

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Kayseri'de 18-24 aylık çocuklarda otizm sıklığı ve
Etiyolojide bazı çevresel faktörlerin rolü

Proje No:
TSA-11-3484

Proje Türü

Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı

Birimi/Bölümü

Doç.Dr.Meda KONDOLOT

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD/ Sosyal Pediatri Bölümü

Araştırmacının Adı Soyadı

Birimi/Bölümü

Doç.Dr.Meda KONDOLOT

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD/ Sosyal Pediatri Bölümü

Haziran 2014

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Projemizi destekleyen Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve BAP birimine, ayrıca proje ekibinde yer alan değerli öğretim üyeleri ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Proje başarıyla tamamlanmış olup, en kısa sürede yayın olarak literatüre kazandırılacaktır.

Saygılarımla,

Doç.Dr.Meda Kondolot

Proje Yürütücüsü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ /AMAÇ VE KAPSAM	7
2. GENEL BİLGİLER	9
3. BİREYLER VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	24
6. KAYNAKLAR	28
7. EKLER	34

ÖZET

Kondolot M. Kayseri'de 18-24 aylık çocuklarda otizm sıklığı ve etiyolojide bazı çevresel faktörlerin rolü. Çalışmanın ilk aşamasında amaç Kayseri'de 18-24 aylık çocuklarda Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) sıklığını araştırmaktır. Kayseri merkez ve yakın çevresinde belirlenen 14 Aile Sağlığı Merkezinde, 18-30 aylık 2021 çocuğa eğitimli kişiler tarafından M-CHAT testi uygulanmıştır. Riskli bulunan 17 olgu Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision) OSB ölçütlerine göre psikiyatrik muayene ile değerlendirilmiştir; olgulardan 2'si atipik otizm, 1'i gelişimsel gecikme tanısı almıştır. M-CHAT testinin duyarlılığı: %100, seçiciliği: %76, pozitif öngörü değeri: %12 ve negatif öngörü değeri: %100 olarak hesaplanmıştır. Bölgede belirtilen yaş grubu için OSB sıklığının 1/1000 olduğu söylenebilir. M-CHAT testinin 23 madde ile Cronbach alfa değeri: 0,69 olarak ve oldukça güvenilir bulunmuştur. Sonuç olarak M-CHAT testinin, 18-30 aylık çocuklarda, çocuk sağlığı izlemlerinde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında otistik çocuklarda ftalat ve Bisfenol A (BPA) etkileniminin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma grubuna 51 otistik (otizm + atipik otizm), kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet açısından benzer 50 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının plazma di-(2-etilhekzil)-ftalat (DEHP), mono-(2-etilhekzil)-ftalat (MEHP), BPA düzeyleri ve oksidan-antioksidan parametreleri ölçülmüştür. Plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri her 2 grupta benzer bulunmuştur. Atipik otistik çocukların ortanca BPA değerleri (ng/ml) [5,89 (0,50-13,63)] ise, hem kontrollerinden [1,12 (0,02-12,44)] hem de otistik çocuklardan [1,11 (0,03-12,76)] yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,003$). Oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid (MDA) düzeyleri her iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,06$), antioksidan parametrelerden katalaz (CAT) çalışma grubunda düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Sonuç olarak atipik otistiklerin, klasik otistiklere ve sağlıklı kontrollerine göre BPA ile daha sık karşılaştıkları veya daha duyarlı olabilecekleri düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: M-CHAT tarama, otizm, ftalat, bisfenol A, endokrin bozucular

Destekleyen Kuruluş: Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TSA-11-3484)

ABSTRACT

Kondolot M. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Kayseri for children aged 18-24 months and etiologic role of some environmental toxins. The objective of the first part of this study was to investigate validity and reliability of the M-CHAT and prevalence of Autism Spectrum Disorders (ASDs) in Kayseri for children aged 18-24 months. M-CHAT was performed on 2021 children aged 18-30 months in Kayseri and hinterland at 14 Family Health Centers by trained persons. Seventeen children who screened positive were evaluated by Child Psychiatrist according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-IV-TR); two of them were diagnosed with PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified) and one with developmental delay. Sensitivity of the M-CHAT was calculated as 100%, specificity was 76%, positive predictive value was 12%, and negative predictive value was 100%. ASDs prevalence can be accepted as 1/1000 in this region for this age group. Cronbach's alpha for the 23 items of the M-CHAT was found to be 0.69 and the test was determined to be reliable. As a result, M-CHAT screening can be used at well child visits of children aged 18-30 months.

In the second part of the study we aimed to evaluate phthalate and bisphenol A (BPA) exposure in children with autism. Fifty-one children with autism (autism + PDD-NOS) were included in the study group and age and gender matched 50 healthy children in the control group. Plasma levels of di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP), mono-(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP), BPA and oxidant-antioxidant markers were measured by using high performance liquid chromatography (HPLC) in the study and control groups. Plasma DEHP, MEHP and BPA levels were similar in both groups. Median BPA levels (ng/ml) [5.89 (0.50-13.63)] of the children with PDD-NOS were higher than both the control group [1.12 (0.02-12.44)] and the children with autism [1.11 (0.03-12.76)] (respectively; $p=0.003$, $p=0.003$). Malondialdehyde levels (MDA) as a oxidative stress marker were similar in both groups ($p=0.06$), however catalase levels (CAT) as a antioxidant marker were lower in study group than control group ($p<0.001$). As a result, it was considered that children with PDD-NOS may exposed to BPA more often or may be more vulnerable than children with autism and those in the control group.

Keywords: M-CHAT screening, autism, phthalate, bisphenol A, endocrine disruptors

Supported by: Erciyes University Scientific Research Unit (TSA-11-3484)

1. GİRİŞ /AMAÇ VE KAPSAM

Çocuk sağlığı izlemlerinin en önemli basamaklarından biri gelişimin değerlendirilmesidir. Bununla birlikte, semptomların ortaya çıkışının vakadan vakaya farklılık göstermesi, sosyal ve dil alanlarındaki geriliğin çocuğun okul öncesi dönemde yaşitlarıyla iletişime geçmeden fark edilememesi, motor gelişimin etkilenmemiş olması gibi nedenlerden dolayı otistik bulguların üç yaşından önce tanınması zor olabilmektedir (1-7). Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) çocukların 18.ayda ve 24.ayda otistik bulgular açısından taranmasını önermektedir (2, 7-9). Ancak ülkemizde OSB'nın erken tespit edilmesine yönelik rutin kullanımda olan spesifik bir tarama testi yoktur. Ülkemizde M-CHAT testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizinin yapıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (10-13). Bu çalışmaların sınırlı sayıda vaka içermesi, düşük riskli çocuklarda planlanmamış olması, güvenilirlik analizinin yapılmamış olması veya riskli çıkanlar üzerinde yapılmış olması gibi bazı kısıtlılıkları vardır.

Çalışmanın ilk aşamasında amacımız; düşük riskli çocuklarda M-CHAT tarama testinin uygulanması, Kayseri il merkezi ve yakın çevresinde 18-24 aylık çocuklarda OSB sıklığının belirlenmesidir. Sonuç olarak çalışmamız toplum temelli bir çalışma olarak düşük riskli çocuklarda planlanmış, riskli çıkan çocukların kesin tanı için değerlendirildiği, geçerlilik ve güvenilirlik analizinin yapıldığı, sıklık konusunda bilgi verebilecek bu konuda ülkemizde yapılmış ilk araştırma olması nedeniyle önemlidir.

Bir taraftan OSB'nı erken tanımak için tarama testleri araştırılırken diğer taraftan da OSB etiyolojisi ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. OSB'nın etiyolojisi tek başına genetik olarak açıklanamamaktadır; çoğunlukla genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı çevresel faktörlerle etkileşimin neden olduğu düşüncesi kabul edilmektedir (1, 3-5).

İntrauterin enfeksiyonlar (rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs); ileri baba yaşı (3, 5); talidomid gibi bazı ilaçlar (3); civa başta olmak üzere ağır metaller (3, 14); kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı (3); kadmiyum, vinil klorid, trikloroetilen inhalasyonu (15); tarımda kullanılan organoklorinli spreylere (16); D vitamini eksikliği (5) etiyolojide tartışılan nedenlerden olmuştur. Ev içi maruz kalınan toksinlerin araştırıldığı bir çalışmada öyküde annenin sigara içmesi, evin az havalandırılıyor olması ve evde polivinil klorür (PVC) kaplama bulunması gibi bazı çevresel risk faktörlerinin OSB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (17). Ayrıca OSB tanısı olan çocukların annelerinin endüstride sıkça kullanılan bazı kimyasal toksinlerle daha sık karşılaştıkları gösterilmiştir (18).

Çeşitli toksinlere daha duyarlı olabilecekleri ile ilgili bu bulgular nedeniyle çevresel faktörler arasında endokrin bozucu maddelerin rolü merak edilmiştir (5, 19). Bazı hormonların, nörotransmitterlerin nörogelişim sürecinde bilinen rolleri nedeniyle endokrin bozucu maddelerin nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışında etkili olup olmadıkları günümüzde araştırma konusu olmuştur (19).

Etki mekanizmaları çok iyi açıklanamasa da endokrin bozucu maddelerin hayvan çalışmalarında beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açtıkları gösterilmiş ve nörotoksik etkili olabilecekleri düşünülmüştür (20-23). Özellikle santral sinir sistemi (SSS) gelişiminin kritik olduğu dönemlerde karşılaşmanın çocukluk dönemi ve hatta erişkinliğe uzanan etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (20, 21). Bununla birlikte ftalat ve Bisphenol (BPA)'nın insanlarda nörolojik etkileri ve özellikle OSB etiyolojisindeki rolünü araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır (24-27).

