

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARININ TANISINDA  
M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*)  
TARAMA TESTİNİN GEÇERLİLİK-GÜVENİLİRLİĞİ,  
KAYSERİ'DE 18-24 AYLIK ÇOCUKLARDA OTİZM  
SPEKTRUM BOZUKLUKLARININ SIKLIĞI VE  
ETİYOLOJİDE BAZI ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN ROLÜ

Dr. Meda KONDOLOT

Sosyal Pediatri Programı  
DOKTORA TEZİ

ANKARA

2014

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARININ TANISINDA  
M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*)  
TARAMA TESTİNİN GEÇERLİLİK-GÜVENİLİRLİĞİ,  
KAYSERİ'DE 18-24 AYLIK ÇOCUKLARDA OTİZM  
SPEKTRUM BOZUKLUKLARININ SIKLIĞI VE  
ETİYOLOJİDE BAZI ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN ROLÜ

Dr. Meda KONDOLOT

Sosyal Pediatri Programı  
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

ANKARA  
2014

Anabilim Dalı :Sosyal Pediatri  
 Program :Sosyal Pediatri Programı  
 Tez Başlığı :Otizm Spektrum Bozukluklarının Tanısında M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) Tarama Testinin Geçerlilik Güvenilirliği, Kayseri’de 18-24 Aylık Çocuklarda Otizm Spektrum Bozukluklarının Sıklığı, Etiyolojide Bazı Çevresel Faktörlerin Rolü  
 Öğrenci Adı-Soyadı :Meda Kondolot  
 Savunma Sınavı Tarihi :15.01.2014

Bu çalışma jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı ve Danışman: Prof.Dr. Elif N. Özmert  
 (Hacettepe Üniversitesi)  
 Üye: Prof.Dr. Ufuk Beyazova  
 (Gazi Üniversitesi)  
 Üye: Prof.Dr.Serap H. Kalkanoğlu Sivri  
 (Hacettepe Üniversitesi)  
 Üye: Prof.Dr.S.Songül Yalçın  
 (Hacettepe Üniversitesi)  
 Üye: Doç.Dr.Didem B. Öztop  
 (Erciyes Üniversitesi)

#### ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Müdür

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimin süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, tezimin planlanması ve yürütülmesinde beni destekleyen, gerek akademik olarak gerekse kişilik özellikleri nedeniyle örnek aldığım tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Elif N.Özmert'e içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bilimsel ve manevi desteklerini esirgemeyen, tezimin yürütülmesinde katkıları olan ve hocam olmalarından dolayı gurur duyduğum Sayın Prof.Dr. Kadriye Yurdakök'e ve Prof.Dr. S.Songül Yalçın'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez izleme komitesinde görev alarak katkı sağlayan Sayın Prof.Dr. Serap H. Kalkanoğlu Sivri'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında beni destekleyen, yardımcı olan ve anlayış gösteren aileme, çalışma arkadaşlarıma ve bölüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Kondolot M. Otizm Spektrum Bozukluklarının tanısında M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) tarama testinin geçerlilik-güvenilirliği, Kayseri'de 18-24 aylık çocuklarda Otizm Spektrum Bozukluklarının sıklığı ve etiyojide bazı çevresel faktörlerin rolü. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Doktora Tezi, Ankara, 2013.** Çalışmanın ilk aşamasında amaç, M-CHAT testinin geçerlilik-güvenilirliğini ve 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) ve BPA düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile 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). 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 Kuruluşlar:** Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TSA-11-3484)

## ABSTRACT

**Kondolot M. Validity and Reliability of the M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) in Autism Spectrum Disorders, prevalence of Autism Spectrum Disorders in Kayseri for children aged 18-24 months and etiologic role of some environmental toxins. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Social Pediatrics Doctorate Thesis, Ankara, 2013.** 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) and BPA 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;  $p=0.003$ ,  $p=0.003$ ). As a result, it was considered that children with PDD-NOS may be 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)

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2. 1. Otizm Spektrum Bozuklukları	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Klinik	5
2.1.4 Etiyoloji	8
2.1.5 Tanı	10
2.1.6 Erken Tanı ve Tarama testleri	12
2.1.7 Prognoz ve Tedavi	16
2. 2. Endokrin Bozucular	17
2.2.1 Genel Özellikler	17
2.2.2 Ftalatlar	19
2.2.2.1. Genel Özellikleri, Kullanım Alanları ve Etkilenim	19
2.2.2.2. Di-(2-etilhekzil) Ftalat	20
2.2.2.3. Di-(2-etilhekzil) Ftalatın Biyotransformasyonu ve Atılımı	22
2.2.2.4. İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	25
2.2.2.5. Nörolojik Sistem Üzerine Etkileri	26
2.2.3. Bisfenol A	27
2.2.3.1. Genel Özellikleri, Kullanım Alanları ve Etkilenim	27
2.2.3.2. Biyotransformasyonu ve Atılımı	31
2.2.3.3. İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	32

2.2.3.4. Nörolojik Sistem Üzerine Etkileri	33
2.3. Otizmde Endokrin Bozucuların Rolü	36
3. BİREYLER VE YÖNTEM	41
3.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirliği	41
3.1.1. Bireyler	41
3.1.2. Yöntem	42
3.2. Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi	44
3.2.1. Bireyler	44
3.2.2. Yöntem	44
3.2.3. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizden Arındırılması	45
3.2.4. Di-2-(etilhekzil) Ftalat Düzeylerinin Tayini	45
3.2.5. Mono-2-(etilhekzil) Ftalat Düzeylerinin Tayini	46
3.2.6. Bisfenol A Düzeylerinin Tayini	47
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	48
4. BULGULAR	50
4.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirlik Bulguları	50
4.2. Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi Bulguları	59
4.2.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Sağlık (tıbbi) Bilgileri	59
4.2.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeylerinin İncelenmesi	63
4.2.3. Otistik ve Atipik Otistik Çocukların Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeylerinin İncelenmesi	66
4.2.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ftalat ve BPA ile Muhtemel Etkilenim Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıklarının İncelenmesi	66
4.2.5. Etkilenim Yollarına Göre Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeylerinin İncelenmesi	71
4.2.6. Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	72
5. TARTIŞMA	74
5.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirliği Tartışması	74
5.2. Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi Tartışması	85
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	97



