenin kontrol grubunda görülme yüzdesini ifade etmektedir. Çalışmamızda 2 farklı kontrol grubu bulunmaktadır, fakat vaka grubu ile kontrol grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığı için örneklem hesabı vaka:kontrol için 1:1 şeklinde hesaplanmıştır. Örneklem hesabı yapılırken (172);

- Güven aralığı (1-alfa) : 0,95
- Güç (1-beta) : 0,80
- Tip 1 hata (alfa): 0,05
- Vaka grubunda etkene maruziyet: p1
- Kontrol grubunda etkene maruziyet: p0
- Vaka/kontrol oranı: 1:1 alınmıştır.

Gebelikte radyasyona maruz kalma, otizm açısından daha önce analitik çalışmalarda incelenmeyen bir etkidir. Bu etkenin sağlam çocuklarda bulunma durumu % 5,4 iken otizm tanılı çocuklarda iki katı olabileceği öngörüsü ile örneklem hesaplanmıştır.

Tablo 4.4.1.'de farklı etkenlere göre hesaplanan örnek büyüklükleri sunulmuştur.

**Tablo 4.4.1:** Farklı Etkenlere Göre Hesaplanan Örnek Büyüklükleri

<b>Etken</b>	<b>p1</b>	<b>p0</b>	<b>Örnek büyüklüğü (vaka)</b>
Gebelikte radyasyona maruz kalma (173)	0,108	0,054	<b>401</b>
Annede ruhsal hastalık varlığı (174)	0,081	0,050	<b>1000</b>
Babada ruhsal hastalık varlığı (174)	0,103	0,079	<b>2255</b>
Annenin gebelik öncesi obez olma durumu (175,176)	0,324	0,196	<b>185</b>
Gebelikte herhangi bir ilaç kullanma durumu (177)	0,196	0,177	<b>6598</b>
Doğum şekli (sezaryen doğum) (178)	0,101	0,002	<b>136</b>
Annenin gebelikte sigara içme durumu (179)	0,072	0,013	<b>184</b>
Baba yaşının >35 olma durumu (180)	0,44	0,31	<b>218</b>
Anne yaşının >35 olma durumu (180)	0,26	0,18	<b>421</b>
Annenin doğumda sorun yaşama durumu (anormal kanama, vb.) (181)	0,22	0,09	<b>106</b>
Gebelikte enfeksiyon geçirme durumu (herpes, rubella, vb.) (182)	0,017	0,002	<b>657</b>
İlk çocuk olma durumu (180)	0,46	0,42	<b>2544</b>
Gebelikte DM varlığı (176)	0,088	0,045	<b>528</b>

Sonuçta, annenin gebelik öncesi obez olması, baba yaşının ileri olması, annenin gebelikte sigara içmesi, doğumda sorun yaşama ve doğum şekli değişkenleri için ulaşılan örnek sayısı yeterlidir.

#### 4.5. Vaka Grubunun Seçimi

Vaka grubuna, Ankara İli Çankaya ve Mamak İlçelerinin coğrafi sınırları içinde sadece otizm tanısı olan çocukların eğitim gördüğü okullarda, bünyesi içinde sadece otizimli çocuklar için ayrı sınıfı olan devlet ilköğretim okullarında veya özel eğitim ve rehabilitasyon merkezinde erişilmiştir. Vakaların seçiminde açık biçimde belirlenmiş kriterlere uyulmuştur. Vaka grubunun özellikleri:

- Ruhsal Bozukluklar Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM) kriterlerine göre hekim tarafından otizm tanısı konmuş olması
- 6-12 yaş aralığında olması
- Çankaya veya Mamak İlçe sınırları içinde eğitim alıyor olması
- Ek bir engeli/ruhsal hastalık tanısı bulunmaması

#### 4.6. Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Vaka grubunun etkenle karşılaşma ihtimalinin toplumdan farklı olduğunu saptamak ve yorumlarda taraf tutmamak amacıyla iki farklı kontrol grubu seçilmesine karar verilmiştir. Her bir vaka için aynı cinsiyetten ve vaka ile  $\pm 3$  yaş bandında (aynı yaşta/bir yaş küçük/bir yaş büyük) bir kontrol seçilmiştir. Eşleştirme kriteri sayısının iki olarak belirlenmesinin nedeni “*over-matching*” (vakalar ve kontroller beş ve daha fazla olası etkene göre eşleştirildiğinde etken-sonuç arasında var olan ilişkiyi saptamama ihtimalinin artması) sorunundan kaçınılmasıdır (172). Kontrol grubuna dâhil edilecek çocukların belirlenmesi sırasında, tanı konmamış otizm olma ihtimalini ortadan kaldırmak için, görüşme öncesinde tarama amacıyla kullanılan ve 3-15 yaş çocuklarda geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılmış olan *Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC)* (18) kullanılmıştır. Bu kontrol listesinin 39 kesme puanı için sensitivitesi 0,82 ve spesifitesi 0,74'dür.

**Akraba Kontrol Grubu:** Vakaların akrabalarından seçilmiştir. Otizm etiolojisinde genetik faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Kontrol grubunun akrabalar arasından seçilmesinin nedeni sosyo-ekonomik durum, etnik, genetik yapı bakımından benzer özelliklere sahip olmalarıdır. Böylece özellikle genetik yapı dışındaki olası ilişkili faktörleri inceleme şansı doğmuştur. Akrabalardan seçilen kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:



- Vaka grubuna alınan çocukların birinci/ikinci/üçüncü kuşak kuzeni (teyze, dayı, amca, hala çocuğu/torunu/torun çocuğu) olması
- Vaka grubundaki çocuk ile aynı cinsiyete sahip olması
- Vaka ile  $\pm 3$  yaş bandında (aynı yaşta/bir yaş küçük/ bir yaş büyük) olması
- Herhangi bir engel/ruhsal hastalık tanısı bulunmaması

**Dış Kontrol Grubu:** Bu grup araştırmacının görev yaptığı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan personelin (doktor, hemşire, idari personel, temizlik personeli, vb.) çocukları arasından seçilmiştir. Bu seçimdeki amaç, Ankara'nın çeşitli bölgelerinde ikamet eden, farklı sosyo-ekonomik duruma ve farklı eğitim seviyesine sahip olan grubun vaka grubu ile farklı genetik, çevresel faktörler yönünden karşılaştırılma şansı olmasıdır. Dış kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- Vaka grubundaki çocuklarla aynı cinsiyete sahip olması
- Vaka ile  $\pm 3$  yaş bandında (aynı yaşta/bir yaş küçük/bir yaş büyük) olması
- Herhangi bir engel/ruhsal hastalık tanısı bulunmaması

Çalışmanın veri toplama sürecinin sonunda, vaka grubu için 356 otizm tanıılı çocuğa ulaşılmıştır. Çankaya ve Mamak ilçe sınırları içerisinde eğitim alan toplam 695 otizm tanıılı çocuk bulunmaktadır (171). Bu çocukların % 51,2'sine ulaşılmıştır. Kontrol grubu için otizm tanısı olan çocukların akrabaları arasından 356 "sağlam" çocuk ve otizm tanısı almış olan çocuklarla herhangi bir akrabalığı olmayan 356 "sağlam" çocuk alınarak, toplamda 1.068 kişi araştırma kapsamına alınmıştır.

356 otizm tanıılı çocuğun 208'ine (%58,4) devam ettikleri okullarda, 148'ine (%41,6) ise özel eğitim merkezlerinde ulaşılmıştır. Fakat özel eğitim merkezlerinde ulaşılan çocuklar da, bu ilçelerde okula devam eden çocuklardır.

Vaka grubundaki çocukların %58,4'ü erkek, %41,6'sı kızdır. Akriba kontrol grubunda bu yüzdeler sırası ile %57,9 ve %42,1; dış kontrol grubunda da %58,4 ve %41,6'dır. Vaka grubundaki çocukların yaş ortalaması  $8,6 \pm 2,1$  iken, akriba kontrol grubunda  $8,1 \pm 1,8$  ve dış kontrol grubunda  $8,7 \pm 1,9$ 'dur.

#### 4.7. Vakalar ve Kontroller İçin Dışlama Kriterleri

Araştırmanın veri toplama aşamasında, akraba kontrolüne ulaşılamayan vaka grubundaki çocukların anket formları ve doldurulma esnasında yarım bırakılan anket formları değerlendirmeye alınmamıştır.

#### 4.8. Araştırmanın Değişkenleri

##### *Bağımlı Değişken*

- Otizm tanısı olma durumu

##### *Bağımsız Değişkenler*

- Gebelik öncesi anne / babaya ait değişkenler
  - ✓ Yaş
  - Çalışma durumu
  - Ekonomik durum
  - Kronik/ruhsal hastalık tanısı olma durumu
  - ✓ Beden kütle indeksi (fazla kilolu olma durumu)
- Gebelik dönemine ait değişkenler
  - ✓ Sigara içme durumu
  - Pasif içicilik durumu
  - Anemisi olma durumu
  - Radyasyona maruz kalma durumu
  - Enfeksiyon geçirme durumu
  - Ateşi olma durumu (38° C ve üstü)
  - İlaç kullanma durumu (parasetamol, antibiyotik, antidepresan, antipsikotik, kortizon, vb.)
  - Acı olay (stres) yaşama durumu (boşanma, yakın kaybı, vb.)
  - İlaç dışı ürün kullanma durumu (bitkisel ürünler, vitaminler, vb.)
  - Kafeinli içecek tüketme durumu
  - Kilo alma durumu (az veya aşırı kilo alma)
  - Gebelik kontrollerinin düzenli yapılma durumu

- Doğum öyküsüne ait değişkenler
  - Doğumu, gebelik kontrollerini yapan sağlık personelinin yaptırma durumu
  - ✓ Doğumda yaşanan problemler (zor doğum, intrauterin gelişme geriliği, pre-term doğum, post-term doğum, doğum indüksyonu, vb.)
  - Çocuğun doğum sonrası hastanede yatma durumu
- Çocuğa ait değişkenler
  - İstenmeyen gebelik olma durumu
  - Doğum sırası (canlı doğumda kaçınıcı çocuk olduğu)
  - Doğum ağırlığı (düşük / yüksek doğum ağırlığı)
  - ✓ Doğum şekli (normal / sezaryen)
  - Anne sütü alma durumu (en az 6 ay)
  - İlk 1 yaşta ilaç kullanma durumu (antibiyotik, ateş düşürücü)
- Aileye ilişkin değişkenler
  - Ailede otizm tanılı birey olma durumu
  - Ailede ruhsal hastalık tanılı birey olma durumu

Ulaşılan örnek büyüklüğünün yeterli olduğu değişkenler ✓ ile gösterilmiştir.

#### 4.9. Veri toplama aracı ve ön deneme

Vaka grubu anket formu aileye, babaya, annenin gebeliğine ve doğuma, çocuğa, ruhsal hastalık/otizm öyküsü ve çocuğun otizm tanısı/tedavisine ilişkin sorular olmak üzere 6 bölümde toplam 80 sorudan oluşmaktadır. Kontrol grubu anket formu ise aileye, babaya, annenin gebeliğine ve doğuma, çocuğa, ruhsal hastalık/otizm öyküsüne ilişkin olmak üzere 5 bölümde toplam 73 sorudan oluşmaktadır (Bkz Ek-3).

Anket formunun son haline getirilme sürecinde anketin ön denemesi için vaka grubunun hazırlığı yapılmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği'ne gelen 6-12 yaş aralığındaki 33 otizm tanılı çocuğun iletişim bilgilerine ulaşılmıştır. Tez araştırmasının anket formunun ön denemesi 12 Kasım 2018 tarihinde başlatılmıştır. Otizmlı çocukları olan ailelere ulaşılarak araştırmanın amacı anlatılmış

ve ön deneme için onların uygun oldukları tarihler göz önüne alınarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne (GÜTF) davet edilmişlerdir. Anketin ön denemesi tez öğrencisi araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ön deneme sürecinde 18 Şubat 2019 tarihine kadar 26 aileye ulaşılmıştır. Ailelerin il dışında olmaları, hastaneye çok sık gelmemeleri nedeniyle anket ön denemesine ilişkin görüşmeler çocukların genellikle hastanedeki başka bir kontrole geldiklerinde veya hastanenin bulunduğu bölgeye yakın olduklarında gelmeyi tercih ettikleri zamanlarda yapılmıştır. Kontrol grubu için ise 5 Mart 2019 tarihine kadar GÜTF Hastanesi personelinden 6-12 yaş aralığında çocuğu olan 21 kişi ile ön deneme yapılmıştır. Anketin ön denemesinde herhangi bir soruda sıkıntı yaşanmamış, işlemeyen soru olmamıştır.

#### **4.10. Araştırmanın İnsan Gücü ve Verilerin Toplanması**

Araştırmanın veri toplama aşaması, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda görev yapan araştırmacı ve aynı yerde görev yapan 4 araştırma görevlisi tarafından yürütülmüştür. Araştırma görevlileri göreve yeni başlayan, ilk yılı içerisinde olanlardan seçilmiştir. Araştırmacı, araştırma görevlisi doktorlara anketlerin doldurulmasına ilişkin eğitim vermiş, taraf tutmanın önüne geçebilmek için çalışmanın asıl amaç ve hipotezlerinden bahsedilmemiştir. Anketler, vaka grubunu oluşturan çocukların annelerine okullarda veya özel eğitim merkezlerinde ayrılan bir sınıfta, diğer katılımcıların duymayacağı şekilde yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulanmıştır. Anket uygulaması yaklaşık 20-30 dakika sürmüştür.

Araştırmanın vaka grubu ile ilgili verilerin toplanacağı okullarda/merkezlerde, okul müdürleri/rehber öğretmenler tarafından belirlenen günlerde ailelere randevu verilmiş ve okula davet edilmiştir. Hem bilgi bulaşı olmaması hem de birlikte daha kolay gelebilecekleri için, otizmli çocukların akrabalarının da aynı gün gelmesi istenmiştir. Vaka ve akraba grubunda araştırmacı ve araştırma görevlileri eşzamanlı olarak anket yapmıştır. Aynı gün gelemeyen akrabalar için başka uygun günlere randevu ayarlanmıştır.

Dış kontrol grubundaki katılımcıları belirlemek için GÜTF Hastanesi'ndeki bölümlere, bölüm/statü gözetmeksizin gidilerek çalışanlara vaka grubundaki çocuklarla aynı cinsiyet ve  $\pm 3$  yaş bandı aralığında çocuğu olup olmadığı sorulmuş ve

olumlu yanıt verenler çalışmaya davet edilmiştir. Kabul edenler araştırma kapsamına alınmıştır. Anketler gidilen birimdeki boş bir odada (doktor/hemşire/personel odaları) uygulanmıştır. Hastane içinde bilgi bulaşı olmaması için vaka grubunda 45 kişiye anket uygulandıktan sonra dış kontrol grubu anketleri hızlıca başlatılmıştır. Aynı birimde çalışan ve araştırmaya katılmayı kabul eden kişilerin anketleri aynı gün içinde tamamlanmıştır. Gazi hastanesi'nde çalışan araştırmacı, ast-üst ilişkisinde kişilerin mecburiyet hissetme ihtimaline karşı anketleri kendisi uygulamamış, araştırma görevlileri uygulamıştır.

#### **4.11. Verilerin Analizi**

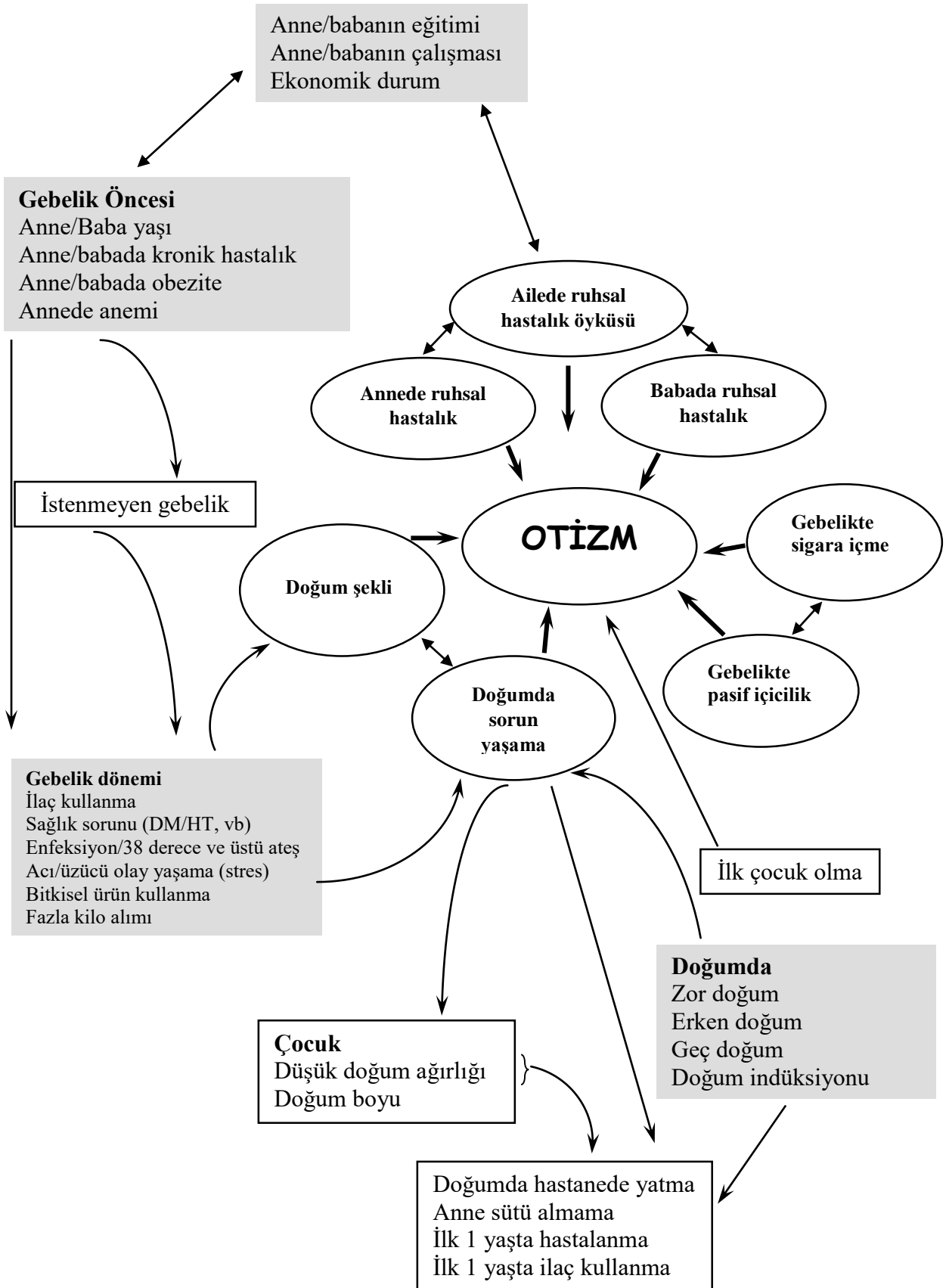
Veriler SPSS 22.0 paket programı ile bilgisayara girilmiş, kontrol edilmiş ve analiz edilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı ve yüzde) ile sunulmuştur. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler Ki kare veya Fisher'in kesin testi ile değerlendirilmiştir. Sonuç ile incelenen etken arasındaki ilişki gücünün değerlendirilmesi için, olası etkenlere yönelik vaka grubunda etkenle karşılaşma boyutu, kontrol grubunda etkenle karşılaşma boyutu, Kaba Odds Oranı ve %95 güven aralığı hesaplanmıştır.

Otizm hastalığında, kuvvetle muhtemel risk faktörlerini analiz etmek ve araştırmanın hipotezlerini değerlendirmek için regresyon analizi yöntemi kullanılmıştır. Otizm olma durumu (binary değişken) bağımlı değişken alınarak Tek Değişkenli Lojistik Regresyon ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile değişkenler analiz edilmiştir. Vaka grubunda incelenen etkenlerin bulunma durumunu tahmin etme (prediction) ve otizm olma durumunu açıklama (explanation) amaçlı farklı modeller denenmiştir. Regresyon analizinde, koşullu parametre tahminlerine dayanan olabilirlik oranına göre karar verildiği "Conditional" (koşullu) yöntemi uygulanmıştır. Demografik veriler, genetik/ailesel özellikler, çevresel etkenler, farklı modeller oluşturularak analize dâhil edilmiştir. Model oluşturma stratejisi olarak; öncelikle değişkenler tanımlanmış, değişkenler arası etkileşimler ve değişkenlerin otizm etyolojisinde yer alma durumları değerlendirilmiş ve modele dahil edilecek değişkenlere karar verilmiştir. Analiz aşamasında (eğer varsa) olası karıştırıcı faktörleri, etki değiştiricileri de içeren model olarak, beklenen en geçerli model (Model 1) oluşturulmuş, bu modele farklı nedenlerle eklenmek istenilen değişkenler eklenmiş

veya yine farklı nedenlerle (etki değiştirici, kollinearite, ters nedensel ilişki.. gibi) çıkarılmak istenilen değişkenler çıkarılmış ve (Model 2) elde edilmiştir. Geriye doğru eleme yöntemi (backward elimination) ile de, sonuç modeli (Model 3) elde edilmiştir.

Ebeveynlere ilişkin bulgularda, anne/babanın öğrenim durumu, ruhsal hastalık/otizm öyküsü, gebelik öncesi döneme ilişkin bulgularda, ekonomik durum, anne/babanın çalışma durumu, annede kronik hastalık/obezite/anemi varlığı, babada kronik hastalık/obezite varlığı değişkenleri ile; gebelik/gebelik takibi ve doğuma ilişkin bulgularda, anne/baba yaşı, sigara içme durumu, pasif içicilik, gebelikte sağlık sorunu yaşama, gebelikte enfeksiyon veya 38 derece üstü ateş varlığı, gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama, gebelikte annenin vücut ağırlığı artışı, doğumda sorun yaşama, doğduktan sonra bebeğin herhangi bir sebeple hastanede yatması, erken/geç doğum (pre-term/post-term doğum) değişkenleri ile, çocuklara ilişkin bulgularda, doğum kilosu/boyu, istenilen çocuk olma, kaçınıcı canlı doğum olduğu (doğum sırası) değişkenleri ile model oluşturulmuştur. Değişkenleri modele dâhil ederken  $p < 0,25$  olması göz önünde bulundurulmuştur.

Değişkenlerin birbirini etkileme durumları Şekil 4.1.'de gösterildiği şekilde düşünölmüştür.



**Şekil 4.1.** Otizm Tanısında Değişkenlerin Birbirini Etkileyebileceğinin Düşünüldüğü Durumlar

Regresyon modellerinin AIC (Akaike bilgi ölçütü) değerleri de değerlendirilmiştir. Değişkenler arasında interaksiyon olup olmadığı ve modeller arası farklılık olmadığı SPSS 22.0 ve 'R istatistik programı'ndan yararlanılarak değerlendirilmiştir. Modele dahil edilecek interaksiyonlar belirlenirken; literatür bilgisi gözönünde bulundurulmuş ve şekil 1'de gösterilen değişkenlerin birbirini etkileme durumlarına göre tabakalı analizler yapılmıştır. Örneğin babanın gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı ve gebelik öncesi çalışma durumu değişkenlerinin etkileşim durumu tabakalı analiz ile değerlendirilmiş, babada ruhsal hastalık tanısı olan ve olmayan grupta, gebelik öncesi çalışma durumu ile gruplar (vaka-kontrol) arasında çapraz analiz yapılmıştır. Akriba kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada, gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı olan babalar incelendiğinde; vaka grubundaki babaların %83,3'ünün gebelik öncesinde çalışmadığı saptanmıştır (Bkz Ek-4). Diğer değişkenlerde bu örneğe benzer şekilde değerlendirilmiştir.

Tüm analizlerde hesaplanan p değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Yaş ve cinsiyet değişkenleri, vaka-kontrol grubu seçiminde eşleştirme değişkenleri olarak belirlenerek etkisiz hale gelmesi amaçlanmıştır.

#### 4.12. Tanımlar

**Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB):** Otizmin de içinde bulunduğu Otizm Spektrum Bozuklukları, kısıtlı ilgi alanları, sosyal-iletişimsel alanda yetersizlikler ve tekrarlayıcı davranışlar ile karakterize, kişiler arası ilişkilerde bozuklukların görüldüğü, genetik ve çevresel temelleri olan nöro-gelişimsel bir bozukluktur (10,11).

**Beden Kütle İndeksi (BKI):** Kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünerek elde edilen bir ölçüt (183).

**Gebelikte sağlık sorunu:** Gebelikte herhangi bir sağlık sorunu yaşama durumu sorulurken kan basıncının 130/90 mm/Hg ve üzeri (pre-hipertansiyon/hipertansiyon) ve açlık kan şekerinin 126 mg/dl, tokluk kan şekerinin 200 mg/dl ve üzeri olması sorulmuştur (Soru 42).

**Gebelikte enfeksiyon:** Gebelikte herhangi bir enfeksiyon geçirme durumu sorulurken, rubella, herpes, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlar sorulmuştur (Soru 43).



**Gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama:** Gebelikte acı olay yaşama durumu sorulurken, yakın kaybı, boşanma, kaza gibi durumlar sorulmuştur (Soru 45).

**Gebelikte ilaç dışı ürün tüketme:** Bu kapsamda bitkisel ürünler, fitoterapötik ürünler, kozmetik ürünler, doktor tavsiyesi dışında kullanılan vitaminler sorulmuştur (Soru 46).

**AIC (Akaike bilgi ölçütü):**  $AIC = -2L(\theta) + 2k$  formülü ile hesaplanır. Log-olabilirlik fonksiyonunun maksimum değeri ve değişken sayısı bilinmelidir. AIC değeri en düşük olan model en uygun kabul edilir (184).

#### 4.13. Terim, Sınıflama, Kriterler

**Yaş:** Ham veri olarak toplanan yaş değişkeni, 29 yaş ve altı, 30-34 yaş grubu, 35-39 yaş grubu ve 40 yaş ve üstü olacak şekilde dört grupta sınıflanmıştır.

**Öğrenim Durumu:** Değişkenlerin ilişki değerlendirmesi yapılırken ortaokul ve altı, lise, üniversite ve üstü olacak şekilde üç grupta sınıflanmıştır.

**Ekonomik Durum:** Beş kategoride sorulmuştur. 1. Çok kötü, geliri giderinin çok altında, 2. Kötü, geliri giderini karşılamıyor, 3. Orta, geliri giderini karşılıyor, 4. İyi, geliri giderinin üzerinde, 5. Çok iyi, rahatça tasarruf yapabiliyor. Bu başlıklar tablolarda “çok kötü”, “kötü”, “orta”, “iyi”, “çok iyi” şeklinde sunulmuştur. Değişkenlerin ilişki değerlendirmesi yapılırken ise kötü, orta ve iyi olacak şekilde üç grupta sınıflanmıştır.

**Beden Kütle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>):** Yukarıda belirtildiği şekilde hesaplanmış, analizlerde zayıf, normal, kilolu ve obez olarak dört grupta sınıflanmıştır. Regresyon analizi yapılırken ilk iki kategori birleştirilmiş, zayıf/normal, kilolu ve obez olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Sonrasında ilk üç kategori ‘obez değil’ olarak kodlanmış, obez olma / olmama şeklinde 2 gruba ayrılmıştır, obez olmayanlar referans kabul edilmiştir.

**Gebelikte annenin vücut ağırlığı artışı:** Ham veri olarak kg cinsinden toplanmış, analizlerde BMI temel alınarak az / normal / fazla şeklinde gruplandırılmıştır (183) (Bkz Ek-5).

**Çocuğun doğum sırası:** Ham veri olarak toplanmış, analizlerde 1. sıra, 2. sıra ve üstü şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

**Çocuğun doğum kilosu:** Ham veri olarak gr cinsinden toplanmış, analizlerde düşük doğum ağırlığı (<2500 gr), 2500-3500 gr ve >3500 gr olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır (185). Regresyon analizinde düşük doğum ağırlığı var / yok şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Doğum ağırlığının 2500 gr ve üstü olması referans kabul edilmiştir.

**Çocuğun doğum boyu:** Ham veri olarak cm cinsinden toplanmış, analiz edilirken <48 cm, 48-52 cm ve >52 cm şeklinde üç gruba ayrılmıştır (185); 48-52 cm normal değer olarak referans kabul edilmiştir.

#### **4.14. Etik Konular**

Araştırmanın etik izni için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş, 12.11.2018 tarih ve 827 No'lu karar ile Etik Kurul izni alınmıştır (Bkz Ek-6).

Ayrıca Ankara İl Milli Eğitim Müdürlüğü ve GÜTF Dekanlığı'na gerekli izinler için başvurulmuştur. GÜTF Dekanlığı'ndan 4.1.2019 tarihinde (Bkz Ek-7) ve Ankara İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden 28.1.2019 tarihinde (Bkz Ek-8) izinler alınmıştır.

Anket uygulama öncesi kişilerden sözlü onam alınmıştır. Anket formunda çocuk ve aileye ait isim, soy isim ve iletişim adresi bulunmamaktadır. Veriler bilimsel amaçlar dışında paylaşılmamış ve her aşamada gizli tutulmuştur. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) kapsamında, verilerin ve kişilerin güvenliği korunmuştur.

#### 4.15. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri, Karşılaşılan Güçlükler

- Çalışma gruplarının dış geçerliliği (external validity) olmadığından topluma genelleme yapılamamaktadır; sonuçlar sadece araştırılan grup için geçerlidir.
- Veri toplamaya başladıktan sonra pandemi ilan edilmesi ve okulların uzun süre kapalı kalması, veri toplama süresini uzatmış ve tüm veriler aynı/benzer zaman diliminde toplanamamıştır.
- Veri toplama aşamasında okulların müdür, müdür yardımcısı, öğretmenlerine ulaşmak güç olmuştur, bazı okullarda velileri, özellikle akrabaları çağırmaları için ikna etmek üzere birden çok kez okullara gidilmiştir.
- Geçmişe yönelik soru sorulduğu için hafızaya bağlı taraf tutma (olası etkenleri vaka grubunun daha net hatırlama ihtimalinin yüksek olması – recall bias) riski mevcuttur.
- Yanıt yanlılığı (Response bias - katılımcıların sorulara yanlış cevap vermesi / yanlış cevap eğiliminde olması) riski mevcuttur.
- Anket formunda sorulan, ‘anne ve babanın 12 yaşına kadar yaşadığı yer’ sorusu bazı katılımcılar tarafından geçmişleri araştırılıyor olarak algılanmış ve cevap verilmek istenmemiştir. Aynı zamanda verilen cevaplardan katılımcıların ülkemizin tüm illerinden/ilçelerinden olduğu görülmüş, bu değişken kategorize edilememiş ve analiz dışı bırakılmıştır.
- Çalışmanın güçlü yönü, halk sağlığı alanında otizmin etiyolojik sebeplerini araştıran ilk araştırmalardan olmasıdır.
- Çalışmanın farklı özelliklere sahip iki kontrol grubu olması hem genetik hem de çevresel etkenleri değerlendirmede katkı sağlamıştır.

#### 4.16. Araştırmanın Zaman Çizelgesi

Araştırmanın zaman çizelgesi aşağıda sunulmuştur.

Aktiviteler	Mayıs- Haziran 2018	Temmuz- Aralık 2018	Ocak- Haziran 2019	Temmuz- Aralık 2019	Ocak- Haziran 2020	Temmuz- Aralık 2020	Ocak- Haziran 2021	Temmuz- Aralık 2021	Ocak- Haziran 2022	Temmuz- Aralık 2022
Konu seçimi	<b>X</b>									
Literatür tarama	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Anket formunun hazırlanması		<b>X</b>	<b>X</b>							
Ön deneme		<b>X</b>	<b>X</b>							
Verilerin toplanması			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		
Veri girişi ve analizi			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Tez raporunun yazılması					<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Tez raporu sunumu										<b>X</b>

Araştırmanın konu seçimi ve literatür taraması Mayıs 2018 tarihinde başlamış, yaklaşık 1 yıl sonra veri toplama başlanmıştır. Veri toplama aşaması 2021 yılında da devam etmiş, eşzamanlı olarak veri girişi ve verilerin analizi yapılmıştır. Tez raporunun yazılmasına da eşzamanlı başlanılmış ve eylül 2022 tarihine kadar devam edilmiştir. Tez raporunun yazımında, gözlemsel araştırma raporlarının güçlendirilmesi için kullanılan ‘STROBE Rehberi’ kullanılmıştır.

## 5. BULGULAR

“Otizm Tanılı Çocuklarda Etiyolojik Faktörlerin İncelenmesi: Bir Vaka Kontrol Araştırması” başlıklı araştırmanın bulguları aşağıda sunulmuştur. Eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışması olarak planlanmış olan bu çalışmada 356 otizm tanılı bireyin ailesine (Vaka Grubu) ulaşılmıştır. Kontrol grubu olarak, vaka grubunun 356 akrabasına (Akraba Kontrol Grubu) ve Gazi Hastanesi’nin 356 çalışanına (Dış Kontrol Grubu) ulaşılmıştır. Vaka ve kontrol grupları olmak üzere toplamda 1.068 kişi araştırma kapsamına alınmıştır. Elde edilen veriler 6 ana başlık halinde sunulmuştur.

- Birinci bölümde anne ve babalara ait demografik özellikler ve ebeveynlerin ailesinde ruhsal hastalık /otizm öyküsü bulunma durumu sunulmuştur.
- İkinci bölümde araştırmaya dâhil edilen çocuğun gebelik öncesi döneme ait ailenin özellikleri, ebeveynlerin kronik hastalık /ruhsal hastalık varlığı sunulmuştur. Bu özelliklerin vaka-kontrol gruplarında karşılaştırılması verilmiştir.
- Üçüncü bölümde araştırmaya dâhil edilen çocuğun gebelik dönemi, doğum süreci ve doğumuna ait özellikler sunulmuştur. Bu özelliklerin vaka-kontrol gruplarında karşılaştırılması verilmiştir.
- Dördüncü bölümde araştırmaya dâhil edilen çocuklara ait veriler sunulmuştur.
- Beşinci bölümde araştırmaya dâhil edilen çocuğun doğumu sonrasında ailede meydana gelen değişimler sunulmuştur.
- Altıncı bölümde ise olası risk faktörü olarak düşünülen değişkenlerin regresyon analizi sonuçları sunulmuştur.

## 5.1. EBEVEYNLERE İLİŞKİN BULGULAR

Vaka ve kontrol gruplarındaki çocukların anne ve babalarına ait yaş, öğrenim durumu, çalışma durumu, ailede birlikte yaşanan kişiler gibi özellikler bu başlık altında sunulmuştur.

Vaka ve kontrol gruplarındaki çocukların *annelerine* ilişkin bazı demografik özelliklerin dağılımı Tablo 5.1.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.1.1.** Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Annelerine İlişkin Bazı Demografik Özelliklerin Dağılımı (Ankara, 2021)

Özellikler <sup>1</sup>	Vaka		Akraba Kontrol		P <sup>3,5</sup>	Dış Kontrol		p <sup>4,5</sup>
	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>		s	% <sup>2</sup>	
<b>Yaş grubu</b>								
≤29	26	7,3	47	13,2	0,277	18	5,1	0,070
30-34	67	18,8	132	37,1		57	16,0	
35 -39	133	37,4	63	17,7		121	34,0	
≥40	130	36,5	114	32,0		160	44,9	
<b>Öğrenim durumu</b>								
Okuryazar	5	1,4	3	0,8	0,559	-	-	<0,001
İlkokul	53	14,9	42	11,8		-	-	
Ortaokul/İlköğretim	65	18,3	75	21,0		10	2,8	
Lise	111	31,2	102	28,7		60	16,8	
Üniversite	113	31,7	127	35,7		216	60,7	
Yüksek lisans / doktora/uzmanlık	9	2,5	7	2,0		70	19,7	
<b>Halen gelir getiren bir işte çalışma durumu</b>								
Çalışıyor	85	23,9	51	14,0	0,001	356	100	
Çalışmıyor	271	76,1	305	86,0		-	-	
<b>Ailenin ekonomik durumu</b>								
Çok kötü	29	8,1	27	7,6	0,982	-	-	<0,001
Kötü	57	16,2	47	13,2		15	4,2	
Orta	213	59,7	227	63,8		155	43,5	
İyi	54	15,2	51	14,3		126	35,4	
Çok iyi	3	0,8	4	1,1		60	16,9	
<b>Halen çocuğun babası ile birlikte olma durumu</b>								
Birlikte	283	79,5	316	88,8	0,001	296	83,2	0,211
Birlikte değil	73	20,5	40	11,2		60	16,8	
<b>Ailede birlikte yaşanan kişiler</b>								
Çocuk ile yalnız	46	12,9	29	8,1	0,001	41	11,5	0,001
Anne/baba/çocuk	285	80,1	318	89,3		315	88,5	
Aile büyükleri ile	25	7,0	9	2,5		-	-	

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356’dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi <sup>3</sup>Vaka-Akraba kontrol karşılaştırması, <sup>4</sup>Vaka-Dış kontrol karşılaştırması <sup>5</sup> p değeri ki-kare testine aittir.