Bu çalışmada otistik çocuklarda endokrin bozucu olarak bilinen ftalat (en sık kullanılan DEHP ve onun ana metaboliti olan MEHP) ve BPA etkileniminin vaka kontrol yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Vaka ve kontrol grubunun olası etkilenim yolları, plazma DEHP, MEHP, BPA düzeyleri ve oksidan-antioksidan parametrelerinin [lipid peroksidasyonu (MDA), glutatyon, glutatyon peroksidaz(GPx), tiyoredoksin redüktaz (TRxR) glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve selenyum] karşılaştırılması planlanmıştır. Alanında ilk çalışmalardan olmakla birlikte OSB'li çocuklarda ftalat, BPA etkilenimini birlikte araştıran ve aynı zamanda oksidan-antioksidan sistemi değerlendiren ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) sosyal etkileşim ve iletişim becerisinde güçlükler, kısıtlı yineleyici ilgi ve davranışlarla kendini gösteren bir grup hastalıktır. İlk olarak Kanner 1943 yılında bebeklik otizmi adını verdiği nörogelişimsel bozukluğu tanımlamıştır. Uzun yıllar otizm yaşamın erken döneminde başlayan, şizofreninin farklı bir formu olarak düşünülmüştür. Ancak 1970’li yıllarda bebeklik döneminde başlayan bu ağır bozuklukla çocukluğun daha sonraki yıllarında ya da ergenlikte başlayan psikozların farklı tablolar olduğu anlaşılmıştır. OSB’nın tanısında DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*) ve ICD 10 (*International Classification of Diseases*) tanı ölçütleri kullanılmakta ve giderek daha standart bir değerlendirme yapılmaktadır. Bu çalışmaya başlandığında da OSB tanısı için DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision*) tanı ölçütleri kullanılıyordu. Amerikan Psikiyatri Birliği’nin DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre, yaygın gelişimsel bozukluk (*Pervasive Developmental Disorder-PDD*) olarak da bilinen otizm spektrum bozuklukları kapsamında beş ayrı hastalık yer almaktadır. Bunlar; Otizm (otistik bozukluk), Asperger sendromu, atipik otizm (başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk / PDD-NOS: *Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified*), çocukluk çağıının dezentegratif bozukluğu ve Rett sendromu olarak bilinmektedir (3-5, 28).

Bununla birlikte Mayıs 2013’de yayınlanan DSM-V tanı ölçütlerine göre “Otizm Spektrum Bozukluğu” başlığı altında; otistik bozukluk, Asperger sendromu ve atipik otizm yer almaktadır (5, 29). Ancak bu çalışmaya başlandığında henüz DSM-V tanı ölçütleri yayınlanmadığı için çalışmada DSM-IV-TR ölçütleri kullanılmıştır.

Amerika’da 2000 yılında hastalığın sıklığı genel olarak 1/150 olarak bildirilirken 2008 yılında yaklaşık olarak her 88 çocuktan birinin OSB olduğu saptanmıştır (30, 31).

Otizmde karşılıklı sosyal etkileşimde bozulma, iletişimde bozulma ve kısıtlı-yineleyici ilgi ve davranışlar olmak üzere üç temel alanda sorun vardır ve bu sorunlar 36 aydan önce başlamaktadır. En temel özellik karşılıklı etkileşim ve iletişim kurma becerisindeki güçlüklerdir. İletişimdeki bozulma hem sözel hem de sözel olmayan becerileri etkilemektedir. Dil gelişiminde gecikme vardır ya da hiç gelişmemiştir. Zamirleri karıştırma, ekolali ya da stereotipik konuşma bazen de kelime uydurma görülebilir. Otizmi olan çocuklarda stereotipik davranışlar, alışılmışın dışında ilgiler, takıntılar, ritüeller, el, parmak, vücut hareketleri ve nesnelerle yineleyici biçimde uğraşlar görülür. Aynıcılıkta ısrar ederler, ufak değişikliklere abartılı tepki verirler, eşyalara aşırı ve tuhaf bağlanmalar gösterebilirler. Mekanik hareketlere büyülenircesine ilgi duyabilirler.

Hayali oyunlar oynamazlar. Ortak dikkatleri yoktur; işaret etme, gösterme, pozisyon değişikliği ile dikkatlerini başka bir kişiyle aynı konu üzerine odaklayamazlar.

Belirtiler 3 yaş öncesinde tanınır ve girişimde bulunulursa bu çocukların daha uyumlu, daha sağlıklı gelişme olasılıkları vardır. Bu nedenle öncü belirtilerin tanınması ve bu alanlardaki bozuklukların erken fark edilmesi oldukça önemlidir. Sosyal ilişki ve iletişim bozukluğu ile ilgili olabilecek öncü belirtiler tablo 2.1.1’de belirtilmiştir (4, 5).

Atipik Otizm: Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk tanımı OSB şemsiyesi altında kalan ancak belirli bir klinik tabloya uymayan başka herhangi bir tanıyla daha iyi açıklanamayan klinik tablolar için kullanılır. Bu grup “atipik otizm” denilen; başlangıç yaşının geç olduğu, semptomların atipik olduğu ya da gözlenen semptomların tanı koymak için yetersiz kaldığı ya da bunların hepsinin bir arada bulunması nedeniyle otistik bozukluk için tanı ölçütlerinin karşılanmadığı klinik tabloyu kapsar. Otistik bozukluktan daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3).

OSB’nın etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Üzerinde en çok çalışılan otizmdir ve etiyolojisinde genetik, biyokimyasal, nöroanatomik, ailesel ve çevresel bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Çoğu araştırmacı otizmin genetik bir hastalık olduğunu ve çevresel bir faktör ya da tetikleyicisi bulunduğu hipotezini savunmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı %60-90, çift yumurta ikizlerinde ise %3-10’dur. Otizmi olan hastaların kardeşlerinde OSB görülme sıklığı %2-6 olarak bildirilmiştir. Kromozom 1p, 2, 7q, 15, 16p ve 17p bu konuda çalışılan kromozomlardır fakat sorumlu tek bir gen bulunamamıştır. Otizmin ortaya çıkışında daha çok poligenetik kalıtım modeli üzerinde durulmaktadır (3, 5).

Çevresel faktörlerin OSB etiyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Özellikle de genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı çevresel faktörlerle etkileşimin hastalığa sebep olabileceği üzerinde durulmaktadır. İntrauterin enfeksiyonlar (rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs); ileri baba yaşı (3, 5); talidomid gibi bazı ilaçlar (3); civa başta olmak üzere ağır metaller (3); kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı (3); D vitamini eksikliği (5) etiyolojide tartışılan nedenlerden olmuştur. Ev içinde karşılaşılan toksinlerin araştırıldığı bir çalışmada öyküde annenin sigara içmesi, evin az havalandırılıyor olması ve evde polivinil klorür (PVC) kaplama bulunması gibi bazı çevresel risk faktörlerinin OSB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (17).

Çeşitli toksinlere daha duyarlı olabilecekleri ile ilgili bulgular nedeniyle çevresel faktörler arasında endokrin bozucu maddelerin rolü merak edilmiştir (5, 19). Bazı hormonların, nörotransmitterlerin nörogelişim sürecinde bilinen rolleri nedeniyle endokrin bozucu

maddelerin nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışında etkili olup olmadıkları günümüzde araştırma konusu olmuştur (19). Bu yazının ilerleyen bölümlerinde endokrin bozucu maddeler ve otizmde endokrin bozucuların rolü ayrı başlıklar altında tartışılmıştır.

Bununla birlikte bazı çalışmalarda bu hastaların artmış oksidatif stres ve azalmış detoksifikasyon kapasitesine sahip olduğu ve bu nedenle toksinlerden daha çok etkilendikleri ileri sürülmüştür (32). Günümüzde bu hastalarda immün regülasyonda bir bozukluk olabileceği hipotezini araştıran çalışmalarda bulunmaktadır (3).

Otizmi değerlendirmek için çok sayıda yarı yapılandırılmış gözlem ve görüşme teknikleri vardır. Çocukluk Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS “*Childhood Autism Rating Scale*”) en çok bilinen ölçeklerden biridir. Otizm Tanı Görüşmesi-gözden geçirilmiş şekli (*Autism Diagnostic Interview-Revised ADI-R*) ve Otizm Tanı Gözlem Şeması (*Autism Diagnostic Observation Schedule –ADOS*) tanı aşamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte otizm tanısı DSM-IV-TR ve ICD-10 ölçütleri ile artık daha standart duruma gelmiştir (3, 4).

OSB sıklığının giderek artması, ağır seyirli kronik bir hastalık olması, üç yaşından önce tanı koyulduğunda ekonomik, akademik ve sosyal kazanımların olduğunun gösterilmesi ve bulguların gerek aileler gerekse de doktorlar tarafından geç fark edilmesi nedeniyle erken tanı oldukça önemlidir (2-9).

M-CHAT Robins, Fein, Barton ve Green tarafından 2001 yılında ABD’de geliştirilen ve en çok kullanılan tarama testidir. M-CHAT, çocuğun ebeveynine ya da birincil bakıcısına yöneltilmek üzere hazırlanan 23 maddeden oluşmaktadır. Ölçekteki her madde evet/hayır şeklinde yanıtlanmaktadır. Bu maddelerin ilk dokuzu CHAT’dan aynen alınmıştır; geri kalan maddeler ise ölçeği geliştirenler tarafından hazırlanmıştır. CHAT’de bulunan gözleme dayalı ikinci bölüm ise çıkarılmıştır. M-CHAT’de otizmle ilişkili 6 kritik madde yer almaktadır. Orijinal çalışmada ölçek ABD’de yaşları 18–30 aylar arasında değişen 1293 çocuğa uygulanmış, bu çocuklardan 58’inin risk grubunda olduğu belirlenmiş, risk grubundaki çocuklardan 39’u ise otizm spektrum bozukluğuna ilişkin bir tanı almıştır. Ölçeğin orijinalindeki güvenilirlik katsayıları, 23 madde için 0,85, altı kritik madde için 0,83’dür. Kritik maddeler, DFA (Discriminant Function Analysis) analizi yapılarak belirlenmiştir. Bu maddeler ağırlıklarına göre şöyle sıralanmaktadır: madde 7, 14, 2, 9, 15 ve 13. Yapılan DFA analizi 38 çocuktan 33’ünün doğru olarak, 8’inin yanlış olarak tanılandığını göstermiştir. DFA sınıflamalarına göre ölçeğin duyarlılığının %87; seçiciliğinin %99; pozitif öngörü değerinin %80; negatif öngörü değerinin ise %99 olduğu belirlenmiştir (6).