6.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirliği ile İlgili Sonuçlar ve Öneriler	97
6.2. Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi ile İlgili Sonuçlar ve Öneriler	98
KAYNAKLAR	100
EKLER	
Ek-1. M-CHAT Tarama Testi	
Ek-2. Anket Formu	
Ek-3. Etik Kurul İzni	

## SİMGELER VE KISALT MALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ASM	Aile Sağlığı Merkezi
BPA	Bisfenol A
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHAT	Checklist for Autism in Toddlers
DEHP	Di-2-etilhekzil Ftalat
DFA	Discriminant Function Analysis
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision
GABA	Gamma-Aminobütirik Asit
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
ICD 10	International Classification of Diseases
M-CHAT	Modified Checklist for Autism in Toddlers
MEHP	Mono-2-etilhekzil Ftalat
OSB	Otizm Spektrum Bozuklukları
PDD	Pervasive Developmental Disorder
PDD-NOS	Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified
PVC	Polivinil Klorür
SED	Sosyoekonomik Durum
SSS	Santral Sinir Sistemi
TOHUM	Türkiye Otizm Erken Tanı ve Eğitim Vakfı

## ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.2.1. DEHP Metabolizması	24
Şekil 4.1.1. Düşük Riskli Çocuklarda M-CHAT Taraması Akış Şeması	51
Şekil 4.1.2. M-CHAT Tarama Testi Sonuçları	52
Şekil 4.2.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Plazma DEHP Düzeyleri	64
Şekil 4.2.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Plazma MEHP Düzeyleri	65
Şekil 4.2.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Plazma BPA Düzeyleri	65

## TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1.1. 36 Aydan Küçük Çocuklarda Sosyal İlişki ve İletişim Bozukluğu ile İlgili Öncü Belirtiler	6
Tablo 2.1.2. Otistik Bozukluk DSM IV TR Tanı Ölçütleri	11
Tablo 2.2.1. Endokrin Bozucuların İnsanların Üreme Sistemi Üzerine Bildirilen Etkileri	18
Tablo 2.2.2. Endokrin Bozucuların Hayvanların Üreme Sistemi Üzerine Bildirilen Etkileri	18
Tablo 2.2.3. Yaş Gruplarına Göre Tahmini Hesaplanan Günlük DEHP Alımları	22
Tablo 2.2.4. Bisfenol A'nın Genel Özellikleri	28
Tablo 2.3.1. Otizmde Araştırılan Endokrin İlişkili Faktörler ve Nöropeptidler	37
Tablo 3.2.1. DEHP Düzeyleri Tayininde Kullanılan Kromatografik Sistem Özellikleri	46
Tablo 3.2.2. MEHP Düzeyleri Tayininde Kullanılan Kromatografik Sistem Özellikleri	47
Tablo 3.2.3. BPA Düzeyleri Tayininde Kullanılan Kromatografik Sistem Özellikleri	48
Tablo 4.1.1. M-CHAT Tarama Testi Yapılan Olguların Sosyodemografik Özellikleri	52
Tablo 4.1.2. M-CHAT Tarama Testinin DSM-IV-TR OSB Ölçütlerine Göre Geçerliliği	53
Tablo 4.1.3. M-CHAT Testinde Riskli Saptanan ve OSB (otizm + atipik otizm) Tanısı Alan Olgularla, M-CHAT Testinde Yanlış Pozitif Çıkan Olguların Soru Yanıtlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 4.1.4. M-CHAT Testinde Risk Saptanmayan ve DSM-IV-TR Ölçütlerine Göre Sağlıklı Bulunan Çocuklarla, Riskli Çıkan ve Otizm Tanısı Alan Olguların Soru Yanıtlarının Karşılaştırılması	57
Tablo 4.1.5. M-CHAT Testinde Risk Saptanmayan Sağlıklı Çocuklarla, Riskli Çıkan ve Otizm Tanısı Alan Olguların Soru Yanıtlarının Karşılaştırılması	58

Tablo 4.2.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Bazı Sosyodemografik Özellikleri	60
Tablo 4.2.2. Çalışma Grubunda Yer Alan Otistik Çocuklara Eşlik Eden Diğer Hastalıklar	61
Tablo 4.2.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Bazı Öykü ve Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	62
Tablo 4.2.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Çocukların Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeyleri	64
Tablo 4.2.5. Otistik, Atipik Otistik Çocuklarda ve Kontrol Grubunda Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeyleri	66
Tablo 4.2.6. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Annelerinin Ftalat ve Bisfenol A ile Kişisel Bakım Ürünleri ve Temizlik Maddeleri Yoluyla Karşılaşma Sıklıkları	68
Tablo 4.2.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Ftalat ve Bisfenol A ile Muhtemel Etkilenim Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıkları	69-70
Tablo 4.2.8. Çalışma Grubunda Etkilenim Yollarına Göre Çocukların Plazma DEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ), MEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ) ve BPA Düzeyleri ( $\text{ng/ml}$ )	71
Tablo 4.2.9. Kontrol Grubunda Etkilenim Yollarına Göre Çocukların Plazma DEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ), MEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ) ve BPA Düzeyleri ( $\text{ng/ml}$ )	72

## GİRİŞ

### **1.1. M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirliği**

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). Erken tanı ile önemli kazanımların elde edilmesi ve sıklığının giderek artıyor olması nedeniyle çocuk sağlığı izlemlerinde Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB)'nın taranması giderek önem kazanmaktadır. Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) çocukların 18.ayda ve 24.ayda otistik bulgular açısından taranmasını önermektedir (2, 7-9). Ancak ülkemizde OSB'nin erken tespit edilmesine yönelik rutin kullanımda olan spesifik bir tarama testi yoktur.