Çocukların annelerinin yaş dağılımı incelendiğinde vaka grubunun %37,4’ünün 35-39 yaş aralığında, akraba kontrol grubunun %37,1’inin 30-34 yaş

aralığında ve dış kontrol grubunun %44,9'unun 40 yaş veya üstünde olduğu görülmüştür. Vaka ve kontrol grupları arasında annenin yaş grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Öğrenim durumu vaka-kontrol grupları arasında 3 kategoriye düşürülerek ( ilköğretim ve altı /lise / üniversite ve üstü) karşılaştırılmıştır. Vaka grubu ve akraba kontrol grubu arasında annenin öğrenim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamışken ( $p=0,559$ ); vaka grubu ile dış kontrol grubu arasında farklılık bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Vaka grubundaki annelerin %31,7'si, akraba kontrol grubundakilerin %35,7'sinin ve dış kontrol grubundakilerin %60,7'si üniversite mezunudur.

Vaka grubunda annenin çalışma yüzdesi %23,9'dur ve akraba kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir ( $p= 0,001$ ). Dış kontrol grubunda ise tüm anneler çalışmaktadır. Ekonomik durum karşılaştırılmasında, 'çok iyi' ifadesi 'iyi' kategorisine, 'çok kötü' ifadesi de 'kötü' kategorisine katılmıştır. Ekonomik durum sorulduğunda vaka ve akraba kontrol grubu arasında fark saptanmazken, vaka grubunun %24,2'si ekonomik durumunun kötü olduğunu ifade etmiştir ve bu yüzde dış kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,001$ ). Vaka grubunun %79,5'i akraba kontrol grubunun %88,8'i ve dış kontrol grubunun %83,2'si halen çocuğun babası ile birlikte olduğunu belirtmiştir. Vaka grubunda annelerin %20,5'i halen çocuğun babası ile birlikte değildir ve bu durum akraba kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir ( $p= 0,001$ ). Dış kontrol grubu ile anlamlı fark yoktur ( $p=0,211$ ). Ailede birlikte yaşanan kişiler incelendiğinde vaka grubunda çocuk ile yalnız yaşama (%12,9) ve aile büyükleri ile yaşama (%7,0) durumu her iki kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,001$ ).

*Anne/baba/çocuk yanıtı verilen çocukların bir kısmında babalar çocuğun öz babası değildir. Annenin diğer eşidir. Bu durumda, vaka grubunda 8 çocuk, akraba kontrol grubunda 7 çocuk, dış kontrol grubunda 19 çocuk üvey babası ile yaşamaktadır.*

Vaka ve kontrol gruplarındaki çocukların öz babalarına ilişkin bazı demografik özelliklerin dağılımı Tablo 5.1.2'de verilmiştir.

**Tablo 5.1.1** Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Öz Babalarına İlişkin Bazı Demografik Özelliklerin Dağılımı (Ankara, 2021)

Özellikler <sup>1</sup>	Vaka		Akraba Kontrol		p <sup>3,5</sup>	Dış Kontrol		p <sup>4,5</sup>
	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>		s	% <sup>2</sup>	
<b>Yaş grubu</b>								
≤29	7	2,6	3	0,8	0,063	11	3,1	0,091
30-34	49	13,1	56	15,8		55	15,4	
35 -39	132	37,1	181	50,8		126	35,4	
≥40	168	47,2	116	32,6		164	46,1	
<b>Öğrenim durumu</b>								
İlkokul	42	11,8	29	8,1	0,133	5	1,4	<0,001
Ortaokul/İlköğretim	60	16,9	83	23,3		6	1,7	
Lise	106	29,8	110	30,9		59	16,6	
Üniversite	140	39,3	125	35,1		216	60,7	
Yüksek lisans / doktora/uzmanlık	8	2,2	9	2,5		70	19,7	
<b>Halen gelir getiren bir işte çalışma durumu</b>	<b>(n=354)</b>		<b>(n=349)</b>			<b>(n=356)</b>		
Çalışıyor	317	89,0	293	82,3	0,728	356	100,0	
Çalışmıyor	37	10,4	56	15,7		-	-	
Anne bilmiyor	2	0,6	7	2,0		-	-	

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam **n=356**'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi , <sup>3</sup>Vaka-akraba kontrol karşılaştırması, <sup>4</sup>Vaka- dış kontrol karşılaştırması <sup>5</sup> p değeri ki-kare testine aittir.

Araştırmaya dâhil edilen vaka ve kontrol grupları babaların arasında yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Öğrenim durumu vaka-kontrol grupları arasında 3 kategoriye düşürülerek ( ilköğretim ve altı /lise / üniversite ve üstü) karşılaştırılmıştır. Vaka grubu ve akraba kontrol grubu arasında babanın öğrenim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamışken (p=0,133), vaka grubu ile dış kontrol grubu arasında farklılık bulunmuştur (p<0,001). Dış kontrol grubunda yer alan babaların %80,4'ü üniversite ve üzeri öğrenim düzeyine sahipken, vaka grubunda bu yüzde %41,5'dir. Vaka grubunda babanın çalışma yüzdesi %89,5'dir ve akraba kontrol grubu ile fark yoktur (p= 0,728). Dış kontrol grubunda ise tüm babalar çalışmaktadır. Bu karşılaştırmada annelerin 'bilmiyorum' cevabı verdikleri analizden çıkarılmıştır.



Vaka ve kontrol gruplarında, ailede ruhsal hastalık ve/veya otizm tanısı olma durumunun dağılımı Tablo 5.1.3’de verilmiştir.

**Tablo 5.1.2.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Ailede Ruhsal Hastalık ve/veya Otizm Tanısı Olma Durumunun Dağılımı (Ankara, 2021).

	Vaka		Akraba Kontrol		Dış Kontrol	
	s	% <sup>1</sup>	s	% <sup>1</sup>	s	% <sup>1</sup>
<b>Annenin Ailesinde</b>						
<b>Ruhsal hastalık /Otizm öyküsü</b>	<b>(n=356)</b>		<b>(n=356)</b>		<b>(n=356)</b>	
Evet	61	17,1	40	11,2	8	2,2
Hayır	295	82,9	316	88,8	348	97,8
<b>Hastalık tanısı<sup>2</sup></b>	<b>(n=61)</b>		<b>(n=40)</b>		<b>(n=8)</b>	
Otizm	20	32,7	7	17,5	3	37,5
Şizofreni	19	31,1	8	20,0	1	12,5
Depresyon	11	18,0	14	35,0	3	37,5
Panik atak	8	13,1	10	25,0	1	12,5
Diğer <sup>3</sup>	5	8,1	2	5,0	-	-
<b>Kişinin çocuğa yakınlığı<sup>2</sup></b>	<b>(n=61)</b>		<b>(n=40)</b>		<b>(n=8)</b>	
Kuzen	16	26,2	10	25,0	1	12,5
Annenin amcası/teyzesi. vb	14	22,9	6	15,0	3	37,5
Teyze -dayı	12	19,6	11	27,5	2	25,0
Anne tarafından 3. kuşak	12	19,6	3	7,5	2	25,0
Dede-nine	9	14,7	11	27,5	-	-
<b>Babanın Ailesinde</b>						
<b>Ruhsal hastalık/Otizm öyküsü</b>	<b>(n=356)</b>		<b>(n=356)</b>		<b>(n=356)</b>	
Evet	48	13,5	35	9,8	24	6,7
Hayır	308	86,5	321	90,2	332	93,3
<b>Hastalık tanısı<sup>2</sup></b>	<b>(n=48)</b>		<b>(n=35)</b>		<b>(n=24)</b>	
Depresyon	17	35,4	20	57,1	7	29,1
Panik atak	10	20,8	6	17,1	9	37,5
Şizofreni	9	18,7	4	11,4	1	4,1
Otizm	7	14,5	4	11,4	4	16,6
Diğer <sup>3</sup>	6	12,5	1	2,8	4	16,6
<b>Kişinin çocuğa yakınlığı<sup>2</sup></b>	<b>(n=48)</b>		<b>(n=35)</b>		<b>(n=24)</b>	
Babanın amcası/teyzesi, vb	15	31,2	8	22,8	2	8,3
Amca-hala	11	22,9	10	28,5	6	25,0
Kuzen	11	22,9	12	34,2	12	50,0
Dede-nine	7	14,5	3	8,5	5	20,8
Baba tarafından 3. kuşak	5	10,4	2	5,7	-	-

<sup>1</sup>Kolon yüzdesi .

<sup>2</sup> Birden fazla yanıt vardır; yüzdeler her grup için hastalığı olan kişi sayısı üzerinden ayrı ayrı alınmıştır.

<sup>3</sup> Diğer: Demans/Alzheimer, OKB

Araştırmaya dâhil edilen çocukların annelerinin ailesi incelendiğinde vaka grubunun %17,1’inde, kontrol gruplarının da sırasıyla %11,2 ve %2,2’sinde ruhsal hastalık öyküsü bulunmaktadır. Vaka grubunda en sık şizofreni ve depresyon tanısı varken, akraba kontrol grubunda depresyon ve panik atak, dış kontrol grubunda ise depresyon tanısı vardır. Otizm tanısı sorulduğunda, vaka grubunda %32,7, kontrol

gruplarında sırasıyla %17,5 ve %37,5 olarak bulunmuştur. Çocukların babalarının ailesi incelendiğinde ise, vaka grubunun %13,5'inde, kontrol gruplarının da sırasıyla %9,8 ve %6,7'sinde ruhsal hastalık öyküsü bulunmaktadır. Vaka grubunda en sık depresyon ve panik atak öyküsü vardır.

Vaka ve kontrol gruplarındaki ailelerin ruhsal hastalık /otizm varlığına ilişkin karşılaştırma Tablo 5.1.4.'de verilmiştir.

**Tablo 5.1.4.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Ailede Ruhsal Hastalık ve/veya Otizm Varlığının Karşılaştırılması (Ankara, 2021)

Ailede Ruhsal Hastalık Otizm Öyküsü <sup>1</sup>	Vaka % <sup>2</sup>	Akraba Kontrol % <sup>2</sup>	p <sup>3,5</sup>	OR <sup>3,5</sup>	Dış Kontrol % <sup>2</sup>	p <sup>4,5</sup>	OR <sup>4,5</sup>
<b>Annenin ailesinde</b>							
Hayır	82,9	88,8	<b>0,024</b>	1	97,8	<b>&lt;0,001</b>	1
Evet	17,1	11,2		1,6 (1,1-2,5)	2,2		8,9 (4,2-19,1)
<b>Babanın ailesinde</b>							
Hayır	86,5	90,2	0,129	1	93,3	<b>0,003</b>	1
Evet	13,5	9,8		1,4 (0,8-2,2)	6,7		2,1 (1,2-3,6)

<sup>1</sup>Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde n=356'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi <sup>3</sup>Vaka- akraba kontrol karşılaştırması, <sup>4</sup>Vaka- dış kontrol karşılaştırması <sup>5</sup> Tek değişkenli regresyon testine aittir

Vaka grubunun %17,1'inde annenin ailesinde ruhsal hastalık ve/veya otizm varlığı olduğu ve bu durumun hem akraba kontrol (%11,2) hem de dış kontrol (%2,2) grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. (p değeri sırayla 0,024 ve <0,001). Vaka grubunda akraba kontrole göre 1,6 kat, dış kontrole göre ise 8,9 kat daha fazla annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü bulunmaktadır. Babanın ailesinde ruhsal hastalık ve/veya otizm varlığı sorulduğunda vaka ve akraba kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,129), dış kontrol grubundan ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003). Vaka grubunda dış kontrole göre 2,1 kat daha fazla babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü bulunmaktadır.

## 5.2. GEBELİK ÖNCESİ DÖNEME İLİŞKİN BULGULAR

Vaka ve kontrol gruplarında gebelik öncesi döneme ilişkin, ailenin ekonomik durumu, anne /babanın çalışma durumu, beden kütle indeksi, herhangi bir kronik hastalık ve veya ruhsal hastalık tanısının karşılaştırılması bu bölümde sunulmuştur. Vaka ve kontrol gruplarında ebeveynlerin gebelik öncesi dönemine ait bazı demografik ve sağlık durumlarına ilişkin bilgilerin karşılaştırılması Tablo 5.2.1.'de verilmiştir.

**Tablo 5.2.1.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Ebeveynlerin Gebelik Öncesi Döneme Ait Bazı Demografik ve Sağlık Durumlarına İlişkin Bilgilerin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)

Gebelik Öncesine Ait Tanımlayıcı Özellikler <sup>1</sup>	Vaka % <sup>2</sup>	Akraba Kontrol % <sup>2</sup>	P <sup>3,5</sup>	OR <sup>3,5</sup>	Dış Kontrol % <sup>2</sup>	P <sup>4,5</sup>	OR <sup>4,5</sup>
<b>Ekonomik durum</b>							
İyi	26,7	27,7	0,940	1	51,4	<b>0,001</b>	1
Orta	59,6	60,7	0,725	0,9 (0,6-1,3)	46,3	<b>0,001</b>	2,4 (1,7-3,4)
Kötü	13,7	13,7	0,863	0,9 (0,5-1,5)	2,2	<b>0,001</b>	11,7 (5,3-17,9)
<b>ANNENİN</b>							
<b>Çalışma Durumu</b>							
Çalışıyordu	25,8	17,7		1	96,3		1
Çalışmıyordu	74,2	82,3	<b>0,008</b>	0,6 (0,4-0,8)	3,7	<b>0,001</b>	75,7 (41,0-138,3)
<b>Beden Yapısı</b>							
Normal/Zayıf	38,5	42,7	<b>0,023</b>	1	83,1	<b>&lt;0,001</b>	1
Kilolu	27,8	32,9	0,726	0,9 (0,6-1,3)	16,3	<b>&lt;0,001</b>	3,6 (2,5-5,4)
Obez	33,7	24,4	<b>0,020</b>	1,5 (1,1-2,1)	0,6	<b>&lt;0,001</b>	129 (31-532)
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir kronik hastalık</b>							
Yok	90,2	94,9		1	92,1		1
Var	9,8	5,1	<b>0,005</b>	2,1 (1,1-3,6)	7,9	0,196	1,2 (0,7-2,1)
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir ruhsal hastalık</b>							
Yok	94,9	98,3		1	99,4		1
Var	5,1	1,7	<b>0,022</b>	3,1 (1,2-7,9)	0,6	<b>0,001</b>	9,4 (2,1-41,1)
<b>Anemi (kansızlık)</b>							
Yok	68,5	83,1		1	80,3		1
Var	31,5	16,9	<b>0,001</b>	2,3 (1,5-3,2)	19,7	<b>0,001</b>	1,8 (1,3-2,6)
<b>BABANIN</b>							
<b>Çalışma Durumu</b>							
Çalışıyordu	88,2	81,2		1	100		
Çalışmıyordu	11,8	18,8	<b>0,009</b>	0,5 (0,3-0,8)	-		
<b>Beden Yapısı (n=201)</b>		<b>(n=209)</b>			<b>(n=178)</b>		
Normal/Zayıf	39,3	43,5	0,142	1	41,6	0,187	1
Kilolu	47,3	38,8	0,261	1,2 (0,8-2,1)	38,8	0,163	1,3 (0,8-2,1)
Obez	13,4	17,7	0,284	0,7 (0,4-1,3)	19,7	0,558	0,8 (0,4-1,5)
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir kronik hastalık (n=338)</b>		<b>(n=339)</b>			<b>(n=354)</b>		
Yok	92,7	93,9		1	96,9		1
Var	7,3	6,1	0,812	1,2 (0,6-2,2)	3,1	<b>0,001</b>	2,4 (1,2-5,1)
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir ruhsal hastalık (n=338)</b>		<b>(n=339)</b>			<b>(n=354)</b>		
Yok	94,7	98,0		1	99,4		1
Var	5,3	2,0	<b>0,048</b>	2,6 (1,1-6,4)	0,6	<b>0,001</b>	9,9 (2,2-43,1)

<sup>1</sup>Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi <sup>3</sup>Vaka- akraba kontrol karşılaştırması, <sup>4</sup>Vaka-dış kontrol karşılaştırması <sup>5</sup> Tek değişkenli regresyon testine aittir

Gebelik öncesi döneme ait ekonomik durum sorulduğunda, vaka ve akraba kontrol grubu arasında fark olmadığı fakat vaka grubunun ekonomik durumunun dış kontrol grubuna göre 2,4 kat orta düzeyde, 11,7 kat kötü düzeyde olduğu görülmüştür. Annelerin demografik ve sağlık durumuna ilişkin değişkenleri incelendiğinde, vaka grubunda annelerin gebelik öncesi, akraba kontrol grubuna göre daha fazla fakat dış kontrol grubuna göre daha az çalışıyor olduğu görülmektedir. Vaka grubundaki annelerde, obez olma durumu, ruhsal hastalık tanısı ve anemi varlığı iki kontrol grubuna göre daha fazla bulunmaktadır. Kronik hastalık varlığı ise akraba kontrol grubuna göre daha fazladır. Babaların demografik ve sağlık durumuna ilişkin değişkenleri incelendiğinde, vaka grubunda babaların gebelik öncesi, akraba kontrol grubuna göre daha fazla fakat dış kontrol grubuna göre daha az çalışıyor olduğu görülmektedir. Vaka grubundaki babalarda, ruhsal hastalık tanısı iki kontrol grubuna göre daha fazla bulunmaktadır. Kronik hastalık varlığı ise dış kontrol grubuna göre daha fazladır. Kilolu/Obez olma durumu bakımından vaka grubu ile kontrol grupları arasında fark yoktur.

### **5.3. GEBELİK / GEBELİK TAKİBİ VE DOĞUMA İLİŞKİN BULGULAR**

Vaka ve kontrol gruplarında gebelikte anne/babanın yaşı, annenin gebelik sırasında vücut ağırlığı artışı, sigara içme durumu, pasif içicilik, ilaç dışı bitkisel ürün kullanma, alkollü/kafeinli içecek tüketme, röntgen çektirme durumu karşılaştırılmıştır. Gebelik takibi ve doğuma ilişkin de düzenli kontrole gitme, gebelikte bir sağlık sorunu yaşama (ateş, enfeksiyon gibi), doğumda problem yaşama (zor doğum, erken/geç doğum gibi) değişkenlerinin karşılaştırması bu bölümde incelenmiştir.

Vaka ve kontrol gruplarında annenin gebelik dönemine ilişkin bazı özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5.3.1.'de sunulmuştur.

**Tablo 5.3.1.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Annelerin Gebelik Dönemine İlişkin Bazı Özelliklerinin Karşılaştırması (Ankara, 2021)

Annenin Gebeliğine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler <sup>1</sup>	Vaka % <sup>2</sup>	Akraba Kontrol % <sup>2</sup>	p <sup>3,5</sup>	OR <sup>3,5</sup>	Dış Kontrol % <sup>2</sup>	p <sup>4,5</sup>	OR <sup>4,5</sup>
<b>Anne yaş grubu</b>							
≤24	21,3	37,4	<0,001	1	13,2	<b>0,001</b>	1
25-29	32,9	29,2	<0,001	1,9 (1,3-2,9)	32,9	<b>0,027</b>	0,6 (0,3-0,9)
30-34	28,7	16,3	<0,001	3,1 (2,1-4,7)	33,4	<b>0,001</b>	0,5 (0,3-0,8)
35 ve üstü	17,1	17,1	0,225	1,7 (0,7-2,7)	20,5	<b>0,001</b>	0,3 (0,1-0,8)
<b>Baba yaş grubu</b>							
≤24	7,3	3,1	<b>0,001</b>	1	10,7	0,313	1
25-29	36,5	44,4	<b>0,001</b>	0,3 (0,1-0,7)	34,0	0,641	1,5 (0,8-2,7)
30-34	30,3	32,6	0,058	0,3 (0,1-0,8)	32,6	0,173	1,3 (0,7-2,3)
35 ve üstü	25,8	19,9	<b>0,001</b>	1,3 (1,1-1,7)	22,8	0,382	1,6 (0,9-2,9)
<b>Vücut ağırlığına artış (kg)</b>							
Az	9,0	9,8	0,260	1	0,3	<b>0,001</b>	1
Normal	46,1	49,4	0,157	0,9 (0,6-1,7)	60,1	<b>0,003</b>	0,02 (0,003-0,17)
Fazla	44,9	40,7	0,958	1,2 (0,7-2,2)	39,6	<b>0,001</b>	2,1 (1,5-3,1)
<b>Sigara içme durumu</b>							
Hayır	94,3	98,9		1	100,0		
Evet	5,7	1,1	<b>0,001</b>	5,2 (1,7-15,4)	-		
<b>Annenin pasif içici olma durumu</b>							
Hayır	54,5	67,2		1	90,7		1
Evet	45,5	32,8	<b>0,010</b>	1,4 (1,1-2,0)	9,3	<0,001	7,1 (4,7-10,8)
<b>Kafeinli içecek tüketme durumu</b>							
Hayır	53,7	53,4		1	52,8		1
Evet	46,4	46,6	0,982	0,9 (0,7-1,3)	47,2	0,822	0,9 (0,7-1,2)
<b>İlaç kullanma durumu</b>							
Hayır	84,6	92,7		1	91,6		1
Evet	15,4	7,3	<b>0,001</b>	2,3 (1,4-3,7)	8,4	<b>0,004</b>	1,9 (1,2-3,1)
<b>İlaç dışı bitkisel ürünler kullanma durumu</b>							
Hayır	92,4	95,8		1	96,1		1
Evet	7,6	4,2	0,080	1,8 (0,9-3,4)	3,9	<b>0,048</b>	2,1 (1,1-3,8)
<b>Röntgen çekirme durumu</b>							
Hayır	96,6	97,5		1	99,7		1
Evet	3,4	2,5	0,658	1,3 (0,5-3,2)	0,3	<b>0,005</b>	12,3 (1,6-95,7)
<b>Sağlık sorunu yaşama durumu (DM/HT)</b>							
Hayır	86,0	98,3		1	95,5		1
Evet	14,0	1,7	<0,001	9,5 (4,1-22,5)	4,5	<0,001	3,4 (1,9-6,2)
<b>Enfeksiyon geçirme durumu</b>							
Hayır	84,8	98,9		1	98,9		1
Evet	15,2	1,1	<0,001	15,7 (5,6-43,9)	1,1	<0,001	15,7 (5,6-43,9)
<b>38°C üzeri ateşi olma durumu</b>							
Hayır	97,8	99,4		1	99,4		1
Evet	2,2	0,6	0,107	4,0 (0,8-19,2)	0,6	0,107	4,0 (0,8-19,2)
<b>Duyusal olarak acı olay yaşama durumu</b>							
Hayır	77,0	97,5		1	98,9		1
Evet	23,0	2,5	<0,001	11,5 (5,6-23,3)	1,1	<0,001	26,3 (9,5-72,7)

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi <sup>3</sup>Vaka- akraba kontrol karşılaştırması, <sup>4</sup>Vaka- dış kontrol karşılaştırması <sup>5</sup> Tek değişkenli regresyon testine aittir

Gebelik döneminde anne yaşı karşılaştırıldığında, vaka grubu ile her iki kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Vaka grubundaki anneler en sık 25-29 yaş grubunda gebe kalmışlardır. akraba kontrol grubu 24 ve altı, dış kontrol grubu ise 30-34 yaş grubunda gebe kalmıştır. Baba yaşları bakımından vaka grubu ile kontrol grupları arasında fark yoktur. Gebelikte sigara içme durumu vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre 5,2 kat daha fazladır. Pasif içici olma durumu ise akraba kontrol grubuna göre 1,4 kat, dış kontrol grubuna göre 7,1 kat daha fazladır. İlaç kullanma durumu, akraba kontrol grubuna göre 2,3 kat, dış kontrol grubuna göre 1,9 kat daha fazladır. Kafeinli içecek tüketme durumu değerlendirildiğinde vaka grubu ile kontrol grupları arasında fark yoktur. İlaç dışı bitkisel ürün kullanma, vaka grubunda dış kontrol grubuna göre 2,1 kat daha fazladır. Gebelikte sağlık sorunu yaşama, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre 9,5 kat, dış kontrol grubuna göre 3,4 kat daha fazladır. Enfeksiyon geçirme, vaka grubunda her iki kontrol grubuna göre 15,7 kat, daha fazladır. Duygusal olarak acı olay yaşama, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre 11,5 kat, dış kontrol grubuna göre 26,3 kat daha fazladır.

*Gebelikte sağlık sorunu yaşama ile ilgili olarak, vaka ve akraba kontrol grubunda en sık gebelikte açlık/tokluk kan şekeri değerlerinin yükselmesi görülürken, dış kontrol grubunda hem kan şekeri hem de tansiyon yükselmesi görülmüştür. Vaka grubunda gebelikte en sık gribal enfeksiyon ve idrar yolu enfeksiyonu geçirildiği belirtilirken, akraba ve dış kontrol grubunda en sık gribal enfeksiyon geçirildiği belirtilmiştir. Gebelikte yaşanan stres yaratan üzücü/acı olaylar sorulduğunda, vaka grubundan şiddet görme, eş ile kavga etme, boşanma aşamasında olma, kayınvalide ile sorunlar yaşama, anne/baba/kardeş kaybı yaşama cevapları gelmiştir. Akraba kontrol grubundan, eşi ile geçimsizlik, anne/baba kaybı cevabı alınırken, dış kontrol grubunda eşi veya ailesi ile geçimsizlik, diğer çocuğunda sağlık sorunu olması cevapları gelmiştir. Her grupta büyük çoğunluğu bu acının sürekli olduğunu beyan etmiştir. Gebelikte her üç grupta da kullanılan ilaç dışı ürün ihlamur, kekik, papatya çayıdır. Gebelikte her üç grupta kullanılan ilaçlar, bulantı, tiroid, kan sulandırıcı (antikoagülan) ve kansızlık için olan ilaçlardır.*

Vaka ve kontrol gruplarında annelerin gebelik takibi ve doğumuna ilişkin özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5.3.2.'de verilmiştir.

**Tablo 5.3.2.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Annelerin Gebelik Takibi ve Doğumuna İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)

Gebelik Takibi ve Doğumuna İlişkin Tanımlayıcı Özellikler <sup>1</sup>	Vaka % <sup>2</sup>	Akraba Kontrol % <sup>2</sup>	P <sup>3,5</sup>	OR <sup>3,5</sup>	Dış Kontrol % <sup>2</sup>	P <sup>4,5</sup>	OR <sup>4,5</sup>
<b>Düzenli kontrole gitme durumu</b>							
Hayır	7,3	5,9		1	-		
Evete	92,7	94,1	0,546	0,7 (0,4-1,4)	100,0		
<b>Kontrollerde anneyi izleyen sağlık personeli</b>							
Kadın doğum uzmanı	77,8	76,4		1	100,0		
Hemşire/ebe	22,2	23,6	0,634	0,9 (0,6-1,3)	-		
<b>Doğumu aynı personelin yaptırma durumu</b>	<b>(n=324)</b>	<b>(n=318)</b>			<b>(n=356)</b>		
Evete	12,1	10,1		1	88,2		1
Hayır	78,9	79,2	0,567	0,8 (0,5-1,3)	11,8	<0,001	48,3 (30,9-76,9)
<b>Doğum şekli</b>							
Normal vajinal	35,4	38,8	0,634	1	30,1	<b>0,001</b>	1
Sezaryen endikasyonlu	31,5	29,2	0,486	1,1 (0,7-1,6)	21,1	<b>0,002</b>	2,0 (1,2-2,5)
Sezaryen endikasyonsuz	33,1	32,0	0,369	1,1 (0,8-1,6)	48,9	0,232	1,2 (0,8-1,8)
<b>Doğumda herhangi bir problem yaşanma durumu</b>							
Hayır	73,0	87,9		1	94,4		1
Evete	27,0	12,1	<0,001	2,6 (1,8-3,9)	5,6	<0,001	6,2 (3,7-10,3)
<b>Zor doğum</b>							
Hayır	75,2	94,4		1	98,9		1
Evete	24,8	5,6	<0,001	5,5 (3,3-9,1)	1,1	<0,001	28,8 (10,4-79,6)
<b>Doğum indüksiyonu</b>							
Hayır	94,9	98,3		1	98,9		1
Evete	5,1	1,7	<b>0,013</b>	3,1 (1,2-7,9)	1,1	<b>0,002</b>	4,6 (1,5-13,9)
<b>Pre-term doğum</b>							
Hayır	95,8	97,5		1	97,2		1
Evete	4,2	2,5	0,213	1,6 (0,7-3,9)	2,8	0,415	1,5 (0,6-3,4)
<b>Post-term doğum</b>							
Hayır	96,1	96,3		1	98,0		1
Evete	3,9	3,7	1,000	1,0 (0,5-2,3)	2,0	0,184	2,0(0,8-5,1)
<b>Doğumdan sonra bebeğin bir sorun nedeniyle hastanede yatma durumu</b>							
Hayır	83,7	91,0		1	94,4		1
Evete	16,3	9,0	<b>0,005</b>	1,9 (1,2-3,1)	5,6	<0,001	3,2 (1,9-5,5)

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi <sup>3</sup>Vaka- akraba kontrol karşılaştırması, <sup>4</sup>Vaka- dış kontrol karşılaştırması <sup>5</sup> Tek değişkenli regresyon testine aittir

Gebelikte düzenli kontrole gitme ve kontrollerde anneyi izleyen sağlık personeli açısından vaka ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır. Doğum şekli sorulduğunda, vaka grubunda dış kontrol grubuna göre endikasyonlu sezaryen doğum 2 kat daha fazla görülmüştür. Vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre, 2,6 kat doğumda problem yaşama, 5,5 kat zor doğum, 3,1 kat doğum indüksiyonu ve 1,9 kat doğum sonrası herhangi bir sebeple bebeğin hastanede yatması daha fazla görülmüştür. Yine vaka grubunda dış kontrol grubuna göre doğumda problem yaşama 6,2 kat, zor doğum 28,8 kat, doğum indüksiyonu 4,6 kat ve doğum sonrası herhangi bir sebeple bebeğin hastanede yatması 3,2 kat daha fazla görülmüştür.

*Vaka grubunda sezaryen nedenleri, yeterli açılma olmaması, annenin tansiyonunun yükselmesi, bebeğin kalp atışının azalması, erken doğum, bebeğin ters durması, önceki gebelikte sezaryen olmasıdır. Akraba kontrol grubunda da benzer nedenler varken, dış kontrol grubunda bu nedenlerin yanında kendi isteği ile sezaryen doğum yaptığı cevabı daha fazladır. Bebeğin doğduktan sonra herhangi bir sebeple hastanede yatma durumu sorulduğunda, vaka grubunda en sık sarılık geçirdiği için cevabı verilirken, akraba ve dış kontrol grubunda en sık erken veya geç doğum cevabı verilmiştir. Vaka grubundaki çocukların hastanede yattığı gün medyanı 9 (2-60) gün iken, akraba kontrol grubunda 3 (1-30) ve dış kontrol grubunda 2 (1-18) gündür.*

#### **5.4. ÇOCUKLARA İLİŞKİN BULGULAR**

Vaka ve kontrol gruplarında çocuklara ilişkin doğum sırası, istenilen çocuk olma, doğumda vücut ağırlığı/boy uzunluğu, anne sütü alma, ilk 1 yaşta hastalanma/ilaç alma ve ilk bir yaşta bakımından sorumlu kişi değişkenlerin karşılaştırması ve otizm tanılı çocuklara ilişkin bazı özellikler bu bölümde sunulmuştur.

Vaka ve kontrol gruplarında çocukların bazı demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5.4.1’de verilmiştir.



**Tablo 5.4.1.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Çocukların Bazı Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması (Ankara, 2021)

Özellikleri <sup>1</sup>	Vaka % <sup>2</sup>	Akraba Kontrol % <sup>2</sup>	p <sup>4,6</sup>	OR <sup>4,6</sup>	Dış Kontrol % <sup>2</sup>	p <sup>5,6</sup>	OR <sup>5,6</sup>
<b>Cinsiyet</b>							
Kız	41,6	42,1		1	41,6		1
Erkek	58,4	57,9	0,879	1,1 (0,7-1,3)	58,4	1,000	1,0 (0,7-1,3)
<b>İstenilen çocuk olma durumu</b>							
Evet	82,4	88,8		1	93,3		1
Hayır	17,6	11,2	<b>0,014</b>	1,7 (1,2-2,7)	6,7	<b>&lt;0,001</b>	3,1 (1,8-5,1)
<b>Kaçıncı çocuk olduğu (yaşayanlar arasında)</b>							
1	59,6	43,8	<b>0,002</b>	1,9 (1,4-2,5)	43,0	<b>0,001</b>	2,0 (1,5-2,7)
2 ve üstü	40,4	56,2		1	57,0		1
<b>Doğum kilosu (gr)</b>							
<2500	4,2	3,9	0,542	1,0 (0,4-2,1)	3,7	0,193	1,4 (0,6-3,1)
2500-3500	56,7	54,5	0,787	1	69,3	<b>0,002</b>	1
>3500	39,0	41,6	0,189	0,1 (0,1-0,2)	27,0	<b>0,001</b>	1,7 (1,2-2,4)
<b>Doğum boyu (cm)</b>							
<48	27,8	25,0	0,219	1,1 (0,6-1,7)	-		-
48-52	55,3	55,1	0,209	1	71,6	0,116	1
≥53	16,9	19,9	0,312	0,8 (0,5-1,3)	28,4	0,341	0,7 (0,4-1,1)
<b>En az 6 ay anne sütü alma durumu</b>							
Evet	88,5	93,3		1	98,9		1
Hayır	11,5	6,7	<b>0,027</b>	1,8 (1,1-3,1)	1,1	<b>&lt;0,001</b>	11,4 (4,1-32,3)
<b>İlk bir yaşta hastalanma durumu</b>							
Hayır	60,1	78,7		1	90,2		1
Evet	39,9	21,3	<b>&lt;0,001</b>	2,3 (1,6-3,3)	9,8	<b>&lt;0,001</b>	5,5 (3,6-8,5)
<b>İlk bir yaşta ilaç alma durumu</b>							
Hayır	67,7	83,7		1	94,7		1
Evet	32,3	16,3	<b>&lt;0,001</b>	2,4 (1,7-3,5)	5,3	<b>&lt;0,001</b>	8,4 (5,1-14,1)
<b>İlk bir yaşta bakımından birincil sorumlu kişi</b>							
Anne	82,9	93,5	<b>0,001</b>	1	45,2	<b>&lt;0,001</b>	1
Bakıcı	10,7	2,8	<b>0,001</b>	4,2 (2,1-8,7)	38,8	<b>&lt;0,001</b>	0,2 (0,1-0,4)
Diğer <sup>3</sup>	6,4	3,7	<b>0,001</b>	1,9 (1,1-4,1)	16,0	<b>&lt;0,001</b>	0,2 (0,1-0,3)

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi <sup>3</sup>Diğer: anneanne, babaanne, teyze, abla, yenge <sup>4</sup>Vaka- akraba kontrol karşılaştırması, <sup>5</sup>Vaka- dış kontrol karşılaştırması <sup>6</sup> Tek değişkenli regresyon testine aittir

Vaka grubunda istenilen çocuk olma yüzdesi akraba kontrol grubuna göre 1,7 kat (p=0,014), dış kontrol grubuna göre 3,1 kat (p<0,001) daha düşüktür. Vaka grubundaki çocukların doğum kilosu dış kontrol grubuna göre 1,7 kat daha fazla 3500 gr üstü bulunmuştur. Vaka grubundaki çocuklar akraba kontrol grubuna göre 1,8 kat, dış kontrol grubuna göre 11,4 kat daha az 6 ay ve üzeri anne sütü almışlardır. Vaka grubu akraba kontrol grubuna göre 2,3 kat, dış kontrol grubuna göre 5,5 kat daha fazla ilk 1 yaşta hastalanmış, yine akraba kontrol grubuna göre 2,4 kat, dış kontrol grubuna göre 8,4 kat daha fazla ilaç kullanmıştır.

Vaka grubunun otizm durumu ile ilgili bazı özelliklerinin dağılımı Tablo 5.4.2'de verilmiştir.

**Tablo 5.4.2.** Vaka Grubunun **Otizm Durumu İle İlgili** Bazı Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2021).