Ülkemizde M-CHAT testinin Türkçe formunun psikometrik özellikleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Kliniği'nde Ünal ve arkadaşları (10) tarafından yapılmıştır. İstanbul'da 2009 yılında Kara (13) tarafından yapılan "İstanbul'da Yaygın Gelişimsel Bozuklukların Tanısında M-CHAT Testinin Geçerliliği" başlıklı Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezinde M-CHAT testinin duyarlılığı %97,8, seçiciliği %88,8, pozitif öngörü değeri %75, negatif öngörü değeri %99,1 olarak bildirilmiştir. Çalışma üniversite hastanesine başvuran hastalara (düşük riskli ve yüksek riskli iki grup) uygulanmıştır. Bu çalışmanın ilk aşamasında M-CHAT formunun aile tarafından doldurulmasının uygun bir yöntem olmadığı saptanmış ve ikinci aşamada test soruları sağlık personeli tarafından anne ve/veya babaya yöneltilerek ve test formu sağlık personeli tarafından doldurularak uygulanmıştır. Sonuçta M-CHAT testinin sağlık personeli tarafından uygulandığında duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri yüksek bulunmuştur ve 18. aydan itibaren sağlam çocuk izleminde kullanılabileceği önerilmiştir (13, 33).

Tablo 2.1.1. 36 Aydan Küçük Çocuklarda Sosyal İlişki ve İletişim Bozukluğu ile İlgili Öncü Belirtiler

- Karşılıklı konuşma sesleriyle ritmik etkileşimin olmaması
- Sosyal ilişki için gerekli karşılıklı gülümsemenin olmaması
- Göz göze gelememe ya da yüz yüze gelmekten kaçınma
- Uyku ve yeme sorunları
- Seslere, özellikle ismine tutarlı olarak bakmama
- Baş baş yapmama, selamlaşma için el sallamanın gelişmemesi, kendiliğinden hatırlatmadan başlatmaması
- Ağırbaşlı görünüm, ciddi yüz ifadesi
- Anne ya da baba eve gelince sevinçle, coşkuyla karşılamama, kapıya koşmama
- Yabancılamama ya da anne-baba ve yabancıya farklı davranmama, anne babayı tanıdığını diğer çocuklar gibi belli etmeme
- Sert nesnelerle oynama, yumuşak nesneleri tercih etmeme
- Hayali oyunlar oynamama
- İsteklerini parmağıyla göstermeme, işaret etmeme, yetişkinin elini tutup işaret ettirme ya da yetişkinin elini istenen şeyin üstüne koyma
- Gösterilen, işaret edilen yere bakmama
- Hoşuna giden herhangi bir şeyi getirip göstermeme, paylaşmanın olmaması (cicisini göstermeme)
- Yetişkinlere maskaralık yapmama, eğlendirmeye çalışmama, yetişkinleri eğlendirmeye yönelik dikkat çekici davranışlarda bulunmama
- Dikkat çekip çekmediğini sınamama
- Utanmama, mahcup olmama

2.2. Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular hormonların etkilerini bozarak, taklit ederek veya bloke ederek endokrin sistemi değiştiren insan yapımı sentetik kimyasallar ve doğada bulunan fitoöstrojenlerdir. Bu maddeler hormonların üretimini, transportunu, reseptörüne bağlanmasını ya da metabolize olması ve atılmasını değiştirerek etki edebilirler. Doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar. Başlıca endokrin bozucular fitoöstrojenler (bitkilerde doğal olarak bulunan östrojen), dioksinler, furanlar, pestisitler, ftalatlar (di-etilheksil ftalat, butil benzil ftalat, di-n-butil ftalat, di-n-fenil ftalat, di-heksil ftalat, di-propil ftalat, dikloroheksil ftalat, dietil ftalat), ağır metaller (arsenik, kadmiyum, uranyum, kurşun, civa), bazı ilaçlar, Bisfenol A, B ve F, etan dimetan, sulfonat, metanol, benzofenol, N-butil benzen, 4-nitrotoluen ve 2,4-diklorofenol'dür (34-37).

Endokrin bozucuların insanların ve hayvanların üreme sistemi üzerine bildirilen etkileri yanında, bazı çalışmalarda obezite, metabolik sendrom, diyabet, erken puberte, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, astım, inme, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, öğrenme güçlüğü, teratojenik etkiler, tiroid hormon bozuklukları, göğüs kanseri, hepatoselüler adenom ya da karsinom, testis ve prostat kanseri riskinde artış bildirilmiştir (34, 37-39).

Avrupa Komisyonu'nun 2007 raporuna göre endokrin bozucu olduğu şüphe edilen 564 kimyasal maddeden 107'sinin endokrin bozucu özellikte olduğu bildirilmiştir. Bu maddeler kendi aralarında sınıflandırıldığında 34'ünün canlılar üzerinde endokrin bozucu etkilerinin gösterildiği ve bu maddelerle ilgili çalışmalara öncelik verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ftalat ve Bisfenol A bu grupta yer alan endokrin bozucu kimyasallardandır (40).

Ftalat: Antiandrojenik etkili oldukları bilinmektedir. Plastik maddelere yumuşaklık ve esneklik kazandırma özellikleri nedeniyle kullanımları giderek artmaktadır.

Yüksek moleküler ağırlıklı ftalatlar zemin ve duvar kaplama, tıbbi aletler gibi tüketici ürünlerinde kullanılan esnek vinil üretiminde plastikleştirici olarak kullanılan ftalatlardır. Daha düşük molekül ağırlıklı ftalatlar ise kişisel bakım ürünlerinde (kozmetik ürünler, parfüm, losyon, saç spreyi, şampuan, nemlendiriciler, oje gibi) çözücü olarak, deterjanlarda, yapıştırıcılarda, selüloz asetat için plastikleştirici olarak, tıbbi tüplerde, cila, vernik, boya, kaplamalarda ve bazı yavaş salınımlı ilaçlarda kullanılırlar. Yıllık üretimi hızla artmakta olan ve günlük yaşamda sıklıkla karşılaştığımız bu kimyasalların insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri bildirilmektedir. Etkinliği yüksek ve maliyeti düşük olduğu için en sık kullanılan DEHP'dir (41-43, 39-45). Asıl kullanım alanı (%95) PVC üretimidir. İnsanlar intrauterin dönemden başlayarak yaşamları boyunca çeşitli yollarla DEHP ile karşılaşmaktadırlar.

Çocuklarda da ftalat etkilenimi ve çeşitli nörogelişimsel sonuçlarını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Kesitsel bir çalışmada, Cho ve ark. (100) tarafından, idrarda yüksek ftalat metabolitleri saptanan okul çocuklarının IQ puanında 2 puan kadar düşüklük olduğu bildirilmiştir. Testa ve ark. (27) 48 otistik çocuğun idrar DEHP düzeyini 45 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmıştır ve otistiklerde idrar DEHP düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Prospektif bir çalışmada, gestasyonel idrar DEHP ve dibütil ftalat düzeyleri yüksek olan annelerden doğan bebeklerin mental ve fiziksel gelişim skorlarının düşük olduğu gösterilmiştir (46). Başka bir çalışmada hamilelikte yüksek idrar dietil ftalat ve dibütil ftalat düzeyleri olan annelerin 4-7 yaşındaki çocuklarında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna benzer davranışların daha fazla görüldüğünü (47), yine aynı kohorttan 7-9 yaşındaki çocuklarda ise otizm benzeri davranışların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (48). Whyatt ve ark. (25), idrar ftalat metabolit düzeyleri yüksek olan annelerden doğan bebeklerin 3 yaşında daha fazla içe dönük davranışlar sergilediğini göstermişlerdir.

Bisfenol A: 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan, genel olarak Bisfenol A (BPA) adı ile bilinmektedir, östrojenik aktivite gösteren nonsteroid bir ksenoöstrojendir. Bisfenol A'nın yaklaşık %70'i polikarbonat yapımında, %25'i epoksi reçine üretiminde primer monomer olarak kullanılır. Geriye kalan %5'i ise günlük hayatımızda kullandığımız PVC plastikler, kompakt disk, termal faks kâğıtları, boya, su, meyve suyu, süt şişeleri, kola ve bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde beyaz renkli diş dolgu malzemelerinin bileşiminde ve gıda maddelerinin muhafaza edildiği plastik malzeme ve konserve kutularının iç yüzey kaplama folyolarının yapımında da yaygın olarak kullanılmaktadır (49-54).

İnsanlarda BPA'nın üreme sistemi ile ilgili ve nörogelişimsel etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bununla birlikte çalışmalar kesitsel olduğu ve vaka sayıları açısından sınırlı olduğu için yetersizdir. Yakın zamanda yapılan bir uzmanlık tez çalışmasında obes çocukların idrar BPA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve obes grup içinde de metabolik sendromu olanlarda olmayanlara göre idrar BPA düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (55).

Bisfenol A'nın hücre migrasyonunu, sinaps ve dentrit formasyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir (56). Itoh K ve ark. (23) düşük doz BPA'ya prenatal etkilenimin neokortikal histogenezis, spatiotemporal gen ekspresyonu, erişkin farelerde davranış ve nörotransmitter sistemlerini ve fetal fare beyinlerinde epigenetik modifikasyonları içeren etkiler gösterdiğini

bildirmişlerdir. Erişkin farelerde anormal neokortikal yapı ve anormal kortikotalamik projeksiyonun BPA ile karşılaşan grupta sebat ettiği gösterilmiştir. Fonksiyonel olarak, farelerde postnatal gelişimsel dönem ve erişkin dönemde etkilenimin faregillere spesifik davranışları ve nörotransmitter sistemini bozduğu bildirilmiştir.

Cincinnati, Ohio, ABD’den dahil edilen 249 anne ve bebeği üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, prenatal BPA etkileniminin, çocuklar 2 yaşına geldiklerinde davranış değişikliklerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada gebeliğin 16-26. haftalarında ve doğumda olmak üzere iki kez idrar BPA konsantrasyonları ölçülmüştür. Onaltıncı gebelik haftasındaki ortalama gestasyonel BPA konsantrasyonları ile özellikle kız çocuklarında agresyon ve hiperaktivite arasında pozitif ilişki bulunmuştur (26).