M-CHAT tarama testi; uygulamasının kolay olması, nispeten kısa sürmesi, 18 ay-3 yaş arasında otistik bulguları saptayabilmesi, aileler tarafından da doldurulabilmesi ve duyarlılığının daha yüksek olması nedeniyle düzey 1 tarama testleri arasında literatürde ismi en çok geçen tarama testidir (6, 10, 11).

Ülkemizde M-CHAT testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizinin yapıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (12-15). 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 geçerlilik ve güvenilirliğinin araştırılması, 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.

## 1.2. Otitik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi

Bir taraftan OSB'nı erken tanımak için tarama testleri araştırılırken diğer taraftan da OSB etiolojisi ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. OSB'nin etiolojisi 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, 16); kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı (3); kadmiyum, vinil klorid, trikloroetilen inhalasyonu (17); tarımda kullanılan organoklorinli spreylere (18); D vitamini eksikliği (5) etiolojide 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 (19). Ayrıca OSB tanısı olan çocukların annelerinin endüstride sıkça kullanılan bazı kimyasal toksinlerle daha sık karşılaştıkları gösterilmiştir (20).

Çeşitli toksinlere daha duyarlı olabilecekleri ile ilgili bu bulgular nedeniyle çevresel faktörler arasında endokrin bozucu maddelerin rolü merak edilmiştir (5, 21). Bazı hormonların, nörotransmitterlerin nörogelişim sürecinde bilinen rolleri nedeniyle endokrin bozucu maddelerin nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışında etkili olup olmadıkları günümüzde araştırma konusu olmuştur (21).

Endokrin bozucular, ekzojen olarak maruz kalındığında hormonların etkilerini bozarak, taklit ederek veya bloke ederek endokrin sistemi değiştiren insan yapımı sentetik kimyasallardır. Ftalat ve Bisfenol A canlılar üzerinde endokrin bozucu etkileri gösterilen ve toksik etkileri ile ilgili çalışmalara öncelik verilmesi istenen endokrin bozucu maddeler arasındadır (22).

Ftalatların antiandrojenik etkili oldukları bilinmektedir. Plastik maddelere yumuşaklık ve esneklik kazandırma özellikleri nedeniyle kullanımları giderek artmaktadır. Asıl kullanım alanları (%95) PVC üretimidir (23-27). Etkinliği yüksek ve maliyeti düşük olduğu için en sık kullanılan, di-2-etilhekzil ftalat (DEHP)'dir. Genel olarak ürünler %1-40 oranında DEHP içerirler ancak tıbbi malzemelerde

DEHP düzeylerinin %80'lere ulaşabildiği bildirilmiştir. DEHP'in primer metaboliti ise mono (2-etilhekzil) ftalat (MEHP)'dir (25-28).

Bisfenol A (BPA) olarak bilinen 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan, östrojenik aktivite gösteren nonsteroid bir ksenoöstrojendir. Bisfenol A çoğu yayında zayıf östrojenik etkili olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte endojen östradiol üretimine olan negatif etkisi nedeniyle anti-östrojen aktivitesi görülebilir (29, 30). Bisfenol A'nın yaklaşık %70'i polikarbonat yapımında, yaklaşık %25'i epoksi reçine üretiminde primer monomer olarak kullanılır. Geriye kalan %5'i ise günlük hayatımızda yer alan PVC plastikler, boya, su, meyve suyu, süt şişeleri, kola ve bira kutularının iç yüzeyleri, bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır (29-34).

Etki mekanizmaları çok iyi açıklanamasa da endokrin bozucu maddelerin hayvan çalışmalarında beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açtıkları gösterilmiş ve nörotoksik etkili olabilecekleri düşünülmüştür (35-37). Özellikle santral sinir sistemi (SSS) gelişiminin kritik olduğu dönemlerde karşılaşmanın çocukluk dönemi ve hatta erişkinliğe uzanan etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (34, 35, 38, 39). Bununla birlikte ftalat ve BPA'nın insanlarda nörolojik etkileri ve özellikle OSB etiolojisindeki rolünü araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır (40-43).

Ftalat ve BPA'nın OSB etiolojisindeki olası etki mekanizmaları birkaç başlık altında ele alınabilir. Bu bireyler endokrin bozucu olan bu maddelerle daha sık karşılaşılıyor olabilirler; genetik yatkınlıkları olduğu için bu tür 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 ediyor olabilirler (5, 21, 35, 44).

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 ve plazma DEHP, MEHP, BPA düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Alanında ilk çalışmalardan olmakla birlikte OSB'li çocuklarda ftalat ve BPA etkilenimini birlikte araştıran ilk çalışmadır.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları

#### 2.1.1. Tanım

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 psikoza farklı tablolar olduğu anlaşılmıştır. OSB’nin 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 dezente gratif bozukluğu ve Rett sendromu olarak bilinmektedir (3-5, 45).