<b>Özellikler (n=356)</b>	<b>s</b>	<b>%</b>
<b>Gebelik sonrası annenin çocuk bakımı ile ilgili bilgi alma durumu</b>		
Evet	135	37,9
Hayır	204	57,3
Hatırlamıyor	17	4,8
<b>Çocuk bakımı ile ilgili bilgi alınan kişi (n=135)</b>		
Doktor	88	65,2
Ebe/Hemşire	40	29,6
Diğer <sup>1</sup>	7	5,2
<b>Otizm tanısı konma yaşı</b>		
1	23	6,5
2	256	71,8
3	63	17,6
4 ve üstü	14	4,1
<b>Otizm tanısı koyan uzman</b>		
Çocuk psikiyatristi	328	92,1
Çocuk nöroloji uzmanı	13	3,7
Psikolog	8	2,2
Özel eğitimci	7	2,0
<b>Öz değerlendirmeye göre otizm konusunda yeterli bilgiye</b>		
Sahip	137	38,5
Sahip değil	219	61,5
<b>Otizm ile ilgili bilgi alınan kaynak <sup>2</sup></b>		
Hastane	68	19,1
İnternet/sosyal medya	52	14,9
Doktor	41	11,6
Özel eğitim	36	10,2
Aile/akraba	24	6,9
Çocuğunda gözleme	21	5,7
Kitaplar	9	2,5

<sup>1</sup>Diğer: annenin kendi annesi, kitap, televizyon

<sup>2</sup>Birden fazla yanıt vardır; yüzdeler toplam sayı üzerinden ayrı ayrı alınmıştır.

Otizm tanılı çocukların annelerinin %57,3'ü gebelik sonrası çocuk bakımı ile ilgili bilgi almamıştır. Gebelik sonrası çocuk bakımı ile ilgili bilgi aldığını belirten kişilerin bilginin kimden aldığı incelendiğinde %65,2'si doktor, %29,6'sı ise ebe/hemşireden aldığını belirtmiştir. Otizm tanısı konma yaşının dağılımı incelendiğinde %71,8'i 2 yaşında, %17,6'sı ise 3 yaşında tanı konduğunu belirtmiştir. Otizm tanısını koyan kişilerin dağılımı incelendiğinde %92,1'i çocuk psikiyatristi, %3,7'si çocuk nöroloji uzmanı olarak belirtilmiştir. Vaka grubundaki katılımcıların %61,5'i otizm konusunda yeterli bilgiye sahip değildir. Vaka grubundaki katılımcıların otizm ile ilgili bilgiyi aldıkları kaynakların dağılımına bakıldığında %19,1'i hastaneden, %14,9'u internet/sosyal medya ve %11,6'sı doktordan bilgi aldıklarını belirtmiştir.

*Otizm tanısı için alınan tedaviler sorulduğunda, tüm çocuklar eğitim tedavisi alırken; bu çocukların sadece %2,5'i (9 kişi) ilaç (medikinet/risperdal) tedavisi almaktadır.*

Vaka grubunun otizm açısından şüphelenilen bulguların dağılımı Tablo 5.4.3'de verilmiştir.

**Tablo 5.4.1.** Vaka Grubunda Annelerin Otizm Olabileceğinden Şüphelendiği Bulguların Dağılımı (Ankara, 2021).

<b>Bulgular</b> (n=356) <sup>1</sup>	<b>s</b>	<b>%</b>
Konuşamama/Geç konuşma	138	38,7
Etrafa ilgisiz olma/Göz teması kurmama	135	37,9
İsmine tepki vermeme	67	18,8
Dönen cisimleri izleme /Takıntılı davranışlar	39	10,9
Dikkat eksikliği	35	9,8
Yaşlarına göre gelişme geriliği	20	5,6
Diğer <sup>2</sup>	42	11,7

<sup>1</sup>Birden fazla yanıt vardır; yüzdeler toplam sayı üzerinden ayrı ayrı alınmıştır.

<sup>2</sup> Diğer. Parmak ucunda yürüme, sürekli alkışlama, sürekli ağlama, agresif davranışlar

Vaka grubundaki katılımcıların %38,7'si konuşamama/geç konuşma, %37,9'u etrafa ilgisiz olmaz/göz teması kurmama ve %18,8'i ismine tepki vermeme bulgularından şüphelenildiğini belirtmiştir.

## 5.5. DOĞUM SONRASI DÖNEME İLİŞKİN BULGULAR

Bu bölümde vaka ve kontrol gruplarında doğum sonrası ailelerin ekonomik durumu, çalışma durumu ve vaka grubunda tanı konulma yaşının diğer değişkenlerle karşılaştırılması sunulmuştur.

Vaka ve kontrol gruplarında doğum sonrası ekonomik durum ve annenin çalışma durumundaki değişimin dağılımı Tablo 5.5.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.5.1.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Doğum Sonrası Ekonomik Durum ve Annenin Çalışma Durumundaki Değişimin Dağılımı (Ankara, 2021)

Özellikler <sup>1</sup>	Vaka		Akraba Kontrol		Dış Kontrol	
	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>
<b>Ekonomik Durumdaki Değişim</b>						
Daha kötüye gitmiş	127	35,7	132	37,1	110	30,9
Aynı kalmış	164	46,1	145	40,7	129	36,2
Daha iyiye gitmiş	65	18,3	79	22,2	117	32,9
				P <sup>3</sup> =0,269		P <sup>3</sup> <0,001
<b>Anninin Çalışma Durumu</b>						
Hiç çalışmamış	255	71,6	289	81,2	-	-
Çalışmayı bırakmış	16	4,5	17	4,8	-	-
Sonradan çalışmaya başlamış	9	2,5	4	1,1	13	3,7
Hep çalışmış	76	21,3	46	12,9	343	96,3
				P <sup>3</sup> =0,010		P <sup>3</sup> <0,001

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356’dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi. <sup>3</sup> p değeri ki-kare testine aittir.

Vaka grubu ve akraba kontrol grubu arasında doğum sonrası ekonomik durumdaki değişim bakımından fark saptanmazken (p=0,269), dış kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az iyiye gitmiştir.

Vaka grubunda bazı özelliklere göre tanı konma yaşının karşılaştırılması Tablo 5.5.2’de verilmiştir.

**Tablo 5.5.2.** Vaka Grubunda Bazı Özelliklere göre Tanı Konma Yaşının Karşılaştırılması (Ankara,2021)

Özellikler (n=356)	1-2 yaş		3 yaş ve üstü		P <sup>1</sup>
	s	%	s	%	
<b>Annenin öğrenim durumu</b>					<b>0,035</b>
Ortaokul/ilköğretim ve altı	90	73,2	33	26,8	
Lise mezunu	84	75,7	27	24,3	
Üniversite ve üstü	105	86,1	17	13,9	
<b>Tanıda anne yaşı</b>					0,897
≤29	107	79,9	27	20,1	
30-34	97	78,9	26	21,1	
35-39	63	75,9	20	24,1	
≥40	12	75,0	4	25,0	
<b>Ekonomik Durum</b>					0,091
Kötü	34	69,4	15	30,6	
Orta	174	82,1	38	17,9	
İyi	71	74,7	24	25,3	
<b>Çocuğun cinsiyeti</b>					0,792
Erkek	162	77,9	46	22,1	
Kız	117	79,1	31	20,9	
<b>Kaçıncı çocuk olduğu</b>					0,309
1.	167	76,6	51	23,4	
2. ve üstü	112	81,2	26	18,8	
<b>İstenen çocuk olma durumu</b>					0,833
Evet	229	78,2	64	21,8	
Hayır	50	79,4	13	20,6	
<b>Düzenli gebelik takibi yaptırma durumu</b>					0,073
Evet	255	77,3	75	22,7	
Hayır	24	92,3	2	7,7	
<b>Doğumu izlemi yapan sağlık personelinin yaptırma durumu</b>					0,905
Evet	34	79,1	9	20,9	
Hayır	245	78,3	68	21,7	
<b>Çocuğun doğum sonrası herhangi bir sebeple hastanede yatma durumu</b>					0,590
Evet	47	81,0	11	19,0	
Hayır	232	77,9	66	22,1	
<b>İlk 1 yaşta bakım veren kişi</b>					0,537
Anne	233	79,0	62	21,0	
Anne dışındaki biri	46	75,4	15	24,6	
<b>Anne ve/veya babanın ailesinde ruhsal hastalık varlığı</b>					0,065
Evet	84	84,8	15	15,2	
Hayır	195	75,9	62	24,1	
<b>Otizmden şüphelenilen bulgu varlığı</b>					0,513
Konuşma gecikmesi/Göz teması kurmama	213	79,2	56	20,8	
Diğer bulgular <sup>2</sup>	66	75,9	21	24,1	

<sup>1</sup> p değeri ki-kare testine aittir. <sup>2</sup> İsmine tepki vermeme, dönen cisimleri izleme, dikkat eksikliği, vb.

Annenin öğrenim durumu ile tanı konma yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p=0,035$ ) ve üniversite ve üstü eğitimi olanların 1-2 yaş grubunda tanı alma yüzdesi daha yüksektir. Diğer değişkenlerle tanı koyma yaşı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## **5.6. REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI**

Ebeveynlere ilişkin, gebelik öncesi döneme ilişkin, gebelik takibi ve doğuma ilişkin, çocuklara ilişkin regresyon analizleri bölüm bazlı yapılarak ekte sunulmuştur (Bkz Ek-9).

Bu bölümde önceki bölümlerde vaka ve kontrol grupları karşılaştırılmasında anlamlı bulunan veya  $p<0,025$  olan tüm değişkenlere ilişkin regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Bu değişkenler, literatürdeki analitik ve tanımlayıcı çalışmalardaki OR değerleri, p değerleri ve otizm tanılı bireylerde bulunma yüzdelere göre en fazladan en aza doğru listelenmiş ve değişkenler teker teker analize dahil edilerek modeldeki değişimler değerlendirilmiş ve hangi değişkenlerin modelde kullanılacağına karar verilmiştir.

Vaka ve akraba kontrol grubunda regresyon analizine dahil edilen tüm değişkenlerde literatür bilgisine göre OR, p değeri ve değişkenlerin otizm tanılı bireylerde bulunma durumlarına göre oluşturulan modele ilişkin regresyon analizi Tablo 5.6.1'de verilmiştir.

**Tablo 5.6.1a.** Vaka ve Akriba Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Annede gebelik öncesi obezite</b> Yok (R) Var	<b>0,019</b>	1,6 (1,1-2,6)	<b>0,012</b>	1,7 (1,1-2,6)	<b>0,016</b>	1,6 (1,1-2,5)
<b>Pre-term doğum</b> Hayır (R) Evet	0,300	1,7 (0,6-4,7)				
<b>Doğumda baba yaşı</b> Hayır (R) Evet	0,541	0,9 (0,9-1,02)	0,530	0,9 (0,9-1,1)		
<b>Gebelikte enfeksiyon veya &gt;38° C ateş</b> Hayır (R) Evet	<b>&lt;0,001</b>	14,3 (4,6-40,7)	<b>&lt;0,001</b>	14,6 (4,8-41,3)	<b>&lt;0,001</b>	13,2 (4,4-39,9)
<b>Gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama</b> Hayır (R) Evet	<b>&lt;0,001</b>	11,5 (5,1-26,1)	<b>&lt;0,001</b>	11,3 (5,0-25,4)	<b>&lt;0,001</b>	12,1 (5,4-25,1)
<b>Gebelikte sağlık sorunu yaşama</b> Hayır (R) Evet	<b>&lt;0,001</b>	9,9 (2,9-19,9)	<b>&lt;0,001</b>	9,1 (2,7-20,9)	<b>&lt;0,001</b>	8,1 (3,1-20,3)
<b>Gebelik öncesi babada ruhsal hst.</b> Yok (R) Var	<b>0,017</b>	3,7 (1,2-11,2)	<b>0,013</b>	3,6 (1,2-10,7)	<b>0,024</b>	3,1 (1,2-10,1)
<b>Gebelik öncesi annede anemi</b> Yok (R) Var	<b>0,002</b>	2,0 (1,2-3,2)	<b>0,001</b>	2,0 (1,3-3,2)	<b>0,001</b>	2,0 (1,3-3,2)
<b>Gebelik öncesi annede kronik hst.</b> Yok (R) Var	0,077	2,5 (0,6-9,5)	0,081	2,0 (0,9-5,1)	<b>0,031</b>	2,3 (1,1-5,1)
<b>Gebelik öncesi annede ruhsal hst.</b> Yok (R) Var	0,090	2,7 (0,8-9,1)	0,200	2,3 (0,8-8,8)	0,057	1,7 (0,9-3,0)
<b>Gebelik öncesi babada kronik hst.</b> Yok (R) Var	0,531	1,2 (0,5-2,8)	0,448	1,3 (0,6-2,9)		
<b>Zor doğum</b> Hayır (R) Evet	<b>0,041</b>	6,3 (3,1-12,5)	0,476	3,5 (0,1-112,3)	<b>0,001</b>	7,1 (3,9-12,9)

**Tablo 5.6.1b.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021) (devam)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Doğumda vücut ağırlığı (gr )</b> 2500, + (R) <2500	0,656	1,2 (0,4-3,2)				
<b>Kaçıncı çocuk</b> 2. ve üstü (R) İlk çocuk	<b>0,002</b>	1,8 (1,2-2,7)	<b>0,002</b>	1,8 (1,2-2,7)	<b>0,001</b>	1,9 (1,3-2,8)
<b>Doğumda anne yaşı</b>	<b>0,048</b>	1,06 (1,02-1,12)	0,50	1,1 (1-1,1)	<b>0,013</b>	1,05 (1,01-1,09)
<b>Annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm</b> Yok (R) Var	<b>0,035</b>	1,8 (1,1-3,2)	<b>0,037</b>	1,8 (1,1-3,2)	0,057	1,7 (0,9-3,0)
<b>Babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm</b> Yok (R) Var	0,271	1,3 (0,7-2,3)	0,277	1,3 (0,7-2,3)		
<b>Gebelikte sigara içme</b> İçmeyen (R) İçen	<b>0,010</b>	10,3 (2,6-40,1)	<b>0,002</b>	9,0 (2,3-35,0)	<b>0,001</b>	9,4 (2,4-36,1)
<b>Gebelikte pasif içicilik</b> Yok (R) Var	<b>0,037</b>	1,4 (1,1-2,3)	<b>0,039</b>	1,4 (1,02-2,2)	0,051	1,4 (0,9-2,1)
<b>Doğum induksiyonu</b> Hayır (R) Evet	0,075	0,9 (0,3-4,0)				
<b>Doğum boyu (cm)</b>	0,089	0,9 (0,8-1,0)				
<b>İstenilen çocuk</b> Olan (R) Olmayan	<b>0,009</b>	2,5 (1,2-3,5)	<b>0,018</b>	1,9 (1,1-3,2)	<b>0,005</b>	2,1 (1,2-2,5)
<b>Babanın Eğitim durumu</b> Lise ve üstü (R) Ortaokul ve altı	0,079	1 12,5 (0,7-209,1)				
<b>Babanın gebelik öncesi çalışma durumu</b> Evet Hayır	0,123	1 1,4 (0,8-2,3)				



**Tablo 5.6.1c.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021) (devam)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Annenin gebelik öncesi çalışma durumu</b>						
Evet						
Hayır	0,785	1,4 (0,1-21,1)	0,086	1,6 (0,9-2,7)		
<b>Babanın ruhsal hastalığı* babanın gebelik öncesi çalışma durumu</b>	<b>0,038</b>					
<b>Babanın ruhsal hastalığı* babanın eğitimi</b>	0,089					
<b>Babanın ruhsal hastalığı * Annenin ruhsal hastalığı</b>	1,0		1,0			
<b>Annenin doğumdaki yaşı * zor doğum</b>	0,793		0,719			
<b>Gebelikte sağlık sorunu * Anemi</b>	0,785		0,787			
<b>Gebelikte sağlık sorunu * annede obezite</b>	0,181		0,221			
<b>Annede ruhsal hastalık * gebelikte üzücü/acı olay yaşama</b>	1,0		0,994			
<b>Annede ruhsal hastalık * gebelikte sigara içme</b>	0,999		1,0			
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,612		0,820		0,286
<b>-% tahmin</b>		76,2		76,2		76,4
<b>- -2 log likelihood</b>		651,9		647,5		641,9

R: referans

Vaka ve akraba kontrol grubunda regresyon analizlerine dahil edilen tüm değişkenlerde literatür bilgisine göre OR, p değeri ve değişkenlerin otizm tanılı bireylerde bulunma durumlarına göre model oluşturulmuştur. Değişkenler teker teker modele dahil edilerek modellerde değişiklik oluşturup oluşturulmadığına bakılmıştır ve en geçerli model (Model 1) elde edilmiştir. Bu değişkenler sırayla; annenin gebelik öncesi obez olma durumu, erken doğum, doğumda baba yaşı, gebeyken enfeksiyon geçirme ve/veya 38 üzeri ateşi olması, gebeyken acı olay yaşama (stres), gebeyken sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi), babada gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı,

annenin gebelik öncesi anemi varlığı, annenin gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, annede gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı, babanın gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, zor doğum, 2500 gr altı doğum, çocuğun doğum sırası, doğumda anne yaşı, annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, annenin gebeyken sigara içme durumu, annenin gebeyken pasif içici olması, doğum indüksiyonu, çocuğun doğum boyu, istenilen çocuk olmama durumu, babanın eğitim durumu, anne/babanın gebelik öncesi çalışma durumudur. Bu modelde interaksiyon kontrolü için babanın ruhsal hastalığı\* gebelik öncesi çalışma durumu, babanın ruhsal hastalığı\* babanın eğitimi, babanın ruhsal hastalığı\*annenin ruhsal hastalığı, annenin doğumdaki yaşı\*zor doğum, gebelikte sağlık sorunu (DM, HT)\*annede anemi, gebelikte sağlık sorunu\*annede obezite, annede ruhsal hastalık\* gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama ve annede ruhsal hastalık\* gebelikte sigara içme değişkenlerinin birlikteliği de değerlendirilmiştir.

*Babanın gebelik öncesi çalışma durumu ile babanın ruhsal hastalığı arasında etkileşim olduğu tespit edilmiştir. Tabakalı analizlerle yapılan değerlendirme sonunda gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı olan babaların daha düşük eğitime sahip oldukları ve çalışmayan grupta oldukları tespit edilmiştir. Aynı zamanda 'correlation matrix' tablosunda iki değişken arasında yüksek düzeyde korelasyon (-0,74) tespit edilmiştir (kollinearite). Bu nedenle babanın ruhsal hastalığı modelde kalmış, babanın gebelik öncesi çalışma durumu ve eğitimi modelden çıkarılmıştır. 'R' istatistik programından yararlanılarak modeller arasında fark olmadığı da bulunmuştur. Babanın, anne gebe kalmadan önceki obez olma durumu, her üç grupta da babaların yaklaşık yarısının vücut ağırlığı verisi olmadığı için; anne sütü almama, ilk 1 yaşta hastalanma/ilaç kullanma değişkenleri de 'ters ilişki' olabileceği ve sonuç değişkeni oldukları düşünüldüğü için; ilk 1 yaşta bakım veren kişi verisi de vaka grubunda eğitimi yüksek ve çalışan annelerin çocuklarına bakıcı baktığı için modele dahil edilmemiştir. Çocuğun doğum boyu literatürde olası risk faktörü olmadığı için; erken doğum yüzdesi düşük olduğu için; 2.500 gr altı doğum verisi az olduğu için; doğum indüksiyonu değişkeni de (AIC değerine göre) modelden çıkarılmıştır. Bu değişkenler modelden çıkarılırken AIC değerleri ve etkileşim değerleri de değerlendirilmiştir.*

Model 2'de, annenin gebelik öncesi obez olma durumu, doğumda baba yaşı, gebeyken enfeksiyon geçirme ve/veya 38° üzeri ateşi olması, gebeyken stres yaratan

üzücü/acı olay yaşama, gebeyken sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi), babada gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı, annede gebelik öncesi anemi varlığı, annede gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, annede gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı, babada gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, zor doğum, çocuğun doğum sırası, doğumda anne yaşı, annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, annenin gebeyken sigara içme durumu, annenin gebeyken pasif içici olması, çocuğun doğum boyu, istenilen çocuk olma durumu, annenin gebelik öncesi çalışma durumudur. Bu modelde interaksiyon kontrolü için babanın ruhsal hastalığı\*annenin ruhsal hastalığı, annenin doğumdaki yaşı\*zor doğum, gebelikte sağlık sorunu (DM, HT)\*annede anemi, gebelikte sağlık sorunu\*annede obezite, annede ruhsal hastalık\*gebelerde üzücü/acı olay yaşama ve annede ruhsal hastalık\*gebelerde sigara içme değişkenlerinin birlikteliği de değerlendirilmiştir. Geriye doğru eleme metodu ile en küçük anlamlı model (son model) elde edilmiştir (Model 3).

***Son modelde bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre, annenin gebelik öncesi obez olma durumu 1,6 kat, gebeyken enfeksiyon geçirme ve/veya 38° üzeri ateşi olması 13,2 kat, gebeyken stres yaratan üzücü/acı olay yaşama (stres) 12,1 kat, gebeyken sağlık sorunu yaşama (HT,DM gibi) 8,1 kat, babada gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı 3,1 kat, annenin gebelik öncesi anemi varlığı 2,0 kat, annenin gebelik öncesi kronik hastalık varlığı 2,3 kat, zor doğum 7,1 kat, akraba çocuk olması 1,9 kat, annenin doğumda yaşının ileri olması 1,05 kat, annenin gebeyken sigara içme durumu 9,4 kat, istenilen çocuk olmaması 2,1 kat daha fazla bulunmuştur.***

Vaka ve dış kontrol grubunda regresyon analizine dahil edilen tüm değişkenlerde literatür bilgisine göre OR, p değeri ve değişkenlerin otizm tanı bireylerde bulunma durumlarına göre oluşturulan modele ilişkin regresyon analizi Tablo 5.6.2’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.2a.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Annede gebelik öncesi obezite</b> Yok (R) Var	<b>&lt;0,001</b>	207,3 (24,4-1756,1)	<b>&lt;0,001</b>	168,2 (23,7-1192,2)	<b>&lt;0,001</b>	168,9 (19,3-965,1)
<b>Doğumda baba yaşı</b>	<b>0,018</b>	1,02 (1,04-1,6)	<b>0,001</b>	1,3 (1,1-1,6)	<b>0,001</b>	1,4 (1,1-1,6)
<b>Gebelikte enfeksiyon veya &gt;38° C ateş</b> Hayır (R) Evet	<b>0,002</b>	15,0 (2,6-86,7)	<b>0,003</b>	12,1 (4,2-54,8)	<b>0,004</b>	9,9 (2,0-47,7)
<b>Gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama</b> Hayır (R) Evet	<b>&lt;0,001</b>	16,0 (3,4-74,8)	<b>&lt;0,001</b>	26,8 (8,4-85,2)	<b>&lt;0,001</b>	26,4 (8,4-82,7)
<b>Gebelikte sağlık sorunu yaşama</b> Hayır (R) Evet	<b>0,025</b>	4,7 (1,2-18,4)	<b>0,032</b>	3,7 (1,1-12,5)	<b>0,018</b>	3,3 (1,2-9,1)
<b>Gebelik öncesi Babada ruhsal hst.</b> Yok (R) Var	<b>0,002</b>	34,3 (3,7-313,9)	<b>0,004</b>	25,3 (2,8-226,9)	<b>0,007</b>	18,6 (2,2-152,7)
<b>Gebelik öncesi Annede anemi</b> Yok (R) Var	0,572	1,3 (0,4-3,6)	0,532	1,3 (0,5-3,1)		
<b>Gebelik öncesi Annede kronik hst.</b> Yok (R) Var	0,856	0,9 (0,4-2,1)	0,554	0,6 (0,2-2,3)		
<b>Gebelik öncesi Babada kronik hst.</b> Yok (R) Var	0,094	1,7 (0,6-4,8)	0,280	2,2 (0,5-9,2)		
<b>Doğumda vücut ağırlığı (gr)</b> 2500, + (R) <2500	0,481	1,4 (0,5-4,2)				

**Tablo 5.6.2b.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021) (devam)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Kaçıncı çocuk</b> 2. ve üstü (R) İlk çocuk	<b>0,003</b>	3,8 (1,6-9,2)	<b>&lt;0,001</b>	3,8 (1,8-8,1)	<b>0,002</b>	2,1 (1,3-3,4)
<b>Doğumda anne yaşı</b>	0,269	0,8 (0,7-1,1)	0,050	0,8 (0,6-1,0)		
<b>Annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm</b> Yok (R) Var	<b>0,005</b>	10,5 (2,0-54,9)	<b>0,018</b>	6,5 (1,3-20,0)	<b>0,013</b>	6,7 (1,5-30,7)
<b>Babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm</b> Yok (R) Var	0,060	3,3 (0,9-12,1)	0,118	2,5 (1,2-5,3)		
<b>Gebelikte pasif içicilik</b> Yok (R) Var	<b>&lt;0,001</b>	7,0 (2,8-14,8)	<b>&lt;0,001</b>	8,6 (5,0-14,8)	<b>&lt;0,001</b>	7,3 (3,4-15,4)
<b>Geç doğum</b> Yok (R) Var	0,720	1,3 (0,2-7,0)				
<b>Doğum boyu (cm)</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,7 (0,6-0,8)				
<b>İstenilen çocuk olma</b> Olan (R) Olmayan	0,367	2,0 (0,2-3,5)	0,666	1,2 (0,4-4,2)	0,086	1,8 (0,9-3,8)
<b>Gebelikte fazla kilo alımı</b> Hayır (R) Evet	0,281	1,3 (0,7-2,5)	0,347	0,6 (0,2-1,5)		
<b>Gebelik öncesi ekonomik durum</b> İyi (R) Orta/kötü	<b>0,003</b>	1 13,6 (2,4-75,9)	<b>0,002</b>	1 10,6 (2,3-43,9)	<b>0,001</b>	10,5 (2,4-44,5)
<b>Annenin eğitim durumu</b> Lise ve üstü (R) Ortaokul ve altı	0,114	1 8,7 (0,5-127,1)	0,101	1 6,7 (0,1-120,3)		
<b>Babanın eğitim durumu</b> Lise ve üstü (R) Ortaokul ve altı	0,562	1 0,4 (0,2-7,1)				

**Tablo 5.6.2c.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Regresyon Analizine Dahil Edilen Tüm Değişkenlerde Literatür Bilgisine Göre OR, p Değeri ve Değişkenlerin Otizm Tanılı Bireylerde Bulunma Durumlarına Göre Oluşturulan Modele İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021) (devam)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
Babanın gebelik öncesi çalışma durumu Evet (R) Hayır	0,996	1 1,1 (0,8-2,1)				
Annenin gebelik öncesi çalışma durumu Evet (R) Hayır	<b>0,001</b>	0,09 (0,003-0,029)				
Babanın ruhsal hastalığı* babanın gebelik öncesi çalışma durumu	0,051					
Babanın ruhsal hastalığı* babanın eğitimi	<b>0,049</b>					
Babanın ruhsal hastalığı * Annenin ruhsal hastalığı	1,0		1,0			
Gebelikte sağlık sorunu * Anemi	0,493		0,725			
Gebelikte sağlık sorunu yaşama * annede obezite	0,998		0,998			
Annede ruhsal hastalık * gebelikte üzücü/acı olay yaşama	0,297		0,642			
Annede ruhsal hastalık * gebelikte sigara içme	1,0		1,0			
-Hosmer ve Lemeshow testi: p		0,806		0,952		0,958
-% tahmin		92,9		93,1		93,2
- -2 log likelihood		252,5		254,7		248,8

R: referans

Vaka ve dış kontrol grubunda regresyon analizlerine dahil edilen tüm değişkenlerde literatür bilgisine göre OR, p değeri ve değişkenlerin otizm tanılı bireylerde bulunma durumlarına göre model oluşturulmuştur. Değişkenler teker teker modele dahil edilerek modellerde değişiklik oluşturup oluşturulmadığına bakılmıştır ve en geçerli model (Model 1) elde edilmiştir. Bu değişkenler sırasıyla, annenin

gebelik öncesi obez olma durumu, erken doğum, doğumda babanın yaşı, gebeyken enfeksiyon geçirme ve/veya 38° üzeri ateşi olması, gebeyken stres yaratan üzücü/acı olay yaşama, gebeyken sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi), babada gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı, annede gebelik öncesi anemi varlığı, annede gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, annede gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı, babada gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, 2.500 gr altı doğum, çocuğun doğum sırası, doğumda anne yaşı, annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, annenin gebeyken pasif içici olması, geç doğum, çocuğun doğum boyu, istenilen çocuk olma durumu, gebelik öncesi ekonomik durum, gebelikte fazla kilo alımı, annenin eğitim durumu, babanın eğitim durumu, anne / babanın gebelik öncesi çalışma durumudur. Bu modelde interaksiyon kontrolü için babanın ruhsal hastalığı\*gebelik öncesi çalışması, babanın ruhsal hastalığı\* babanın eğitimi, babanın ruhsal hastalığı\*annenin ruhsal hastalığı, annenin doğumdaki yaşı\*zor doğum, gebelikte sağlık sorunu (DM, HT gibi)\*annede anemi, gebelikte sağlık sorunu\*annede obezite, annede ruhsal hastalık\*gebelikte acı olay yaşama ve annede ruhsal hastalık\*gebelikte sigara içme değişkenlerinin birlikteliği de değerlendirilmiştir.

*Gebelik öncesi babanın eğitimi ile babanın ruhsal hastalığı arasında etkileşim olduğu tespit edilmiştir. Tabakalı analizlerle yapılan değerlendirme sonunda gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı olan babaların daha düşük eğitime sahip oldukları ve çalışmayan grupta oldukları tespit edilmiştir. Aynı zamanda 'correlation matrix' tablosunda iki değişken arasında yüksek düzeyde korelasyon (-0,66) tespit edilmiştir (kollinearite). Bu nedenle ruhsal hastalık modelde kalmış, babanın eğitimi ve çalışma durumu modelden çıkarılmıştır. 'R' istatistik programından yararlanılarak modeller arasında fark olmadığı da bulunmuştur. Annenin gebelik öncesi çalışma durumu değişkeni de dış kontrol grubundaki annelerin nerdeyse tamamı çalıştığı için modelden çıkarılmıştır. Babanın gebelik öncesi obez olma durumu, her üç grupta da babaların yaklaşık yarısının vücut ağırlığı verisi olmadığı için; anne sütü almama, ilk 1 yaşta hastalanma/ilaç kullanma değişkenleri de 'ters ilişki' olacağı ve asıl sonuç değişkeni oldukları düşünüldüğü için; ilk 1 yaşta bakım veren kişi verisi vaka grubunda eğitimi yüksek ve çalışan annelerin çocuklarına bakıcı baktığı ve dış kontrol grubunda nerdeyse tüm çocuklara anne dışında birisi baktığı için; annede ruhsal*

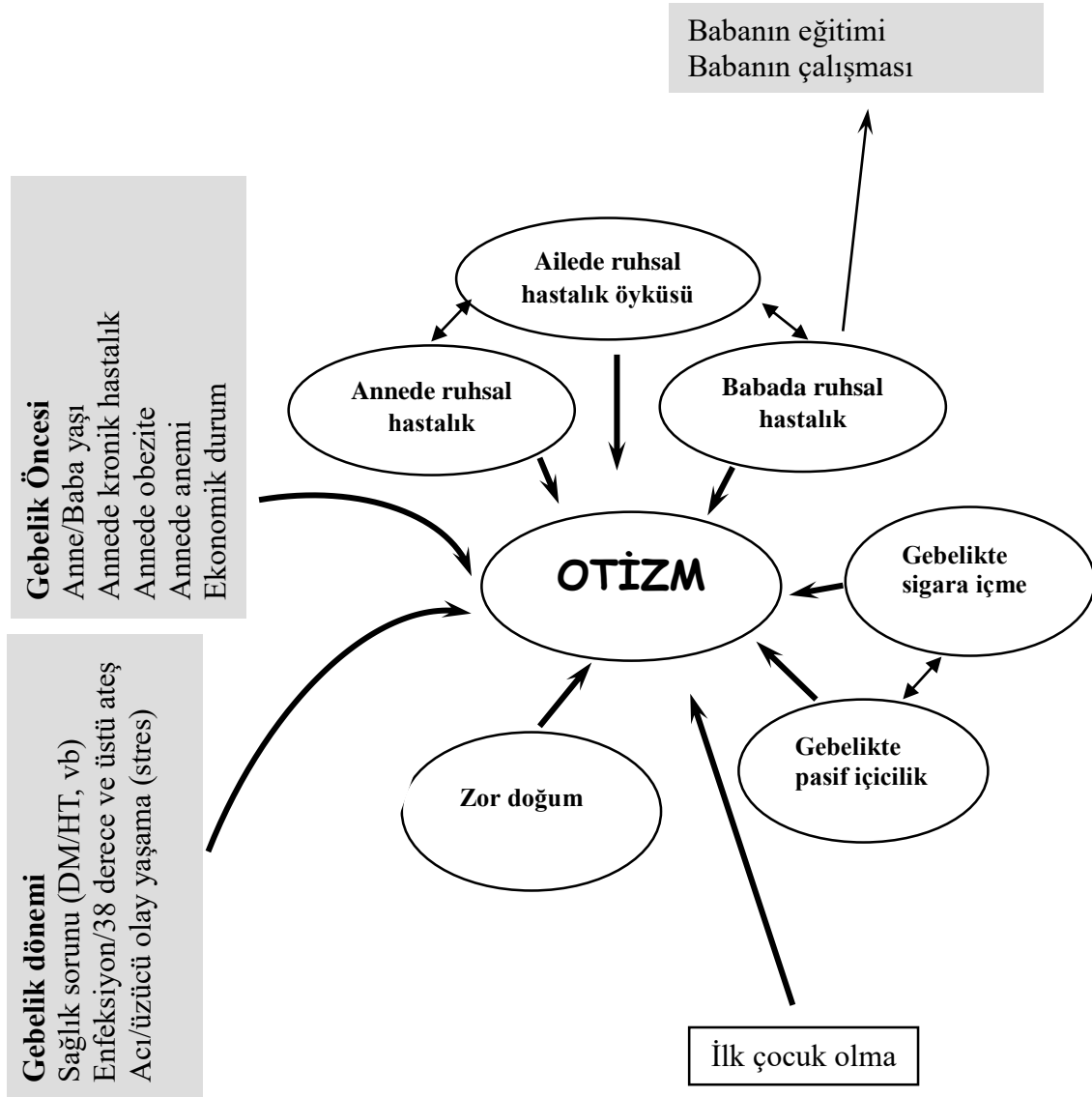
*hastalık varlığı değişkeni dış kontrol grubunda ruhsal hastalık olmadığı için modele dahil edilmemiştir. Çocuğun doğum boyu literatürde olası risk faktörü olmadığı için; geç doğum yüzdesi düşük olduğu için; 2.500 gr altı doğum verisi az olduğu için modelden çıkarılmıştır. Bu değişkenler modelden çıkarılırken AIC değerleri ve etkileşim değerleri de değerlendirilmiştir.*

Model 2’de, annenin gebelik öncesi obez olma durumu, doğumda baba yaşı, gebeyken enfeksiyon geçirme ve/veya 38° üzeri ateşi olması, gebeyken acı olay yaşama (stres), gebeyken sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi), babada gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı, annede gebelik öncesi anemi varlığı, annede gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, annede gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı, babada gebelik öncesi kronik hastalık varlığı, çocuğun doğum sırası, doğumda anne yaşı, annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü, annenin gebeyken pasif içici olması, istenilen çocuk olma durumu, annenin gebelik öncesi çalışma durumu, annenin eğitimi, gebelik öncesi ekonomik durum ve gebelikte fazla kilo alımıdır. Bu modelde interaksiyon kontrolü için babada ruhsal hastalık varlığı\*annede ruhsal hastalık varlığı, gebelikte sağlık sorunu (DM, HT gibi)\*annede anemi, gebelikte sağlık sorunu\*annede obezite, annede ruhsal hastalık\*gebekte acı olay yaşama değişkenlerinin birlikteliği de değerlendirilmiştir. Geriye doğru eleme metodu ile (en küçük anlamlı model) son model elde edilmiştir (Model 3).

***Son modelde bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda, dış kontrol grubuna göre annenin gebelik öncesi obez olma durumu 168,9 kat, doğumda baba yaşının ileri olması 1,4 kat, gebeyken enfeksiyon geçirme ve/veya 38 üzeri ateşi olması 9,9 kat, gebeyken acı olay yaşama (stres) 26,4 kat, gebeyken sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi) 3,3 kat, babada gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı 18,6 kat, akraba çocuk olması 2,1 kat, annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü 6,7 kat, pasif içicilik 7,3 kat, gebelik öncesi ekonomik durumun kötü/orta olması 10,5 kat daha fazla bulunmuştur.***



Çalışmanın başlangıcında olası risk faktörü olarak analiz edilecek değişkenlerin birbirini etkileme durumları şematize edilmişti (syf 31). Analiz sonrasında çıkan sonuca göre değişkenler yeniden şematize edilmiş ve Şekil 5.1.'de sunulmuştur.