Sonuç olarak endokrin faktörlerin nörogelişim süreci üzerinde bilinen etkileri nedeniyle çeşitli hormonların, hormon benzeri maddelerin, nörotransmitterlerin ve bununla paralel olarak endokrin bozucu maddelerin OSB etiyolojisinde olası rolleri araştırılmaktadır; bu konuda iyi planlanmış kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (19). Bununla birlikte bazı çalışmalarda OSB’da artmış oksidatif stres olduğu gösterilmiştir. Endojen ve ekzojen antioksidan kapasiteninde genel olarak azaldığı bildirilmektedir (57). Bu nedenle bu olgularda çeşitli toksinlere daha fazla maruziyet ya da oksidan-antioksidan sistemde farklılık olabileceği düşünülmektedir.

3.BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. M-CHAT Tarama Testi

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 04.01.2011 tarih 2011/13 nolu kararı ile onaylanmıştır. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (proje no: TSA-11-3484) tarafından desteklenmiştir.

M-CHAT tarama testi Kayseri merkez ve yakın çevresinde sıklık belirlemek amacıyla toplum temelli bir araştırma olarak planlanmıştır ve Haziran 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma için T.C Kayseri Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü’nden B.10.4.ISM.4.38.00.27-176 sayılı yazısı ile izin alınmıştır. Kayseri merkez ve yakın çevresinde bulunan (*hinterland*) 35 ASM belirlenmiştir. Belirlenen ASM’lerinde toplam 240 aile hekiminin çalıştığı ve kendilerine bağlı yaklaşık 8000-9000 kadar 18-24 aylık çocuk olduğu tespit edilmiştir. Örneklem büyüklüğü, OSB’nın sıklığı 1/150-1/100 olarak kabul edilerek yaklaşık 5000 olarak hesaplanmıştır.

Ancak tarama testi aşamasında yaşanan güçlükler (ailelerin telefonla ASM'ne davet edilmesi, bazılarının iletişim bilgilerinin olmaması, iletişim ve ulaşımında karşılaşılan zorluklar ve zaman kaybı, ailelerin randevularına gelmemeleri ve testi uygulamak üzere eğitilmiş kişilerin çalışmaya devamı ile ilgili sıkıntılar) nedeniyle çalışma 14 ASM'inde (toplam aile hekimi sayısı:110; 18-24 aylık çocuk nüfus yaklaşık 4000) gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte belirlenen ASM'leri toplam nüfusun yaklaşık 1/3'üne hizmet veren büyük merkezlerdi ve bu ASM'lerinin de ilk örnekleme uygun şekilde nüfusa orantılı olarak düşük, orta ve yüksek sosyoekonomik düzeyleri temsil edebilecek bölgelerden seçilmesine dikkat edilmiştir (Şekil 4.1.1). Başlangıçta belirlenen ASM'lerden 14'üne gidilebildiği için 24-30 aylık olup çalışmaya alınma ölçütlerini sağlayan çocuklara da tarama testi uygulanmıştır.

Düşük riskli çocuklarda M-CHAT testinin uygulanacağı ilk çalışma olduğu için önceki çalışmalarda kullanılan Türkçe formları ile beraber M-CHAT yeniden Türkçe'ye çevirilmiştir. Her bir soruyu en iyi ifade ettiği düşünülen cümleler belirlenmiştir. Elde edilen Türkçe form İngilizce'ye çevirilerek kontrol edilmiş ve gerekli değişiklikler yapılmıştır (Ek 1). Aile Sağlığı Merkezlerinde tarama testini uygulamak üzere 6 kişilik bir grup oluşturulmuştur ve kişiler testin uygulanışı ve değerlendirilmesi ile ilgili eğitilmiştir.

M-CHAT tarama testi 23 sorudan oluşmaktadır; 19 soruda “evet” olumlu, “hayır” olumsuz yanıtken; 11, 18, 20 ve 22. sorularda “evet” olumsuz, “hayır” olumlu yanıtlardır. Yirmi üç sorudan 3 veya daha fazlasının olumsuz olması ya da kritik sorular olarak bilinen 2, 7, 9, 13, 14 ve 15. sorulardan 2 veya daha fazlasının olumsuz yanıtlanması olgunun riskli olduğunu göstermektedir (6). Test yaklaşık 5-10 dakikalık bir sürede tamamlanmaktadır.

Görevli sağlık personeli ve eğitimli anketörler tarafından ASM'inde izlemde olan 18-24 aylık çocukların aileleri konu ile ilgili bilgilendirilerek gerek telefonla gerekse de ASM'ne geldiklerinde çalışmaya davet edilmiştir.

Çalışmaya alınma ölçütleri: ASM'ine anne-babası tarafından getirilen, dışlanma ölçütlerine sahip olmayan ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden 18-24 aylık çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri: Bilinen fiziksel ya da zihinsel hastalığı, nörogelişimsel geriliği olan veya herhangi bir gelişimsel bozukluk nedeniyle takip edilenler, iştme kaybı olanlar ve anne-babası dışında başka birisi tarafından görüşmeye getirilen çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Eğitimli anketörler tarafından ailelere bağlı bulundukları ASM'inde M-CHAT tarama testinde yer alan 23 soru yüz yüze görüşme ile yöneltilmiştir.

M-CHAT tarama testi sonucunda riskli çıkan olguların aileleri bilgilendirilerek Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilmiştir. Riskli çocuklar Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından altın standart test olarak kabul edilen DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre psikiyatrik muayene ile değerlendirilmiştir. OSB tanısı alan olgular ayırıcı tanı açısından Çocuk Nöroloji Bölümü tarafından da değerlendirilmiştir.

M-CHAT tarama testinin geçerlilik analizi için testte riskli bulunmayan çocuklardan basit rastgele örnekleme yoluyla, rastgele sayılar tablosundan seçilen 50 çocuk (riskli saptanan çocuk sayısı göz önüne alınarak 1:3 oranında) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine davet edilmiştir. Görüşmeye getirilen 48 çocuk aynı Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre psikiyatrik muayene ile değerlendirilmiştir.

Çalışmanın gücünü artırmak ve güvenilirlik analizini yapabilmek için saha taramasında saptanan ve kesin tanı alan 2 olguya ek olarak çalışma süresince Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre psikiyatrik muayene ile tanı almış (otizm veya atipik otizm) olan 18-40 aylık 18 çocuğun ailelerine de onam alınarak M-CHAT testi uygulanmıştır. Sonuç olarak testin güvenilirlik analizine 20'si otizm olmak üzere (2'si taramada saptanan, 18'i Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinden yönlendirilen) toplam 2039 çocuk dahil edilmiştir.

3.2. Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi

Çalışmanın ikinci aşamasında OSB (otizm ve atipik otizm) tanısı olan çocuklarda ftalat ve bisfenol A plazma düzeylerini ve oksidan/ antioksidan parametrelerini [lipid peroksidasyonu (MDA), glutatyon, glutatyon peroksidaz(GPx), tiyoredoksin redüktaz (TRxR) glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve selenyum] araştırmak için vaka-kontrol çalışması planlanmıştır. Vaka grubunu oluşturması için Temmuz 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran otizm veya atipik otizm tanısı alan ya da bu tanı ile izlenmekte olan çocukların aileleri çalışmaya davet edilmiştir.

Çalışmanın tarama aşamasından yaklaşık 30 kadar otistik çocuk tespit edilmesi öngörülmesine rağmen, daha az kişi taranabildiği için ve hastalığın sıklığı ülkemizde daha düşük olduğu için bu sayıya ulaşılammıştır. Bu nedenle çalışmanın ikinci aşamasında planlanan

(30 vaka ve 30 kontrol) vaka kontrol sayısı artırılmıştır. Çalışmaya 51 vaka ve 50 kontrol dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma ölçütleri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde otizm veya atipik otizm tanısı almış ya da bu tanı ile izlenmekte olan, dışlanma ölçütlerine sahip olmayan ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden otistik çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri: Eşlik eden genetik, ağır nörolojik ve metabolik hastalığı olan vakalar çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol grubunu oluşturması için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniği'nde izlenmekte olan, vaka grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer, fiziksel ya da zihinsel bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar çalışmaya davet edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubuna katılmayı kabul eden ailelerden yazılı onam alınmıştır.

Ailelere fetalat ve bisfenol A etkilenimlerini ve sosyodemografik özelliklerini sorgulayan bir anket uygulanmıştır (Ek 2). Bu anketle intrauterin dönemde etkilenim, ailenin ve çocuğun beslenme alışkanlıkları, varsa tıbbi müdahale ve girişimler ve ev içi muhtemel etkilenim yolları yüz yüze görüşme ile araştırmacı tarafından sorgulanmıştır. Görüşme sonrasında çocuklardan aşağıda belirtilen yöntemle venöz kan örneği alınmıştır.

Vaka ve kontrol grubundaki çocukların venöz kan örnekleri, arka ucunda plastik yapısı bulunmayan steril iğne ucu ile damlama şeklinde 3 ml olarak özel hazırlanmış heparinli cam tüplere alınmıştır (Bölüm 3.2.3'de anlatıldığı şekilde hazırlanan deney tüpleri kullanılmıştır). Kan örnekleri alındıktan hemen sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen plazma örnekleri amper vialler içinde -20°C'de tutulmuş ve günün sonunda -80°C'ye transfer edilerek analiz gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma boyunca tüm cam malzemenin kapaklarında bulunan plastik materyalle temasını önlemek amacıyla, alüminyum folyo kullanılmıştır. Çalışma tamamlanınca örnekler soğuk zincir ile Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na götürülmüştür ve ölçümler burada gerçekleştirilmiştir.

Fitalat ve Bisfenol A, ekstraksiyon işlemleri sonrasında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi kullanılarak çalışılmıştır. Lipit peroksidasyonu biyogöstergesi olarak plazma MDA düzeyleri HPLC ile; eritrosit glutatyon ve antioksidan enzim aktiviteleri (GPx, TRxR, GR, SOD, CAT) spektrofotometrik yöntemler ile tayin edilmiştir; plazma selenyum düzeyleri atomik absorpsiyon spektrometresi kullanılarak belirlenmiştir.