Bununla birlikte Mayıs 2013’de yayınlanan DSM-V tanı ölçütlerine göre “Otizm Spektrum Bozukluğu” başlığı altında; otistik bozukluk, Asperger sendromu, dezintegratif bozukluk ve atipik otizm yer almaktadır. Rett Sendromu, genetik altyapısı nedeniyle bu tanıya dahil edilmemektedir (5, 46). Ancak bu çalışmaya başlandığında henüz DSM-V tanı ölçütleri yayınlanmadığı için çalışmada DSM-IV-TR ölçütleri kullanılmıştır.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Otizm spektrum bozukluğu tanısı alan çocuk sayısı dünya genelinde giderek artmaktadır fakat bu artışın gerçek bir artış mı olduğu yoksa tanı ölçütlerindeki farklılıklardan mı kaynaklandığı çok açık değildir. Amerika'da 2000 yılında hastalığın sıklığı genel olarak 1/150 olarak bildirilirken 2008 yılında yaklaşık olarak her 88 çocuktan birinin OSB olduğu saptanmıştır (47, 48). Bölgesel farklılıklar olmakla birlikte 2008 yılı verilerine göre OSB sıklığı 4,8-21,2/1000 arasında değişmektedir. OSB erkeklerde (18.4/1000) kızlara (4/1000) göre daha sık görülmektedir ve kızlarda klinik erkeklerden daha ağır seyretmektedir (48).

### 2.1.3. Klinik

OSB kapsamında yer alan beş ayrı hastalık için klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Otizm: 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 nesnelere 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).

Otistik bireylerin yaklaşık %70'inde zeka geriliği vardır ve zeka geriliği en sık komorbid durumdur. Zeka bölümü 70 puandan yüksek olanlar için yüksek fonksiyonlu, bu puandan düşük olanlar için ise düşük fonksiyonlu otizm tanımı yapılmaktadır. Mental retardasyon dışında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yeme sorunları, epilepsi, şizofreni, depresyon ve kaygı bozukluğu otizme eşlik edebilen bozukluklardır. Yüksek fonksiyonlu otizmlerde ayrıca hiperleksi görülebilir (3, 4).

**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 nesnelere oynamama, yumuşak nesnelere 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 sınınamama
- Utanmama, mahcup olmama

Asperger Sendromu: Kognitif fonksiyonlar ve dil gelişimi klasik otizme göre daha iyidir. Bunlar “konuşan otistikler” olarak adlandırılabilir fakat dilin anlamsal ve pratik kullanımında sorunlar vardır. Asperger Sendromu’nun görülme sıklığı 1/10000 olarak ve erkek/kız oranı 9/1 olarak bildirilmiştir. Bu hastalar daha ileri yaşlarda, genellikle 3 yaşından sonra tanı alırlar. Yaklaşımları uygunsuz ve tuhaf olsa da çevrelerindeki diğer bireylerin farkındadırlar. Ancak bir ilişkiyi nasıl başlatıp nasıl sürdürebilecekleri konusunda yetersizdirler. Hastaların önemli bir kısmına duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları eşlik eder. Otizmle karşılaştırıldığında prognozları daha iyidir (3, 45).

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, 45).

Dezintegratif Bozukluk: Normal bir gelişim sürecinin ardından 3-4 yaşlarından sonra gelişimsel gerilikle giden bir bozukluktur. Sıklığının otistik bozukluğun onda biri kadar olduğu ve erkek/kız oranının 4-8/1 olduğu bildirilmektedir. En erken başlangıç 2 yaştır ancak başlangıç yaşı 1-9 yaşları arasında olabilir. Tanı konulabilmesi için dil, sosyal iletişim, bağırsak veya mesane kontrolü, oyun veya diğer motor beceriler alanlarında en az ikisinde kayıp olması gereklidir. Klinik tablo genellikle haftalar ve aylar içinde kalıcı hale gelir, ani başlangıç nadirdir. Olguların yaklaşık %75’inde hastaların gelişimsel düzeyleri hastalık öncesi işlevsel düzeylerinin oldukça altına iner ve klinik seyir bir plato izler. Bu bozukluk tüberoskleroz, nörolipidozlar, metakromatik lökodistrofi, subakut sklerozan panensefalit gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Dezintegratif bozukluğun prognozunun otizimden daha olumsuz olduğu söylenebilir (45).

Rett Sendromu: Rett sendromunda X kromozomunda yerleşmiş olan MECP2 (*methyl CpG binding protein 2*) geninde mutasyon olduğu ve bu nedenle homozigot erkek fetusun intrauterin öldüğü, heterozigot kız fetusun ise kendini bekleyen ağır bir

nörolojik hastalıkla doğduğu ileri sürülmektedir. Hastalığın sıklığı 1/15000-1/23000 canlı kız doğum olarak bildirilmiştir. Bu hastaların prenatal ve perinatal öykülerinde genel olarak herhangi bir soruna rastlanmamaktadır. İlk 6 ay normal bir gelişim süresinden sonra gelişimsel basamaklarda duraklama ardından gerileme görülmektedir. Doğumda baş çevresi normaldir ancak 5 ay-4 yaş arasında baş büyümesi gerilemektedir. Ayrıca kazanılmış olan amaçlı el hareketlerinin sosyal ve konuşma becerileriyle beraber kaybı, stereotipik el hareketleri, ileri derecede psikomotor retardasyon ve nöbetler görülmektedir. Nöropatolojik bulgular arasında yaygın ilerleyici kortikal atrofi gösterilmektedir. Rett sendromuna özgü en dikkat çekici bulgu substansiya nigradaki pigment kaybıdır. Rett bozukluğunda hastaların çoğu erken dönemde kaybedilirler (45).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

OSB'nin etiyojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Üzerinde en çok çalışılan otizmdir ve etiyojisinde 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).