**Şekil 5.1..** Verilerin Analizi Sonrası Otizm Tanısında Değişkenlerin Birbirini Etkilediğinin Düşünüldüğü Durumlar

Çalışma sonunda, hipotezlerimizde yer alan ailede ruhsal hastalık öyküsü (anne/babada ruhsal hastalık), gebelikte sigara içme/pasif içicilik otizm ile ilişkili bulunmuştur. Doğumda yaşanan sorunlardan biri olan zor doğum da ilişkili

değişkenlerdendir. Hipotezler arasında yer almayan, fakat literatür ile uyumlu olan gebelik öncesi anne/babanın yaşı, kronik hastalığı, annenin anemi ve obezitesi, gebelikte sağlık sorunu yaşama, enfeksiyon ve/veya 38 derece üstü ateş olması, stres yaratan acı/üzücü olay yaşama ve ilk çocuk olma değişkenleri otizm ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan analizler ve değerlendirmeler sonucunda, bu değişkenlerin birbirini etkilemeden otizm ile ilişkili olduğu görülmüştür. Analiz sonuçlarında anlamlı çıkan babanın eğitimi ve çalışma durumu ile babanın ruhsal hastalığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve ruhsal hastalığın bu değişkenleri etkilediği tespit edildiğinden modelde babada ruhsal hastalık değişkeni bırakılmıştır. Doğum şekli değişkeni incelenmiş fakat çalışmamızda vaka grubu ile arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Gebelikte annenin pasif içiciliğe maruz kalmasının otizm ile ilişkisi de, çalışmamızın literatüre katkı sağladığı bir sonuçtur.

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışma, etyopatogenezi oldukça karmaşık olan otizmin hem kuvvetle muhtemel etiyolojik faktörlerini saptamak hem de erken tanı çalışmalarını desteklemek amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmada incelenen değişkenlerin önce tek değişkenli analiz sonucu OR değerleri belirlenmiş, sonrasında aynı başlık altında değerlendirilebilecek değişkenler ile ayrı modeller kurularak değerlendirmeler yapılmış, son olarak da tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan ve anlamlı olmasa da  $p < 0,25$  olan tüm değişkenlerin eklenmesiyle bir model oluşturulmuş ve otizm ile kuvvetle muhtemel nedensel ilişkisi olabilecek faktörler incelenmiştir. Analizlerin bu hiyerarşi ile yapılmasının nedeni, tek değişkenli analizlerde çıkan sonuçların, farklı modellerle yapılan çok değişkenli analizlerde nasıl değiştiğini gösterip, otizm gibi çok faktörlü sağlık sorunları ile ilgili çalışmalarda tek değişkenli analiz sonuçları ile kesin yargıya varmanın sakıncalarına dikkat çekmektir.

Vaka grubu ile akraba kontrol grubunun karşılaştırılması sonucu, ebeveynlere ilişkin babanın yaşının ve annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü olmasının,; gebelik öncesi dönemde annede obezite, annede anemi, babada ruhsal hastalık olmasının; gebelik sürecine ilişkin annenin gebelikte sigara içmesinin, pasif içiciliğin, gebelikte sağlık sorunu yaşamanın, enfeksiyon ve/veya  $38^{\circ}$  ve üstü ateşi olmanın, gebelikte acı olay (stres) yaşamanın; doğuma ilişkin zor doğum olması ve bebeğin doğum sonrası hastanede yatmasının; çocuğa ilişkin ilk çocuk olmanın, anne sütü almamanın, ilk 1 yaşta hastalanmanın anlamlı derecede otizm ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Vaka grubu ile dış kontrol grubunun karşılaştırılması sonucu, ebeveynlere ilişkin annenin/babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü olmasının ve annenin öğrenim durumunun ortaokul ve altı olmasının; gebelik öncesi döneme ilişkin annede obezite, annede anemi, babada kronik hastalık olmasının ve ekonomik durumun orta/kötü olmasının; gebelik öncesi döneme ilişkin annede obezite, annede anemi, babada ruhsal hastalık olmasının; gebelik sürecine ilişkin gebelikte fazla kilo alınmanın, pasif içiciliğin, gebelikte sağlık sorunu yaşamanın, enfeksiyon ve/veya  $38^{\circ}$  ve üstü

ateşi olmanın, gebelikte acı olay (stres) yaşamının ve ilaç dışı bitkisel ürün kullanmanın; doğuma ilişkin doğumda sorun yaşamının ve bebeğin doğum sonrası hastanede yatmasının; çocuğa ilişkin istenmeyen çocuk olmanın, ilk çocuk olmanın, anne sütü almamanın ve ilk 1 yaşta hastalanmanın anlamlı derecede otizm ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada belirlenen dağılmış aile yüzdesi otizmlili çocuğu olan ailelerde beklenenden daha düşüktür. Vaka grubunda annelerin %20,5'i çocuğun babası ile birlikte yaşamadığını belirtmişken, bu durum akraba kontrol grubunda %11,2 ve dış kontrol grubunda %16,8'dir. Bu konuda yapılan çalışma sonuçları literatüre yansımıştır: ailelerin yaşadıkları sosyal, psikolojik problemler nedeniyle evlilik ilişkilerinin de olumsuz etkilendiği, otizm tanısından sonra ilk beş yılda boşanma yüzdesinin %80'lere, 10 yılın ardından ise %90'lara ulaşabildiği bilinmektedir (186). Ülkemizde yapılan bir çalışmada otizmlili çocukları olan ailelerde boşanma/ayrı yaşama yüzdesinin bu çalışmadan daha düşük bulunmuştur (%8,0) (187). Bu çalışmada vaka grubunda çocuk ile yalnız yaşama veya aile büyükleri ile beraber yaşama durumunun her iki kontrol grubuna göre daha fazla olduğu da gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da otizmlili çocukların annelerinin benzer şekilde yalnız veya kendi aileleri ile birlikte yaşadığı görülmektedir (188). Türk toplumunda 'evlilik' kutsal kabul edilip, olabildiğince bozulmamaya çalışılır (189). Fakat otizmlili çocukları olan ebeveynlerin, sosyal ve ekonomik sıkıntılarında dolayı bir müddet sonra birbirlerinden uzaklaştıkları ve bazı ailelerde baba tarafından terk durumlarının yaşandığı bu çalışmada da görüşmeler esnasında farkedilmiştir.

Otizm tanısında olası faktörler arasında yer alan ailede ruhsal hastalık ve otizm öyküsü, bu çalışmada annenin ailesinde her iki kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, babanın ailesinde ise sadece dış kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Annelerin ailesinde otizm ve şizofreni tanısı varken, babaların ailesinde depresyon ve panik atak tanısı vardır. Literatür bilgisine göre, otizm olgularının yaklaşık %30'unda ailesinde ruhsal hastalık öyküsü bulunmaktadır (190). Yapılan klinik çalışmalarda da otizmlili çocukların ailelerinde ruhsal hastalık tanılarının daha fazla görüldüğü gösterilmektedir (173,191). Bulgularımız mevcut literatürü bu açıdan teyit eder özelliktedir.

Çalışmanın temel sonucu tek değişkenli analizlerde p değeri 0,25'den küçük olan tüm değişkenlerin bir arada incelendiği analizlerin sonuçlarıdır. Vaka ve akraba kontrol grubu için oluşturulan son modelde, vaka grubunda annede obezite 1,6 kat daha fazla bulunmuştur. Vaka ve dış kontrol grubu için oluşturulan son modelde, annenin gebelik öncesi obez olma durumu 168,9 kat daha fazla bulunmuştur. Akraba kontrol grubu vaka grubu ile benzer sosyo-ekonomik özelliklere (beslenme, fiziksel aktivite, vb) sahip olmasına rağmen beklendiği gibi otizm tanılı çocukların annelerinde obezite daha yüksek düzeydedir. Dış kontrol grubundaki annelerin obez olma yüzdesi çok düşük olduğu için yeterli kişi sayısı yoktur ve OR değeri yüksek bulunmuştur. Daha geniş katılımlı çalışmalarda daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Literatürde de birçok çalışmada otizmlili çocukların annelerinin gebelik öncesi obez olma durumlarının daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır (67-69,175). ABD'de yapılan bir çalışmada bu çalışmayla aynı sonuca ulaşılmış ve otizmlili çocukların annelerinde obez olma durumu 1,6 kat daha fazla bulunmuş (68), diğer bir çalışmada da vaka grubunda, bu çalışmanın sonuçlarına göre daha az fakat kendi kontrol grubuna göre daha fazla olacak şekilde, annelerin %14,6'sının obez olduğu bulunmuştur (176). Literatürle uyumlu olan bu bulguda anne obezitesinin gebelik komplikasyon risklerini artırdığı, hatta genetik epigenomlar nedeniyle ileride çocukluk çağı obezitesine de sebep olduğu bilinmektedir (192). Yine bilinen bir gerçek, annenin obez olması gebelik sürecinde uterusu inflamasyona neden olarak sitokin artışına ve doğacak çocukta otizm benzeri semptomlara sebep olmasıdır (193).

Vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre, babada gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı 3,1 kat, annede gebelik öncesi anemi varlığı 2,0 kat, annede gebelik öncesi kronik hastalık varlığı 2,3 kat daha fazladır. Vaka grubunda babalarda depresyon ve öfke kontrol bozukluğu daha fazla bulunmuştur. Finlandiya'da yapılan toplum tabanlı bir vaka-kontrol çalışmasında, bu çalışmadan daha fazla bir yüzdeyle, vaka grubunda babaların %10,2'sinde ve kontrol grubuna göre 1,3 kat daha fazla ruhsal hastalık tanısı vardır (174). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yapılan bir çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde otizm tanılı çocukların ebeveynlerinde öfke, anksiyete ve depresif ruh halinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur (194). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, otizmlili çocuk sahibi ailelere, ebeveyn ruhsal hastalık tanısı beraber sorulmuş ve %30 bulunmuştur (187).

Otizmin olası nedenlerinin incelendiği çalışmalarda annede anemi (özellikle demir eksikliği) varlığının çok az çalışmada sorulduğu belirlenmiştir (148, 149). Bu özellik ile ilgili olarak, akraba kontrol grubunda dış kontrol grubuna göre daha fazla anemik annenin olacağı bekleniyordu. Bu durumda, akraba kontrol grubundaki annelerin anemi tanılarının hiç konmamış olabileceği veya annelerin tanılarını unutmış olabilecekleri düşünülmüştür. Aynı zamanda dış kontrol grubu sağlık personeli olduğu için, gebelik sürecinde daha detaylı takip edilmeleri ve kaçırılmadan anemi tanılarının konması çalışmamız açısından ‘diagnostic bias’ olarak değerlendirilebilir. Demir, genel olarak nöral fonksiyon ve özellikle fetal gelişim için çok önemlidir; nörotransmitter sentezine, miyelinsasyona ve bağışıklık fonksiyonuna katkıda bulunur (147). Bir çalışmada, düşük demir alımı olan annelerin, özellikle diğer otizm risk faktörlerinin (örneğin ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, obezite) varlığında otizmlili bir çocuğa sahip olma olasılığının iki katına çıktığı belirtilmektedir (148, 149). Annenin anemisine bağlı olası neonatal aneminin de otizme sebep olabileceğini belirten yayın da vardır (166)

Literatürde anne ve baba yaşının otizm açısından risk faktörü olduğuna dair yayınlar vardır. Amerika’da yapılan bir kohort araştırmasında çocuğun doğumunda babanın 35 yaş üstü olması otizm olma riskini 1,5 kat, annenin 35 yaş üstü olması ise 1,4 kat artırdığı belirlenmiştir (180). Batı Avustralya’da yapılan bir vaka-kontrol araştırmasında da vaka grubunda anne baba yaşlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (195). Literatür bilgisine göre de,, 40 yaş üstü babaların çocuklarında otizm riskinin 1,8 kat, 35 yaş üstü annelerin çocuklarında da 1,5 kat arttığı görülmüştür (196-198). Bu çalışmada ise literatürden farklı olarak, vaka grubunda doğumda anne yaşının 35 ve üzeri olması akraba kontrol grubu ile aynı, dış kontrol grubundan ise daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu durumun akrabaların benzer yaşlarda, sağlık personelinin ise daha ileri yaşta anne olmalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çok değişkenli analizde, vaka grubunda doğumda baba yaşının ileri olması dış kontrol grubuna göre 1,4 kat daha fazladır. Babanın yaşının ileri olması otizm ile ilişkili de novo mutasyonlarının anneden daha sık babaya ait olması(158) ve spermelerde yaşa bağlı DNA metilasyon değişiklikleri ile otizme sebep olabilmesiyle ilişkilendirilmektedir (159).

Sigara içmek geliştirmekte olan bir fetüs, potansiyel olarak zararlı binlerce kimyasal ve oksijen yoksunluğu da dahil olmak üzere birçok riske maruz bırakır; bu durum gelişen beyin içinde nörotransmitter aktivitesinde değişikliklere neden olur (98, 99). Vaka grubunda gebelikte sigara içme yüzdesi %5,7'dir ve her iki kontrol grubuna göre yüksektir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada gebelikte sigara içme yüzdesi %10 olarak bulunmuştur ve bu çalışmadan yüksektir (187). Ülkemizde 2020 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında da vaka grubu annelerinin gebelikte sigara içme yüzdesi anlamlı derecede yüksektir ve bu çalışmaya benzer şekilde %7,2'si gebeliği sırasında sigara içmiştir (179). Bu çalışmada, pasif içici olma durumu %45,5 düzeyinde olduğu belirlenmiştir ve her iki kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir. Literatürde pasif içicilik daha önceki makalelerde bulunmazken, 2021 yılında Hindistan'da yapılan bir çalışmada sorulduğu ve vaka grubunun %67,3'ünün pasif içici olduğu, kontrol grubunda ise bu yüzdenin %14,7 olduğu görülmüştür. (198). Çok değişkenli analizde, vaka grubunda, pasif içicilik dış kontrol grubuna göre, 7,3 kat daha fazla bulunmuştur. Pasif içicilik literatürde çalışılmayan ve bu çalışmada kuvvetli ilişki bulunan bir değişkendir. Pasif içiciliğin de sigara ile benzer mekanizmayla otizme sebep olabileceği düşünülmüştür.

Gebelikte ilaç kullanma, özellikle valproik asit ve SSRI türevi ilaçları kullanma otizm açısından riskli bulunmuştur (87,89). Bu çalışmada vaka grubunda ilaç kullanma yüzdesi, her iki kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Fakat kullanılan ilaçlar incelendiğinde, valproik asit veya SSRI türevi olmadığı, ilaç olarak antikoagülan ilaçlar, antiemetik ilaçlar ve analjeziklerin kullanıldığı görülmüştür. Rize'de otistik çocuklarla yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında vaka grubunda ilaç kullanma durumu %28 bulunmuş ve kontrol grubu ile arasında fark bulunmamıştır (187). Benzer şekilde ülkemizde yapılan başka bir vaka-kontrol çalışmasında da gebelikte ilaç kullanma durumu %13,5 düzeyindedir ve bu çalışmayla uyumlu şekilde kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir (179). ABD'de toplum tabanlı bir vaka kontrol çalışmasında gebelikte ilaç kullanımını düşük bulunmuş ve vaka-kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (175). Adı geçen çalışmanın metodolojisi farklıdır ve otizme sebep olabilecek ilaçlar özel olarak sorgulanmıştır. Bu çalışmada ise gebelikte kullanılan tüm ilaçlar sorulduğu için yüzdenin daha fazla bulunduğu düşünülmüştür. İlaç dışı bitkisel ürün kullanma durumu ise vaka ve akraba kontrol grubunda benzer

iken, dış kontrol grubuna göre fazladır. Literatürde olmayan bu değişken ile ilgili olarak daha ayrıntılı bilgi elde etmek amacıyla katılımcılara ne gibi ürünler kullandıkları sorulduğunda, ağırlıklı olarak, adaçayı, ihlamur, papatya gibi bitkisel ürünleri kullandıkları belirlenmiştir.

Gebelikte DM, HT gibi sağlık sorunu yaşama durumu ile ilgili olarak tek değişkenli analiz sonuçlarına göre vaka grubunda sorun yaşama akraba kontrol grubuna göre 9,5 kat, dış kontrol grubuna göre ise 3,4 kat daha fazladır. Vaka grubunun akraba kontrol grubu ile genetiklerinde benzer özellikler olmasına rağmen, gebelikte kronik hastalığın yüksek olması vaka grubu açısından önemlidir. Literatürde de annede DM olmasının otizm ile ilişkisi bulunmuştur. Hipergliseminin aracılık ettiği kalıcı oksidatif stres ve süperoksit dismutaz-2 (SOD2), diyabetli annelerin çocuklarında artmakta ve otizme sebep olabilmektedir (199). Obez ve gebelik öncesi DM'si olan annelerin çocuklarında otizm görülme riski 3,91 (GA:1,76-8,68) kat iken, obezite ve gebelik diyabeti birleştiğinde bu risk 3,04 (GA:1,21-7,63) kattır (176).

Gebelikte enfeksiyon geçirme durumu literatürde otizm için risk faktörü olarak gösterilen değişkenlerdendir (10,24,154). Gebelikte enfeksiyon ve/veya 38° ve üzeri ateşi olma durumu vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre 13,2 kat ve dış kontrol grubuna göre 9,9 kat daha fazladır. Vaka grubunda enfeksiyon geçirme ile ilgili katsayının bu denli yüksek çıkmasının, kontrol gruplarındaki annelerin gebelikte geçirdikleri enfeksiyonları unutmuş olabileme, vaka grubundaki annelerin ise çocuklarındaki otizm için bir neden ararken geçmişe dair tüm detayları hatırlayabilme olasılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Differential recall bias). Literatürde de üzerinde durulan gebelikte enfeksiyon/yüksek ateşin, enflamasyon aracılığı ile sitokin fırtınasına neden olabileceği ve otizm için risk taşıyacağı düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada, otizm tanılı çocuklarda doğum sonrası hastaneye yatmanın daha fazla olduğu, enfeksiyonun bir neden olabileceği ama net ilişki kurulamadığı, enfeksiyon ile otizm arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (182). Diğer yandan COVID-19 virüsünün gebelik ve fetüs üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer enfeksiyon derlemesinde, bebeğe bu virüs geçmese de annenin immün sistem aktivasyonlarını artırdığı ve sitokin fırtınası ile fetüste otizm benzeri bir klinik tabloya yol açabileceğine yönelik görüş sunulmuştur (200). Etki mekanizması net açıklanamasa da gebelikte enfeksiyonun otizm tanılı



çocukların annelerinde daha sık olduğu görülmektedir. Bu çalışmada anneler en fazla ‘idrar yolu enfeksiyonu (İYE)’ geçirdiğini belirtmiştir. Bir çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte vaka grubunda idrar yolu enfeksiyonu 3,34 kat daha fazla bulunmuştur (201). Yine de bu çalışmalar göstermektedir ki gebelikte İYE başta olmak üzere hiçbir enfeksiyon göz ardı edilmemelidir.

Gebelik döneminde stres yaratan üzücü/acı olay yaşama vaka grubunda akrabalara göre 12,1 kat, dış kontrole göre 26,4 kat daha fazladır. Doğum öncesi annenin stresinin olması son dönemde otizmde en çok çalışılan konulardan biridir. Stres; oksidatif, psikolojik ya da fiziksel olabilir. Gebelikteki stresin, inhibitör nöronal sistemi üzerine etkisi yoluyla; fetal testosteron düzeylerindeki artış ve serotonin yolaklarına olan etkisi aracılığıyla otizm ile ilişkisi olduğunu bildiren çalışma mevcut olmakla birlikte, bu çalışma “annenin gebelikteki stresinin kesin otizme yol açacağı” gibi bir sonuç içermemektedir (202). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çok değişkenli analiz sonucunda gebelikte stresin vaka grubunda 6,8 kat (GA: 1,4-32,4) daha fazla olduğu ve bizim çalışmamıza benzer şekilde annelerin en çok geçimsizlik ve şiddet yüzünden strese maruz kaldıkları bulunmuştur. Literatürde gebelikte strese maruz kalmanın ileride çocuklarda, nöro-gelişimsel sorunlar, konuşmanın gecikmesi, bilişsel sorunlar, davranışsal sorunlar oluşturabileceği belirtilmektedir. Gebelikte stres nedeniyle SLC6A4 genindeki herhangi bir mutasyonun da otizme yol açabileceği düşünülmektedir (138,203,204). Prenatal stres ve otizm ilişkisinde, stresli yaşam olaylarına doğum öncesi maruz kalmanın psikiyatrik bozukluk riskini artırabileceği ve bunun yanı sıra sadece otizm benzeri davranışlar değil birtakım bilişsel ve immünolojik anomalilere de sebep olacağı düşünülmüştür. Gebelikte stres Rize’de yapılan vaka-kontrol çalışmasında, vaka grubunda bu çalışmadan daha yüksek olmak üzere %72,0, kontrol grubunda %32,0 olarak saptanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır Sorunun ‘stres’ ifadesi ile sorulması ‘evet’ cevaplarını artırmış olabilir. (187). Bu çalışmada kontrol gruplarında gebelikte stres yaşadığını belirtenlerin yüzdesinin az bulunması yine gebelikte olan sorunları hatırlamadıklarından veya gizleme eğiliminde olmalarından kaynaklanabilir (response bias). Vaka grubu, otizme neden aradığı için gizleme eğiliminde olmamış ve daha çok hatırlıyor olabilir (recall bias). Literatürde de, otizm tanılı çocukların annelerinin

gebelik döneminde daha fazla çatışma ve aile uyumsuzluğu yaşadığı, gebelik döneminde ağır stresli yaşam olaylarına daha fazla rastlandığı görülmektedir (205).

Gebelikte düzenli kontrole gitme durumuna benzer şekilde çalışmada hem vaka hem de kontrol gruplarındaki annelerin sezaryen ile doğum yapma yüzdesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Vaka grubunda annelerin üçte ikisi sezaryen yaptırmıştır; doğumların yaklaşık üçte biri de endikasyonlu sezaryen ile sonuçlanmıştır. Bu yüzde her iki kontrol grubuna göre yüksektir fakat akraba kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, dış kontrol grubuna göre 2 kat yüksek olduğu bulunmuştur. Dış kontrol grubunda da endikasyonsuz sezaryen yüzdesi daha fazladır. Bu grup sağlık personeli olduğundan, sosyal nedenlerden ve doğum komplikasyonu kaygısından dolayı planlı (elektif) sezaryen doğumu tercih etmiş olabilir. Rize’de yapılan çalışmada vaka grubundaki annelerin bu çalışmaya benzer şekilde üçte ikisi (187), İstanbul’da yapılan bir çalışmada da otizmli çocuğu olan annelerin %46,0’ı (206), Hindistan’daki çalışmada ise katılımcıların dörtte biri sezaryen ile doğum yapmıştır (198). Hindistan’da sezaryen doğumun daha az olması kültürel farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada doğum şekli bakımından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde bu çalışmayı destekleyen, doğum şeklinin otizm ile ilişkili bulunmadığı kohort çalışması olduğu gibi (51), otizm riskini %23 artırdığını belirten çalışma da vardır (207).

Zor doğum hikayesi vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre 7,1 kat daha fazla bulunmuştur. Bu durum hem anne hem bebek için stres faktörü olmaktadır. Stresin kord kanında ve plasenta dokusunda oksidatif strese yol açarak serbest radikal üretimini artırarak ve antioksidan savunma sistemi bozarak otizme sebep olabileceği düşünülmektedir (77). Doğum şekli incelendiğinde, hem vaka hem de kontrol gruplarındaki annelerin sezaryen ile doğum yapma yüzdesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Vaka grubunda annelerin üçte ikisi sezaryen yaptırmıştır; doğumların yaklaşık üçte biri de endikasyonlu sezaryen ile sonuçlanmıştır. Bu yüzde her iki kontrol grubuna göre yüksektir fakat akraba kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, dış kontrol grubuna göre 2 kat yüksek olduğu bulunmuştur. Dış kontrol grubunda da endikasyonsuz sezaryen yüzdesi daha fazladır. Literatürde de bu çalışmayı destekleyen, doğum şeklinin otizm ile ilişkili bulunmadığı bir kohort çalışması bulunmaktadır (51).

Vaka grubundaki çocukların ilk çocuk olma yüzdesi, her iki kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Bu durum literatürle uyumludur. Danimarka’da yapılan bir çalışmada otizm tanılı çocukların %37,7’sinin ilk çocuk olduğu (182), ABD’de yapılan bir çalışmada da %46,0’ının ilk çocuk olduğu bulunmuştur (195). Doğumda vücut ağırlığı ve boy uzunluğu bakımından her üç grupta da çocuklar benzer özelliktedir. Fakat bu çalışmadan farklı olarak literatürde otizm tanılı çocuklarda düşük doğum ağırlığı yüzdesinin fazla olduğu gösteren bir kohort çalışması (176) ve bir vaka-kontrol çalışması bulunmaktadır (179). Bu çalışmada vaka grubu her iki kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az anne sütü almıştır. Literatürdeki bir meta-analizde otizmlilerle yapılan çalışmalarda bu çalışmaya benzer şekilde kontrol grubundaki çocukların daha fazla anne sütü aldıkları görülmektedir (208,209). En az 4 ay anne sütü almanın otizm açısından koruyucu olduğu 2022 yılında yayımlanan bir çalışmada belirtilmiştir (210). Bu çalışmada ilk 1 yaşta hastalanma ve ilk 1 yaşta ilaç kullanma yüzdeleri her iki kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Fakat bu değişkenler otizme etki eden birer faktör olabilecekleri gibi çocukların otizm olması nedeni ile gelişen birer sonuç da olabilirler. Araştırmacının izlenimine göre de, sonuç değişkeni olmaları daha muhtemel bir durumdur. Çocuklara ilk 1 yaşta bakım veren kişi sorulduğunda, dış kontrol grubunda beklendiği gibi anne dışında başka birinin bakım verme yüzdesi çok yüksektir. Vaka grubunda da akraba kontrole göre anne dışında birinin bakım verme yüzdesi daha fazladır; bu çocuklar eğitimi yüksek ve çalışan annelerin çocuklarıdır. Otizm tanısı sonrası ailede dağılım, annenin işe başlama gerekliliği..vb sebepler de bu grupta bakıcı ihtiyacını doğurmuş olabilir.

Çocukların dörtte üçünün tanısı 2 yaş ve altında, özellikle 2 yaş civarında konmuştur. Ankara’da yapılan bir çalışmada otizmi olan çocuklar 3 yaş civarında, bu çalışmaya göre daha geç tanı almışlardır (211). Literatürde de 2 yaş ve öncesinde tanı almanın özel eğitim açısından önemli olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmadaki tüm çocuklar eğitim alan çocuklardır; ailelerinin özellikleri göz önünde bulundurulduğunda erken yaşta tanı almaları beklenen bir durumdur. Toplumdaki otizm tanısı almış olan çocukların saptanmasına yönelik bir çalışma planlandığında muhtemelen çocukların önemli bir kısmının tanı yaşının 2 yaştan daha geç olduğu bulunacaktır. Ailelerin beyan ettiği ve çocuklarında fark ettikleri bulgular literatürle

uyumlu olup, en sık belirtilen bulguların konuşmama/geç konuşma, göz teması kurmama ve etrafa ilgisizlik olduğu görülmüştür. Otizmliler çocukların çocukluk çağında beyin hacimlerinin normal gelişim gösteren çocukların beyin hacimlerinden büyük, erişkinlik döneminde ise daha küçük olduğu, anatomik olarak da diğer çocuklardan farklı olabildiği, konuşma bozukluklarının bu kortikal beyin işleyişinden ileri geldiği düşünülmektedir (212).

### **Çalışmanın Güçlü Yönleri**

Çalışmanın güçlü yönü, halk sağlığı alanında otizmin etiyolojik sebeplerini araştıran ilk çalışma olmasıdır. Çalışmanın farklı özelliklere sahip iki kontrol grubu olması hem genetik hem de çevresel etkenleri değerlendirmede katkı sağlamıştır. Araştırmanın analiz aşamasında tek değişkenli lojistik regresyon sonuçlarının, çok değişkenli analizlerle değişimi sunulmuş ve etyopatogenezi karmaşık olan otizm hastalığının tek değişkenli analizlerle değil çok değişkenli analizler ile değerlendirilmesi gerektiği ve çok değişkenli analizlerin sadece rakamsal olarak değil, epidemiyoloji bilgisiyle değerlendirilmesinin önemi gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları literatür bilgisiyle uyumludur. Gebelikte annenin pasif içiciliğe maruz kalmasının otizm ile ilişkisi, literatürde değinilmeyen, bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı bir sonuçtur.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın sonuçları sadece araştırılan grup için geçerlidir. Toplum genelleme yapılamamaktadır. Veri toplamaya başladıktan sonra pandemi ilan edilmesi ve okulların uzun süre kapalı kalması, veri toplama süresini uzatmış ve tüm veriler aynı/benzer zaman diliminde toplanamamıştır. Verilerin uzun bir zamana yayılması, çalışmanın başlangıcında 10-12 yaş grubunda olan otizm tanılı çocukları ve akrabalarını, daha sonrasında yaş sınırını aştıkları için kaçırmamıza neden olmuştur.

Çalışmamızda geçmişe yönelik soru sorulduğu için hafızaya bağlı taraf tutma (olası etkenleri vaka grubunun daha net hatırlama ihtimalinin yüksek olması – recall bias) riski mevcuttur. Özellikle vaka grubunda kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunan; gebelikte enfeksiyon ve/veya 38 derece üstü ateşi olma, gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama değişkenlerinde recall bias ihtimalinin olduğu düşünülmektedir. Bu değişkenler literatürle uyumlu olsa da, OR değerleri aslından

daha yüksek çıkmış olabilir. Çalışmamızda, yanıt yanlılığı (Response bias - katılımcıların sorulara yanlış cevap vermesi / yanlış cevap eğiliminde olması) riski mevcuttur. Araştırmanın verileri toplanırken, dış kontrol grubunda ailede ruhsal hastalık/otizm öyküsü, gebelikte sigara içme ve gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama değişkenleri sorulduğunda, katılımcıların gizleme eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Bu durum da yine bu değişkenlerin vaka grubunda göreceli daha fazla görülmesine neden olmuş olabilir.

## 7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

### 7.1. Sonuçlar

Otizm için kuvvetle muhtemel etkenleri incelemek, otizmin erken tanısına ve çok paydaşlı çalışmaların yapılmasına katkı sağlamak amacıyla yapılan bu çalışmada 356 otizm tanılı çocuğu olan anne ile, bu çocukların benzer yaş ve cinsiyetinde sağlam çocuğu olan 356 akraba ile ve vaka grubu ile akraba olmayan, sağlam çocuğu olan 356 anne olmak üzere toplam 1.068 kişi ile görüşülmüştür. Kuvvetle muhtemel etkili değişkenleri belirlemek amacıyla aile özellikleri, gebelik öncesi dönem, gebelik ve doğum sürecine ait özellikler, çocuklara ait özellikler öğrenilmiştir.

Çalışmamız halk sağlığı alanında otizmin etiyolojik sebeplerini araştıran ilk araştırmadır ve farklı özelliklere sahip 2 kontrol grubu olması hem genetik hem de çevresel etkenleri değerlendirmede katkı sağlamıştır.

Başlangıçta; otizimli çocukların ailelerinde ruhsal hastalık öyküsü olması, annelerinin gebelik sürecinde sigara içme/pasif içiciliğe maruz kalma, doğumda sorun yaşama ve doğum şeklinin sağlam çocuklardan farklı olduğu hipotezleri ile çalışmaya başlanılmıştır. Çalışma sonucunda;

Otizme kuvvetle muhtemel etkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile incelendiğinde, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre annenin doğumda ileri yaşta olması 1,05 kat, ***babanın gebelik öncesi ruhsal hastalığı olması 3,1 kat***, annede gebelik öncesi anemi olması 2,0 kat, annenin gebelik öncesi kronik hastalığı olması 2,3 kat, annenin gebelik öncesi obez olması 1,6 kat, ***annenin gebeyken sigara içmesi 9,4 kat***, annenin gebeyken enfeksiyon geçirmesi ve/veya 38° üzeri ateşi olması 13,2 kat, gebeyken stres yaratan üzücü/acı olay yaşaması 12,1 kat, gebeyken sağlık sorunu yaşaması (HT, DM gibi) 8,1 kat, ***zor doğum 7,1 kat***, çocuğun birinci çocuk olması 1,9 kat, istenmeyen çocuk olması 2,1 kat fazla bulunmuştur.

Vaka grubunda dış kontrol grubuna göre, gebelik öncesi ekonomik durumun kötü/orta olması 10,5 kat, doğumda babanın ileri yaşta olması 1,4 kat, ***babanın gebelik öncesi ruhsal hastalığı olması 18,6 kat***, ***annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü 6,7 kat***, annenin gebelik öncesi obez olması 168,9 kat, annenin gebeyken enfeksiyon geçirmesi ve/veya 38° üzeri ateşi olması 9,9 kat, gebeyken stres yaratan

üzücü/acı olay yaşaması 26,4 kat, gebeyken sağlık sorunu yaşaması (HT, DM gibi) 3,3 kat, *pasif içicilik 7,3 kat*, çocuğun birinci çocuk olması 2,1 kat fazla bulunmuştur.

Her iki kontrol grubuna göre, vaka grubunda daha yüksek görülen değişkenler; *babada gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı*, annede gebelik öncesi obezite, *gebelikte sigara içme/pasif içicilik*, gebelikte enfeksiyon geçirme ve/veya yüksek ateş, gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama, gebelikte sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi) ve çocuğun ilk çocuk olmasıdır. Doğum şekli değişkeni incelenmiş fakat çalışmamızda vaka grubu ile arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Gebelikte annenin pasif içiciliğe maruz kalmasının otizm ile ilişkisi de, çalışmamızın literatüre katkı sağladığı bir sonuçtur.

## 7.2. Öneriler

Çalışmanın sonuçlarına göre;

- Gebelik öncesi dönemde, annenin genel sağlık davranışının hem kendi hem de bebeğin sağlığını etkilediği görülebilmektedir. 1986 Ottawa Bildirgesi'nde de belirtildiği gibi, doğru sağlık davranışlarının topluma yaygınlaştırılması 'Sağlıklı Toplum' çıktısına dönüşebilecek ve daha sağlıklı çocuklar dünyaya gelebilecektir. Bu bağlamda anne adaylarının, özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında olmak üzere her basamakta ve her sağlık personeli tarafından, gebelik öncesi obezite, anemi, gebelik sürecinde enfeksiyon, stres yaratan üzücü/acı olay, DM/HT gibi sağlık sorunları konusunda uyarılması, bu sorunları önlemek ve/veya erken farketmelerini sağlayacak şekilde de, beslenme, fiziksel aktivite, düzenli sağlık kontrolü konularında eğitim verilmesi gerekmektedir.
- Vaka grubunda anne/babada kronik hastalık ve/veya ruhsal hastalık tanısının daha fazla görülmesi, kronik/ruhsal hastalıklarda erken tanının önemini düşündürmüştür. Halk sağlığı alanında ikincil koruma stratejisi olan 'Erken Tanı' hastalıkların klinik bulgu ve belirtileri ortaya çıkmadan tespit edilmesidir. Kişilerin anne/baba olma yaşları düşünüldüğünde, kronik hastalıklar açısından beklenilenden daha genç olabilecekleri görülmektedir. Bunun için, toplumda yapılacak kronik hastalık/ruhsal hastalık taramaları ve erken tanı anne/baba adaylarının taşıdığı olası risklerin belirlenmesini sağlayacak ve kişiler gerekli tedavi ve müdahalelere ulaşabilecektir.