Veriler SPSS paket programı 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. M-CHAT Tarama Testinin Bulguları

M-CHAT tarama testi toplum temelli bir araştırma olarak 14 ASM’inde (toplam 110 Aile Hekimi) 18-30 aylık toplam 2021 çocuğa uygulanmıştır. Ulaşılabilen ASM’i toplam il nüfusunun yaklaşık 1/3’ünü kapsayan büyük merkezlerdi. ASM’i nüfusa orantılı olarak düşük, orta ve yüksek sosyoekonomik düzeyleri temsil edebilecek bölgelerden seçildi. Tarama testinin uygulandığı ailelerin %55’i orta, %32’si yüksek, %13’ü düşük sosyoekonomik düzeyleri temsil ediyordu. Ulaşılan nüfusun sosyoekonomik durumu hedeflenen nüfusun sosyoekonomik durumuna benzerdi ($p=0,88$). Tarama testinde, sıklık belirlemek için hedeflenen nüfusun %40’ına ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 2021 çocuğun yaş ortalaması 23 ± 3 ay (18-30 ay) olup, %51’ni erkek çocuklar oluşturuyordu. M-CHAT testi sonucu riskli olduğu saptanan 17 olgu Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı tarafından DSM-IV-TR ölçütlerine göre psikiyatrik muayene ile değerlendirilmiştir. Olgulardan 2’si atipik otizm (her 2 olguda 18 aylık ve erkek), 1’i gelişimsel gecikme (24 aylık, erkek) tanısı almış, diğerleri normal bulunmuştur. Riskli çıkan ve ailesi tarafından Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinik randevusuna getirilmeyen 2 çocuktan birinin ailesine telefonla ulaşılmış ve olumsuz sorular tekrar sorulduğunda riskli olmadığı görülmüştür. Diğer çocuğun ailesine telefonla ulaşılamayıp, aile hekimi ile görüşülmüştür. Çocuğun psikososyal gelişiminin aile hekimi tarafından normal olarak değerlendirildiği öğrenilmiştir.

M-CHAT testinin duyarlılığı: %100, seçiciliği: %76, pozitif öngörü değeri: %12, negatif öngörü değeri: %100, doğru ayırma oranı: %77 olarak hesaplanmıştır (tablo 4.1.1).

M-CHAT tarama testinin 23 madde ile Cronbach alfa değeri: 0.69 olarak hesaplandı ve ölçek oldukça güvenilir ($0.60 < \alpha < 0.80$) olarak yorumlandı. Kritik 6 madde ile testin Cronbach alfa değeri: 0,67 olarak ve oldukça güvenilir ($0.60 < \alpha < 0.80$) bulunmuştur.

Tablo 4.1.1. M-CHAT Tarama Testinin DSM-IV-TR OSB Ölçütlerine Göre Geçerliliği

		DSM-IV-TR ölçütleri		
		Otizm (+)	Otizm (-)	Toplam
M-CHAT	Risk var	2	15	17
	Risk yok	0	48	48
Toplam		2	63	65

M-CHAT testinde riskli bulunan ve otistik olan toplam 20 olgunun testte olumsuz yanıtladıkları soru sayısı ortalama 13 ± 4 , ortanca: 13 (min:5-max:21) olarak bulunmuştur. M-CHAT testinde riskli olup DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre psikiyatrik görüşme ile otistik olarak değerlendirilmeyen 15 olgunun testte olumsuz yanıtladıkları soru sayısı ortalama 4.9 ± 1.7 , ortanca: 4 (min: 3-max: 9) olarak tespit edilmiştir. Otistik grubun olumsuz soru sayısı ortancasının otistik olmayan gruptan anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

M-CHAT testinde yalancı pozitif çıkan 17 olgudan geriye kalan (2 atipik otizm + 1 gelişimsel gecikme) 14 olgu, 3 yaşlarını doldurdularında tekrar değerlendirilmiştir. Çocukların aileleri ve aile hekimleri telefonla aranmıştır; 12 olgunun normal olduğu hem ailelerinden hem de aile hekimlerinden öğrenilmiştir ve 1 olgu ASM'ini değiştirdiği için ulaşılamamıştır. Üç yaşında olup halen konuşmadığı söylenen bir erkek çocuk muayeneye çağırılmıştır ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından sözel anlatım bozukluğu olarak değerlendirilmiştir.

Atipik otizm tanısı alan olgulardan birinin 3 yaşından sonraki durumu sorulduğunda tedavisine devam edildiği ve bulgularında düzelme olduğu öğrenildi. Diğer atipik otizm olgusuna ise şehir değiştirdiği için ulaşılamadı.

4.2.Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi Bulguları

Çalışma grubuna 51 OSB'li (otizm+atipik otizm) vaka, kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet açısından benzer 50 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Vaka grubunun %80'i erkek cinsiyette olup yaş ortalaması $5,8 \pm 2,5$ yıl, kontrol grubunun %78'i erkek cinsiyette olup yaş ortalaması $5,6 \pm 2,5$ idi. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocuklar yaş, cinsiyet, doğum

sırası, doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, anne yaşı, annenin çalışma durumu, baba yaşı ve yaşanılan yer açısından benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Her iki grupta da DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin normal dağılım özelliğine sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk normallik testi ile araştırıldı. DEHP ve MEHP düzeylerinin her iki grupta normal dağılıma uyduğu; BPA düzeylerinin ise çalışma grubunda normal dağılıma uyduğu, kontrol grubunda normal dağılıma uymadığı tespit edildi.

Çalışma grubunda ($n=31$) DEHP düzeyi ortalama $0,198 \pm 0,163$ $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda ($n=37$) ortalama $0,172 \pm 0,124$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü (student t test, $p=0,46$). MEHP düzeyi çalışma grubunda ($n=17$) ortanca $0,068$ ($0,052-0,151$) $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda ($n=25$) $0,088$ ($0,050-0,144$) $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü (Mann-Whitney U test, $p=0,66$). BPA düzeyi çalışma grubunda ($n=37$) ortanca $2,15$ ($0,03-13,63$) ng/ml , kontrol grubunda ($n=35$) $1,12$ ($0,02-12,44$) ng/ml olarak ölçüldü (Mann-Whitney U test, $p=0,19$) (Tablo 4.2.1).

Tüm grup (çalışma + kontrol) için incelendiğinde plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin her iki cinsiyette de benzer olduğu saptanmıştır. DEHP ortanca değeri kızlarda ($n= 14$) $0,146$ ($0,026-0,259$) $\mu\text{g/ml}$, erkeklerde ($n=54$) $0,168$ ($0,044-0,765$) $\mu\text{g/ml}$; MEHP ortanca değeri kızlarda ($n=6$) $0,710$ ($0,059-0,135$) $\mu\text{g/ml}$, erkeklerde ($n=36$) $0,086$ ($0,050-0,151$) $\mu\text{g/ml}$; BPA ortanca değeri kızlarda ($n=13$) $1,01$ ($0,18-12,44$) ng/ml , erkeklerde ($n=59$) $1,26$ ($0,03-13,63$) ng/ml olarak ve benzer bulunmuştur (Mann-Whitney U test, sırasıyla, $p=0,43$; $p=0,71$; $p=0,67$).

Tablo 4.2.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Çocukların Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeyleri

	Çalışma grubu (n)	Kontrol grubu (n)	p
DEHP ($\mu\text{g/ml}$)	$n=31$	$n=37$	0,46
$(\bar{x} \pm ss)$	$0,198 \pm 0,163$	$0,172 \pm 0,124$	
ortanca(min-max)	$0,153$ ($0,044-0,765$)	$0,171$ ($0,026-0,617$)	
MEHP ($\mu\text{g/ml}$)	$n=17$	$n=25$	0,66
$(\bar{x} \pm ss)$	$0,087 \pm 0,033$	$0,089 \pm 0,027$	
ortanca(min-max)	$0,068$ ($0,052-0,151$)	$0,088$ ($0,050-0,144$)	
BPA (ng/ml)	$n=37$	$n=35$	0,19
$(\bar{x} \pm ss)$	$3,45 \pm 3,95$	$2,39 \pm 3,13$	
ortanca(min-max)	$2,15$ ($0,03-13,63$)	$1,12$ ($0,02-12,44$)	

Otistik ($n=39$), atipik otistik ($n=12$) ve kontrol ($n=50$) grupları yaş ve cinsiyet açısından benzer bulunmuştur (sırasıyla $\chi^2=4.53$, $p=0.104$; $\chi^2=3.71$, $p=0.156$). Otistik, atipik otistik ve kontrol gruplarından ölçülebilir plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerine sahip olanlar karşılaştırıldığında; atipik otistik çocuklarda ortalama değerlerin daha yüksek olduğu ve bu durumun BPA açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=10.09$; $p=0.006$). İkili grup karşılaştırmalarında atipik otistik çocukların ortalama BPA değerleri [5,89 (0,50-13,63)]; hem kontrollerinden [1,12 (0,02-12,44)] hem de otistik çocuklardan [1,11 (0,03-12,76)] anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.003$; $p=0.003$).

Etkilenim yolları çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelendiğinde annenin gebelikte yumuşatıcı kullanımı hastalanma riskini 5,93 kat (OR=5,93, %95 CI: 2,29-15,35, $p<0,001$), bebeklikte dişlik kullanımı 3,32 kat (OR=3,32, %95 CI: 1,15-9,54, $p=0,026$), evde PVC döşeme bulunması 2,94 kat (OR=2,94, %95 CI: 1,11-7,80, $p=0,030$) artırıyordu.