Nörokimyasal çalışmalarda glutamat, serotonin, dopamin, opioid ve gama-amino bütirik asit düzeylerinde farklılıklar bildirilmiştir. Ayrıca otizm ve mental retarde çocuklarda nöropeptidlerin ve nörotropinlerin normal çocuklara ve serebral palsili çocuklara göre doğumda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3).

Nöroanatomik çalışmalarda en tutarlı bulgu serebellum hacminde küçülme ve hücre sayısında azalmadır. Serebellumda neoserebellar vermis hacimlerinde azalma, serebellar vermis ve hemisferlerde Purkinje hücrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Amigdala ve hipokampusda hücresel değişiklikler ile amigdalada artmış hücre yoğunluğundan söz edilmektedir (3, 50). Olguların yaklaşık yarısında anormal elektroensefalografi bulgularına rastlanmaktadır ancak bu bozukluğun

bölgeye özgü olduğuna ilişkin bir kanıt bulunamamıştır. Görüntüleme çalışmalarında kanlanmanın azaldığı ya da arttığı ile ilgili bulgular çelişkilidir (4).

Otistik çocukların anne babalarının diğer anne babalara göre ruhsal ve davranışsal olarak bazı farklılıklar gösterdikleri bilinmektedir. Bu anne babaların çoğunlukla obsesif kişilik özelliklerine sahip, sosyoekonomik düzeyi yüksek, çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan, donuk bir ruhsal yapıya sahip kişiler oldukları, özellikle babalarının şizoid kişilik özellikleri taşıdıklarını belirten çalışmalar bulunmaktadır (49).

Çevresel faktörlerin OSB etiolojisinde 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, 16); kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı (3); kadmiyum, vinil klorid, trikloroetilen inhalasyonu (17); tarımda kullanılan organoklorinli spreylere (18); D vitamini eksikliği (5) etiolojide 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 (19). Ayrıca OSB tanısı olan çocukların annelerinin endüstride sıkça kullanılan bazı kimyasal toksinlerle daha sık karşılaştıkları gösterilmiştir (20).

Çeşitli toksinlere daha duyarlı olabilecekleri ile ilgili bulgular nedeniyle çevresel faktörler arasında endokrin bozucu maddelerin rolü merak edilmiştir (5, 21). Bazı hormonların, nörotransmitterlerin nörogelişim sürecinde bilinen rolleri nedeniyle endokrin bozucu maddelerin nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışında etkili olup olmadıkları günümüzde araştırma konusu olmuştur (21). 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 (10). Günümüzde bu hastalarda immün

regülasyonda bir bozukluk olabileceği hipotezini araştıran çalışmalarda bulunmaktadır (3).

### 2.1.5. Tanı

OSB'nin erken tanısı için nörolojik gelişim, sosyal etkileşim ve iletişim becerilerini içeren dikkatli bir öykü ve ayrıntılı bir fizik muayene önemlidir. Ailelere çocuklarının gelişimi ile ilgili endişeleri sorulmalı ve kaygıları varsa dikkatli değerlendirilmelidir. Otistik bozukluk ayırıcı tanısında selektif mutizm, çocuklukta gelişen şizofreni, ağır psikososyal yoksunluk, sözel anlatım bozukluğu, dil bozuklukları ve tepkisel bağlanma bozukluğu düşünülmelidir (3, 4). Ayrıca birlikte bulunabilecek psikiyatrik (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk gibi), genetik (frajil X sendromu, nörofibromatozis, tüberoskleroz gibi) ve metabolik/enfeksiyöz diğer hastalıklar (fenilketonüri, hipotiroidizm, epilepsi, herpes ensefalopatisi gibi) açısından değerlendirme yapılmalıdır (3, 4).

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. Otistik bozukluk tanısı için DSM-IV-TR’de üç temel alandan (sosyal etkileşim, iletişim ve kısıtlı-yineleyici ilgi ve davranışlar) her birinde dörder belirti olmak üzere toplam 12 belirti yer almaktadır (Tablo 2.1.2). Otizm tanısının konabilmesi için, bir çocuğun 12 belirtiden en az altısını göstermesi, bu belirtilerden en az ikisinin sosyal etkileşim sorunları alanından, en az birer tanesinin ise diğer iki alandan olması gerekmektedir. Ayrıca bu belirtilerin 36 aydan önce ortaya çıkmış olması gerekmektedir (3, 4).

**Tablo 2.1.2. Otistik Bozukluk DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri****A. En az ikisi 1.maddeden ve birer tanesi 2. ve 3.maddelerden olmak üzere 1,2 ve 3.maddelerden toplam altı (ya da daha fazla) maddenin bulunması**

1.Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:

- a) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi birçok sözel olmayan davranışta belirgin bir bozulmanın olması
- b) Yaşlılarıyla gelişimel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe
- c) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (ilgilendiği nesnelere göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme gibi)
- d) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme

2.Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren iletişimde nitel bozulma:

- a) Konuşulan dilin gelişiminde geçikme olması ya da hiç gelişmemiş olması (el, kol ya da yüz hareketleri gibi diğer iletişim yollarıyla bunun yerini tutma girişimi eşlik etmemektedir)
- b) Konuşması yeterli olan kişilerde, başkalarıyla söyleşi başlatma ya da sürdürmede belirgin bir bozukluğun olması
- c) Basmakalıp ya da yineleyici ya da özel bir dil kullanma
- d) Gelişim düzeyine uygun çeşitli, imgesel ya da toplumsal taklitlere dayalı oyunları kendiliğinden oynamama