- Gebelikte sigara içme /pasif içiciliğe maruz kalma sadece otizm açısından değil, bebeklerde birçok sağlık probleminin olası risk faktörüdür. Gebelikte sigara içimini önlemenin asıl yolu, erken yaşlardan itibaren, özellikle okul öncesi ve okul çağı döneminde, sigara ve diğer tütün ürünlerinin zararları konusunda kişileri bilinçlendirmek ve hiç kullanılmamasını sağlamaktır. Bu konuda kararlı bir mücadele gerekmektedir ve yine halk sağlığının sağlığı koruma ve geliştirme stratejileri ile hareket edilebilir. Pasif sigara dumanı etkileniminin önlenmesinin yolu da, sigara kullanımının kapalı alanlarda yasaklanmasıdır ki, ülkemizdeki ‘Dumansız Hava Sahası’ uygulaması buna güzel bir örnektir. Bu uygulamanın aksatılmadan devam ettirilmesi ve gerekli denetimlerin sürdürülmesi gerekmektedir. Yanı sıra, sigara ve pasif içiciliğin zararları konusunda yine anne/baba adaylarına, özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında olmak üzere her basamakta ve her sağlık personeli tarafından, bilgilendirme yapılmalıdır.
- Vaka grubunda istenmeyen çocuk olma (istenmeyen gebelik sonrası doğma) durumu fazladır. Toplumda istenmeyen gebelikler, annede sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir. Bu yüzden hem otizm hem de başka sağlık problemlerinin önlenmesi açısından toplumda ‘aile planlaması’ uygulamaları yaygınlaştırılabilir. Aile planlaması kavramı, kişilerin istedikleri zamanda, istedikleri sayıda çocuk sahibi olmaları ve buna kendileri karar verebilmeleri için bilgi ve eğitim sürecini kapsar. Aile planlaması uygulamaları, çok ve sık gebelikleri önleyerek, oluşabilecek anemi, doğumda problem yaşama, zor doğum gibi problemleri de önleyebilmektedir. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında sürdürülen 15-49 yaş kadın izlemleri bu noktada önem arz etmektedir ve bu izlemlerin nitelikli yapılması için gerekli çalışmalar yapılmalıdır. Bu izlemler sırasında kadınlar üreme sağlığı ve modern aile planlaması yöntemleri konusunda eğitilmeli, aynı zamanda sağlık personellerine de hatırlama ve kendilerine başvuran kişilere hatırlatması amaçlı bu konularda hizmetiçi eğitimler düzenlenmelidir.
- Otizm ile ilişkili bulunan ilk çocuk olma değişkeni, son dönem literatürde yardımcı üreme teknikleriyle doğma ile ilişkilendirilmiştir. Fertilite tedavisi sonrası doğan çocuklar olduğu için ilk çocuk olma ihtimali üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada sorulmayan bir durum olduğu için, otizmle ilgili yapılacak çalışmalarda



gözönünde bulundurulmalı ve yardımcı üreme tekniğiyle doğum öyküsü sorulmalıdır.

- ‘Temel Sağlık Hizmetleri Bildirgesi’nde ‘en az bakım’ (minimal care) faaliyetleri içerisinde yer alan ‘Ana-çocuk sağlığı’ başlığı altında gebelik dönemi izlemleri vardır. Bu çalışmada vaka grubunda, gebelikte enfeksiyon geçirme ve/veya yüksek ateş, gebelikte stres yaratan üzücü/acı olay yaşama, gebelikte sağlık sorunu yaşama (HT, DM gibi)..vb durumların daha fazla görülmesi, gebelik dönemi izleminin önemini göstermektedir. Ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarında gebe izlemleri yapılmakta ve bu izlemlerde ‘Gebelikte Risk Değerlendirme Formu’ doldurulmaktadır. Bu formun ‘Tıbbi öykü’ kısmında; annenin kronik hastalık varlığı (DM, HT..vb), ruhsal hastalık varlığı, sigara/alkol kullanımı sorulmaktadır. ‘Obstetrik öykü’ kısmında, düşük doğum ağırlıklı bebek öyküsü, gebelik diyabeti, pre-term/post-term doğum öyküsü, gebelik tansiyonu /preeklampsi, zor doğum öyküsü sorulmaktadır. ‘Mevcut gebeliğin değerlendirilmesi’ kısmında ise, anne/baba yaşı (35 yaş üstü olma durumu), sigara/alkol kullanımı, gebelik diyabeti, preterm eylem, gebelikte şiddet/stres varlığı, gebelikte enfeksiyon geçirme, anemi varlığı, sistit/ıdrar yolu enfeksiyonu, gebelik haftası ile fetüs büyüklüğünün uygunsuzluğu sorulmaktadır. Bu değerlendirmeye bakıldığında otizm açısından olası risk faktörlerinin bir çoğunun sorulduğu görülmektedir. Bu izlemin nitelikli olarak sürdürülmesi sağlanmalı, olası risk varlığında da, ailelerin bilgilendirilmesi, takip ve mümkünse tedavisi yapılmalıdır.
- Gebelik izleminin yanı sıra sağlıklı koşullarda doğum yapılması ve herhangi bir doğum komplikasyonunda (zor doğum, bebekte hipoksi...vb) anneye ve bebeğe müdahale edilebilmesi önemlidir. Ülkemizde uygulanan ‘Güvenli doğum kontrol listesi’nin her gebe için aksatılmadan doldurulması, problem varlığında aileyi bilgilendirme ve gerekli müdahalelerin yapılması açısından fayda sağlayacaktır.
- Otizmin etiyopatolojisi karmaşık olması nedeniyle etiyolojik faktörlerin araştırılmasında toplum tabanlı, otizm tanılı çocukları temsil edecek örneklerde analitik araştırmalar planlanması etkili olacaktır. Yine etiyolojinin net olarak saptanabilmesi için yapılan araştırmalarda ileri analizler ve değişkenlerin tek tek değil, birlikte incelenerek aralarındaki etkileşimlerin de değerlendirildiği

çalışmalar planlanmalıdır, bu değerlendirmeler için uzman görüşü almak daha doğru bir yaklaşımdır .

- Otizmin etiolojisini anlamada ‘moleküler epidemiyoloji’ alanındaki çalışmalara da ihtiyaç vardır. Çünkü otizmin etyopatogenezi net ortaya konulamamış, gebelikte stres yaratan olay, obezite, enfeksiyon gibi birçok etkenin farklı mekanizmalarla otizme neden olabileceği hala tartışılmaktadır. Moleküler epidemiyoloji çalışmaları ile daha net sonuçlar elde edilebilecektir.
- Otizmin genetik altyapısı olsa da çevresel faktörler göz ardı edilmemeli, her iki başlık altındaki değişkenler beraber değerlendirilmelidir. Otizme sebep olan nedenlerin belirlenmesi ve önleme için oluşturulacak müdahale programları için çok paydaşlı çalışmalar başlatılabilir.
- Hem toplum farkındalığını artırmak, hem de birinci basamak sağlık kuruluşları için Sağlık Bakanlığı tarafından Otizm Tanı Rehberi geliştirmeye yönelik çalışmalar başlatılabilir.
- Herhangi bir sebeple bir sağlık kuruluşuna başvuran çocukta, otizme dair gözlem ve tarama yapılabilmesi için tıp eğitimi müfredatında, çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları stajı haricinde, halk sağlığı dersleri/stajı içerisinde de, otizm konusuna daha fazla yer verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Kanner L. Autistic Disturbances Of Affective Contact. *Nervous Child* 1943; 2: 217–250.
2. Lai MC, Lombardo M, Cohen SB. Autism. *Lancet* 2014; 383: 896–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
3. Akmanoğlu N, Kurnaz E. Otizmlı Çocukların Eğitiminde Yeni Eğilimler: Videoyla Kendine Model Olma ve Etkileri. *Özel Eğitim Dergisi*. 2014;15(2):63-77. [https://doi.org/10.1501/Ozlegt\\_0000000199](https://doi.org/10.1501/Ozlegt_0000000199)
4. Cavkaytar A, Özkan ŞY, Ergenekon Y, Çolak A, Kaya Ö, ‘Cavkaytar S. Otizm Spektrum Bozukluğu’. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayını, 2014.
5. Cattane N, Richetto J, Cattaneo A, Prenatal Exposure To Environmental Insults And Enhanced Risk Of Developing Schizophrenia And Autism Spectrum Disorder: Focus On Biological Pathwaysand Epigenetic Mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;1:1-79. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.001
6. CDC increases estimate of autism’s prevalence by 15 percent, to 1 in 59 children | Science News | Autism Speaks 2018 [updated 2018-05-04T00:00:00Z. Available from:<https://www.autismspeaks.org/science-news/cdc-increases-estimate-autisms-prevalence-15-percent-1-59-children> (Erişim tarihi: 20.06.2022)
7. Ye BS, Leung AO, Wong MH. The Association Of Environmental Toxicants and Autism Spectrum Disorders In Children. *Environmental pollution*. 2017; 227:234-42. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.04.039
8. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Bireylere Yönelik Ulusal Eylem Planı (2016-2019). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/12/201611-16.htm>. (Erişim Tarihi:10.01.2019.)
9. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, et all.. Prevalence Of Autism Spectrum Disorders In A Total Population Sample. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(9):904-12. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10101532
10. Özbaran B. Do environmental factors have influence on autism spectrum disorder. *The Journal Of Pediatric Research*. 2014 ;1(4):170-3. DOI:10.4274/jpr.44153
11. Şener EF, Özkul Y. Otizmin Genetik Temelleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013;22(1):86-92.
12. Gassaloğlu Sİ, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik Ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2016;27(4):266-74. DOI: 10.5080/u11197
13. Avcil, S., Baykara, B., Baydur, H., Münir, K. M. ve Emiroğlu, N. İ. . 4-18 Yaş Aralığındaki Otistik Bireylerde Sosyal İletişim Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik Ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2015;26(1), 56-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.5080/u7298>
14. Knapp M, Romeo R, Beecham J. Economic Cost Of Autism In The UK. *Autism . The International Journal Of Research And Practice*. 2009;13(3):317-36. DOI: 10.1177/1362361309104246
15. Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early İntensive Beh Avioral İntervention (EIBI) For Young Children with Autism Spectrum Disorders (ASD).

- Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 5: 1-85. DOI: 10.1002/14651858.CD009260.pub2
16. Ruble LA, McGrew JH, Toland M, Dalrymple N, et al.. Randomized Control Trial Of COMPASS For Improving Transition Outcomes Of Students With Autism Spectrum Disorder. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*. 2018;48(10):3586-95. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3623-9>
  17. Özdemir, S., Gürel Selimoğlu, Ö., Töret, G., Suna, H. E. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar Ve Normal Gelişim Gösteren Çocukların Statik Ve Hareketli Materyallerde Yüz İşlemelerinin Karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 2017;18(2), 271-290. DOI: 10.21565/ozelegitimdergisi.327784
  18. Yılmaz Irmak, T, Sütçü ST, Aydın A, Sorias O. Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2007, 14.1: 13-23.
  19. Brignell A, Albein-Urios N, Woolfenden S, Hayen A, Iorio A, Williams K. Overall Prognosis Of Preschool Autism Spectrum Disorder Diagnoses. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2017; 8: 1-20. doi: 10.1002/14651858.CD012749
  20. Fombonne E., Editorial: The Rising Prevalence Of Autism, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2018; 59(7):717-720. DOI:10.1111/jcpp.12941
  21. Sun X, Allison C. A Review Of The Prevalence Of Autism Spectrum Disorder In Asia. *Research In Autism Spectrum Disorders*. 2010; 4: 156-67. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.10.003>
  22. Wang F., Lu L, Shi BW, Zhang L, et al. The Prevalence Of Autism Spectrum Disorders In China: A Comprehensive Meta-Analysis. *International Journal Of Biological Sciences*.2018; 14(7): 717-725. DOI: 10.7150/ijbs.24063
  23. Özbaran B, Gokcen Kose S, Eremiş S. Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Sosyal Biliş. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2009; 19: 323-32.
  24. Auyeung B, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Prenatal And Postnatal Hormone Effects On The Human Brain And Cognition. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2013;465(5):557-71. doi: 10.1007/s00424-013-1268-2.
  25. Yosunkaya E. Otizm Etiyolojisinde Genetik Ve Güncel Perspektif. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2013; 76 (4) : 84-88.
  26. Coutinho AM, Sousa I, Martins M, Correia C, Morgadinho T, et al. Evidence For Epistasis Between SLC6A4 And ITGB3 In Autism Etiology And In The Determination Of Platelet Serotonin Levels. *Human Genetics*. 2007;121(2):243-56. DOI: 10.1007/s00439-006-0301-3
  27. Diaz-Beltran L, Esteban FJ, Varma M, Ortuzk A, David M, Wall DP. Cross-Disorder Comparative Analysis Of Comorbid Conditions Reveals Novel Autism Candidate Genes. *BMC Genomics*. 2017;18(1):315. DOI 10.1186/s12864-017-3667-9
  28. Weiss MJ. Hardiness And Social Support As Predictors Of Stress In Mothers Of Typical Children, Children With Autism, And Children With Mental Retardation. *Autism. The International Journal Of Research And Practice*. 2002;6(1):115-30 DOI: 10.1177/1362361302006001009

29. Matthew J, Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence Of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism And Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries*. 2020;69(4):1-12. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/ss6904a1.htm> (Erişim Tarihi: 15.08.2022)
30. Leitner Y. The Co-Occurrence Of Autism And Attention Deficit Hyperactivity Disorder In Children - What Do We Know? *Frontiers Human Neuroscience*. 2014; 8:268. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00268
31. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, Khara MS, et al. The Co-Occurrence Of Epilepsy And Autism: A Systematic Review. *Epilepsy Behavior*. 2019; 98:238. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.037
32. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Susie C, et al. Psychiatric Disorders In Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, And Associated Factors In A Population-derived Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47:921. DOI: 10.1097/CHI.0b013e318179964f
33. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, And Management Of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1): 1-71. DOI: 10.1542/peds.2019-3447
34. Fernandez BA, Scherer SW. Syndromic Autism Spectrum Disorders: Moving From A Clinically Defined to A Molecularly Defined Approach. *Dialogues In Clinical Neuroscience*. 2017;19(4):353-371. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.4/sscherer
35. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive Developmental Disorders In Preschool Children: Confirmation Of High Prevalence. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(6):1133-41. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.6.1133
36. Oxelgren UW, Myrelid Å, Annerén G, Ekstam B, Göransson C, et al. Prevalence Of Autism And Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder In Down Syndrome: A Population-Based Study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;59(3):276-83. DOI: 10.1111/dmcn.13217
37. Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele J. The Emerging Clinical Neuroscience Of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(5): 514-23. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4685
38. Robinson EB, Neale BM, Hyman SE. Genetic Research In Autism Spectrum Disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27:685. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000278
39. Woodbury-Smith M, Scherer SW. Progress In The Genetics Of Autism Spectrum Disorder. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60:445. DOI: 10.1111/dmcn.13717
40. Zhou J, Park CY, Theesfeld CL, Wong AK, Yuan Y, et al. Whole-Genome Deep-Learning Analysis Identifies Contribution Of Noncoding Mutations To Autism Risk. *Nature Genetics*. 2019; 51:973. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0420-0>
41. C Yuen RK, Merico D, Bookman M, Howe JL, Patel VR, et al. Whole Genome Sequencing Resource Identifies 18 New Candidate Genes For Autism Spectrum Disorder. *Nat Neurosci*. 2017; 20:602. DOI: 10.1038/nn.4524
42. Raymond LJ, Deth RC, Ralston NV. Potential Role of Selenoenzymes and Antioxidant Metabolism In Relation To Autism Etiology And Pathology. *Autism Research and Treatment*. 2014 Dec 1(2014):14-28. DOI: 10.1155/2014/164938

43. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain Growth Across The Life Span In Autism: Age-Specific Changes In Anatomical Pathology. *Brain Research*. 2011;1380:138-45. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.09.101
44. Constantino JN, Todd RD. Autistic Traits In The General Population: A Twin Study. *Archives Of General Psychiatry*. 2003; 60(5): 524-30. DOI: 10.1001/archpsyc.60.5.524
45. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, et al. Maternal Polycystic Ovary Syndrome And Risk For Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder In The Offspring. *Biological Psychiatry*. 2017;82(9):651-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.09.022
46. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences In Autism Spectrum Disorder: A Review. *Current Psychiatry Reports*. 2018;20(2):9. DOI: 10.1007/s11920-018-0874-2
47. Contu L, Hawkes CA. A Review of The Impact of Maternal Obesity on The Cognitive Function And Mental Health of The Offspring. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2017;18(5):1093. DOI: 10.3390/ijms18051093
48. Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The Role Of Maternal Obesity In The Risk Of Neuropsychiatric Disorders. *Front Neurosci*. 2015; 9 (194): 1-16. DOI: 10.3389/fnins.2015.00194
49. Edlow AG. Maternal Obesity And Neurodevelopmental And Psychiatric Disorders In Offspring. *Prenat Diagn*. 2017; 37:95–110. DOI: 10.1002/pd.4932
50. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, et al. Influence Of Maternal Obesity On The Long-Term Health Of Offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:53–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3
51. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism Spectrum Disorders, Maternal Characteristics And Obstetric Complications Among Singletons Born In Alberta, Canada. *Chronic Dis Can*. 2010; 30:125–134. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.30.4.04>
52. Raio L, Bolla D, Baumann M. Hypertension In Pregnancy. *Curr Opin Cardiol*. 2015; 30:411–415. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000190
53. Gillon TE, Pels A, Von Dadelszen P, Macdonell K, Magee LA. Hypertensive Disorders Of Pregnancy: A Systematic Review Of International Clinical Practice Guidelines. *Plos One*. 2014; 9(12): 1-20. DOI: 10.1371/journal.pone.0113715
54. Garovic V, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79 (2):21-41. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000208>
55. Maher GM, O’Keefe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, et al. Association Of Hypertensive Disorders Of Pregnancy With Risk Of Neurodevelopmental Disorders In Offspring: A Systematic Review And Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75:809–819. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854
56. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms And Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol*. 2018; 9: 1-17. DOI: 10.3389/fphys.2018.00973
57. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, et al. Elevated Fetal Steroidogenic Activity In Autism. *Mol Psychiatry*. 2015; 20:369–376. DOI:10.1038/mp.2014.48

58. Baron-Cohen S. The Extreme Male Brain Theory Of Autism. *Trends Cogn Sci.* 2002; 6:248–254. DOI: 10.1016/s1364-6613(02)01904-6
59. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent In Males. *Plos Biol.* 2011; 9 (6): 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001081>
60. Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, Chakrabarti B, Lai MC, Taylor K, et al. Fetal Programming Effects Of Testosterone On The Reward System And Behavioral Approach Tendencies In Humans. *Biol Psychiatry.* 2012; 72:839–847. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.027>
61. Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, Chakrabarti B, Taylor K, et al. Fetal Testosterone Influences Sexually Dimorphic Gray Matter In The Human Brain. *J Neurosci.* 2012; 32:674–680. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4389-11.2012
62. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, Hill-Cawthorne G, et al. Genes Related To Sex Steroids, Neural Growth, And Social-Emotional Behavior Are Associated With Autistic Traits, Empathy, And Asperger Syndrome. *Autism Res.* 2009; 2:157–177. DOI: 10.1002/aur.80
63. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43:123–147. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.10.003
64. Lee BK, Arver S, Widman L, Gardner RM, Magnusson C, et al. Maternal Hirsutism And Autism Spectrum Disorders In Offspring. *Autism Res.* 2017; 10:1544–1546. DOI: 10.1002/aur.1797
65. OECD. Obesity Uptade 2017. <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf> (Erişim tarihi: 15.8.2022)
66. Sanchez CE, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, et al. Maternal Pre-Pregnancy Obesity And Child Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-Analysis. *Obes Rev.* 2018; 19:464–484. DOI: 10.1111/obr.12643
67. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, et al. The Role of Prenatal, Obstetric and Neonatal Factors In The Development of Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2011;41(7):891-902. DOI 10.1007/s10803-010-1114-8
68. Higgins DJ, Bailey SR, Pearce JC. Factors Associated With Functioning Style And Coping Strategies Of Families With A Child With An Autism Spectrum Disorder. *Autism : The International Journal Of Research And Practice.* 2005;9(2):125-37. DOI: 10.1177/1362361305051403
69. Howlin P, Alcock J, Burkin C. An 8 Year Follow-Up Of A Specialist Supported Employment Service For High-Ability Adults With Autism Or Asperger Syndrome. *Autism : The International Journal Of Research And Practice.* 2005;9(5):533-49. DOI: 10.1177/1362361305057871
70. Getz KD, Anderka MT, Werler MM, Jick SS. Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index And Autism Spectrum Disorder Among Ofspring: A Population-Based Case–Control Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016; 30:479–487. DOI: 10.1111/ppe.12306
71. Sanchez CE, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, et al. Maternal Pre-Pregnancy Obesity And Child Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-Analysis. *Obes Rev.* 2018; 19:464–484.
72. Li M, Fallin MD, Riley A, Landa R, Walker SO, et al. The Association Of Maternal Obesity And Diabetes With Autism And Other Developmental Disabilities. *Pediatrics.* 2016; 137(2): 1-20. DOI: 10.1542/peds.2015-2206

73. Weisskopf MG, Kioumourtzoglou MA, Roberts AL. Air Pollution And Autism Spectrum Disorders: Causal Or Confounded?. *Current Environmental Health Reports*. 2015;2(4):430-9. DOI 10.1007/s40572-015-0073-9
74. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, et al. Diabetes Trends Among Delivery Hospitalizations In The US, 1994–2004. *Diabetes Care*. 2010; 33(4):768-73. doi: 10.2337/dc09-1801
75. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances In Lipid Metabolism In Diabetic Pregnancy–Are These The Cause Of The Problem?. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(4):515-25. doi: 10.1016/j.beem.2010.05.006.
76. Burstyn I, Wang X, Yasui Y, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism Spectrum Disorders And Fetal Hypoxia In A Population-Based Cohort: Accounting For Missing Exposures Via Estimation-Maximization Algorithm. *BMC Medical Research Methodology*. 2011;11(1):2. DOI: 10.1186/1471-2288-11-2
77. Chen X, Scholl TO. Oxidative Stress: Changes In Pregnancy And With Gestational Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2005;5(4):282-8. DOI: 10.1007/s11892-005-0024-1
78. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative Stress In Autism: Increased Lipid Peroxidation And Reduced Serum Levels Of Ceruloplasmin And Transferrin-The Antioxidant Proteins. *Life Sciences*. 2004;75(21):2539-49. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.04.038
79. Yao Y, Walsh WJ, Mcginnis WR, Praticò D. Altered Vascular Phenotype In Autism: Correlation With Oxidative Stress. *Archives Of Neurology*. 2006;63(8):1161-4. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1161
80. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The Role Of Immune Dysfunction In The Pathophysiology Of Autism. *Brain, Behavior, And Immunity*. 2012;26(3):383-92. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.08.007
81. Stern M. Insulin Signaling and Autism. *Frontiers In Endocrinology*. 2011; 14(29): 54. doi: 10.3389/fendo.2011.00054
82. Keil A, Daniels JL, Forssen U, Hultman C, Cnattingius S, et al. Parental Autoimmune Diseases Associated With Autism Spectrum Disorders In Offspring. *Epidemiology*. 2010;21(6):805. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181f26e3f
83. Fernández-Morera JL, Rodríguez-Rodero S, Menéndez-Torre E, Fraga MF. The Possible Role Of Epigenetics In Gestational Diabetes: Cause, Consequence, or Both. *Obstetrics And Gynecology International*.2010; 1-7. doi: 10.1155/2010/605163
84. Meador KJ. Effects Of In Utero Antiepileptic Drug Exposure. *Epilepsy Curr*. 2008; 8:143–147 doi: 10.1111/j.1535-7511.2008.00273.x
85. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, et al. Valproic Acid Monotherapy In Pregnancy And Major Congenital Malformations. *N Engl J Med*. 2010; 362:2185–2193. DOI: 10.1056/NEJMoa0907328
86. Fuller LC, Cornelius SK, Murphy CW, Wiens DJ. Neural Crest Cell Motility In Valproic Acid. *Reprod Toxicol*. 2002; 16:825–839. DOI: 10.1016/s0890-6238(02)00059-x



87. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, et al. Comparative Safety Of Anti-Epileptic Drugs During Pregnancy: A Systematic Review And Network Meta-Analysis Of Congenital Malformations And Prenatal Outcomes. *BMC Medicine*. 2017;15(1):1-20. DOI: 10.1186/s12916-017-0845-1
88. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism Spectrum Disorders And Epigenetics. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(8):794-809. DOI: 10.1016/j.jaac.2010.05.005
89. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics Of Autism Spectrum Disorder. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 978:63–90. DOI: 10.1007/978-3-319-53889-1\_4
90. Wong CC, Meaburn EL, Ronald A, Price TS, Jeffries AR, et al. Methyloomic Analysis Of Monozygotic Twins Discordant For Autism Spectrum Disorder And Related Behavioural Traits. *Mol Psychiatry*. 2014; 19:495–503 DOI: 10.1038/mp.2013.41
91. Schuch V, Utsumi DA, Costa TV, Kulikowski LD, Muszkat M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder In The Light Of The Epigenetic Paradigm. *Front Psychiatry* 2015; 6: 126. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00126
92. Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Prescribing Before, During And After Pregnancy: A Population-Based Study In Six European Regions. *BJOG* . 2015; 122:1010–1020 DOI: 10.1111/1471-0528.13143
93. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, et al. Risk For Autism Spectrum Disorders According To Period Of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review And Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2017; 171:555–563 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0124
94. Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, et al. Antidepressants During Pregnancy And Autism In Offspring: Population Based Cohort Study. *BMJ*. 2017; (19): 358. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2811>
95. Viktorin A, Levine SZ, Altemus M, Reichenberg A, Sandin S. Paternal Use Of Antidepressants And Offspring Outcomes In Sweden: Nationwide Prospective Cohort Study. *BMJ*. 2018; (8): 361. doi: 10.1136/bmj.k2233
96. Viktorin A, Uher R, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Autism Risk Following Antidepressant Medication During Pregnancy. *Psychol Med*. 2017; 47:2787–2796. doi: 10.1017/S0033291717001301
97. WHO. Prevalence Of Tobacco Smoking. 2017 <Http://Www.Who.Int/Gho/Tobacco/Use/En/>. (Erişim Tarihi: 10. 03.2021).
98. Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of Maternal Tobacco Smoking During Pregnancy On Uterine, Umbilical And Fetal Cerebral Artery Blood Flows. *Early Hum Dev*. 2004; 80:31–42 DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2004.05.004
99. Muneoka K, Ogawa T, Kamei K, Mimura Y, Kato H, et al. Nicotine Exposure During Pregnancy Is A Factor Which Influences Serotonin Transporter Density In The Rat Brain. *Eur J. Pharmacol*. 2001; 411:279–282. DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00925-0
100. Inner TB. Substance Exposure In Utero And Developmental Consequences In Adolescence: A Systematic Review. *Child Neuropsychol*. 2012; 18:521–549. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.628309>

101. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, et al. Smoking During Pregnancy And Risk Of Autism Spectrum Disorder In A Finnish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013; 27:266–274. doi: 10.1111/ppe.12043
102. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, Maenner MJ, Cunniff C, et al. 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. DOI: 10.1289/ehp.1104556
103. Eliassen M, Tolstrup JS, Nybo Andersen AM, Gronbaek M, et al. 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. DOI: 10.1093/ije/dyq056
104. Perrone-McGovern K, Simon-Dack S, Niccolai L. Prenatal and Perinatal Factors Related to Autism, IQ and Adaptive Functioning. *J Genet Psychol*. 2015; 176:1–10 DOI: 10.1080/00221325.2014.987201
105. Visser JC, Rommelse N, Vink L, Schrieken M, Oosterling IJ, et al. Narrowly Versus Broadly Defined Autism Spectrum Disorders: Differences In Pre And Perinatal Risk Factors. *J Autism Dev Disord*. 2012; 43:1505–1516 DOI: 10.1007/s10803-012-1678-6
106. Williams G, Oliver JM, Allard A, Sears L. Autism And Associated Medical And Familial Factors: A Case Control Study. *J Dev Physic Disab*. 2003; 15:335–349.
107. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural Effects Of Developmental Toxicity. *The Lancet Neurology*. 2014;13(3):330-8. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
108. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bölte S. Premature Mortality In Autism Spectrum Disorder. *Br J Psychiatry*. 2016; 208:232–238. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.160192
109. Simonof E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric Disorders In Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, And Associated Factors In A Population-Derived Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47:921–929. DOI: 10.1097/CHI.0b013e318179964f
110. Bauman ML. Medical Comorbidities In Autism: Challenges To Diagnosis And Treatment. *Neurotherapeutics*. 2010; 7:320–327. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.06.001
111. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, et al. The Changing Epidemiology Of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017; (38) :81–102. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318
112. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, et al. A Systematic Review And Meta-Analysis Of Multiple Airborne Pollutants And Autism Spectrum Disorder. *Plos One*. 2016; 11(9): 1-27. DOI: 10.1371/journal.pone.0161851
113. Apel K, Hirt H. Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress, And Signal Transduction. *Annu Rev Plant Biol*. 2004; 55:373–399. DOI: 10.1146/annurev.arplant.55.031903.141701
114. Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic Metals And Oxidative Stress Part I: Mechanisms Involved In Metal-Induced Oxidative Damage. *Curr Top Med Chem*. 2001; 1:529–539 DOI: 10.2174/1568026013394831

115. Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Roles Of Dioxins And Heavy Metals In Cancer And Neurological Diseases Using ROS-Mediated Mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49:1328–1341. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.028
116. Rahman SM, Kippler M, Tofail F, Bölte S, Derakhshani HJ, Vahter M. Manganese In Drinking Water And Cognitive Abilities And Behavior At 10 Years Of Age: A Prospective Cohort Study. *Environmental Health Perspectives.* 2017;125(5): 1-8. DOI: 10.1289/EHP631
117. Saghazadeh A, Rezaei N. Systematic Review And Meta-Analysis Links Autism And Toxic Metals And Highlights The Impact Of Country Development Status: Higher Blood And Erythrocyte Levels For Mercury And Lead, And Higher Hair Antimony, Cadmium, Lead, And Mercury. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry.* 2017;79:340-68. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.011
118. Voorhees JR, Rohlman DS, Lein PJ, Pieper AA. Neurotoxicity In Preclinical Models Of Occupational Exposure To Organophosphorus Compounds. *Frontiers In Neuroscience.* 2017;10:590. DOI: 10.3389/fnins.2016.00590
119. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental Chemical Exposures And Autism Spectrum Disorders: A Review Of The Epidemiological Evidence. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care.* 2014;44(10):277-318. DOI: 10.1016/j.cppeds.2014.06.001
120. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, et al. Neurodevelopmental Disorders And Prenatal Residential Proximity To Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. *Environ Health Perspect.* 2014; 122:1103–1109. DOI: 10.1289/ehp.1307044
121. Ventrice P, Ventrice D, Russo E, De Sarro G. Phthalates: European Regulation, Chemistry, Pharmacokinetic And Related Toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 36:88–96 DOI: 10.1016/j.etap.2013.03.014
122. Ejaredar M, Nyanza EC, Ten Eycke K, Dewey D. Phthalate Exposure And Children's Neurodevelopment: A Systematic Review. *Environ Res.* 2015; 142:51–60. DOI: 10.1016/j.envres.2015.06.014
123. Jeddi MZ, Janani L, Memari AH, Akhondzadeh S, Yunesian M. The Role Of Phthalate Esters In Autism Development: A Systematic Review. *Environ Res.* 2016; 151:493–504. DOI: 10.1016/j.envres.2016.08.021
124. Stein TP, Schluter MD, Steer RA, Guo L, Ming X. Bisphenol A Exposure In Children With Autism Spectrum Disorders. *Autism Res.* 2015; 8:272–283. DOI: 10.1002/aur.1444
125. Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, et al. Increased Serum Phthalates (MEHP, DEHP) And Bisphenol A Concentrations In Children With Autism Spectrum Disorder: The Role Of Endocrine Disruptors In Autism Etiopathogenesis. *J Child Neurol.* 2016; 31:629–635 <https://doi.org/10.1177/0883073815609150>
126. Kondolot M, Ozmert EN, Ascı A, Erkekoglu P, Oztop DB, et al. Plasma Phthalate And Bisphenol A Levels And Oxidant-Antioxidant Status In Autistic Children. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016; 43:149–158. DOI: 10.1016/j.etap.2016.03.006
127. Rahbar MH, Swingle HM, Christian MA, Hessabi M, Lee M, et al. Environmental Exposure To Dioxins, Dibenzofurans, Bisphenol A, And Phthalates

- In Children With And Without Autism Spectrum Disorder Living Near The Gulf Of Mexico. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*. 2017;14(11):1425. doi: 10.3390/ijerph14111425
128. Rossignol DA, Geeeenius SJ, Frye RE. Environmental Toxicants And Autism Spectrum Disorders A Systematic Review.. *Translational Psychiatry*. 2014; 227:234–242 <https://doi.org/10.1038/tp.2014.4>
  129. Hertz-Picciotto I, Park HY, Dostal M, Kocan A, Trnovec T, Sram R. Prenatal Exposures To Persistent And Non-Persistent Organic Compounds And Effects On Immune System Development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102:146–154 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00190.x
  130. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, et all. In Utero Exposure To Background Concentrations Of DDT And Cognitive Functioning Among Preschoolers. *Am J Epidemiol*. 2006; 164:955–962 <https://doi.org/10.1093/aje/kwj299>
  131. Shutoh Y, Takeda M, Ohtsuka R, Haishima A, Yamaguchi S, et all. Low Dose Effects Of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) On Gene Transcription And DNA Methylation In The Hypothalamus Of Young Male Rats: Implication Of Hormesis-Like Effects. *J Toxicol Sci*. 2009; 34:469–482. DOI: 10.2131/jts.34.469
  132. Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects Of PCB Exposure On Neuropsychological Function In Children. *Environ Health Perspect*. 2003; 111:357–576. doi: 10.1289/ehp.5461
  133. Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB, Darvill T. The Relationship Between Prenatal PCB Exposure And Intelligence (IQ) In 9-Year-Old Children. *Environ Health Perspect*. 2008; 116:1416–1422. DOI: 10.1289/ehp.11058
  134. Lyall K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, et all. Polychlorinated Biphenyl And Organochlorine Pesticide Concentrations In Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association With Autism Spectrum Disorder And Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*. 2017; 125:474–480. DOI: 10.1289/EHP277
  135. Hertz-Picciotto I, Bergman Å, Fängström B, Rose M, Krakowiak P, et all. Polybrominated Diphenyl Ethers In Relation To Autism And Developmental Delay: A Case-Control Study. *Environmental Health*. 2011; 10(1):1. DOI: 10.1186/1476-069X-10-1
  136. Hastings RP, Kovshoff H, Brown T, Ward NJ, Espinosa FD, Remington B. Coping Strategies In Mothers And Fathers Of Preschool And School-Age Children With Autism. *Autism : The International Journal Of Research And Practice*. 2005;9(4):377-91. DOI: 10.1177/1362361305056078
  137. Wang H-T, West EA. Asian American Immigrant Parents Supporting Children With Autism: Perceptions Of Fathers And Mothers. *International Journal Of Whole Schooling*. 2016;12(1):1-21.
  138. Van Den Bergh BRH, Van Den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, De Rooij SR, et all. Prenatal Developmental Origins Of Behavior And Mental Health: The Influence Of Maternal Stress In Pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 1-146. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003

139. Bischof NL, Rapee RM, Hudry K, Bayer JK. Acceptability And Caregiver-Reported Outcomes For Young Children With Autism Spectrum Disorder Whose Parents Attended A Preventative Population-Based Intervention For Anxiety: A Pilot Study. *Autism Research*. 2018;11(8):1166-74. DOI: 10.1002/aur.1963
140. Van Eijsden M, Smits LJ, Van Der Wal MF, Bonsel GJ. Association Between Short Interpregnancy Intervals And Term Birth Weight: The Role Of Folate Depletion. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:147–153. DOI: 10.1093/ajcn/88.1.147
141. Kozuki N, Walker N. Exploring The Association Between Short/Long Preceding Birth Intervals And Child Mortality: Using Reference Birth Interval Children Of The Same Mother As Comparison. *BMC Public Health*. 2013; 13(3): 1-10. DOI: 10.1186/1471-2458-13-S3-S6
142. Crafa D, Warfa N. Maternal Migration And Autism Risk: Systematic Analysis. *Int Rev Psychiatry*. 2015; 27:64–71. DOI: 10.3109/09540261.2014.995601
143. Class QA, Abel KM, Khashan AS, Rickert ME, Dalman C, et al. Offspring Psychopathology Following Preconception, Prenatal And Postnatal Maternal Bereavement Stress. *Psychol Med*. 2014; 44:71–84. DOI: 10.1017/S0033291713000780
144. Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects On Human Reproduction, Pregnancy, And Fetal Well-Being. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 180:41–50. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.011
145. Mazahery H, Camargo CA Jr, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, Von Hurst PR. Vitamin D And Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients*. 2016; 8:236. DOI: 10.3390/nu8040236
146. Dealberto MJ. Prevalence Of Autism According To Maternal Immigrant Status And Ethnic Origin. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 123:339–348. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2010.01662.x
147. Beard JL, Connor JR. Iron Status And Neural Functioning. *Annu Rev Nutr*. 2003; 23:41–58 DOI: 10.1146/annurev.nutr.23.020102.075739
148. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonof S. Maternal Intake Of Supplemental Iron And Risk Of Autism Spectrum Disorder. *Am J Epidemiol*. 2014; 180:890–900. DOI: 10.1093/aje/kwu208
149. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, et al. Association Between Maternal Use Of Folic Acid Supplements And Risk Of Autism Spectrum Disorders In Children. *JAMA*. 2013; 309:570–577. DOI: 10.1001/jama.2012.155925
150. Grabrucker S, Jannetti L, Eckert M, Gaub S, Chhabra R, et al. Zinc Deficiency Dysregulates The Synaptic Prosap/Shank Scaffold And Might Contribute To Autism Spectrum Disorders. *Brain*. 2014; 137:137–152. DOI: 10.1093/brain/awt303
151. Li SO, Wang JL, Bjorklund G, Zhao WN, Yin CH. Serum Copper And Zinc Levels In Individuals With Autism Spectrum Disorders. *Neuroreport*. 2014; 25:1216–1220. doi: 10.1097/WNR.0000000000000251
152. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development Through Interleukin-6. *J Neurosci*. 2007; 27:10695–10702. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007
153. Unver H, Memik NC, Tamer GS. Evaluation Of The Relationship Between Autistic Spectrum Disorders With Lyme Disease. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2018;19(3):323-31.

154. Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomström Å, Newschafer CJ, et al. Maternal Hospitalization With Infection During Pregnancy And Risk Of Autism Spectrum Disorders. *Brain Behav Immun*. 2015; 44:100–105. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.09.001
155. Maeyama K, Tomioka K, Nagase H, Yoshioka M, Takagi Y, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection In Children With Autism Spectrum Disorder: Systematic Review And Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48:1483–1491. DOI: 10.1007/s10803-017-3412-x
156. Janecka M, Mill J, Basson MA, Goriely A, Spiers H, et al. Advanced Paternal Age Effects In Neurodevelopmental Disorders-Review Of Potential Underlying Mechanisms. *Transl Psychiatry*. 2017; 7: 1-9. doi: 10.1038/tp.2016.294
157. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdottir S, Zink F, et al. Parental Influence On Human Germline De Novo Mutations In 1548 Trios From Iceland. *Nature*. 2017;549:519–522. <https://doi.org/10.1038/nature24018>
158. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, et al. Rate Of De Novo Mutations And The Importance Of Father's Age To Disease Risk. *Nature*. 2012; 488:471–475. <https://doi.org/10.1038/nature11396>
159. Atsem S, Reichenbach J, Potabattula R, Dittrich M, Nava C, Depienne C, et al. Paternal Age Effects On Sperm FOXP1 And KCNA7 Methylation And Transmission Into The Next Generation. *Hum Mol Genet*. 2016; 25:4996–5005. DOI: 10.1093/hmg/ddw328
160. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Langström N, Lichtenstein P, et al. Autism Risk Across Generations: A Population-Based Study Of Advancing Grandpaternal And Paternal Age. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70:516–521. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1180
161. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing Paternal Age And Risk Of Autism: New Evidence From A Population-Based Study And A Meta-Analysis Of Epidemiological Studies. *Mol Psychiatry*. 2011; 1203–1212. DOI: 10.1038/mp.2010.121
162. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, et al. Autism Risk Associated With Parental Age And With Increasing Difference In Age Between The Parents. *Mol Psychiatry*. 2016; 21:693–700. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.70>
163. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, Maccabe JH, Reichenberg A. Advancing Maternal Age Is Associated With Increasing Risk For Autism: A Review And Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51:477–486. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.02.018
164. 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
165. 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. DOI: 10.1111/acps.12666
166. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal And Neonatal Risk Factors For Autism: A Comprehensive Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2011; 128:344–355. DOI: 10.1542/peds.2010-1036

167. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, Perinatal, And Postnatal Factors Associated With Autism: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (18): 1-7.
168. Özkubat U, Özdemir S, Selimoğlu ÖG, Töret G. Otizme Yolculuk: Otizmliler Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Sosyal Destek Algılarına İlişkin Görüşleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2014;33(1):323-48.
169. Çağlar C., Özkan H. H. Türkiye’de 2010-2020 Yılları Arasında Otizm ile İlgili Yayımlanan Makalelerin İçerik Analizi . 2021; Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi .40: 77-97.
170. <https://Ankara.Ktb.Gov.Tr/TR-152389/Ankara-Tarihce-Ve-Diger-Bilgiler.Html> (Erişim Tarihi: 17.07.2022)
171. [https://Ankara.Meb.Gov.Tr/Www/Egitim-Istatistikleri/Icerik/24\(Erişim Tarihi: 17.07.2022\)](https://Ankara.Meb.Gov.Tr/Www/Egitim-Istatistikleri/Icerik/24(Erisim-Tarihi:17.07.2022)) / Ankara’daki Tüm Özel Eğitim Okulları, Mamak İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü Baskısı, 2018
172. Sebahat Güven Tezcan (2017) Temel Epidemiyoloji. 1. Baskı, Ankara. Hipokrat yayınevi
173. Demir Ö. (2008). *Dokuz Eylül Üniversitesi teratojenite bilgi servisi'ne başvuran gebelerde ilaç ve radyasyon ile karşılaşmanın gebelik sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi*. (Yayımlanmamış Uzmanlık tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
174. Jokiranta E, Brown S, Heinimaa M, Postava CK, et al.. Parental Psychiatric Disorders And Autism Spectrum Disorders. *Psychiatry Research*, 2013, 207.3: 203-211. doi: 10.1016/j.psychres.2013.01.005
175. Getz Kelly D., Anderka M, Wertwer M. Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index And Autism Spectrum Disorder Among Offspring: A Population-Based Case–Control Study. *Paediatric And Perinatal Epidemiology*, 2016, 30.5: 479-487. DOI: 10.1111/ppe.12306
176. LI Mengying, Fallin D, Riley A, Ianda L, et al. The Association Of Maternal Obesity And Diabetes With Autism And Other Developmental Disabilities. *Pediatrics*, 2016; 137.2. DOI: 10.1542/peds.2015-2206
177. Gür G. (2019) *Farelerde valproik asit ile oluşturulan otizm modelinde seftriaksonun etkisi*, (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
178. Kahraman, ÖG, Yuvacı M. Erken Çocukluk Dönemi Otizm Taramasının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi. *Hacettepe University Faculty Of Health Sciences Journal*, 6.1: 67-81.
179. Yazıcı İ P. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Olgularda Prenatal ve Perinatal Özelliklerin Değerlendirilmesi: Cinsiyet Farklılığı Var Mı?. *Turk J Child Adolesc Ment Health*, 2020; 27.3: 187-95.
180. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal And Paternal Age And Risk Of Autism Spectrum Disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(4):334–40. DOI: 10.1001/archpedi.161.4.334
181. Chien, Yi-Ling, Chou MC, Chou WJ, Wu YY, et al. Prenatal And Perinatal Risk Factors And The Clinical İmplications On Autism Spectrum Disorder. *Autism*, 2019, 23.3: 783-791. DOI: 10.1177/1362361318772813
182. Abdallah, Morsi W., Hougaard DM, Pedersen BN, Grove J, et al. Gebelikte Ve Doğum Sonrasında Enfeksiyonlar ve Otizm Spektrum Bozukluğu Riski: Bir

- Danimarka Doğum Kohortunda Kayıta Dayalı Bir Çalışma. Türk Psikiyatri Dergisi, 2012, 23.4: 229-236.
183. Sağlık Bakanlığı Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi, Ankara, 2018 (Syf:6-14)
184. Aksoğan B. (2022) *Hastaneye Yeniden Yatışın Regresyon Yöntemleri İle İncelenmesi*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi) Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilimdalı, Adana.
185. Bebek Çocuk Ergen İzlem Protokolleri, Ankara, 2018. ([https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Depo/Birimler/Cocuk\\_Ergen\\_Db/Dokumanlar/Yayinlar/Kitaplar/Bebek\\_Cocuk\\_Ergen\\_Izlem\\_Protokolleri\\_2018.Pdf](https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Depo/Birimler/Cocuk_Ergen_Db/Dokumanlar/Yayinlar/Kitaplar/Bebek_Cocuk_Ergen_Izlem_Protokolleri_2018.Pdf)) (Erişim tarihi 20.08.2022)
186. Rivera K. (2008). *Otizm Olarak Bilinen Belirtilerden Kurtulmak*. Çev. Asena Devlet, Asuman Akçan, Berna Kır. 2. Baskı. İstanbul; Yeni İnsan Yayınevi.
187. Beşenek M. Otizm Spektrum Bozuklukları İçin Sosyodemografik Ve Klinik Risk Faktörleri Nelerdir?. Turk J Child Adolesc Ment Health, 2020; 27(3): 147-155.
188. Yıldız, BB, Mutlu C, Ocakoğlu FT, Doğan EB, Yalçın Ö. Relationship Of Temperament Differences With Diagnosis, Severity And Accompanying Psychiatric Symptoms In Autism Spectrum Disorder. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:26–32 <https://doi.org/10.29399/npa.27830>
189. Süleymanov, Abulfez. Çağdaş Türk Toplumlarında Aile Ve Evlilik İlişkileri. In: Journal Of Social Policy Conferences. 2010. P. 197-216.
190. Tekin-İftar E. (2013) *Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar Ve Eğitimleri*. 2. Baskı. Ankara: Vize Yayıncılık
191. Ingersoll B, Meyer K, Becker MW. Increased Rates Of Depressed Mood In Mothers Of Children With ASD Associated With The Presence Of The Broader Autism Phenotype. Autism Research. 2011;4:143–148. DOI: 10.1002/aur.170
192. Şanlı E, Kabaran S. Maternal Obesity, Maternal Overnutrition And Fetal Programming: Effects Of Epigenetic Mechanisms On The Development Of Metabolic Disorders. Curr Genomics. 2019; 20(6):419–27. DOI: 10.2174/1389202920666191030092225
193. Van Der Burg JW, Sen S, Chomitz V, seidel J, et all . The Role Of Systemic Inflammation Linking Maternal BMI To Neurodevelopment İn Children. Pediatric Research, 2016, 79.1: 3-12. DOI: 10.1038/pr.2015.179
194. Benson Paul R.; Karlof Kr L. Anger, Stress Proliferation, And Depressed Mood Among Parents Of Children With ASD: A Longitudinal Replication. Journal Of Autism And Developmental Disorders, 2009; 39.2: 350-362. DOI: 10.1007/s10803-008-0632-0
195. Glasson, Emma J., Bower C, Petterson B. Perinatal Factors And The Development Of Autism: A Population Study. Archives Of General Psychiatry, 2004; 61.6: 618-627. DOI: 10.1001/archpsyc.61.6.618
196. Fuentes J, Bakare M, Munir K, Aguayo P, Gaddour N, et all. (2012) *Autism Spectrum Disorders*. In: Rey JM, Editor. *IACAPAP E-Textbook Of Child And Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association For Child And Adolescent Psychiatry And Allied Professions; 2012. C.2 1-27. Available From:[Http://Iacapap.Org/Wp-Content/Uploads/C.2-AUTISM-SPECTRUM-072012.Pdf](http://Iacapap.Org/Wp-Content/Uploads/C.2-AUTISM-SPECTRUM-072012.Pdf).



197. Karakoç Demirkaya S, (2018) *Otizm Spektrum Bozukluğunda Etiyopatogenez, Nörogelişimsel Bozukluklar, İstanbul, Nobel Yayınevi, 2018, S. 317-334.*
198. Balachandar V, Bharatti G, Jayaramayya K, venugopal A, et all. Autism Spectrum Disorder (ASD)-A Case-Control Study To Investigate The Prenatal, Perinatal And Neonatal Factors In Indian Population. *Brain Disorders*, 2021, 4: 100024. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2021.100024>
199. Wang X, Lu J, Xie W, Lu X, Liang Y, Li M, et all. Maternal Diabetes Induces Autism-Like Behavior By Hyperglycemia-Mediated Persistent Oxidative Stress And Suppression Of Superoxide Dismutase 2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(47):23743–52 DOI: 10.1073/pnas.1912625116
200. Dursun P. SARS-Cov-2 (COVID-19) Enfeksiyonunun Gebelik Ve Fetus Üzerine Etkileri. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020;1; 73-77.
201. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Walha A, et all.. Prenatal, Perinatal And Postnatal Factors Associated With Autism Spectrum Disorder. *Jornal De Pediatria*, 2016, 92: 595-601. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.01.012>
202. Fine R, Zhang J, Stevens HE. Prenatal Stress And Inhibitory Neuron Systems: Implications For Neuropsychiatric Disorders. *Mol Psychiatry* 2014; 19:641-51. DOI: 10.1038/mp.2014.35
203. Rice F, Jones I, Thapar A. The Impact Of Gestational Stress And Prenatal Growth On Emotional Problems In Offspring: A Review. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(3):171–83. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00895.x
204. Sjaarda CP, Hecht P, Mcnaughton AJM, Zhou A, Hudson ML, Will MJ, et all. Interplay Between Maternal Slc6a4 Mutation And Prenatal Stress: A Possible Mechanism For Autistic Behavior Development. *Sci Rep*. 2017;7(1):8735. DOI: 10.1038/s41598-017-07405-3
205. Bölte, S, Girdler, S, Marschik PB. The Contribution Of Environmental Exposure To The Etiology Of Autism Spectrum Disorder. *Cellular And Molecular Life Sciences . CMLS*, 2019; 76(7), 1275–1297 doi: 10.1007/s00018-018-2988-4
206. Doenyas C, Mutluer Tuba. Otizm Spektrum Bozukluğunda Bedensel Rahatsızlıklar İle Otizm Davranış Bozukluğu Kategorileri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Turk J Child Adolesc Ment Health*, 2020, 27.3: 163-9.
207. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, et all. Research Review: Birth By Caesarean Section And Development Of Autism Spectrum Disorder And Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review And Meta-Analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500–8. DOI: 10.1111/jcpp.12351
208. Tseng PT, Chen YW, Stubbs B, Carvalho AF, Whiteley P, Tang CH, et all. Maternal Breastfeeding And Autism Spectrum Disorder In Children: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Nutr Neurosci*. 2019;22(5):354–62 DOI: 10.1080/1028415X.2017.1388598
209. Kamaşak, Tülay, Et Al. Otizmlilerde Doğum Öyküsü, Anne Sütü Alma Süresi, Televizyon İle Tanışma Yaşı, Televizyon, Akıllı Telefon Ve Tablet Kullanım Alışkanlıklarının İncelenmesi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2020, 22.3: 411-417.

210. Qin X, Li P, Wu Y, Wang X, Yan S, et al. Impact Of Caesarean Delivery On Children's Autism-Like Behaviours. The Mediation Of Exclusive Breastfeeding. *International Breastfeeding Journal*, 2022, 17.1: 1-14. DOI: 10.1186/s13006-022-00493-6
211. Açıkel SB, etinkaya M, Et All, Parental Characteristics Affecting The Age At Diagnosis Of Autism Spectrum Disorder: An Observational Cross-Sectional Study. *Turk J Child Adolesc Ment Health*, 2022, 29.1: 29-34.
212. zdemir Selda. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan ocuklar Ve Normal Gelişim Gösteren ocukların Statik Ve Hareketli Materyallerde Yüz İşlemelerinin Karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakóltesi Özel Eğitim Dergisi*, 2017, 18.02: 271-290.

**EK-1****Tablo .Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili genetik sendromlar ve klinik özellikleri (42)**

Sendrom	Klinik Özellikler
Tuberoskleroz Kompleksi (TSC) (TSC1 ve TSC2)	Hipopigmente maküller Anjiofibromlar Shagreen yamalar Çoklu organlarda iyi huylu tümörler Nöbetler Bilişsel defisitler
Kırılgan X Sendromu	Uzun, dar yüz Belirgin alın ve çene Büyük kulaklar Ergenlikte testis büyümesi Makrosefali Kemerli damak Aşırı gerilebilir eklemler
Kromozom 15q11-q13 Duplikasyon Sendromu	Hipotoni Eklem gevşekliği Gelişim gecikmeleri Nöbetler Konuşma gecikmesi Sterotipiler
Angelman Sendromu	Şiddetli zihinsel engellilik Doğum sonrası mikrosefali Hareket / denge sorunları Dil gelişiminde gecikme Nöbetler
Rett Sendromu	Kızlarda görülür Konuşma kaybı Yürüyüş anormallikleri Anormal solunum paterni
	Cohen sendromu Kalın saç ve kaşlar Dalga şeklindeki palpebral çatlaklar Geniş burun ucu

Palpebral Fissür	Kısa veya pürüzsüz philtrum Mikrosefali Bebeklik döneminde zayıf kilo alımı Ergenlikte trunkal obezite Hipotoni Gelişimsel gecikme Nötropeni Eklem hiper mobilitesi
Cornelia de Lange Sendromu (CDLS) CDLS1, CDLS2, CDLS3, CDLS4, CDLS5	Mikrosefali Tek kaş Yüksek kemerli kaşlar Anteverted burun delikleri Prenatal başlangıçta büyüme gecikmesi Hirsutizm Üst ekstremitte azaltma açıkları İşitme bozukluğu Miyopi Kardiyak septal defektler Gastrointestinal fonksiyon bozukluğu Genitoüriner anormallikler
Nörofibromatoz Tip 1	Birden fazla kafe-au-lait makülü Aksiller ve / veya kasık çilleri Lisch nodülleri Nörofibromalar
Down Sendromu	Yukarı doğru palpebral fissürler Brakisefali Enine palmar kırışık Zihinsel engelli Tıbbi durumlar (örn., Kardiyovasküler hastalık, gastrointestinal anormallikler, endokrin bozuklukları)
Noonan Sendromu	Kısa boy Konjenital kalp hastalığı (çoğunlukla akciğer stenozu) Gelişim geriliği
Williams-Beuren Sendromu	Elfin yüz ifadesi Sistemik arteriyel stenoz (çoğu zaman supravalyüler aort darlığı) Kısa boy Genitoüriner anormallikler

DiGeorge (22q11.2 delesyonu) Sendromu	Konotrunkal kardiyak anomaliler Hipoplastik timus Hipokalsemi
Makrosefali / Otizm Sendromu	Doğum sonrası makrosefali Geniş alın Frontal Çıkıntı Uzun filtrum Zihinsel engelli
Cowden / Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu	Makrosefali Hipoplastik mandibula ve maksilla Katarakt Microstomia Yüksek kemerli damak Pektus ekskavatum Genitoüriner anomaliler Lipomlar Penil maküller
CHARGE Sendromu	Kalp rahatsızlıkları Kolobom göz Koanal atrezi Genitoüriner anomaliler Kulak anormallikleri Büyüme geriliği
Joubert Sendromu	Serebellar vermis hipoplazisi Nörolojik semptomlar Retina distrofisi Böbrek anomalileri
Smith-Lemli-Opitz Sendromu	Doğum sonrası mikrosefali Bifid uvula Mikroginati Kulaklarda anatomik bozukluk Yetersiz kilo alımı İkinci ve üçüncü ayak parmaklarında sindaktili Anormal cinsel organlar Zihinsel engelli Hipotoni

## EK-2: TÜRKİYE’DE 2010-2020 YILLARI ARASINDA OTİZM ile İLGİLİ YAYIMLANAN MAKALELERİN İÇERİK ANALİZİ (Kaynak 169)

Araştırmada, otizm spektrum bozukluğuyla ilgili 2010-2020 yılları arasında Ulakbim TR dizin dergi listesindeki dergilerde Türkçe yayımlanan makaleler taranmıştır. Yapılan bu tarama sonucunda konu içeriğine uygun 136 makale incelenmiş, makalelerin dergilere göre dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

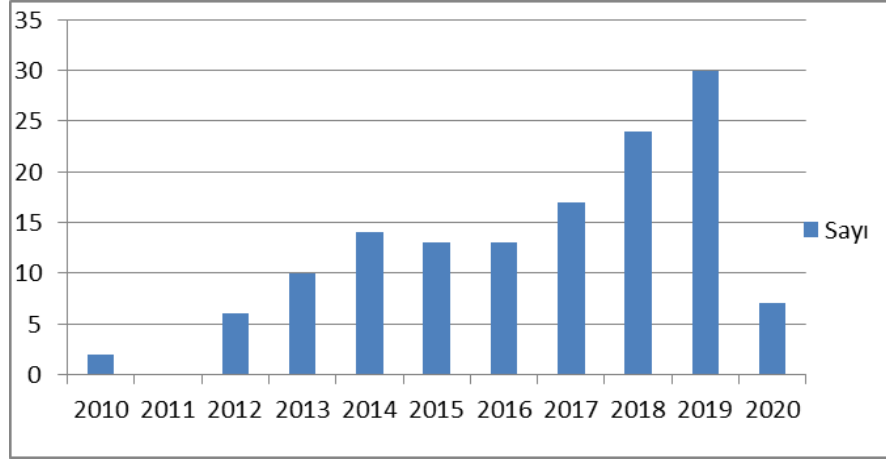
**Tablo 1: İncelenen Makalelerin Dergilere Göre Dağılımı**

Dergiler	Frekans (f)	Yüzde (%)
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi	5	3,7
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi	1	0,7
Akademik Araştırmalar Dergisi	1	0,7
Anadolu Journal of Educational Sciences International	1	0,7
Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi	1	0,7
Ankara Ü. Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi	39	28,7
Bartın Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi	1	0,7
Beslenme ve Diyet Dergisi	2	1,5
Bilimname	1	0,7
Bingöl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi	1	0,7
Buca Eğitim Fakültesi Dergisi	1	0,7
Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi	6	4,4
Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi	1	0,7
Darülfünun İlahiyat	1	0,7
Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi	1	0,7
Eğitimde Nitel Araştırmalar Dergisi	1	0,7
Eğitimde ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Dergisi	1	0,7
Eğitim Teknolojisi Kuram ve Uygulama	1	0,7
Eğitim ve Bilim	5	3,7
Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi (elektronik)	2	1,5
Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi	2	1,5
Erken Çocukluk Çalışmaları Dergisi	1	0,7
Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi	1	0,7
Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi	3	2,2
Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma	1	0,7
İlköğretim Online (elektronik)	3	2,2

İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi	1	0,7
İstanbul Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi	1	0,7
International Journal of Early Childhood Special Education	6	4,4
Kastamonu Eğitim Dergisi	3	2,2
Kastamonu Üniversitesi Kastamonu Eğitim Dergisi	2	1,5
Milli Eğitim	1	0,7
Nesne Dergisi	1	0,7
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi	1	0,7
OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi	1	0,7
Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar	5	3,7
Sakarya University Journal of Education	2	1,5
Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi	1	0,7
Spiritual Psychology and Counseling	1	0,7
Spor Bilimleri Dergisi	1	0,7
STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi	1	0,7
Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi	3	2,2
Turkish Studies (Elektronik)	3	2,2
Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi	3	2,2
Türk Psikiyatri Dergisi	12	8,8
Türk Üstün Zekâ ve Eğitim Dergisi	1	0,7
Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi	2	1,5
Toplam	136	

### **Taranan Dergilerde Yayımlanan Makale Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı**

İncelenen makalelerin yıllara göre dağılımı Şekil 1’de sütun grafiğiyle verilmiştir. Grafiğe göre 2010-2012 yılları arasında otizm spektrum bozukluğu alanında çok az çalışma yapılmıştır. 2011 yılında hiç çalışma yapılmadığı ve 2012 yılından itibaren çalışmalarda artış olduğu saptanmıştır. En fazla çalışma 2019 yılında yapılmıştır. Sonraki yılda çalışma sayısında azalma olduğu görülmektedir. 2014-2017 yılları arasında yapılan çalışmaların dağılımında benzerlikler olduğu söylenebilir. 2017-2019 yılları arasında otizm spektrum bozukluğu ile ilgili 71 makale (%52,2) çalışıldığı ve yoğunluğun bu yıllar arasında olduğu görülmektedir.



**Şekil 1:** Yayımlanan Makalelerin Yıllara Göre Dağılımı

### Makalelerin Konu Alanına Göre Dağılımı

Otizm spektrum bozukluğu alanında yapılan araştırmaların konu alanına göre frekansları ve yüzdeleri Tablo 2’de verilmiştir. Tabloya göre en fazla çalışılan konuların 42 makale (%30,9) ile eğitim, 18 makale (%13,2) ile psikoloji, 13 makale (%9,6) ile psikiyatri olduğu görülmektedir. Ayrıca, tarih (%4,4) sosyoloji (%2,9) beslenme ve diyetetik (%2,9) konularının da azımsanmayacak oranda olduğu söylenebilir.

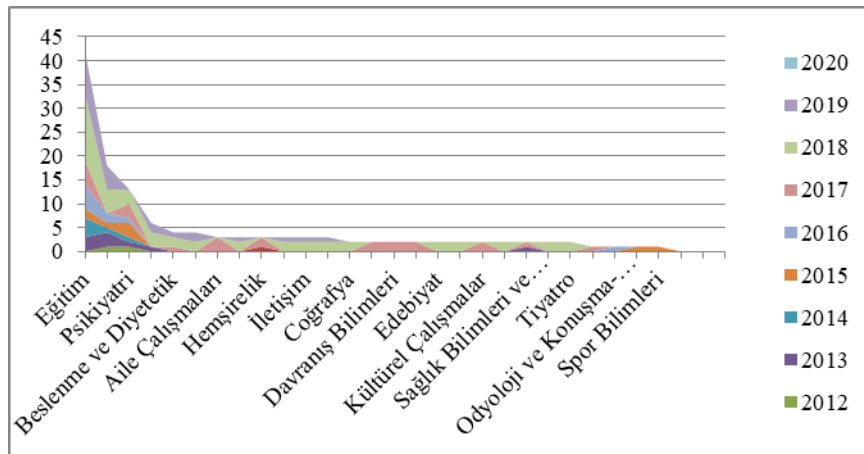
**Tablo 2: Makalelerin Konu Alanına Göre Dağılımı**

Kategoriler	Frekans (f)	Yüzde (%)
Aile Çalışmaları	3	2,2
Beslenme ve Diyetetik	4	2,9
Coğrafya	2	1,5
Çevre Çalışmaları	2	1,5
Davranış Bilimleri	2	1,5
Dil ve Dil Bilim	2	1,5
Din Bilimi	3	2,2
Eğitim	42	30,9
Edebiyat	2	1,5
Felsefe	2	1,5
Hemşirelik	3	2,2
Hukuk	2	1,5
İktisat	3	2,2



İletişim	3	2,2
İş	3	2,2
Kültürel Çalışmalar	2	1,5
Müzik	2	1,5
Nörolojik Bilimler	1	0,7
Odyoloji ve Konuşma-Dil Patolojisi	1	0,7
Psikiyatri	13	9,6
Psikoloji	18	13,2
Rehabilitasyon	1	0,7
Sağlık Bilimleri ve Hizmetleri	2	1,5
Sanat	2	1,5
Sosyoloji	4	2,9
Spor Bilimleri	1	0,7
Tarih	6	4,4
Tiyatro	2	1,5
Uluslararası İlişkiler	3	2,2
<b>Toplam</b>	<b>136</b>	<b>100</b>

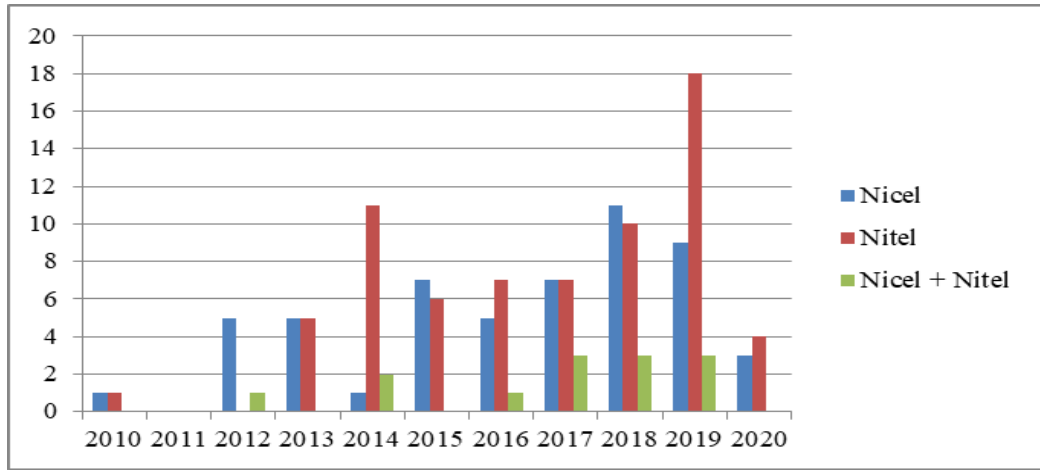
2010-2020 yılları arasında otizm spektrum bozukluğu ile ilgili yapılmış çalışmaların konularının yıllara göre dağılım grafiği Şekil 2’de verilmiştir. Grafiğe göre eğitim ile ilgili çalışmaların en fazla 2018 ve 2019 yıllarında yapıldığı görülmektedir. Psikoloji, psikiyatri ve tarih ile ilgili yapılan çalışmaların 2013-2019 yılları arasında yoğunlaştığı belirlenmiştir. Çalışmaların en çeşitli olduğu yılların 2018 ve 2019 yılları olduğu görülmektedir.



**Şekil 2: Makale Konularının Yıllara Göre Dağılımı**

### Makalelerde Benimsenen Paradigmalar

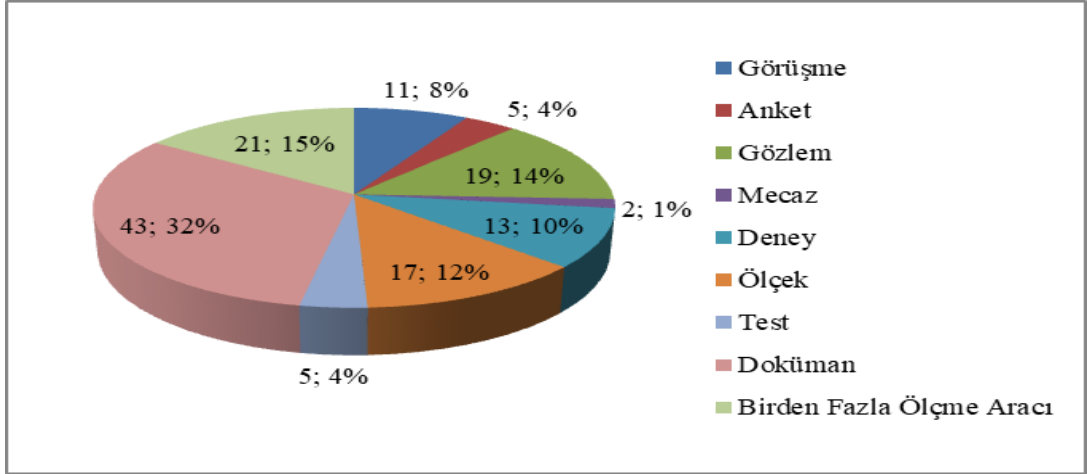
İncelenen makalelerde kullanılan paradigmaların (nicel, nitel, nicel+nitel) yıllara göre dağılımı Şekil 3'te verilmiştir. Makalelerde kullanılan araştırma yöntemlerinin (69 adet, %50,7) nitel paradigmaya, (54 Adet, %39,7) nicel paradigmaya ve (13 adet, %9,6) tümleşik (nitel+nicel) paradigmaya dayalı çalışmaların olduğu saptanmıştır. 2013 ve 2017 yıllarında nitel ve nicel paradigmaların eşit olduğu görülmektedir. 2015, 2016, 2018 ve 2020 yıllarında nitel ve nicel paradigmaların çok yakın olduğu görülmektedir. Tümleşik paradigmanın çok az olduğu gözlenmektedir. Buna göre nicel ve nitel paradigmaların dağılımına genel olarak bakıldığında eşit ve eşite yakın dağılım gösterdiği nitel paradigmaların nicele göre daha fazla olduğu ve tümleşik paradigmaya ağırlık verilmediği görülmektedir.



Şekil 3: Makalelerde Benimsenen Paradigmalar

### Makalelerde Kullanılan Veri Toplam Teknikleri

Araştırmalarda kullanılan veri toplama teknikleri Şekil 4'te görülmektedir. Pasta grafiğine göre araştırmalarda; görüşme, gözlem formu, anket, doküman, test, mecaz, ölçek, deney gibi araştırma teknikleri ve bu tekniklerinden birden fazlasının birlikte kullanıldığı veri toplama tekniklerine yer verildiği görülmektedir. Veri toplama tekniklerinden; en çok doküman taraması 43 Adet (%32) kullanılırken, en az mecaz 2 Adet (%1) kullanıldığı tespit edilmiştir. Araştırmalarda çoğunlukla, doküman inceleme ve gözlem tekniklerinin kullanıldığı söylenebilir.



Şekil 4: Makalelerde Kullanılan Veri Toplam Teknikleri

**EK-3****OTİZMİN ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRMASI****ANKET FORMU**

ANKET NO:

GRUBU: 1. Vaka

2. Kontrol (akraba)

3. Dış Kontrol

Anketin uygulandığı yer: .

Tarih: ...../...../2019

**DİKKAT!****ARAŞTIRMAYA ALINAN ÇOCUĞA İLİŞKİN OLAN VEYA DOLAYLI BİLGİ ALINAN SORULAR ÇOCUĞUN İSMİ BASA KÖNULARAK ANNEYE SORULACAKTIR.****BÖLÜM 1: (Aileye İlişkin Tanımlayıcı Veriler)**

1. Kaç yaşındasınız? .....
2. Öğrenim durumunuz nedir?
  - a. Okuyamaz değil
  - b. Okuyamaz
  - c. İlkokul mezunu
  - d. Ortaokul/ilköğretim mezunu
  - e. Lise mezunu
  - f. Üniversite mezunu
  - g. Üniversite üstü öğrenimi var (yüksek lisans, doktora, uzmanlık vb.)
3. Halen gelir getiren bir işte çalışıyor musunuz?
  - a. Evet (3a. Kaç yıldır çalışıyorsunuz? .....yıldır)
  - b. Hayır → **SORU 5'E ATLAYINIZ.**
4. Ne iş yapıyorsunuz? .....
5. (.....) doğduğunda çalışıyor muydunuz?
  - a. Evet
  - b. Hayır → **SORU 7'YE ATLAYINIZ**
6. (.....) doğduğunda ne iş yapıyordunuz?.....
7. Sizin 12 yaşına kadar en uzun yaşadığınız yer neresidir?  
..... (**İl/ilçe/köy olarak kaydediniz.**)
8. Halen .....'nın babasıyla evli misiniz?
  - a. Evet → (**SORU 10'A ATLAYINIZ**)
  - b. Hayır
9. Halen medeni durumunuz nedir?
  - a. Halen başka birisiyle evliyim
  - b. Eşimden ayrıldım, boşandım
  - c. Eşimle ayrı yaşıyorum
  - d. Eşim vefat etti
10. Hanenizde kimlerle birlikte yaşıyorsunuz?.....

11. Ailenizin şu anki ekonomik durumunu nasıl değerlendiriyorsunuz? (Soruyu sorduktan sonra bütün seçenekleri okuyunuz.)
- Çok kötü, gelirim giderimin çok altında
  - Kötü, gelirim giderimi karşılamıyor
  - Orta, gelirim giderimi karşılıyor
  - iyi, gelirim giderimin üstünde
  - Çok iyi, rahatça tasarruf yapabiliyorum
12. Anadiliniz nedir?
- Türkçe
  - Diğer (belirtiniz) .....
13. Hiç sigara içtiniz mi?
- Evet, halen içiyorum
  - Evet, içtim ama bıraktım
  - Hayır, hiç içmedim → **SORU 16'YA ATLAYINIZ.**
14. Toplam kaç yıldır sigara içiyorsunuz/içtiniz?.....yıl
15. Günde ortalama kaç tane sigara içiyorsunuz/içerdiniz?.....tane
16. Boy uzunluğunuz ne kadar? .....cm

**BÖLÜM 2: Baba ile ilgili Bilgiler**

17. (.....)'nın babası kaç yaşında?.....
18. (.....)'nın babasının öğrenim durumu nedir?
- Okuryazar değil
  - Okuryazar
  - İlkokul mezunu
  - Ortaokul/ilköğretim mezunu
  - Lise mezunu
  - Üniversite mezunu
  - Üniversite üstü öğrenimi var (yüksek lisans, doktora, uzmanlık vb.)
19. (.....)'nın babası halen gelir getiren bir işte çalışıyor mu?
- Evet (19a. Kaç yıldır çalışıyor? .....yıldır)
  - Hayır → (SORU 21'E ATLAYINIZ)
  - Bilmiyorum →(SORU 21'E ATLAYINIZ)
  - Hayatta değil →(SORU 21'E ATLAYINIZ)
20. (.....)'nın babası ne iş yapıyor? .....
21. (.....) doğduğunda babası ne iş yapıyordu?
- Çalışmıyordu
  - Hayatta değildi
  - .....
22. (.....)'nın babasının 12 yaşına kadar en uzun yaşadığı yer neresidir?
- Bilmiyorum b. .... (İl/ilçe/köy olarak belirtiniz)
23. (.....)'nın babasının boy uzunluğu ne kadardır? a. Bilmiyorum b. ....cm
24. (.....)'ya gebe kalmadan önce babası kaç kiloydu? A. Bilmiyorum b. ....kg
25. (.....)'ya gebe kalmadan önce babasının doktor tarafından tanısı konulmuş bir kronik/ ruhsal hastalığı var mıydı?
- Evet (25a. Hastalığı neydi? .....
  - Hayır
  - Bilmiyorum

**BÖLÜM 3: Şimdi size gebeliklerinizle ve (.....)'nın gebeliğiyle ilgili sorular yönlendireceğim. Şimdiye kadar;**

26. Kaç kez gebe kaldınız? .....

27. Kaç tane kendiliğinden, istemeden düşük yaptınız? .....
28. Kaç tane isteyerek düşük (küretaj) yaptınız?.....
29. Kaç tane ölü doğumunuz var? .....
30. (.....)'ya gebe kalmadan önceki ekonomik durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?  
 a. Çok kötü, gelirim giderimin çok altında idi  
 b. Kötü, gelirim giderimi karşılamıyordu  
 c. Orta, gelirim giderimi karşılıyordu  
 d. İyi, gelirim giderimin üstünde idi  
 e. Çok iyi, rahatça tasarruf yapabiliyordum
31. (.....)'ya gebe kalmadan önce kaç kiloydunuz?  
 a. Hatırlamıyorum b. ....kg
32. (.....)'ya gebe iken toplam kaç kilo aldınız? a. Hatırlamıyorum b. ....kg
33. (.....)'ya gebe kalmadan önce doktor tarafından tanısı konulmuş bir kronik hastalığınız var mıydı?  
 a. Evet  
 b. Hayır → (SORU 34'E ATLAYINIZ)

33a. Hastalığınız adı nedir?	33b. Ne tedavisi alıyordunuz?