Çalışma grubu, kontrol grubu ve tüm grupta çocukların vücut ağırlığı ile plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Çalışma ve kontrol gruplarının oksidan ve antioksidan parametre sonuçları tablo 4.2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2. Çalışma ve kontrol gruplarının oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri

Parametre, birim	Çalışma grubu n, ortalama $\pm$ SD	Kontrol grubu n, ortalama $\pm$ SD	<i>p</i>
MDA (TBARS) , umol/mg protein	n=47, 10,84 $\pm$ 3,6	n=45, 9,65 $\pm$ 2,3	0,06
GSH , nmole/g Hb	n=51, 14,30 $\pm$ 1,6	n=49, 14,24 $\pm$ 2,1	0,87
Selenyum	n=49, 113,95 $\pm$ 44,3	n=48, 95,80 $\pm$ 32,1	0,02
GPx1 , U/mg Hb	n=51, 28,2 $\pm$ 5,6	n=50, 24,7 $\pm$ 5,2	0,002
TrxR , mU/mg protein	n=45, 57,77 $\pm$ 20,8	n=46, 63,66 $\pm$ 21,1	0,18
CAT , nmol/min/mg Hb	n=49, 96,99 $\pm$ 37,8	n=49, 124,8 $\pm$ 28,6	<0,001
SOD , mU/Hb	n=44, 67,56 $\pm$ 27,7	n=43, 52,73 $\pm$ 34,1	0,01
GR , U/g Hb	n=50, 0,21 $\pm$ 0,1	n=48, 0,10 $\pm$ 0,03	<0,001

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. M-CHAT Tarama Testi ile İlgili Tartışma ve Sonuçlar

Ülkemizde M-CHAT testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizinin yapıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (10-13). Bununla birlikte çalışmamız bu araştırmalardan farklı olarak; toplum temelli bir çalışma olarak düşük riskli çocuklarda planlanmış, riskli çıkan çocukların kesin tanı için değerlendirildiği, geçerlilik ve güvenilirlik analizinin yapıldığı, sıklık konusunda bilgi verebilecek bu konuda ülkemizde yapılmış ilk araştırma olması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda testi eğitilmiş bir grup uygulamıştır, bu nedenle literatürde bahsedilen takip M-CHAT basamağına benzer olduğu düşünülebilir. Literatürde düşük riskli çocukların taranmasında ilk basamakta saptanan yalancı pozitifliği azalttığı için ailelerin doldurduğu ilk aşama sonrası takip M-CHAT yapılması önerilmiştir (6, 57-60). İstanbul’da yapılan bir çalışmada testin anne ve/veya baba tarafından doldurulması durumunda çocukların %49’unun riskli bulunduğu bildirilmiştir. Riskli bulunanlar telefon görüşmesi için arandığında ailelerin %49’una ulaşılamamış ve ulaşılanların %45’i testten geçmiştir. Yüksek yalancı pozitiflik, sıklıkla telefon görüşmesi gereksinimine yol açması, ailelere telefonla ulaşamama ya da ulaşmak için yaşanan zaman kaybı ve telefon görüşmelerinin maddi yükü nedeniyle M-CHAT formunun aile tarafından doldurulmasının uygun bir yöntem olmadığı tespit edilmiş ve ikinci aşamada M-CHAT testi sağlık personeli tarafından uygulanmıştır (13, 33).

Düşük riskli çocuklarda M-CHAT tarama testi sonucunda 2021 olgunun 17’si riskli bulunmuştur. Riskli bulunan çocuklar Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından DSM-IV-TR kriterlerine göre psikiyatrik muayene ile değerlendirilmiş ve 2’si atipik otizm tanısı almıştır. Riskli bulunan ancak OSB olarak değerlendirilmeyen çocuklardan 1’i gelişimsel gecikme; diğer 14’ü ise normal olarak değerlendirilmiştir. Kara ve ark. (13)’nın İstanbul’da yaptıkları çalışmalarında ise M-CHAT tarama testi Çocuk Nöroloji uzmanı ve deneyimli hemşireler tarafından uygulanmıştır ve düşük risk grubunda 538 çocuktan 2’si (%0,4) riskli bulunmuştur ve riskli bulunan 2 olgu OSB tanısı almıştır.

İlk değerlendirmede normal bulunan 14 çocuk 3 yaşını tamamladığında tekrar değerlendirilmiştir ve 1 vaka sözel anlatım bozukluğu tanısı almıştır. Bu nedenle normal olarak değerlendirilen çocukların tamamen sağlıklı oldukları düşünülmemeli ve izlemlerine devam edilmelidir.

Kayseri merkez ve yakın çevresi için 18-30 aylık çocuklarda OSB (otizm + atipik otizm) sıklığı'nın yaklaşık 1/1000 olduğu söylenebilir. Ayrıca ülkemizde hastalığın sıklığı bilinmemektedir ve sıklık konusunda ülkemiz adına fikir verebilecek ilk çalışmadır.

M-CHAT testinin duyarlılığı: %100, seçiciliği: %76, pozitif öngörü değeri: %12, negatif öngörü değeri: %100, doğru ayırma oranı: %77 olarak hesaplanmıştır. İstanbul'da Kara B ve ark. (13) çalışmalarında testin pozitif öngörü değerini %75 olarak bildirmişlerdir; duyarlılığı %97.8, seçiciliği %88.8, negatif öngörü değeri %99 olarak bulunmuştur. Yüksek riskli çocuklar dahil edildiği ve tarama testi konu ile ilgili uzman ve deneyimli kişiler tarafından uygulandığı için pozitif öngörü değeri daha yüksek bulunmuş olabilir. Çalışmamızda pozitif öngörü değeri bölgede hastalığın sıklığı düşük olduğu içinde düşük olarak bulunmuş olabilir. Bununla birlikte testin geçerliliği ve öngörü değerleri kültürler arası farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda M-CHAT tarama testinin 23 madde ile Cronbach alfa değeri: 0.69 bulunmuş ve ölçek oldukça güvenilir ($0.60 < \alpha < 0.80$) olarak yorumlanmıştır. Kritik 6 madde ile testin Cronbach alfa değeri: 0,67 olarak ve oldukça güvenilir ($0.60 < \alpha < 0.80$) bulunmuştur. Testin ülkemizde çocuk sağlığı izlemlerinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Otistik çocuklar minimum 5 soruya olumsuz yanıt vermişlerdir [ortalama: 13 ± 4 ; ortanca: 13 (min:5-max:21)]. Yalancı pozitif çıkan ve normal olarak değerlendirilen çocuklarsa ortalama 5 soruya [ortalama 4.9 ± 1.7 , ortanca: 4 (min: 3-max: 9)] olumsuz cevap vermişlerdir. Bu şekilde eğer ≥ 5 olumsuz yanıt riskli kabul edilirse, çalışmamızda riskli bulunan çocuk sayısı 8'e düşmektedir; testin seçiciliği %76'dan %88'e, pozitif öngörü değeri ise %12'den %25'e yükselmektedir. Ayrıca 2 atipik otistik vaka, 1 gelişimsel geçikme vakası ve takipde sözel anlatım bozukluğu olarak değerlendirilen vaka yine riskli gruba girmektedir. Bu nedenle M-CHAT taramasında 3-5 arasında olumsuz soru sayısının yalancı pozitif olabileceği, ancak ≥ 5 olumsuz yanıtın OSB açısından daha uyarıcı olması gerektiği düşünülebilir. Kleinman ve ark. (59) ise başlangıç testte ≥ 8 olumsuz yanıt olanların takip M-CHAT testine gerek olmadan refere edilebileceğini önermişlerdir. Chlebowsky ve ark. (60) ise 3-6 soruya olumsuz yanıt verenler için M-CHAT /F testinin gerekli olduğunu, ≥ 7 soruya olumsuz yanıt verenlerin ise M-CHAT/F testini beklemeden refere edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Çünkü MCHAT tarama testinde ≥ 7 soruyu olumsuz yanıtlayanların %82,2'sinin M-CHAT/F testinde de riskli çıktığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada Canal-Bedia ve ark. (61) testin *cutoff* değeri olarak 5 olumsuz yanıt kullanılırsa yalancı pozitifliğin azalacağını belirtmişlerdir.

Tarama testinin ülkemiz şartlarında uygulanması ile ilgili, kimlerin uygulayacağı, ne zaman uygulanacağı, takip ya da telefon görüşmesi yapıp yapılamayacağı, riskli çıkanların en

kısa sürede Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilmesi konularında strateji belirlemek için bölümler arası işbirliğine ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi ile İlgili Tartışma ve Sonuçlar

Günümüzde kullanım alanlarının giderek artması nedeniyle çeşitli yollarla çevresel etkilenimin neredeyse kaçınılmaz olduğu endokrin bozucu maddeler nörolojik etkileri ile de dikkat çekmeye başlamıştır. Etki mekanizmaları çok iyi açıklanamasa da hayvan çalışmalarında beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilecekleri gösterilmiştir (20-23). Çocuklar bazı fizyolojik özellikleri ve metabolik imatürimleri nedeniyle çevresel toksinlere erişkinlere göre daha duyarlı oldukları için en riskli grup olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Özellikle SSS gelişiminin kritik olduğu dönemlerde etkilenimin çocukluk dönemi ve erişkinliğe uzanan etkilerinin olduğu düşünülmektedir (20, 21, 62). Bu çalışmada otistik çocuklarda endokrin bozucu olarak bilinen ftalat (en sık kullanılanı DEHP ve onun ana metaboliti MEHP) ve BPA etkileniminin vaka kontrol yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız otistik çocuklarda endokrin bozucu maddeler olarak bilinen DEHP, MEHP ve BPA'nın plazma düzeylerini ve birlikte oksidan antioksidan parametreleri araştıran ilk çalışmadır. DEHP, MEHP ve BPA'nın plazma düzeylerinin çalışma grubunda ve kontrol grubunda benzer olduğu saptanmıştır. DEHP ve BPA düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek olsa da bu fark anlamlı bulunmamıştır. Atipik otistik çocuklarda plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin ise, otistik çocuklara ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir; ancak bu durum sadece BPA için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle atipik otistik çocukların klasik otistiklerden farklı olarak çevresel toksinlerle daha sık karşılaştıkları veya daha duyarlı olabilecekleri düşünülmüştür.

OSB ve ftalat ilişkisini araştıran ilk çalışma Testa C ve ark. (27) tarafından bu çalışma yürütülürken yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak idrarda ftalat metabolitleri araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda plazma düzeyleri araştırıldığı için Testa C ve ark. (27)'nin çalışmasında bildirilen idrar MEHP düzeyleri ile karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Testa C ve ark. (27)'nin çalışmasında OSB'li çocukların endokrin bozucularla olası karşılaşma yolları ve sıklıkları yer almamaktadır.