3.Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması

- a) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma
- b) Özgül, işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma
- c) Basmakalıp ve yineleyici motor mannerizmler (parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri gibi)
- d) Eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşıp durma

**B. Aşağıdaki alanlardan en az birinde, 3 yaşından önce geçikmelerin ya da olağandışı bir işlevselliğin olması**

- 1. Toplumsal etkileşim
- 2. Toplumsal etkileşimde kullanılan dil ya da
- 3. Sembolik ya da imgesel oyun

**C. Bu bozukluk Rett Bozukluğu ya da Çocukluk Dezintegratif Bozukluğuyla daha iyi açıklanamaz.**



### 2.1.6. Erken Tanı ve Tarama Testleri

Çocuk sağlığı izlemlerinin en önemli basamaklarından biri gelişimin değerlendirilmesidir. Bu nedenle sağlam çocuk izlemlerinde; çocuğun kaba motor, ince motor hareketleri, söylenenleri anlama, isteklerini ifade etme, konuşma ve sosyal iletişim becerilerinin yaşına uygun olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Muayene sırasında doktorun çocukla ilgili gözlemleri, öykü ve fizik muayene bulguları ve varsa çocuğun gelişimi ile ilgili ailenin endişeleri dikkate alınarak gelişim süreci ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca Denver II Gelişim Tarama Testi (51), Ankara Gelişim Tarama Envanteri (52) ve Gelişimi İzleme ve Değerlendirme Rehberi (53), gelişimin değerlendirilmesinde ülkemizde kullanılabilen yöntemlerdir. Ancak OSB'nin erken tespit edilmesine yönelik rutin kullanımda olan spesifik bir tarama testi yoktur.

Bununla birlikte, semptomların ortaya çıkışının vakadan vakaya farklılık göstermesi, sosyal ve dil alanlarındaki geriliğin çocuğun okul öncesi dönemde yaşlarıyla iletişime geçmeden fark edilememesi, motor gelişimin etkilenmemiş olması gibi nedenlerden dolayı otistik bulguların üç yaşından önce tanınması zor olabilmektedir (1, 6). Otistik çocukların ortalama tanı yaşı 4'dür ve düşük sosyoekonomik toplumlarda daha ileri yaşlara da kayabilmektedir. Otistik çocukların ailelerinin aslında 12-18. aylarda da çocukları ile ilgili bazı endişeleri olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) çocukların 18.ayda ve 24.ayda otistik bulgular açısından taranmasını önermektedir (2, 7-9).

Dört yaşından küçük otistik çocukların yoğun davranışçı analitik tedavi ile 6-7 yaşlarına geldiklerinde kognitif ve dil alanında skorlarının daha iyi olduğu ve %47'sinin normal zeka ve eğitim kapasitesine ulaştığı; %40'nın hafif retarde olduğu ve dil gelişimi açısından özel sınıflara aktarıldığı; yalnızca %10 kadarının otistik ağır retarde olduğu bildirilmiştir (54). Aynı çocuklar 6 yıl sonra yeniden değerlendirildiğinde %42'sinin normal çocuklardan ayırt edilemediği saptanmıştır (55). Dawson ve ark. (56) 18-30 aylar arasında OSB tanısı alan 48 çocuğu iki tedavi grubu oluşturarak izlemiştir. İki yıl sonra "*Early Start Denver Model*" olarak adlandırılan daha yoğun tedavi alan grupta IQ 17 puan yükselmiş, daha az yoğun olan normal tedavi grubunda ise 7 puan artış saptanmıştır. Ayrıca dil ve adaptif davranışlar alanında anlamlı kazanımların elde edildiği bildirilmiştir.

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, 54-58). Ekonomik açıdan ele alındığında Amerika'da 1/150 sıklığı ile otizmin yıllık maliyetinin 35 milyar dolar olduğu saptanmıştır (59).

Otistik bozukluk açısından tarama testleri iki düzey olarak belirtilir. Düzey 1 toplumda otizm için riskli olanları saptamaya, düzey 2 ise yüksek riskli çocuklarda otizmi diğer gelişimsel bozukluklardan ayırmaya yöneliktir. Düzey 1 tarama testleri CHAT (*Checklist for Autism in Toddlers*), M-CHAT (*Modified CHAT*), ESAT (*early screening for autistic traits*), CSBS DP (*Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile*), PDDST (*Pervasive Developmental Disorders Screening Tests-Stage I and II*) ve ASAS (*Australian Scale for Asperger's Syndrome*) olarak bilinir. Bunlar arasında CHAT ve modifiye formu olan M-CHAT otizm erken tanısında üzerinde en çok durulan tarama testleri olmuştur (6, 10, 11). M-CHAT testinin duyarlılığı ve seçiciliği CHAT testine göre daha yüksek bulunmuştur (6, 11).

CHAT, Baron-Cohen, Allen ve Gillberg tarafından 1992 yılında İngiltere'de geliştirilmiş olup iki bölümden oluşmaktadır ve 18.aydan itibaren uygulanabilmektedir. Birinci bölümde değerlendirici tarafından ebeveyne ya da birincil bakıcıya sorulan 9 madde yer almaktadır. Bu maddelerin her biri bir gelişim alanıyla ilişkilidir. İkinci bölümde yer alan 5 madde ise, değerlendiricinin çocukla oyun ortamında gerçekleştirdiği etkileşimler sırasındaki gözlemlerine dayalı olarak yanıtlanmaktadır. İki bölümdeki maddelerin tümü evet/hayır şeklinde cevaplanmaktadır. Birinci bölümdeki 5. ve 7. maddeler ile ikinci bölümdeki 2., 3. ve 4. maddeler otizm açısından kritik maddelerdir. Bu maddelerdeki başarısızlık durumuna göre çocuklar yüksek, orta ve düşük riskli olarak değerlendirilirler (60).