34. (.....)'ya gebe kalmadan evvel doktor tarafından tanısı konulmuş bir ruhsal hastalığınız var mıydı?  
 a. Evet (34a. Hastalığınız neydi? .....)  
 b. Hayır
35. Gebelik öncesi aneminiz (kansızlık) var mıydı?  
 a. Evet  
 b. Hayır
36. (.....)'ya gebe iken sigara içtiniz mi?  
 a. Evet (36a. Günde ortalama kaç sigara içerdimiz? a. Hatırlamıyorum b. ....tane/gün)  
 b. Hayır
37. (.....)'ya gebe iken babası veya başka kişiler (evde veya iş yerinde) sizin yanınızda sigara içiyor muydu?  
 a. Evet, her gün  
 b. Evet, ara sıra  
 c. Hayır
38. (.....)'ya gebe iken alkollü içecek tükettiniz mi?  
 a. Evet  
 b. Hayır
39. (.....)'ya gebe iken röntgen çektirdiniz mi?  
 a. Evet (39a. Kaç kez çektirdiniz? a. Hatırlamıyorum b. ....kez  
 39b. Gebeliğinizin kaçınıcı ayında/aylarında çektirdiniz? a. Hatırlamıyorum b. ....ayında/aylarında)  
 b. Hayır
40. (.....)'ya gebe iken tomografi çektirdiniz mi?  
 a. Evet (40a. Kaç kez çektirdiniz? a. Hatırlamıyorum b. ....kez  
 40b. Gebeliğinizin kaçınıcı ayında/aylarında çektirdiniz? a. Hatırlamıyorum b. ....ayında/aylarında)  
 b. Hayır
41. (.....)'ya gebe iken MR çektirdiniz mi?  
 a. Evet (41a. Kaç kez çektirdiniz? a. Hatırlamıyorum b. ....kez  
 41b. Gebeliğinizin kaçınıcı ayında/aylarında çektirdiniz? a. Hatırlamıyorum

b. ....ayında/aylarında

b. Hayır

42. (.....)'ya gebe iken herhangi bir sağlık sorunu yaşadınız mı? (tansiyon/şeker yükselmesi gibi)
- Evet (Belirtiniz: .....
  - Hayır
  - Hatırlamıyor

43. (...)’ya gebe iken herhangi bir enfeksiyon geçirdiniz mi?
- Evet
  - Hayır → (SORU 44’E ATLAYINIZ)

43a. Hastalığınız neydi?	43.b Gebeliğinizin kaçınıcı ayında geçirdiniz?

44. (.....)'ya gebe iken hiç ateşiniz 38 dereceye veya üstüne çıktı mı?
- Evet (44a. Kaç kez çıktı? a. Hatırlamıyorum b. ....kez  
44b. Gebeliğinizin kaçınıcı ayında/aylarında çıktı? a. Hatırlamıyorum b.....ayında/aylarında)
  - Hayır

45. (.....)'ya gebe iken sizi çok üzen ya da yaşamınızda önemli sonuçları olan herhangi bir acı olay yaşadınız mı? (yakın kaybı, boşanma, kaza, vb.)
- Evet
  - Hayır→ (SORU 46’YA ATLAYINIZ)

45a. Ne tür bir olay yaşadınız?	45.b Gebeliğinizin kaçınıcı ayında yaşadınız?

46. (...)’ya gebe iken herhangi bir ilaç dışı ürün (bitkisel ürünler, vitaminler, vb.) kullandınız mı?
- Evet
  - Hayır→ (SORU 47’YE ATLAYINIZ)

46a. Ne kullandınız?	46.b Gebeliğinizin kaçınıcı ayında kullandınız?

47. (...)’ya gebe iken kafeinli içecek tükettiniz mi?
- Evet, her gün
  - Evet, ara sıra
  - Hayır

48. (...)’ya gebe iken ilaç kullandınız mı?
- Evet
  - Hayır → (SORU 49’A ATLAYINIZ)

48a. İlaç	48b. Hangi hafta/ay	48c. Ne kadar süre

49. (.....)'ya gebe iken gebeliğinizin takibi için düzenli olarak kontrole gittiniz mi?
- Evet (49a. Kontrol için hangi sağlık kurumuna/kurumlarına gittiniz? .....
  - Hayır düzensiz gittim (49b. Kontrol için hangi sağlık kurumuna/kurumlarına gittiniz? .....
  - Hayır hiç gitmedim→ (SORU 51’E ATLAYINIZ)

50. Kontrollerde sizi izleyen sağlık personeli kimdi?
- Kadın doğum uzmanı

- b. Aile hekimi  
c. Hemşire/ebe  
d. Bilmiyorum/hatırlamıyorum
51. (...)’nın doğumunu sizi izleyen sağlık personeli mi yaptırdı?  
a. Evet  
b. Hayır (51a. Doğumunuzu kim yaptırdı? a. Hatırlamıyorum b. ....)
52. (...)’nın doğum şekli nedir?  
a. Normal vajinal  
b. Sezaryen endikasyonsuz  
c. Sezaryen endikasyonlu (52a. Hangi nedenle sezaryen yapılmasına karar verilmişti? a. Hatırlamıyor..... b. ....)
53. (...)’nın doğumunda herhangi bir problem yaşandı mı?  
a. Evet  
b. Hayır → **(SORU 55’E ATLAYINIZ)**
54. (...)’nın yaşadığı problem(ler) neydi? **(BELİRTİLEN HER BİR PROBLEMİN KARŞISINA GELEN GÖZE “X” İŞARETİ KOYUNUZ.)**

Problem	
Zor doğum	
İntrauterin gelişme geriliği	
Preterm doğum	
Posterm doğum	
Doğum indüksiyonu	
Diğer(belirtiniz: .....	

55. (...) doğduktan sonra hastanede yattı mı?  
a. Evet (58a. Neden yattı? ..... 58b. Ne kadar süre yattı? .....)  
b. Hayır

#### **BÖLÜM 4: (Çocuğa ait veriler)**

56. (...) istenilen bir gebelik sonunda mı doğdu? (...)’ya isteyerek mi gebe kalmıştınız?  
a. Evet  
b. Hayır
57. (...) kaçınıcı çocuğunuz olarak doğdu? (Gebelik/doğum sırası nedir?)..... / .....
58. (...) kaç kg doğdu? a. Hatırlamıyorum/bilmiyorum b. ....gr
59. (...) kaç cm doğdu? a. Hatırlamıyorum/bilmiyorum b. ....cm
60. (...)’nin doğduğu il/ilçe /köy neresidir? ...../...../.....
61. (...) ne kadar süre doğduğu yerde yaşadı? a. Hatırlamıyorum b. ....ay/yıl
62. (...) anne sütü aldı mı?  
a. Evet  
b. Hayır (62a. Neden almadı? ..... ) → **(SORU 65’E ATLAYINIZ)**
63. (...) ne kadar süre sadece anne sütü aldı? a. Hatırlamıyorum b. ....ay
64. (...) ne kadar süre ek gıdalarla beraber anne sütü aldı? a. Hatırlamıyorum b. ....ay/yıl
65. (...) bir yaşını doldurmadan önce (0-12 aylık döneminde) hiç hastalandı mı?  
a. Evet  
b. Hayır → **(SORU 66’YA ATLAYINIZ)**  
c. Hatırlamıyorum → **(SORU 66’YA ATLAYINIZ)**



65a. Hastalığın adı nedir?	65b. Ne zaman, kaç aylıkken hastalanmış?

66. (.....) bir yaşını doldurmadan önce (0-12 aylık döneminde) hiç ilaç kullandı mı?  
a. Evet  
b. Hayır → **(SORU 67'YE ATLAYINIZ)**

66a. Hangi ilacı(ilaçları) kullandı?	66b. Kaç aylıkken kullanmıştı?	66c. Ne kadar süre kullanmıştı?

67. (.....)'nın bir yaşına kadar (0-12 aylık döneminde) bakımından birincil olarak kim sorumlu idi?  
.....

**BÖLÜM 5: Ruhsal hastalık ve otizm öyküsü**

68. Sizin ailenizde doktor tarafından tanısı konulmuş ruhsal hastalığı olan herhangi birisi var mı?  
a. Evet  
b. Hayır → **(SORU 69'A ATLAYINIZ)**

68a. Hastalığın adı nedir?	68b. Bu kişinin size yakınlığı nedir?

69. Sizin ailenizde otizm tanısı almış birisi var mı?  
a. Evet  
b. Hayır → **(SORU 71'E ATLAYINIZ)**

70. Otizm tanısı alan kişinin size olan yakınlığı nedir?  
.....

71. (.....)'nın babasının ailesinde doktor tarafından tanı konulmuş ruhsal hastalığı olan herhangi biri var mı?  
a. Evet  
b. Hayır → **(SORU 72'YE ATLAYINIZ)**

71.a Hastalığın adı nedir?	71b. Bu kişinin (.....)'nın babasına olan yakınlığı nedir?

72. (.....)'nın babasının ailesinde otizm tanısı almış birisi var mı?

- a. Evet  
b. Hayır **KONTROL GRUBUNDA TEŞEKKÜR EDEREK SONLANDIRINIZ-iletişim bilgilerinizi almayı unutmayınız**  
**VAKA GRUBUNDA 74. SORUYA ATLAYINIZ**

73. Otizm tanısı alan kişinin (.....)'nın babasına olan yakınlığı nedir?.....

**DİKKAT! BUNDAN SONRAKİ SORULAR OTİSTİK OLMAYAN ÇOCUKLARIN ANNELERİNE SORULMAYACAKTIR**

**BÖLÜM 6: (otizme İlişkin bilgiler)**

74. Gebelik sonrası çocuk bakımı ile ilgili bilgi aldınız mı?  
 a. Evet (74a. Bilgiyi kimden aldınız? a)Hatırlamıyorum b).....  
 (74b. Bilgiyi nereden aldınız?  
 a)Hatırlamıyorum b).....  
 b. Hayır  
 c. Hatırlamıyorum
75. Hangi belirtiler ile (.....)'da otizm olabileceğinden şüphelendiniz? .....
76. (.....)'ya otizm tanısı kaç yaşında konuldu?.....
77. (.....)'ya otizm tanısını kim koydu...?.....
78. (.....) şu anda hangi tedavileri alıyor?.....
79. Otizm konusunda yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?  
 a. Evet  
 b. Hayır (**TEŞEKKÜR EDEREK GÖRÜŞMEYİ BİTİRİNİZ**)
80. Otizm ile ilgili bilgiyi nereden aldınız?.....

***İletişim bilgileri:***

**Adres:**.....  
 .....

**Tel:**.....

**e-posta:**.....

**TEŞEKKÜR EDİYORUZ**

**EK-4****Tablo 4.11:** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Babaların Gebelik Öncesi Ruhsal Hastalık Tanısı Varlığına Göre Gebelik Öncesi Çalışma Durumu

<b>Babada Ruhsal Hastalık<sup>1</sup></b>	<b>Babanın Çalışma Durumu</b>	<b>Vaka</b>		<b>Akraba Kontrol</b>	
		<b>Sayı</b>	<b>%<sup>2</sup></b>	<b>Sayı</b>	<b>%<sup>2</sup></b>
Var	Evet	3	16,7	7	100
	Hayır	15	83,3	-	-
Yok	Evet	282	88,1	268	80,7
	Hayır	38	11,9	64	19,3

<sup>1</sup>Vaka grubunda 18 babanın ve akraba kontrol grubunda 17 babanın gebelik öncesi ruhsal hastalık varlığı bilinmiyor. <sup>2</sup>Sütun yüzdesi

- Gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı olan babalar incelendiğinde; vaka grubundaki babaların %83,3'ünün gebelik öncesinde çalışmadığı saptanmıştır.
- Gebelik öncesi ruhsal hastalık tanısı olmayan babalar incelendiğinde ise; vaka grubundaki babaların sadece %11,9'unun gebelik öncesinde çalışmadığı saptanmıştır.

## EK-5

### 3. FİZİK MUAYENE

Fizik muayenesini yapınız ve özellikle aşağıdaki bilgileri kaydediniz.

- Gebenin boy ve kilosu [Vücut Kitle İndeksi (VKİ)  $<18.5 \text{ kg/m}^2$  veya  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ise diyetisyene yönlendiriniz. VKİ'ye göre zayıf ve normal ağırlıktaki gebelerde ayda en fazla 2 kilo alımı, kilolu ve obez olan gebelerde ise en fazla 1 kilo alımı önerilmektedir.]

Tablo: VKİ'ye Göre Gebelikte İdeal Kilo Alımı

Gebelik Öncesi VKİ Vücut Ağırlığı (kg) / Boy <sup>2</sup> (m <sup>2</sup> )	Gebelik Boyunca Alınabilecek Toplam Kilo	2.ve 3.Trimesterde Haftada Alınabilecek Kilo
Zayıf ( $<18.5 \text{ kg/m}^2$ )	12.5-18	0.51 (0.44-0.58)
Normal (18.5-24.9 $\text{kg/m}^2$ )	11.5-16	0.42 (0.35-0.50)
Kilolu (25.0-29.9 $\text{kg/m}^2$ )	7-11.5	0.28 (0.23-0.33)
Obez ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	5-9	0.22 (0.17-0.27)

- Kan basıncı (sistolik 140 mmHg ve/veya diastolik 90 mmHg ve üzeri değerler gebelikte yüksek tansiyon olarak kabul edilir ve kadın doğum uzmanına sevk gerektirir. Sistolik 160 mmHg ve/veya diastolik 110 mmHg ve üzeri değerlerde ise 15 dakika sonra ölçümü tekrarlayınız, hala yüksek ise 'Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi Hipertansiyon Tedavi Algoritmasına' göre tedavi başlatarak 112 ile sevk ediniz.
- Nabız ( $<60$  atım/dakika veya  $>100$  atım/dakika ise değerlendiriniz),
- Anemi bulguları,
- Göğüs ve kalp oskültasyonu,
- Pretibial ödem ve varis,
- Gebelik haftası ile uterus büyüklüğünün uyumu,

EK-6

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	<b>ETİK KURULUNUN ADI</b>	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	<b>AÇIK ADRES</b>	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	<b>TELEFON</b>	0312 202 69 58							
	<b>FAKS</b>	0312 202 46 73							
	<b>E-POSTA</b>	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	Otizm Tanılı Çocuklarda Etiyolojik Faktörlerin İncelenmesi: Bir Vaka Kontrol Araştırması							
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADU/SOYADI</b>	Öğr. Gör. Dr. Asiye UĞRAŞ DİKMEN							
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI İLZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ</b>	Halk Sağlığı AD. / G.Ü.T.F.							
	<b>DESTEKLEYİCİ (Varsa)</b>								
	<b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>	Anket çalışmaları – Doktora tezi							
<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	<b>TEK MERKEZ</b>	<input type="checkbox"/>	<b>ÇOK MERKEZLİ</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>ULUSAL</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>ULUSLARARASI</b>	<input type="checkbox"/>	
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Ver.No</b>	<b>Dil</b>					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.10.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	30.10.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>				<b>Açıklama</b>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	DİĞER	<input type="checkbox"/>							
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:</b> 827	<b>Toplantı Tarihi:</b> 12.11.2018							
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p>								
<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>									
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamalar Kanunu							
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
<b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>	<b>Uzmanlık Alanı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>Cinsiyet</b>		<b>Araştırma ile ilgili</b>		<b>Karar</b>	<b>İmza</b>	
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji AD	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bülent DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

EK-7

Evrak Tarih ve Sayısı: 04/01/2019-E.1636



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 24074710-044-  
Konu : Otizimli Çocuklarla ilgili anket  
izni

### HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 03/01/2019 tarihli ve 11985510-044- 841 sayılı yazı.

İlgi yazınıza istinaden, Anabilim Dalımız öğretim görevlisi Dr. Asiye UĞRAŞ DİKMEN'in Otizim konulu anket yapma isteği Dekanlığımızca uygun görülmüştür. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır  
Prof. Dr. Mehmet Sadık DEMİRSOY  
Dekan



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yazı İşleri Birimi 06500 Beşevler/ANKARA  
Tel:0 312 202 69 69 Faks:0 312 212 46 47  
e-Posta :tip@gazi.edu.tr İnternet Adresi :www.med.gazi.edu.tr

Bilgi için :Elif Tülin Poyraz  
Büros Sorumlusu  
Telefon No:0 312 202 69 69

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-8

Evrak Tarih ve Sayısı: 01/02/2019-E.5769



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
Milli Eğitim Müdürlüğü

Sayı : 14588481-605.99-E.1882487  
Konu : Araştırma İzni

28.01.2019

GAZİ ÜNİVERSİTESİNE  
(Tıp Fakültesi Dekanlığı)

İlgi: a) MEB Yenilik ve Eğitim Teknolojileri Genel Müdürlüğü'nün 2017/25 nolu Genelgesi.  
b) 04/01/2019 Tarihli ve E.521 sayılı yazınız.

Fakülteniz Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. Asiye UĞRAŞ DİKMEN'in "Otizm Tanılı Çocuklarda Etiyolojik Faktörlerin İncelenmesi: Bir Vaka Kontrol Araştırması" konulu uygulama talebi Müdürlüğümüzce uygun görülmüş ve uygulamanın yapılacağı İlçe Milli Eğitim Müdürlüklerine bilgi verilmiştir.

Görüşme formunun (8 sayfa) araştırmacılar tarafından uygulama yapılacak sayıda çoğaltılması ve çalışmanın bitiminde bir örneğinin (cd ortamında) Müdürlüğümüz Strateji Geliştirme Şubesine gönderilmesini rica ederim.

Turan AKPINAR  
Vali a.  
Milli Eğitim Müdürü

Güvenli Elektronik İmza ile  
Aşılıdır.

Adres: Emniyet Mah. Açınsın Tıkış Cad. 4/A  
Yerleşim Yeri: ANKARA  
Elektronik Ağ: www.meb.gov.tr  
e-posta: istic@isik.06@meb.gov.tr

Bölge Yür. D. KARAOĞUZU

Tel: 0 (312) 212 36 00  
Faks: 0 (312) 212 02 16

Bu evrak güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. <https://www.ksgn.gov.tr/adares/adares-cdf8-8852-0fe4-8f7a-2535> adresinden doğrulanabilir.

## EK-9: TANIMLAYICI TABLOLAR /REGRESYON ANALİZİ TABLOLARI

### 5.2.a. GEBELİK ÖNCESİ DÖNEME İLİŞKİN TANIMLAYICI BULGULAR

Vaka ve kontrol gruplarında gebelik öncesi döneme ilişkin, ailenin ekonomik durumu, anne /babanın çalışma durumu, beden kütle indeksi, herhangi bir kronik hastalık ve veya ruhsal hastalık tanısı varlığı sunulmuştur.

Vaka ve kontrol gruplarında ebeveynlerin gebelik öncesi dönemine ait bazı demografik ve sağlık durumlarına ilişkin bilgilerin dağılımı Tablo 5.2.a.'da verilmiştir.

**Tablo 5.2.a.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Ebeveynlerin Gebelik Öncesi Dönemine Ait Bazı Demografik ve Sağlık Durumlarına İlişkin Bilgilerin Dağılımı (Ankara, 2021).

Özellikler <sup>1</sup>	Vaka Grubu		Akraba Kontrol		Dış Kontrol	
	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>
<b>Ekonomik durum</b>						
Çok kötü	20	5,6	19	5,3	-	-
Kötü	29	8,1	30	8,4	8	2,2
Orta	212	59,6	216	60,7	165	46,3
İyi	72	20,2	72	20,2	140	39,3
Çok iyi	23	6,5	19	5,3	43	12,1
<b>ANNENİN</b>						
<b>Çalışma Durumu</b>						
Çalışıyordu	92	25,8	63	17,7	343	96,3
Çalışmıyordu	264	74,2	293	82,3	13	3,7
<b>Beden Kütle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<18,5	16	4,5	10	2,8	54	15,2
18,5-24,9	121	34,0	142	39,9	242	68,0
25-29,9	99	27,8	117	32,9	58	16,3
≥30	120	33,7	87	24,4	2	0,6
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir kronik hastalık</b>						
Var	35	9,8	18	5,1	28	7,9
Yok	321	90,2	338	94,9	328	92,1
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir ruhsal hastalık</b>						
Var	18	5,1	6	1,7	2	0,6
Yok	338	94,9	350	98,3	354	99,4
<b>Anemi (Kansızlık)</b>						
Var	112	31,5	60	16,9	70	19,7
Yok	244	68,5	296	83,1	286	80,3
<b>BABANIN</b>						
<b>Çalışma Durumu</b>						
Çalışıyordu	314	88,2	489	81,2	356	100
Çalışmıyordu	42	11,8	67	18,8	-	-
<b>Beden Kütle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<18,5	-	-	3	0,9	1	0,3
18,5-24,9	79	22,2	88	24,6	73	20,5
25-29,9	95	26,7	81	22,8	69	19,4
≥30	27	7,6	37	10,4	35	9,8
Hatırlamıyor	155	43,5	147	41,3	178	50,0
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir kronik hastalık</b>						
Var	25	6,9	21	5,9	11	3,1
Yok	313	88,0	318	89,3	343	96,3
Bilmiyor	18	5,1	17	4,8	2	0,6
<b>Doktor tarafından tanısı konmuş bir ruhsal hastalık</b>						
Var	18	5,1	7	2,0	2	0,6
Yok	320	89,9	332	93,2	352	98,8
Bilmiyor	18	5,1	17	4,8	2	0,6

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi



Gebelik öncesi ailenin ekonomik durumu incelendiğinde, vaka grubunun %59,6'sı, akraba kontrol grubunun %60,7'si, dış kontrol grubunun %46,3'ü ekonomik durumunu orta ("geliri giderini karşılıyordu") olarak belirtmiştir. Vaka grubunda annelerin %25,8'i ve babaların %88,2'si çalışıyormuş. Bu yüzdeler akraba kontrol grubunda sırasıyla %17,7 ve %81,2 iken dış kontrol grubunda sırasıyla %96,3 ve %100'dür. Gebelik öncesi annenin doktor tarafından tanısı konmuş bir kronik hastalık varlığı vaka grubunda %9,8, akraba kontrol grubunda %5,1 ve dış kontrol grubunda %7,9'dir. Gebelik öncesi annenin doktor tarafından tanısı konmuş bir ruhsal hastalık varlığı vaka grubunda %5,1, akraba kontrol grubunda %1,7 ve dış kontrol grubunda %0,6'dır. Gebelik öncesi annenin anemi (kansızlık) varlığı vaka grubunda %31,5, akraba kontrol grubunda %16,9 ve dış kontrol grubunda %19,7'dir. Gebelik öncesi babanın doktor tarafından tanısı konmuş bir kronik hastalık varlığı vaka grubunda %6,9, akraba kontrol grubunda %5,9 ve dış kontrol grubunda %3,1'dir. Gebelik öncesi babanın doktor tarafından tanısı konmuş bir ruhsal hastalık varlığı vaka grubunda %5,1, akraba kontrol grubunda %2 ve dış kontrol grubunda %0,6'dır.

*Vaka grubunda annelerde en sık görülen kronik hastalıklar DM, Haşimato iken en sık görülen ruhsal hastalıklar depresyon, panik bozukluk ve temizlik hastalığıdır (Obsesif Kompulsif Bozukluk-OKB). Babalarda görülen kronik hastalıklar DM, HT, Guatr iken, babalarda en sık görülen ruhsal hastalıklar da, depresyon, panik atak ve öfke kontrol bozukluğudur.*

*Akraba kontrol grubunda annelerde en sık görülen kronik hastalıklar DM, HT, astım iken en sık görülen ruhsal hastalıklar depresyon, panik bozukluktur. Babalarda görülen kronik hastalıklar DM, HT, Guatr, bağırsak hastalığı iken babalarda en sık görülen ruhsal hastalıklar da, depresyon, panik ataktır.*

*Dış kontrol grubunda annelerde en sık görülen kronik hastalıklar DM, Haşimato, HT iken en sık görülen ruhsal hastalık panik bozukluktur. Babalarda görülen kronik hastalıklar DM, HT, Romatoid artrit iken babalarda en sık görülen ruhsal hastalıklar da, depresyon, panik ataktır.*

### **5.3.a. GEBELİK / GEBELİK TAKİBİ VE DOĞUMA İLİŞKİN TANIMLAYICI BULGULAR**

Vaka ve kontrol gruplarında gebelikte anne/babanın yaşı, annenin aldığı kilo, sigara içme durumu, pasif içicilik, ilaç dışı bitkisel ürün kullanma, alkollü/kafeinli içecek tüketme, röntgen çektirme durumu incelenmiştir. Gebelik takibi ve doğuma ilişkin de, düzenli kontrole gitme, gebelikte bir sağlık sorunu yaşama (ateş, enfeksiyon gibi), doğumda problem yaşama (zor doğum, erken/geç doğum gibi) değişkenleri bu bölümde incelenmiştir.

Vaka ve kontrol gruplarında annenin gebeliğine ilişkin tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 5.3.a.'da sunulmuştur.

**Tablo 5.3.a.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Annenin Gebeliğine İlişkin Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı (Ankara, 2021).

Gebeliğe İlişkin Özellikler <sup>1</sup>	Vaka		Akraba Kontrol		Dış Kontrol	
	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>
<b>Annenin yaşı</b>						
≤24	76	21,3	133	37,4	47	13,2
25-29	117	32,9	104	29,2	117	32,9
30-34	102	28,7	58	16,3	119	33,4
35 ve üstü	61	17,1	61	17,1	73	20,5
<b>Babannın yaşı</b>						
≤24	26	7,3	11	3,1	38	10,7
25-29	130	36,5	158	44,4	121	34,0
30-34	108	30,3	116	32,6	116	32,6
35 ve üstü	92	25,8	71	19,9	81	22,8
<b>Annenin vücut ağırlığı artışı (kg)<sup>3</sup></b>						
Az	49	13,7	67	18,8	57	16,0
Normal	107	30,1	103	28,8	160	44,9
Fazla	200	56,2	186	52,2	139	39,1
<b>Sigara içme durumu</b>						
Evet	20	5,7	4	1,1	-	-
Hayır	336	94,3	352	98,9	356	100
<b>Annenin pasif içici olma durumu</b>						
Evet, her gün	42	11,8	38	10,6	2	0,6
Evet, ara sıra	120	33,7	79	22,2	31	8,7
Hayır	194	54,5	239	67,2	323	90,7
<b>Alkollü içecek tüketme durumu</b>						
Evet	3	0,8	1	0,3	-	-
Hayır	353	99,2	355	99,7	356	100
<b>Kafeinli içecek tüketme durumu</b>						
Evet, her gün	23	6,5	40	11,2	28	7,9
Evet, ara sıra	142	39,9	126	35,4	140	39,3
Hayır	191	53,7	190	53,4	188	52,8
<b>İlaç dışı bitkisel ürünler kullanma durumu</b>						
Evet	27	7,6	15	4,2	14	3,9
Hayır	329	92,4	341	95,8	342	96,1
<b>Röntgen çektirme durumu</b>						
Evet	12	3,4	9	2,5	1	0,3
Hayır	344	96,6	347	97,5	355	99,7

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356'dır. <sup>2</sup>Kolon yüzdesi . <sup>3</sup> Sağlık Bakanlığı Doğum Öncesi Bakım Rehberi (2020) önerisine göre BMI baz alınarak gruplandırılmıştır.

Vaka grubunda gebelikte annenin kilo artışı incelendiğinde %56,2'si alması gerekenden daha fazla kilo almıştır. Annenin gebeliğinde sigara içme durumu vaka grubunda %5,7, akraba kontrol grubunda %1,1'dir. Gebeliğinde annenin yanında

sigara içilmesi durumu incelendiğinde vaka grubunun %11,8'inin her gün, %33,7'sinin ara sıra, akraba kontrol grubunun %10,6'sının her gün, %22,2'sinin ara sıra, dış kontrol grubunun %0,6'sının her gün, %8,7'inin ara sıra cevabını verdiği saptanmıştır. Annenin gebeliğinde alkollü içecek tüketme durumu, vaka grubunda %0,8, akraba kontrol grubunda %0,3'tür. Dış kontrol grubunda ise alkollü içecek tükettiğini belirten kişi bulunmamaktadır. Gebeliğinde annenin röntgen çekirme durumu vaka grubunda %3,4, akraba kontrol grubunda %2,5 ve dış kontrol grubunda %0,3'tür.

*Gebeliğinde annenin bilgisayarlı tomografi çekirme durumu incelendiğinde hiçbir grupta "evet" yanıtı veren kişi bulunmamaktadır. Gebeliğinde annenin Manyetik rezonans görüntülemesi (MR) incelendiğinde ise sadece vaka grubunda 1 kişinin "evet" yanıtı verdiği gözlenmiştir. Kontrol gruplarının her ikisinde de annenin gebeliğinde MR için "evet" yanıtı veren kişi bulunmamaktadır.*

Vaka ve kontrol gruplarında annenin gebelik takibi ve doğumuna ilişkin tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 5.3.b.'de sunulmuştur.

**Tablo 5.3.b.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Annenin Gebelik Takibine ve Doğuma İlişkin Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı (Ankara, 2021)

Gebelik Takibi ve Doğuma İlişkin Özellikler <sup>1</sup>	Vaka		Akraba Kontrol		Dış Kontrol	
	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>	s	% <sup>2</sup>
<b>Düzenli kontrole gitme durumu</b>						
Evet	330	92,7	335	94,1	356	100,0
Hayır	26	7,3	21	5,9	-	-
<b>Kontrollerde anneyi izleyen sağlık personeli</b>						
Kadın Doğum Uzmanı	277	77,8	272	76,4	356	100,0
Hemşire/ebe	79	22,2	84	23,6	-	-
<b>Sağlık sorunu yaşama durumu (DM/HT, vb.)</b>						
Evet	50	14,0	6	1,7	16	4,5
Hayır	306	86,0	350	98,3	340	95,5
<b>Enfeksiyon geçirme durumu</b>						
Evet	54	15,2	4	1,1	4	1,1
Hayır	302	84,8	352	98,9	352	98,9
<b>38°C üzeri ateşi olma durumu</b>						
Evet	8	2,2	2	0,6	2	0,6
Hayır	348	97,8	354	99,4	354	99,4
<b>Duygusal olarak acı veren olay yaşama durumu</b>						
Evet	82	23,0	9	2,5	4	1,1
Hayır	274	77,0	347	97,5	352	98,9
<b>Doğumu anneyi izleyen sağlık personelinin yaptırma durumu</b>						
Evet	43	12,1	36	10,1	314	88,2
Hayır	313	87,9	320	89,9	42	11,8
<b>Doğum şekli</b>						
Normal vajinal	126	35,4	138	38,8	107	30,1
Sezaryen endikasyonsuz	118	33,1	114	32,0	174	48,9
Sezaryen endikasyonlu	112	31,5	104	29,2	75	21,1
<b>Doğumda herhangi bir problem yaşanma durumu</b>						
Evet	96	27,0	43	12,1	20	5,6
Hayır	260	73,0	313	87,9	336	94,4
<b>Zor doğum</b>						
Evet	88	24,8	20	5,6	4	1,1
Hayır	268	75,2	336	94,4	352	98,9
<b>Doğum indüksiyonu</b>						
Evet	18	5,1	6	1,7	4	1,1
Hayır	338	94,9	350	98,3	352	98,9
<b>Preterm doğum</b>						
Evet	15	4,2	9	2,5	10	2,8
Hayır	341	95,8	347	97,5	346	97,2
<b>Postterm doğum</b>						
Evet	14	3,9	13	3,7	7	2,0
Hayır	342	96,1	343	96,3	349	98,0
<b>Doğumdan sonra bebeğin bir sorun nedeniyle hastanede yatma durumu</b>						
Evet	58	16,3	32	9,0	20	5,6
Hayır	298	83,7	324	91,0	336	94,4

<sup>1</sup> Sayı belirtilmeyen tüm değişkenlerde toplam n=356'dır. <sup>2</sup> Kolon yüzdesi

Annelerin gebelik döneminde düzenli kontrole gitme durumu vaka grubunda %92,7, akraba kontrol grubunda %94,1 ve dış kontrol grubunda %100,0'dür. Gebelik kontrollerinde anneyi izleyen sağlık personeli dağılımları incelendiğinde vaka grubunun %77,8'ini, akraba kontrol grubunun %76,4'ünü ve dış kontrol grubunun %100,0'ını kadın doğum uzmanı takip etmiştir. Annelerin gebelikte sağlık sorunu yaşama durumu vaka grubunda %14,0, akraba kontrol grubunda %1,7 ve dış kontrol grubunda %4,5'tir. Enfeksiyon geçirme durumu vaka grubunda %15,2, kontrol (akraba) grubunun %1,1 ve dış kontrol grubunda %1,1'dir. 38°C üzeri ateşi olma durumu vaka grubu %2,2, akraba kontrol grubu %0,6 ve dış kontrol grubu %0,6'dır. Annelerin gebelikte duygusal olarak acı veren olay yaşama durumu vaka grubunda %23,0, akraba kontrol grubunda %2,5 ve dış kontrol grubunun %1,1'dir.

Doğumu anneyi izleyen sağlık personelinin yaptırma durumu incelendiğinde vaka grubunun %78,9'u, akraba kontrol grubunun %79,2'si "hayır" şeklinde yanıtlarken dış kontrol grubunun %88,2'si "evet" şeklinde yanıtlamıştır. Doğum şekli ise, en yüksek yüzdelerle vaka grubunun %35,4'ü ve akraba kontrol grubunun %38,8'i normal vajinal doğum, dış kontrol grubunun ise %48,9'u endikasyonsuz sezaryen doğum şeklindedir. Annelerin doğumda herhangi bir problem yaşama durumu vaka grubunda %27,0, akraba kontrol grubunda %12,1 ve dış kontrol grubunda %5,6'dır. Annelerin zor doğum yapma durumu vaka grubunda %24,8, akraba kontrol grubunda %5,6, dış kontrol grubunda %1,1'dir. Annelere doğum indüksiyonu yapılması durumu vaka grubunda %5,1, akraba kontrol grubunda %1,7 ve dış kontrol grubunda %1,1'dir. Annelerin doğumlarının erken doğum (36 hafta öncesi) olması durumu vaka grubunda %4,2, akraba kontrol grubunda %2,5 ve dış kontrol grubunda %2,8'dir. Annelerin doğumlarının geç doğum (42 hafta sonrası) olması durumu vaka grubunda %3,9, akraba kontrol grubunda %3,7 ve dış kontrol grubunda %2,0'dir. Annelerin doğumdan sonra bir sorun nedeniyle hastanede yatma durumu vaka grubunda %16,3, akraba kontrol grubunda %9,0 ve dış kontrol grubunda %5,6'dır.

#### 5.4.a. ÇOCUKLARA İLİŞKİN TANIMLAYICI BULGULAR

Vaka ve kontrol gruplarında çocuklara ilişkin doğum sırası, istenilen çocuk olma, doğum kilosu/boyu, anne sütü alma, ilk 1 yaşta hastalanma/ilaç alma ve ilk bir yaşta bakımından sorumlu kişi değişkenleri bu bölümde incelenmiştir.

Vaka ve kontrol gruplarında çocuklara ilişkin bazı demografik ve ilk bir yaşta ilişkin tanımlayıcı bazı özelliklerin dağılımı Tablo 5.4.a.'da verilmiştir.

**Tablo 5.4.a.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Çocuklara İlişkin Bazı Demografik ve İlk Bir Yaşa İlişkin Tanımlayıcı Bazı Özelliklerin Dağılımı (Ankara, 2021).