Çalışmamız BPA ve OSB ilişkisini araştıran ilk çalışmadır ve plazma BPA düzeyleri atipik otistik çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Atipik otistik çocuklarda BPA düzeylerinin hem sağlıklı kontrollerinden hem de otistik çocuklardan yüksek olması, bu çocukların çevresel toksinlerle daha sık karşılaştıkları veya daha duyarlı olabilecekleri ihtimalini akla getirmektedir.

Nitekim atipik otistik çocukların klinik olarak da klasik otistiklerden farklı sınıflandırıldığı; semptomlarının atipik olduğu ya da tanı koymak için yetersiz olduğu bilinmektedir. Klasik otizimden daha sık görüldüğü (3) ve semptomlarının daha hafif olduğu bildirilmektedir; ancak bu çocukların gerek genetik gerekse de çevresel faktörler açısından klasik otistiklerden farklı olduğuna ilişkin net bilgiler yoktur.

Ftalat ve BPA'nın OSB etiyolojisindeki rolleri tam olarak açıklanamasa da olası etkileri birkaç başlık altında ele alınabilir. Bu bireyler endokrin bozucu maddelerle daha sık karşılaşılıyor olabilirler; ağız yoluyla karşılaşmalarda artmış intestinal geçirgenlik söz konusu olabilir; genetik yatkınlıkları olduğu için bu kimyasal maddelerden daha fazla etkileniyor olabilirler; bu bireylerin çeşitli toksinleri metabolize etme kapasiteleri yetersiz olabilir; ftalat ve BPA epigenetik değişikliklerle etki ediyor olabilir ya da östrojen, testosteron ve tiroid hormonlarının etkilerini değiştirerek etki edebilirler (5, 19, 21).

Öyküde annenin yumuşatıcı deterjan kullanıyor olması, evde PVC döşeme bulunması ve bebeklik döneminde dişlik kullanım sıklıkları çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırmada her ne kadar çalışma grubunda ve kontrol grubunda bu etkilenim yolları açısından kullananlar ve kullanmayanlar arasında plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmasa da, bulgular bu tür malzemelerin günlük yaşamımızda, özellikle bebek ve çocuk ürünlerinde kullanımının kontrollü olması gerektiğini desteklemektedir. Yakın zamanda İsveçte yapılan bir çalışmada Larsson M ve ark. (17); çocuklar 1-3 yaşlarındayken evde PVC döşeme bulunmasının 5 yıl sonra ailelerin bildirdiği OSB semptomları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Etkilenim yollarına göre DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri çalışma grubu için incelendiğinde; annesi oje kullanan, parfüm kullanan, saç kremi kullanan çocukların BPA düzeyleri, bebek yağı kullanılan, plastik kutuda içme suyu kullanılan çocuklarda BPA düzeyleri, plastik saklama kabı kullanılan çocuklarda BPA ve MEHP düzeyleri kullanılmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise annesi gebelikte makyaj malzemesi kullanan çocukların DEHP düzeyleri, plastik kutuda içecek kullanılan çocuklarda MEHP düzeyleri kullanılmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gerek gebelik süresince gerekse de erken çocukluk dönemindeki etkilenim yollarının ölçülen düzeyler üzerine etkisinden bahsetmek oldukça güçtür, bu durum ileriye dönük izlem çalışmaları ile belirlenebilir. Bununla birlikte annelerin özellikle gebelik döneminde kendileri için ve daha sonra bebekleri için kullanacakları bazı besinleri, çeşitli mutfak malzemelerini, temizlik

ürünlerini veya kozmetik ürünleri seçerken dikkatli olmaları ve bu açıdan riskli ürünleri mümkün olduğunca kullanmamaları önerilir.

Tüm grupta plazma MEHP düzeyleri ile BPA düzeyleri arasında ve benzer şekilde çalışma grubunda plazma MEHP ve BPA düzeyleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, birkaç endokrin bozucu maddenin birlikte alındığında additif veya sinerjistik etki gösterebileceği düşüncesini desteklemektedir.

OSB olan hastaların aynı zamanda artmış oksidatif stres ve azalmış detoksifikasyon kapasitesine sahip oldukları ve bu nedenle de çevresel toksinlerden daha çok etkilenebilecekleri gösterilmiştir. Otistik hastalarda antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz), glutatyonun, seruloplazmin ve transferrinin azaldığı; lipid peroksidasyonu, protein ve DNA oksidasyonunun arttığı düşünülmektedir (57). Çalışmamızda lipid peroksidasyonu göstergesi olarak MDA çalışılmıştır ve çalışma grubunda yüksek olduğu saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,06$). Tablo 4.2.2’de görüldüğü gibi antioksidan parametrelerden CAT düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur; buna karşın antioksidanlardan selenyum, GPx1, SOD ve GR ise çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bundan sonraki aşamada OSB’de, özellikle de atipik otistik çocuklarda, ftalat ve BPA düzeyleri ile birlikte detoksifikasyon kapasitelerinin araştırıldığı hem de epigenetik değişikliklerin gösterilebildiği çalışmalar planlanmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Zwaigenbaum, L. (2010). Advances in the early detection of autism. *Current Opinion in Neurology*, 23(2), 97-102.
2. Fountain, C., King, M.D., ve Bearman, P.S. (2011). Age of diagnosis for autism: individual and community factors across 10 birth cohorts. *Journal of Epidemiology Community Health*, 65(6), 503–510.
3. Stubbs, E.G. ve Cheng, K. (2005). Autism Spectrum Disorders. K. **Cheng**, K.M. Myers (Ed.). *Child and Adolescent Psychiatry* (s.227-246). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Akçakın, M. (2007). Otistik Bozukluk. AS. Aysev, YI. Taner (Ed.). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları* (s.277-290). İstanbul: Golden Print.

5. Motavalli Mukaddes, N. (2013). *Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
6. Robins, D.L., Fein, D., Barton, M.L., ve Green, J.A. (2001). The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(2), 131-144.
7. Johnson, C.P., ve Myers, S.M. (2007). American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183–1215.
8. Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., Rogers, S., Carter, A., Carver, L., ve diğerleri. (2009). Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*, 123(5), 1383-1391.
9. Mandell, D.S., Morales, K.H., Xie, M., Lawer, L.J., Stahmer, A.C., ve Marcus, S.C. (2010). Age of diagnosis among Medicaid-enrolled children with autism, 2001-2004. *Psychiatric Services*, 61(8), 822 – 829.
10. Ünal F, Pehlivan Türk B, Özusta Ş, Şimşek Ç, Çalışgan L, Samancı Ş, Munir K. (Nisan 2006). *Otizm Tarama Çalışması Sonuçları ve Değiştirilmiş, Oyun Çocuğunda Otizmi Tarama Listesinin Psikometrik Özellikleri* [Poster]. 16. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, Antalya.
11. Yıkgeç, A. (2005). *A validity study of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) on a Turkish sample*. Yüksek Lisans Tezi, Boğaziçi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
12. TC Sağlık Bakanlığı Tohum Otizm Vakfı. (2008). *Otizm Tarama Projesi Sonuç Raporu* (s.1-45). İstanbul.
13. Kara, B. (2009). *İstanbul’da yaygın gelişimsel bozuklukların tanısında M-CHAT testinin geçerliliği*. Çocuk Nörolojisi Yandal Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
14. Geier, D.A., Kern, J.K., Garver, C.R., Adams, J.B., Audhya, T., Nataf, R., ve diğerleri. (2009). Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *Journal of the Neurological Sciences*, 280(1-2), 101-108.

15. Windham, G.C., Zhang, L., Gunier, R., Croen, L.A., ve Grether, J.K. (2006). Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the San Francisco Bay Area. *Environmental Health Perspectives*, 114(9), 1438-1444.
16. Roberts, E.M., English, P.B., Grether, J.K., Windham, G.C., Somberg, L., ve Wolff, C. (2007). Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental Health Perspectives*, 115(10), 1482-1489.
17. Larsson, M., Weiss, B., Janson, S., Sundell, J., ve Bornehag, C.G. (2009). Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *Neurotoxicology*, 30(5), 822-831.
18. Kim, S.M., Han, D.H., Lyoo, H.S., Min, K.J., Kim, K.H., ve Renshaw, P. (2010). Exposure to environmental toxins in mothers of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Investigation*, 7(2), 122-7.
19. Tareen, R.S., ve Kamboj, M.K. (2012). Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 59(1), 75-88.
20. Fox, D.A., Opanashuk, L., Zharkovsky, A., ve Weiss, B. (2010). Gene-chemical interactions in the developing mammalian nervous system: Effects on proliferation, neurogenesis and differentiation. *Neurotoxicology*, 31(5), 589-597.
21. Weiss, B. (2011). Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *Journal of Neurological Sciences*, 305(1-2), 11-21.
22. Hajsan, T., ve Leranth, C. (2010). Bisphenol A interferes with synaptic remodeling. *Frontiers Neuroendocrinology*, 31(4), 519-530.
23. Itoh, K., Yaoi, T., ve Fushiki, S. (2012). Bisphenol A, an endocrine-disrupting chemical, and brain development. *Neuropathology*, 32(4), 447-457.
24. Swan, S.H., Liu, F., Hines, M., Kruse, R.L., Wang, C., Redmon, J.B. ve diğeri. (2010). Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *International Journal of Andrology*, 33(2), 259-269.
25. Whyatt, R.M., Liu, X., Rauh, V.A., Calafat, A.M., Just, A.C., Hoepner, L., ve diğeri. (2012). Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental,

- psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environmental Health Perspectives*, 120(2), 290-295.
26. Braun, J.M., Yolton, K., Dietrich, K.N., Hornung, R., Ye, X., Calafat, A.M. ve diğerleri. (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives*, 117(12), 1945–1952.
 27. Testa, C., Nuti, F., Hayek, J., De Felice, C., Chelli, M., Rovero, P., ve diğerleri. (2012). Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro*, 4(4), 223-229.
 28. Baykara, B., ve Miral, S. (2007). Diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluklar. AS. Aysev, YI. Taner (Ed.). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları* (s.291-305). İstanbul: Golden Print.
 29. American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., s. 5–25). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
 30. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. (2007). Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States. *MMWR Surveillance Summaries*, 56(1), 1-11.
 31. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States. *MMWR Surveillance Summaires*, 61(3), 1-19.
 32. Filipek, P.A., Accardo, P.J., Ashwal, S., Baranek, G.T., Cook, E.H Jr., Dawson, G. ve diğerleri. (2000). Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 55(4), 468-479.
 33. Kara, B., Mukaddes, N.M., Altinkaya, I., Güntepe, D., Gökçay, G., ve Ozmen, M. (2012). Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in a well-child clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting. *Autism*, [Epub ahead of print]
 34. Schug, T.T., Janesick, A., Blumberg, B., ve Heindel, J.J. (2011). Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology*, 127(3-5), 204-215.