M-CHAT Robins, Fein, Barton ve Green tarafından 2001 yılında ABD'de geliştirilmiştir. 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'den 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 (12) tarafından yapılmıştır. Otistik bozukluk tanısı almış 25 çocuk, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı 25 çocuk ile karşılaştırılmıştır. Ölçeğin kesme puanını belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucu en uygun duyarlılık (1.0) ve seçicilik (0,84) değerleri 2 yerine en az 4 ayırt edici maddenin olması ya da bütün maddelerden herhangi en az üçü yerine 5’inin bulunması ile sağlanmıştır. Bu kesim noktası ile ölçeğin pozitif öngörü değeri %86, negatif öngörü değeri ise %100’e yükselmiştir. Bu farklılığı örneklemin sosyoekonomik düzeyinin (dolayısı ile uyaran kalitesinin) Robins ve arkadaşlarının örnekleminde daha düşük olması ile açıklamışlardır. Ayrıca otizmi en iyi tanımlayan altı maddenin bu örneklem için Robins ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak “işaret etme, bir şeyi göstermek için getirme, rol yapabilme/hayali oyun, ilgi çekmeye çalışma, işareti izleme, söylenenleri anlayabilme” şeklinde olduğu saptanmıştır.

M-CHAT, 2005 yılında Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümünde Yıkgeç tarafından (13) yapılan yüksek lisans tez çalışmasında da Türkçeye uyarlanmış ve yaşları 18–72 aylar arasında değişen 80 kişilik bir örneklem üzerinde uygulanmıştır. Örnekleme, 20’şer kişilik dört grup yer almıştır. Gruplar; normal gelişim gösteren, Down sendromlu, otizm şüphesi olan ve otizm tanısı almış çocuklardan oluşmuştur. M-CHAT tarama testi anneler tarafından doldurulmuştur. Sonuçta M-CHAT’in otistik bulguları olan (otizm tanısı almış ve otizm şüphesi olan çocuklar) vakaları,

otistik bulguları olmayanlardan (normal çocuklar ve Down Sendromu olan çocuklar) ayırmada başarılı olduğu belirlenmiştir. Ancak, otistik özellik göstermeyen çocukların yanlışlıkla otizm açısından riskli çıkma olasılığının da yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Otizm riski taşıyan ve taşımayan çocukları ayırmada, ölçeğin altı kritik maddesinden herhangi ikisinde başarısız olma ölçütünün, ölçeğin 23 maddesinden herhangi üçünde başarısız olma ölçütüne kıyasla daha uygun olduğu saptanmıştır. Ek olarak, Madde 6'nın altı kritik maddeye yedinci madde olarak eklenmesinin ölçeğin duyarlılığını artırabileceği yönünde bir öneride bulunulmuştur. Bu çalışmada normal gelişim gösteren 15 çocuk alınmıştır ve M-CHAT sonucunda riskli bulunan 4 çocuk DSM-IV'e göre normal olarak değerlendirilmiştir. Otizm şüphesi olan grupta bulunan 20 çocuktan 19'unu M-CHAT riskli olarak belirlemiştir, DSM-IV-TR'ye göre ise 20 vakada otizm tanısı almıştır. Otizmlı çocukların 20'side M-CHAT testinde riskli olarak bulunmuştur. Bu çalışmada vaka sayısının çok sınırlı olması önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Öngörü değerleri hesaplanamamıştır.

Türkiye Otizm Erken Tanı ve Eğitim Vakfı (TOHUM)'nın 2008 yılında Adana, Bursa, Gaziantep, İzmir ve Kocaeli'nde yaptığı otizm tarama projesinde; 18–36 aylar arasındaki 44.045 çocuğa M-CHAT uygulanmıştır. Sağlık Ocağı'na getirilen çocukların ebeveynlerine hemşire veya ebeler tarafından M-CHAT uygulanmış ve riskli çıkanlara sağlık ocağı doktoru tarafından CHAT uygulanmıştır. M-CHAT sonucuna göre çocukların 4605'i (%11,2) riskli bulunmuştur. Yalnızca altı kritik maddeye göre değerlendirildiğinde ise %2,2'sinin riskli olduğu bildirilmiştir. Riskli bulunan çocukların ancak bir bölümüne CHAT uygulanabilmiştir; %6,6'sı otizm için yüksek riskli, %20,2'si orta riskli olarak değerlendirilmiş ve ileri inceleme için uzmanlara yönlendirilmiştir. Yapılan Cronbach alpha analizi sonucunda 23 maddenin güvenilirlik katsayısı 0,74; altı kritik maddenin güvenilirlik katsayısı ise 0,69 olarak bulunmuştur. Bu çalışma çok sayıda çocuğa uygulanmasına karşın riskli saptanan vakaların Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı tarafından DSM-IV-TR ölçütlerine göre değerlendirilememiş olması ve elde edilen analizlerin riskli çıkan vakalar üzerinden yapılmış olması en önemli sınırlılığını oluşturmaktadır (14).