Özellikler (n=356)	Vaka Grubu		Akraba Kontrol		Dış Kontrol	
	s	% <sup>1</sup>	s	% <sup>1</sup>	s	% <sup>1</sup>
<b>Cinsiyet</b>						
Kız	148	41,6	150	42,1	148	41,6
Erkek	208	58,4	206	57,9	208	58,4
<b>İstenen çocuk olma durumu</b>						
Evet	293	82,4	316	88,8	332	93,3
Hayır	63	17,6	40	11,2	24	6,7
<b>Kaçıncı çocuk olduğu</b>						
1.	212	59,6	156	43,8	153	43,0
2.	130	36,5	185	52,0	187	52,5
3 ve üstü	14	3,9	15	4,2	16	4,5
<b>Doğum kilosu (gr)</b>						
<2500	15	4,2	14	3,9	13	3,7
2500-3500	202	56,7	194	54,5	247	69,3
>3500	139	39,0	148	41,6	96	27,0
<b>Doğum boyu (cm)</b>						
<48	99	27,8	89	25,0	-	-
48-52	197	55,3	196	55,1	255	71,6
≥53	60	16,9	71	19,9	101	28,4
<b>Anne sütü alma durumu</b>						
En az 6 ay anne sütü almış	315	88,5	332	93,3	352	98,9
Almamış	41	11,5	24	6,7	4	1,1
<b>İlk bir yaşta hastalanma durumu</b>						
Evet	142	39,9	76	21,3	35	9,8
Hayır	214	60,1	280	78,7	321	90,2
<b>İlk bir yaşta ilaç alma durumu</b>						
Evet	115	32,3	58	16,3	19	5,3
Hayır	241	67,7	298	83,7	337	94,7
<b>İlk bir yaşta bakımından birincil sorumlu kişi</b>						
Anne	295	82,9	333	93,5	161	45,2
Bakıcı	38	10,7	10	2,8	138	38,8
Diğer <sup>2</sup>	23	6,4	13	3,7	57	16,0

<sup>1</sup>Kolon yüzdesi <sup>2</sup>Diğer: Anneanne, babaanne, teyze, abla, yenge

Vaka grubunun %82,4'ü istenen çocuk, %59,3'ü birinci çocuktur. Kontrol gruplarında bu yüzdeler sırasıyla %88,8, %93,3 (akraba kontrol) ve %44,1, %43,0 (dış kontrol)'dir. Vaka grubunun %4,2'si 2500 gr'dan daha küçük doğmuş ve %27,8'inin boy uzunluğu 48 cm'den azdır. Anne sütü alma durumu sorulduğunda vaka grubunun %88,5'i, akraba kontrol grubunun %93,3'ü ve dış kontrol grubunun %98,9'unun en az 6 ay anne sütü aldığı bulunmuştur. Vaka grubunun %39,9'u, akraba kontrol grubunun %21,3'ü ve dış kontrol grubunun %9,8'inin ilk bir yaşta hastalandığı, vaka grubunun %32,3'ünün ilk bir yaşta ilaç aldığı bulunmuştur.



### 5.6.a. EBEVEYNLERE İLİŞKİN REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Bu bölümde çocukların ebeveynlerine ait değişkenlerin karşılaştırılmasında anlamlı bulunan değişkenler ile model oluşturulmuştur. Vaka grubu, akraba ve dış kontrol grubu ile ayrı biçimde model oluşturularak incelenmiştir.

Vaka ve akraba kontrol grubunda ebeveynlere ilişkin değişkenlerin regresyon analizi Tablo 5.6.a.1’de verilmiştir

**Tablo 5.6.a.1.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Ebeveynlere İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi (Ankara,2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2 En küçük anlamlı model		Model 3 Son oluşturulan model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Babanın öğrenim durumu</b> Lise ve üstü (R) İlk-orta	0,446	0,8 (0,6-1,2)				
<b>Babanın yaşı (yıl)</b>	<b>0,01</b>	1,04 (1,01-,07)	<b>0,009</b>	1,04 (1,01-1,07)	<b>0,011</b>	1,04 (1,01-1,07)
<b>Babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü</b> Olmayanlar (R) Olma durumu	<b>0,170</b>	1,3 (0,8-2,2)			0,185	1,3 (0,8-2,1)
<b>Annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü</b> Olmayanlar (R) Olma durumu	<b>0,021</b>	1,6 (1,1-2,5)	<b>0,019</b>	1,6 (1,1-2,5)	<b>0,019</b>	1,6 (1,1-2,6)
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>	0,018		0,001		0,002	
<b>-% tahmin</b>	%56,2		%55,9		%55,5	
<b>- -2 log likelihood</b>	972,56		974,92		973,15	

R: referans

Vaka ve akraba kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı çıkan babanın öğrenim durumu, babanın yaşı, annenin/babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü değişkenleri modele alınmıştır ve beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada istatistiksel açıdan anlamlı en küçük modelde (Model 2) baba yaşı ve annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm olma öyküsü yer almıştır. ***Bu modele literatürde anlamlı bir değişken olan babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm olma öyküsü eklenerek (ilk modele göre babanın öğrenim durumu çıkartılarak) son model elde edilmiştir. Bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda, babanın yaşının ileri olması 1,04 kat ve***

*anneninin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü görülme durumu akraba kontrol grubuna göre 1,6 kat daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,019).*

Vaka ve dış kontrol grubunda ebeveynlere ilişkin değişkenlerin regresyon analizi Tablo 5.6.a.2’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.a.2.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Ebeveynlere İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi (Ankara,2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Babanın öğrenim durumu</b> Lise ve üstü (R) İlk-orta	0,263	0,3 (0,1-2,4)		
<b>Babanın yaşı (yıl)</b>	0,138	1,02 (0,99-1,06)		
<b>Babanın ailesinde ruhsal hastalık/otizm</b> Olmayanlar (R) Olma durumu	<b>0,006</b>	2,2 (1,2-3,9)	<b>0,006</b>	2,2 (1,2-3,9)
<b>Annenin öğrenim durumu</b> Lise ve üstü (R) İlk-orta	<b>&lt;0,001</b>	54,5 (6,9-426,7)	<b>0,001</b>	18,5 (9,4-36,4)
<b>Annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm</b> Olmayanlar (R) Olma durumu	<b>&lt;0,001</b>	9,3 (4,3-20,4)	<b>0,001</b>	9,1 (4,2-19,9)
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,001		0,988
<b>-% tahmin</b>		%71,3		%71,9
<b>- -2 log likelihood</b>		795,61		790,30

R: referans

Vaka ve dış kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı çıkan annenin/babanın öğrenim durumu, babanın yaşı, annenin/babanın ailesinde ruhsal hastalık /otizm öyküsü değişkenleri modele alınmıştır ve beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada istatistiksel açıdan anlamlı en küçük modelde (Model 2) annenin öğrenim durumu ve babanın/anneninin ailesinde ruhsal hastalık/otizm olma öyküsü yer almıştır. Bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda annenin ailesinde ruhsal hastalık/otizm öyküsü görülme durumu 9,1 kat, babanın ailesinde 2,2 kat daha fazladır ve istatistiksel

olarak anlamlıdır (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0,006$ ). Yine vaka grubunda annenin öğrenim durumunun ilkökul/ortaokul olması durumu 18,5 kat daha fazladır ( $p < 0,001$ ).

### 5.6.b. GEBELİK ÖNCESİ DÖNEME İLİŞKİN REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Bu bölümde vaka ve kontrol gruplarının bazı demografik bilgileri ve sağlık durumlarına ilişkin bilgilerinin karşılaştırması sonucu anlamlı bulunan değişkenlerin regresyon analizi sonuçları sunulmuştur.

Vaka ve akraba kontrol grubunda gebelik öncesi döneme ilişkin değişkenlerin regresyon analizi sonuçları Tablo 5.6.b.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.b.1.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Gebelik Öncesi Döneme İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi, Ankara,2021.

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2 En küçük anlamlı model		Model 3 Son oluşturulan model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Annenin çalışma durumu</b>						
Çalışıyormuş (R)	0,157	1,4 (0,8-2,4)				
Çalışmıyormuş						
<b>Annede kronik hst.</b>						
Yok (R)						
Var	0,519	1,2 (0,5-2,7)				
<b>Annede ruhsal hst.</b>						
Yok (R)						
Var	<b>0,048</b>	3,2 (1,1-10,3)	<b>0,037</b>	3,4 (1,1-11,1)	0,052	3,1 (0,9-10,1)
<b>Annede obezite</b>						
Yok (R)						
Var	0,059	1,5 (0,9-2,5)	0,059	1,5 (1,0-2,4)	<b>0,040</b>	1,6 (1,1-2,4)
<b>Annede anemi</b>						
Yok (R)						
Var	<b>0,002</b>	2,2 (1,3-3,7)	<b>0,003</b>	2,1 (1,3-3,5)	<b>0,003</b>	2,1 (1,2-3,4)
<b>Babanın çalışma durumu</b>						
Çalışıyormuş (R)	<b>0,020</b>	2,1 (1,1-4,0)	<b>0,016</b>	2,1 (1,1-4,0)		
Çalışmıyormuş						
<b>Babada ruhsal hst.</b>						
Yok (R)						
Var	<b>0,048</b>	3,9 (1,1-15,1)	<b>0,043</b>	3,9 (1,1-14,9)	<b>0,047</b>	3,8 (1,1-14,2)
<b>Babada obezite</b>						
Yok (R)						
Var	0,163	0,6 (0,3-1,1)				
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,413		0,402		0,865
<b>-% tahmin</b>		%62,2		%56,3		%60,9
<b>- -2 log likelihood</b>		500,70		500,01		500,05

R: referans

Vaka ve akraba kontrol gruplarının bazı demografik ve sağlık durumlarına ilişkin bilgilerinin karşılaştırması sonucu anlamlı bulunan anne /babanın çalışma

durumu, annenin kronik hastalık varlığı, anne /babanın ruhsal hastalık varlığı, anne /babanın obezite varlığı ve annenin anemi varlığı değişkenleri ile modele alınmıştır ve beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada istatistiksel açıdan anlamlı en küçük modelde (Model 2) anne/babanın ruhsal hastalık varlığı, annenin obezite ve anemi varlığı, babanın çalışma durumu yer almıştır. Anne ve babanın çalışma durumu etiyolojik faktör olarak düşünülmeyp, modelden çıkartılarak, yine geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada anne /babanın ruhsal hastalık varlığı, annenin kronik hastalık varlığı, anne /babanın obezite varlığı ve annenin anemi varlığı değişkenleri ile model son model oluşturulmuştur. ***Elde edilen son modelin sonucuna göre, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre, annede obezite varlığı 1,6 kat ( $p=0,040$ ), anemi varlığı 2,1 kat ( $p=0,003$ ) ve babada ruhsal hastalık 3,8 kat ( $p=0,047$ ) daha fazla görülmektedir.***

Vaka ve dış kontrol grubunda gebelik öncesi döneme ilişkin değişkenlerin regresyon analizi sonuçları Tablo 5.6.b.2’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.b.2.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Gebelik Öncesi Döneme İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi, Ankara,2021.

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2 En küçük anlamlı model		Model 3 Son model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Ekonomik durum</b>						
İyi (R)	0,001		<b>0,001</b>		<b>0,001</b>	
Orta	0,122	1,8 (0,8-4,2))	0,098	1,9 (0,8-4,3)	<b>0,001</b>	2,4 (1,7-3,4)
Kötü	<b>0,001</b>	23,1 (4,8-111,2)	<b>&lt;0,001</b>	20,7 (4,3-98,0)	<b>0,001</b>	12,9 (5,8-18,6)
<b>Annenin çalışma durumu</b>						
Çalışıyormuş (R)						
Çalışmıyormuş	<b>&lt;0,001</b>	77,4 (31,4-190,3)	<b>&lt;0,001</b>	70,1 (29,7-165,8)		
<b>Annede kronik hst.</b>						
Yok (R)						
Var	0,482	0,6 (0,1-2,2)			0,602	1,1 (0,6-2,1)
<b>Annede ruhsal hst.</b>						
Yok (R)						
Var	0,998	-				
<b>Annede obezite</b>						
Yok (R)		106,7		97,1		79,1
Var	<b>&lt;0,001</b>	(12,3-922,7)	<b>&lt;0,001</b>	(11,9-790,0)	<b>&lt;0,001</b>	(11,8-739,7)
<b>Annede anemi</b>						
Yok (R)						
Var	0,912	0,9 (0,3-2,3)			<b>0,002</b>	1,8 (1,2-2,6)
<b>Babada kronik hst.</b>						
Yok (R)						
Var	0,131	3,2 (0,7-15,4)			<b>0,005</b>	2,9 (1,3-6,4)
<b>Babada ruhsal hst.</b>						
Yok (R)						
Var	0,998	-				
<b>Babada obezite</b>						
Yok (R)						
Var	0,510	1,3 (0,5-3,6)				
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,897		0,732		0,996
<b>-% tahmin</b>		%91,1		%91,1		%93,0
<b>- -2 log likelihood</b>		194,65		198,15		173,17

R: referans

Vaka ve dış kontrol gruplarının bazı demografik ve sağlık durumlarına ilişkin bilgilerinin karşılaştırması sonucu anlamlı bulunan gebelik öncesi ekonomik durum, annenin çalışma durumu, anne /babanın kronik hastalık varlığı, anne /babanın ruhsal hastalık varlığı, anne/babanın obezite varlığı ve annenin anemi varlığı değişkenleri modele alınmıştır ve beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada istatistiksel açıdan anlamlı en küçük modelde (Model 2) gebelik öncesi ekonomik durum, annenin çalışma durumu ve annenin obezitesi yer almıştır. Anne ve babanın çalışma durumu etiyolojik faktör olarak düşünülmediği, anne/babanın ruhsal hastalık bulunma yüzdesi çok düşük olduğu, babaların yaklaşık yarısının gebelik öncesi kilosu hatırlanmadığı için modelden çıkartılarak, yine geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada gebelik öncesi ekonomik durum, anne/babanın kronik hastalık varlığı, annenin anemi varlığı ile model son model oluşturulmuştur. *Son modelin sonucuna göre, vaka*

*grubunda dış kontrol grubuna göre, annede obezite varlığı 79,1 kat, anemi varlığı 1,8 kat, babada kronik hastalık varlığı 2,9 kat ve aile ekonomisinin kötü olması 12,9 kat daha fazla görülmektedir.*

### 5.6.c. GEBELİK / GEBELİK TAKİBİ VE DOĞUMA İLİŞKİN REGRESYON

#### ANALİZİ SONUÇLARI

Bu bölümde annelerin, araştırmaya dahil edilen çocukların gebelik dönemlerine, gebelik takiplerine ve doğumlarına ilişkin değişkenlerin regresyon analizi sunulmuştur.

Vaka ve akraba kontrol grubunda annelerin gebelik dönemine ilişkin değişkenlerin regresyon analizi Tablo 5.6.c.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.c.1.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Annelerin Gebelik Dönemine İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi (Ankara,2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
Baba yaşı	0,427	0,9 (0,9-1,1)				
Anne yaşı	0,107	1,0 (0,9-1,1)				
Sigara içme İçmeyen (R) İçen	<b>0,009</b>	4,5 (1,4-14,2)	<b>0,009</b>	4,6 (1,4-14,5)	<b>0,006</b>	4,8 (1,5-14,2)
Pasif içicilik Yok (R) Var	<b>0,009</b>	1,5 (1,1-2,2)	<b>0,009</b>	1,5 (1,1-2,2)	<b>0,008</b>	1,5 (1,1-2,2)
Sağlık sorunu yaşama Hayır (R) Evet	<b>&lt;0,001</b>	7,0 (2,8-17,3)	<b>&lt;0,001</b>	7,1 (2,9-17,6)	<b>&lt;0,001</b>	7,4 (3,0-17,1)
Enfeksiyon veya >38° C ateş Hayır (R) Evet	<b>&lt;0,001</b>	12,1 (4,2-34,8)	<b>&lt;0,001</b>	12,3 (4,2-35,4)	<b>&lt;0,001</b>	13,0 (4,5-35,3)
Stres yaratan üzücü/acı olay yaşama Hayır (R) Evet	<b>&lt;0,001</b>	11,0 (5,3-22,7)	<b>&lt;0,001</b>	11,0 (5,3-22,7)	<b>&lt;0,001</b>	10,8 (5,2-22,2)
İlaç kullanma Hayır (R) Evet	<b>0,005</b>	2,1 (1,2-3,7)	<b>0,003</b>	2,2 (1,3-3,8)		
-Hosmer ve Lemeshow testi: p		0,684		0,494		0,960
-% tahmin		%69,8		%70,2		%69,8
- -2 log likelihood		804,15		807,42		806,20

R: referans

Vaka ve akraba kontrol grubunda gebelik dönemine ilişkin değişkenlerin karşılaştırması sonucu anlamlı bulunan anne/baba yaşı, sigara içme, pasif içicilik, sağlık sorunu yaşama, enfeksiyon veya 38 derece üstü ateşi olması ve acı olay yaşama

ve ilaç kullanma değişkenleri ile beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada (Model 2)'de sigara içme, pasif içicilik, sağlık sorunu yaşama, enfeksiyon veya 38 derece üstü ateşi olması ve stres yaratan üzücü/acı olay yaşama ve ilaç kullanma değişkenleri yer almıştır. İkinci modelden pasif içicilik ve sigara içme durumu değişkenlerinden biri varken diğeri çıkartılmış, sağlık sorunu yaşama değişkeni olduğu için enfeksiyon değişkeni çıkartılmış ve birçok model denenmiştir. Bu modellerde anlamlı olarak sona kalan değişkenler değişmemiş, birbirlerini etkilemedikleri görülmüştür. Son olarak, Model 2'den gebelikte ilaç kullanma değişkeni, gebelikteki sağlık sorunlarının sonucu olabileceğinden çıkarılmış, geriye doğru eleme metodu ile en küçük anlamlı model elde edilmiştir. *Son modelde bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre, gebelikte sigara içme 4,8 kat, pasif içicilik 1,5 kat, sağlık sorunu yaşama 7,4 kat, enfeksiyon veya >38 derece ateş olması 13 kat ve gebelikte stres yaratan üzüntü/acı olay yaşama 10,8 kat daha fazla bulunmaktadır.*

Vaka ve dış kontrol grubunda annelerin gebelik dönemine ilişkin değişkenlerin regresyon analizi Tablo 5.6.c.2'de verilmiştir.

**Tablo 5.6.c.2.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Annelerin Gebelik Dönemine İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi (Ankara,2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
Baba yaşı	<0,001	1,3 (1,2-1,5)	0,445	1,0 (0,9-1,1)		
Anne yaşı	<0,001	0,7 (0,6-0,7)				
Kilo alımı						
Normal (R)	<b>0,004</b>		<b>0,003</b>		<b>0,003</b>	
Az	0,404	1,2 (0,7-2,2)	0,441	1,2 (0,7-2,1)	0,433	1,2 (0,7-2,1)
Çok	<b>0,001</b>	2,0 (1,3-3,1)	<b>0,001</b>	1,9 (1,3-2,9)	<b>0,001</b>	1,9 (1,3-2,9)
Pasif içicilik						
Yok (R)						
Var	<0,001	7,1 (4,4-11,2)	<0,001	8,0 (5,1-12,5)	<0,001	8,0 (5,1-12,6)
Sağlık sorunu yaşama						
Hayır (R)						
Evet	<b>0,030</b>	2,2 (1,1-4,5)	<b>0,042</b>	2,0 (1,1-4,0)	<b>0,038</b>	2,0 (1,1-4,1)
Enfeksiyon veya >38° C ateş						
Hayır (R)						
Evet	<0,001	13,9 (4,4-43,3)	<0,001	12,7 (4,3-37,5)	<0,001	12,9 (4,3-37,0)
Acı olay yaşama						
Hayır (R)						
Evet	<0,001	26,4 (9,1-77,0)	<0,001	26,3 (9,2-75,0)	<0,001	25,8 (9,0-73,0)
İlaç kullanma						
Hayır (R)						
Evet	<b>0,019</b>	1,9 (1,1-3,5)				
Bitkisel ürün kullanma						
Hayır (R)						
Evet	<b>0,008</b>	3,0 (1,3-6,7)	<b>0,004</b>	3,1 (1,4-6,6)	<b>0,003</b>	3,1 (1,4-6,7)
-Hosmer ve Lemeshow testi: p		0,075		0,895		0,995
-% tahmin		%79,1		%77,1		%77,9
- -2 log likelihood		651,97		709,01		709,58

R: referans

Vaka ve dış kontrol grubunda gebelik dönemine ilişkin değişkenlerin karşılaştırması sonucu anlamlı bulunan anne/baba yaşı, pasif içicilik, sağlık sorunu yaşama, enfeksiyon veya 38 derece üstü ateşi olması, stres yaratan üzücü/acı olay yaşama, bitkisel ürün kullanma ve ilaç kullanma değişkenleri ile beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Gebelikte ilaç kullanma değişkeni, gebelikteki sağlık sorunlarının sonucu olabileceğinden modelden çıkarılmıştır. Anne yaşı da ilk modelde literatürde beklenenin tersine çıkmış, bu durumun dış kontrol grubu sağlık personeli olduğu için, eğitiminden dolayı geç anne olmalarından kaynaklandığı düşünülerek modelden çıkartılmıştır ve diğer değişkenler ile ikinci bir model (Model 2) elde edilmiştir. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada ise bu modelden en küçük anlamlı model elde edilmiştir. *Son modelde bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda dış kontrol grubuna göre, gebelikte normalden fazla kilo alımı 1,9 kat, pasif içicilik 8 kat, sağlık sorunu yaşama 2 kat, enfeksiyon veya >38 derece*



*ateş olması 12,9 kat ve gebelikte acı olay yaşama 25,8 kat ve bitkisel ürün kullanma 3,1 kat daha fazla bulunmaktadır.*

Vaka ve akraba kontrol grubunda gebelik takibi ve doğuma ilişkin değişkenlerin regresyon analizi tablo 5.6.c.3'de verilmiştir.

**Tablo 5.6.c.3.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Gebelik Takibi ve Doğuma İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi (Ankara,2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2		Model 3 En küçük anlamlı model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Doğumda sorun yaşama</b>						
Hayır (R)						
Evet	0,723	1,1 (0,6-2,0)				
<b>Zor doğum</b>						
Hayır (R)						
Evet	<0,001	5,9 (3,0-11,4)	<0,001	5,4 (3,2-9,1)	<0,001	5,4 (3,2-9,1)
<b>Doğum indüksiyonu</b>						
Hayır (R)						
Evet	0,349	0,5 (0,1-1,7)				
<b>Hastanede yatma (çocuk)</b>						
Hayır (R)						
Evet	0,052	1,7 (0,9-3,2)	0,006	1,9 (1,2-3,1)	0,006	1,9 (1,2-3,1)
<b>Pre-term doğum</b>						
Hayır (R)						
Evet	0,878	1,0 (0,3-3,1)				
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,004		0,814		0,814
<b>-% tahmin</b>		%61,1		%61,1		%61,1
<b>- -2 log likelihood</b>		924,46		925,42		925,40

R: referans

Vaka ve akraba kontrol grubunda gebelik takibi ve doğuma ilişkin değişkenlerin karşılaştırması sonucu anlamlı bulunan, doğumda sorun yaşama, zor doğum, doğum indüksiyonu, doğum sonrası hastanede yatma ve erken doğum değişkenleri ile beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Doğum indüksiyonu ve pre-term doğum yüzdeleri az olduğu için modelden çıkarılarak, doğumda sorun yaşama, zor doğum ve hastanede yatma değişkenleri ile son model (Model 2) oluşturulmuştur. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada bir değişiklik olmamış, en küçük anlamlı model (Model 3) elde edilmiş, zor doğum ve bebeğin doğum sonrası hastanede yatma değişkeni yer almıştır. *Son modelin sonucuna göre de doğumda sorun yaşama değişkeni modelden düşmüş, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre zor doğum 5,4 kat, doğum sonrası bebeğin herhangi bir sebeple hastanede yatması 1,9 kat daha fazla bulunmuştur.*

Vaka ve dış kontrol grubunda gebelik takibi ve doğuma ilişkin değişkenlerin regresyon analizi Tablo 5.6.c.4’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.c.4.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Gebelik Takibi ve Doğuma İlişkin Değişkenlerin Regresyon Analizi (Ankara,2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2 Son oluşturulan model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Doğumu takip eden kişinin yaptırması</b>				
Evet (R)				
Hayır	<b>&lt;0,001</b>	65,4 (38,7-110,4)		
<b>Doğumda sorun yaşama</b>				
Hayır (R)				
Evet	<b>0,016</b>	4,1 (1,3-13,3)	<b>&lt;0,001</b>	5,3 (3,1-9,1)
<b>Zor doğum</b>				
Hayır (R)				
Evet	0,996	-		
<b>Doğum indüksiyonu</b>				
Hayır (R)				
Evet	0,996	-		
<b>Hastanede yatma (çocuk)</b>				
Hayır (R)				
Evet	<b>0,016</b>	3,4 (1,2-9,4)	<b>0,098</b>	1,6 (0,9-2,9)
<b>Post-term doğum</b>				
Hayır (R)				
Evet	0,069	0,2 (0,4-1,1)		
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,917		0,001
<b>-% tahmin</b>		%89,2		%83,3
<b>- -2 log likelihood</b>		430,03		520,37

R: referans

Vaka ve dış kontrol grubunda gebelik takibi ve doğuma ilişkin değişkenlerin karşılaştırması sonucu anlamlı bulunan, doğumu takip eden kişinin yaptırma durumu, doğumda sorun yaşama, zor doğum, doğum indüksiyonu, doğum sonrası hastanede yatma ve geç doğum değişkenleri ile beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır (doğum şekli/sezaryen doğum değişkeni, dış kontrol grubunda endikasyonsuz sezaryen boyutu yüksek olduğu için modele alınmamıştır). Bu modelde zor doğum ve doğum indüksiyonu için sonuç alınamamıştır. Bu yüzden ikinci model için modelden çıkarılmıştır. Doğumu takip eden kişinin yaptırma durumu da, kontrol grubu sağlık personeli olduğu ve bu soruda kontrol grubu lehine cevap almış olma ihtimalinin yüksek olması nedeniyle modelden çıkarılmıştır. Geç doğum değişkeni

hem ilk modelde anlamsız olduğu hem de görölme boyutu düşük olduğu için ikinci modele alınmamıştır. Sadece doğumda sorun yaşama ve hastanede yatma değışkenleri ile oluşturulan *son model sonucuna göre, vaka grubunda dış kontrol grubuna göre doğumda sorun yaşama 5,3 kat, doğum sonrası bebeğin herhangi bir sebeple hastanede yatması 1,6 kat daha fazla bulunmuştur.*

#### **5.6.d. ÇOCUKLARA İLİŞKİN REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI**

Bu bölümde araştırmaya dahil edilen çocukların doğumdaki antropometrik ölçümleri, ailedeki çocuklar içindeki yeri ve ilk bir yaştaki sağlık durumuna ilişkin değışkenlerin regresyon analizi sonuçları sunulmuştur.

Vaka ve akraba kontrol grubunda otizmlı çocuğun doğumdaki antropometrik ölçümleri, ailedeki çocuklar içindeki yeri ve ilk bir yaştaki sağlık durumuna ilişkin regresyon analizi Tablo 5.6.d.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.d.1.** Vaka ve Akraba Kontrol Grubunda Otizmlili Çocuğun Doğumdaki Antropometrik Ölçümleri, Ailedeki Çocuklar İçindeki Yeri ve İlk Bir Yaştaki Sağlık Durumuna İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2 En küçük anlamlı model		Model 3 Son model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Doğumda vücut ağırlığı (gr)</b>						
2500 gr ve üstü (R)						
2500 gr altında	0,970	0,9 (0,4-2,1)				
<b>Doğumda boy uzunluğu (cm)</b>	0,140	0,9 (0,8-1,1)				
<b>İstenilen çocuk</b>						
Olan (R)						
Olmayan	0,085	1,4 (0,9-2,3)	0,079	1,4 (0,9-2,3)	0,051	1,5 (0,9-2,4)
<b>Kaçınıcı çocuk</b>						
2. ve üstü (R)						
İlk çocuk	<b>0,001</b>	1,8 (1,3-2,5)	<b>0,001</b>	1,8 (1,3-2,5)	<b>&lt;0,001</b>	1,8 (1,3-2,5)
<b>Anne sütü alma</b>						
Alan (R)						
Almayan	<b>0,008</b>	2,1 (1,2-3,6)	<b>0,008</b>	2,1 (1,2-3,6)	<b>0,010</b>	2,0 (1,1-3,5)
<b>İlk 1 yaşta hastalanma</b>						
Hastalanmamış (R)						
Hastalanmış	<b>0,020</b>	2,1 (1,1-4,0)	<b>0,001</b>	2,5 (1,8-3,6)	<b>&lt;0,001</b>	2,5 (1,8-3,6)
<b>İlk 1 yaşta ilaç kullanma</b>						
Kullanmamış (R)						
Kullanmış	0,488	1,2 (0,6-2,5)				
<b>Bakım veren kişi</b>						
Anne (R)						
Başka bir kişi	<b>0,001</b>	2,7 (1,6-4,6)	<b>0,001</b>	2,8 (1,7-4,6)		
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,933		0,828		0,909
<b>-% tahmin</b>		%63,3		%62,8		%63,8
<b>--2 log likelihood</b>		909,18		911,86		908,94

R: referans

Araştırmaya dahil edilen çocukların doğumdaki antropometrik ölçümleri, ailedeki çocuklar içindeki yeri ve ilk bir yaştaki sağlık durumuna ilişkin değişkenlerin karşılaştırması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunan doğumda vücut ağırlığı, doğumda boy uzunluğu, istenilen çocuk olma durumu, kaçınıcı çocuk olduğu, anne sütü alma durumu, ilk 1 yaşında hastalanma/ilaç kullanma durumu ve bakım veren kişi değişkenleri ile beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada istatistiksel açıdan anlamlı en küçük modelde (Model 2) istenilen çocuk olma durumu, kaçınıcı çocuk olduğu, anne sütü alma durumu, ilk 1 yaşında hastalanma ve bakım veren kişi değişkenleri yer almıştır. İkinci modelden ilk bir yaşta bakım veren kişi değişkeni bir sonuç değişkeni olarak değerlendirildiğinden ve ilaç kullanma durumu da, hastalığa bağlı olabileceği için çıkarılmış, geriye doğru eleme metodu ile son model elde edilmiştir. *Son modelde bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda akraba kontrol grubuna göre, ilk*

***çocuk olma 1,8 kat, anne sütü almama 2 kat ve ilk bir yaşta hastalanma durumu 2,5 kat daha fazla görülmüştür.***

Vaka ve dış kontrol grubunda otizmlili çocuğun doğumdaki antropometrik ölçümleri, ailedeki çocuklar içindeki yeri ve ilk bir yaştaki sağlık durumuna ilişkin regresyon analizi Tablo 5.6.d.2’de verilmiştir.

**Tablo 5.6.d.2.** Vaka ve Dış Kontrol Grubunda Otizmlili Çocuğun Doğumdaki Antropometrik Ölçümleri, Ailedeki Çocuklar İçindeki Yeri ve İlk Bir Yaştaki Sağlık Durumuna İlişkin Regresyon Analizi (Ankara, 2021)

Modele katılan değişkenler	Model 1 En geçerli model		Model 2 En küçük anlamlı model		Model 3 Son model	
	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)	Wald test p değeri	OR (%95 GA)
<b>Doğumda vücut ağırlığı</b> 2500 gr ve üstü (R) 2500 gr altında	0,762	0,8 (0,3-2,3)				
<b>Doğumda boy uzunluğu (cm)</b>	<b>0,001</b>	0,7 (0,6-0,8)	<b>&lt;0,001</b>	0,7 (0,6-0,8)		
<b>İstenilen çocuk</b> Olanlar (R) Olmama	<b>&lt;0,001</b>	3,8 (2,0-7,3)	<b>&lt;0,001</b>	3,8 (2,0-7,3)	<b>&lt;0,001</b>	2,9 (1,7-5,1)
<b>Kaçıncı çocuk</b> 2. ve üstü (R) İlk çocuk	<b>&lt;0,001</b>	2,2 (1,5-3,3)	<b>&lt;0,001</b>	2,2 (1,5-3,3)	<b>&lt;0,001</b>	2,0 (1,4-2,8)
<b>Anne sütü alma</b> Alanlar (R) Almayanlar	<b>&lt;0,001</b>	14,1 (4,6-43,0)	<b>&lt;0,001</b>	14,0 (4,6-42,7)	<b>&lt;0,001</b>	16,5 (5,7-47,6)
<b>İlk 1 yaşta hastalanma</b> Hastalanmamış (R) Hastalanmış	<b>0,009</b>	2,7 (1,1-6,0)	<b>0,010</b>	2,7 (1,2-5,9)	<b>&lt;0,001</b>	7,0 (4,6-10,8)
<b>İlk 1 yaşta ilaç kullanma</b> Kullanmamış (R) Kullananmış	<b>0,002</b>	4,2 (1,7-10,7)	<b>0,002</b>	4,3 (1,7-10,8)		
<b>Bakım veren kişi</b> Anne (R) Başka kişi	<b>&lt;0,001</b>	0,1 (0,08-0,21)	<b>&lt;0,001</b>	0,1 (0,08-0,21)		
<b>-Hosmer ve Lemeshow testi: p</b>		0,616		0,607		0,959
<b>-% tahmin</b>		%77,8		%77,8		%77,6
<b>--2 log likelihood</b>		646,35		646,44		611,78

R: referans

Araştırmaya dahil edilen çocukların doğumdaki antropometrik ölçümleri, ailedeki çocuklar içindeki yeri ve ilk bir yaştaki sağlık durumuna ilişkin değişkenlerin karşılaştırması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunan doğumda vücut ağırlığı, doğumda boy uzunluğu, istenilen çocuk olma durumu, kaçıncı çocuk olduğu, anne sütü alma durumu, ilk 1 yaşında hastalanma/ilaç kullanma durumu ve bakım veren kişi değişkenleri ile beklenen en geçerli model (Model 1) tanımlanmıştır. Geriye doğru eleme metodu ile yapılan uygulamada istatistiksel açıdan anlamlı en küçük modelde (Model 2) doğumda boy uzunluğu, istenilen çocuk olma durumu, kaçıncı çocuk

olduğu, anne sütü alma durumu, ilk 1 yaşında hastalanma/ilaç kullanma ve bakım veren kişi değişkenleri yer almıştır. İkinci modelden, doğumda vücut ağırlığından bağımsız olarak doğumda boy uzunluğu tek başına bir anlamlılık ifade etmediği için ilk bir yaşta bakım veren kişi değişkeni bir sonuç değişkeni olarak değerlendirildiğinden ve sağlık personeli çocuklarına genelde başka kişilerce bakım verildiği için ve ilaç kullanma durumu da, hastalığa bağlı olabileceği için çıkarılmış, geriye doğru eleme metodu ile son model elde edilmiştir. *Son modelde bulunan sonuçlar incelendiğinde, vaka grubunda dış kontrol grubuna göre, istenmeyen ocuk olma durumu 2,9 kat, ilk ocuk olma 2,0 kat, anne sütü almama 16,5 kat ve ilk bir yaşta hastalanma durumu 7 kat daha fazla grlmştir.*

## EK 10: DİJİTAL MAKBUZ



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: **Asiye Uğraş Dikmen**  
 Ödev başlığı: **Asiye Uğraş Dikmen**  
 Gönderi Başlığı: **Asiye Uğraş Dikmen-tez**  
 Dosya adı: **OTI\_ZM-TEZ-09.09.2022-AUD.docx**  
 Dosya boyutu: **2.42M**  
 Sayfa sayısı: **153**  
 Kelime sayısı: **37,130**  
 Karakter sayısı: **239,475**  
 Gönderim Tarihi: **27-Eyl-2022 09:53ÖÖ (UTC+0300)**  
 Gönderim Numarası: **1910227916**



## EK 11: ORJİNALLİK RAPORU

Asiye Uğraş Dikmen-tez

ORJİNALLİK RAPORU

% <b>2</b>	%	% <b>2</b>	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- |          |  |             |
|----------|--|-------------|
| <b>1</b> | Burcu Özbaran. "Do Environmental Factors Have Influence on Autism Spectrum Disorder?", The Journal of Pediatric Research, 2014<br>Yayın  | % <b>1</b>  |
| <b>2</b> | "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015<br>Yayın   | <% <b>1</b> |
| <b>3</b> | EYÜP, Bircan, YURT UZUNER, Serap and STEBLER, Miriam Zeliha. "Türk Dili Ve Edebiyatı öğretimine yönelik yapılan akademik çalışmalar üzerine bir inceleme", TUBİTAK, 2012.<br>Yayın | <% <b>1</b> |
| <b>4</b> | "Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders", Springer Nature, 2013<br>Yayın  | <% <b>1</b> |
| <b>5</b> | ÖZBARAN, Burcu, YAZGAN, Yankı, BAYTUNCA, Muharrem Burak, BİLDİK, Tezan, ERERMİŞ, Serpil, AYDIN, Cahide and KÖSE, Sezen. "6-18 Yaş Aralığındaki Çocuklarda Otizm Spektrum           | <% <b>1</b> |



## ÖZGEÇMİŞ

Asiye UĞRAŞ DİKMEN