35. Main, K.M, Meyts, E.R, Toppari, J., ve Skakkebaek, N.E. (2004). Endocrine disrupters and development of the reproductive system: a pediatric perspective. O.H. Pescovitz ve E.A. Eugster (Ed.). *Pediatric Endocrinology* (s.376). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
36. Tabb, M.M, ve Blumberg, B. (2006). New models of action for endocrine disrupting chemicals. *Molecular Endocrinology*, 20(3), 475-482.
37. World Health Organization. (2012). Endocrine disrupters and child health. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health (ISBN 978 92 4 150376 1). Erişim: 25 Ekim 2013, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf
38. Yeřilkaya, E. (2008). Endokrin Bozucular. *Güncel Pediatri*, 6, 76-82.
39. Ventrice, P., Ventrice, D., Russo, E., ve De Sarro, G. (2013). Phthalates: European regulation, chemistry, pharmacokinetic and related toxicity. *Environmental Toxicology Pharmacology*, 36(1), 88-96.
40. European Commission, Environment. (Kasım 2007). Commission staff working document (SEC(2007) 1635). Erişim: 01 Ocak 2013, http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/sec_2007_1635_en.pdf.
41. Liang, D.W., Zhang, T., Fang, H.H.P., ve He, J. (2008). Phthalates biodegradation in the environment. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 80(2), 183– 198.
42. Hauser, R., ve Calafat, A.M. (2005). Phthalates and human health. *Occupational Environmental Medicine*, 62(11), 806-818.
43. Jurewicz, J., ve Hanke, W. (2011). Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 24(2), 115-141.
44. Latini, G. (2005). Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta*, 361(1-2), 20-29.
45. Braun, J.M., Sathyanarayana, S., ve Hauser, R. (2013). Phthalate exposure and children's health. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(2), 247-254.
46. Kim, Y., Ha, E.H., Kim, E.J., Park, H., Ha, M., Kim, J.H., ve diğerleri. (2011). Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: Prospective mothers

- and children's environmental health (MOCEH) study. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 1495–1500.
47. Engel, S.M., Miodovnik, A., Canfield, R.L., Zhu, C., Silva, M.J., Calafat, A.M., ve diğeri. (2010). Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environmental Health Perspectives*, 118(4), 565-571.
 48. Miodovnik, A., Engel, S.M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L.V., Silva, M.J., ve diğeri. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology*, 32(2), 261-267.
 49. Dekker, M. (1977). Bisphenol A. J.J. Mcketta (Ed). *Encyclopedia of Chemical Processing and Design* (s.406-428). New York.
 50. Flint, S., Markle, T., Thompson, S., ve Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *Journal of Environmental Management*, 104, 19-34.
 51. European Chemicals Bureau. (Nisan 2008). European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A) (Einecs No: 201-245-8). Erişim: 10 Eylül 2013, <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/15069/1/lbna24589enn.pdf>
 52. Staples, C.A., Dorn, P.B., Klecka, G.M., O'Block, S.T., ve Haris, L.R. (1998). A Review of the Environmental Fate, Effects and Exposures of Bisphenol A. *Chemosphere*, 36(10), 2149-2173.
 53. Yoshida, T., Horie, M., Hoshino, Y., ve Nakazawa, H. (2001). Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Addit Conta*, 18(1), 69–75.
 54. Fox, D.A., Opanashuk, L., Zharkovsky, A., ve Weiss, B. (2010). Gene-chemical interactions in the developing mammalian nervous system: Effects on proliferation, neurogenesis and differentiation. *Neurotoxicology*, 31(5), 589-597.
 55. Ellialtı, E. (2011). Egzojen obesitesi olan çocuklarda bisfenol A maruziyeti ve idrar bisfenol A düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
 56. Wolstenholme, J.T., Rissman, E.F., ve Connelly, J.J. (2011). The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Hormones and Behavior*, 59(3), 296-305.

57. Raymond LJ, Deth RC, Ralston NV. Potential Role of Selenoenzymes and Antioxidant Metabolism in relation to Autism Etiology and Pathology. *Autism Res Treat* 2014;2014:164938.
58. Robins, D.L. (2008). Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism*, 12(5), 537-56.
59. Kleinman, J.M., Robins, D.L., Ventola, P.E., Pandey, J., Boorstein, H.C., Esser, E.L., ve diğeri. (2008). The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(5), 827-839.
60. Chlebowski, C., Robins, D.L., Barton, M.L., ve Fein, D. (2013). Large-scale use of the modified checklist for autism in low-risk toddlers. *Pediatrics*, 131(4), e1121-1127.
61. Canal-Bedia, R., García-Primo, P., Martín-Cilleros, M.V., Santos-Borbujo, J., Guisuraga-Fernández, Z., Herráez-García, L., ve diğeri. (2011). Modified checklist for autism in toddlers: cross-cultural adaptation and validation in Spain. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(10), 1342-1351.
62. Wolstenholme, J.T., Goldsby, J.A., ve Rissman, E.F. (2013). Transgenerational effects of prenatal bisphenol A on social recognition. *Hormones and Behavior*, 64(5), 833-839.

7. EKLER

EK 1. Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT)

Lütfen aşağıdaki formu çocuğunuzun genelde nasıl olduğunu göz önünde bulundurarak doldurunuz. Lütfen her soruyu cevaplamaya çalışınız. Eğer belirli bir davranışı nadiren yapıyorsa (yani söz konusu hareketi bir veya bir iki kere yaptığını gördüyseniz), çocuğunuz o davranışı yapmıyormuş gibi yanıtlayın.

Test no:

Tarih:

Çocuğun adı-soyadı:

Yaşı (ay olarak):

Cinsiyeti:

Adresi:

Telefon numarası:

Bağlı bulunduğu Aile Sağlığı Merkezi:

Test sonucu: a) risk var b) risk yok

Testi yapan:

1. Çocuğunuz kucakta sallanmaktan, dizinizde hoplatılmaktan ya da benzeri oyunlardan hoşlanır mı?

a) Evet b) Hayır

2. Çocuğunuz başka çocuklarla ilgilenir mi?

a) Evet b) Hayır

3. Çocuğunuz eşyaların üzerine tırmanmayı mesela merdiven çıkmayı sever mi?

a) Evet b) Hayır

4. Çocuğunuz ce'-e (yüzünüzü ellerinizle kapatıp açarken ce-e demek) veya saklambaç oynamaktan hoşlanır mı?

a) Evet b) Hayır

5. Çocuğunuz hiç hayali oyunlar oynar mı? (örneğin, telefonu alıp karşısında biri varmış gibi konuşur mu veya oyuncak araba/bebekle oynarken sanki arabayı sürerek bir yerden başka bir yere götürüyormuş gibi/bebeğini uyutuyormuş, besliyormuş gibi oynar mı?)

a) Evet b) Hayır

6. Çocuğunuz bir şey istemek ya da göstermek için işaret parmağını hiç kullanır mı?

a) Evet b) Hayır

7. Çocuğunuz bir şeyin ilgisini çektiğini belirtmek için işaret parmağıyla hiç gösterir mi?

a) Evet b) Hayır

8. Çocuğunuz küçük oyuncaklarla (arabalar ya da küpler gibi) onları ağızına almadan, kurcalamadan ya da düşürmeden düzgün bir şekilde oynayabilir mi?

- a) Evet b) Hayır

9. Çocuğunuz size göstermek için eşyaları alıp size hiç getirir mi?

- a) Evet b) Hayır

10. Çocuğunuz gözünüze bir iki saniyeden uzun süre bakar mı?

- a) Evet b) Hayır

11. Çocuğunuzun sese/gürültüye karşı aşırı hassasiyeti olduğunu hiç düşünür müsünüz? (örneğin kulaklarını tıkar mı?)

- a) Evet b) Hayır

12. Çocuğunuz sizin yüzünüze ya da gülümsemenize karşılık olarak gülümser mi?

- a) Evet b) Hayır

13. Çocuğunuz sizi taklit eder mi? (örneğin siz bir yüz ifadesi takınsanız, bunu taklit eder mi?)

- a) Evet b) Hayır

14. Çocuğunuza ismiyle seslendiğinizde bir karşılık verir mi?

- a) Evet b) Hayır

15. Odanın diğer ucundaki bir oyuncacı parmağınızla gösterseniz çocuğunuz o oyuncaca bakar mı?

- a) Evet b) Hayır

16. Çocuğunuz yürüyor mu?

- a) Evet b) Hayır

17. Çocuğunuz sizin bakmakta olduğunuz şeylere bakar mı?

- a) Evet b) Hayır

18. Çocuğunuz yüzünün yakınında alışılmadık (acayip) parmak hareketleri yapar mı?

- a) Evet b) Hayır

19. Çocuğunuz sizin dikkatinizi, yaptığı işe çekmeye çalışır mı?

- a) Evet b) Hayır

20. Çocuğunuzun sağır olup olmadığını hiç merak ettiniz mi?

- a) Evet b) Hayır

21. Çocuğunuz insanların ne söylediğini anlar mı?

- a) Evet b) Hayır

22. Çocuğunuz bazen boşluğa gözünü dikip bakar mı ya da amaçsızca etrafta dolanır mı?

- a) Evet b) Hayır

23. Çocuğunuz alışık olmadığı bir şeyle karşılaştığında tepkinizi görmek için yüzünüze bakar mı?

- a) Evet b) Hayır