İstanbul'da 2009 yılında Kara (15) 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. 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. Birinci gruba (yüksek risk grubu) ilk başvuruda yaygın gelişimsel bozukluk ön tanısı alan ve yaşları 18-30 ay arasında değişen 80 çocuk, ikinci gruba (düşük risk grubu) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniği'nde düzenli olarak izlenen ve yaşları 18-30 ay arasında değişen 538 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Her iki grupta yer alan olgulara M-CHAT testi uygulanmıştır. Yüksek risk grubundaki 80 çocuğun tümü M-CHAT testinden kalırken, düşük risk grubundaki 538 çocuktan sadece 2'si testten kalmıştır (kalanların biri Rett sendromu, diğeri otizm tanısı almıştır). Yüksek risk grubunda yer alan ve M-CHAT testinden kalan 80 olgudan ulaşılabilen 60 çocuğa ve düşük risk grubundan testi geçen 120 çocuğa 3 yaşını doldurdıklarında CARS testi ve DSM-IV-TR tanı ölçeği uygulanmıştır. Yüksek risk grubundaki 60 çocuktan 45'i CARS testinden kalmış ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre otizm tanısı almıştır, 15 çocuk ise CARS testinden geçmiştir. Düşük risk grubundaki 120 çocuktan tümü CARS testinden geçmesine karşın, biri kız biri erkek 2 çocuk sınırda yüksek değerler almıştır (bu çocuklar takipde atipik otizm olarak değerlendirilmiştir). Çalışmada M-CHAT testinin tanı gücü, CARS testi ve DSM-IV-TR tanı ölçütleriyle karşılaştırılmıştır. 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 (15, 61).

### **2.1.7. Prognoz ve Tedavi**

OSB'nda semptomlar çoğunlukla tamamen düzelmediği için kronik seyirli bir hastalık grubu olarak bilinir. Rett sendromu dışında beklenen yaşam süresi normaldir. Mental retardasyonu olmayan ya da hafif olan çocuklarda prognoz daha iyidir. Yoğun tedavi ile çocukların bir kısmı normale dönerken çoğunluğunda erişkin yaşamda da semptomlar devam eder (3-5, 62). Erişkin OSB hastalarının değerlendirildiği çalışmalara göre, mental retardasyonun eşlik ettiği olgular erişkin dönemde de bağımlı bir hayat sürdürmektedirler (5, 62). Çoğunlukla zeka düzeyi

normal olan, iyi işlev düzeylerine sahip bireylerin bağımsız yaşam sürme ihtimallerinin olduğu bildirilmektedir (5).

Otistik çocukların tedavisindeki amaç sosyal becerileri artırmak, problemleri azaltmak, tedaviye uyumu artırmak için aileye destek vermek ve çocuğu bağımsız yaşayabilecek duruma getirmektir. Bu amaçlara en iyi şekilde, çocuğun güçlü yönlerini ve ihtiyaçlarını belirleyen ayrıntılı bir değerlendirme yaptıktan sonra, çok iyi yapılandırılmış ve bireyselleştirilmiş programlar ile ulaşılabilir. Tedavide davranışçı terapiler, konuşma ve dil terapileri, uğraş terapileri, yüksek işlevli ergenler ve yetişkinler için bireysel psikoterapiler kullanılmaktadır. Spesifik bir farmakolojik tedavisi yoktur ancak bu bozukluğa eşlik eden belirtilerin sağaltımında ilaçlar etkili olabilmektedir (3-5).

## **2.2. Endokrin Bozucular**

### **2.2.1. Genel Özellikler**

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 (63-66).

Endokrin bozucuların insanların ve hayvanların üreme sistemi üzerine bildirilen etkileri tablo 2.2.1 ve tablo 2.2.2'de belirtilmiştir (66, 67). Ayrıca üreme sistemi dışında bazı çalışmalarda obesite, 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 (63, 66-68).

**Tablo 2.2.1.** Endokrin Bozucuların İnsanların Üreme Sistemi Üzerine Bildirilen Etkileri

<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>
- Göğüs kanseri	- Hipospadias
- Vajinal adenozis	- Testis atrofi
- Oligomenore	- İnmemiş testis
- Vajinal adenokarsinom	- Sperm morfoloji ve hareket bozuklukları
- Preterm doğum	- Sperm azlığı
- Spontan abortus	- Epididimal kistler
- Ektopik gebelik	
- Kız cinsiyette doğumlarda artış	

**Tablo 2.2.2.** Endokrin Bozucuların Hayvanların Üreme Sistemi Üzerine Bildirilen Etkileri

<b>Dişi</b>	<b>Erkek</b>
- İnfertilite	- İnfertilite
- Uterus ağırlığının artması/ azalması	- İnmemiş testis
- Uterin adenokarsinom	- Testis atrofi
- Endometriyum hiperplazisi	- Epididimal kistler
- Vajen epidermoid tümörleri	- Testosteron düzeylerinin azalması
- Serviks epidermoid tümörleri	- Gonadotropin düzeylerinin artması
- Pubertal FSH düzeylerinin artması	- Serum inhibin B düzeylerinin azalması
- Östradiol düzeylerinin azalması	- Testis ağırlığının artması/ azalması
- Progesteron düzeylerinin azalması	- Anogenital mesafenin azalması
- Abortuslar	- Mikropenis
- Gecikmiş puberte	- Vaz deferens ve epididim yokluğu
	- Sperm azlığı
	- Prostatın kronik inflamasyonu ve atrofi

Avrupa Komisyonu'nun 2007 raporuna göre endokrin bozucu olduğu şüphelenilen 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 (22).

## **2.2.2. Ftalatlar**

### **2.2.2.1. Genel Özellikleri, Kullanım alanları ve Etkilenim**

Ftalik asidin monohidrik alkoller ile yaptığı diesterlere ftalat denir. Ftalat esterleri ya da ftalatlar 1,2-benzen dikarboksilik asidin dialkil veya alkil-aril esterleridir. Uzun yıllardır farklı birçok amaç için kullanılan insan yapımı kimyasal maddelerin bir grubudur. Antiandrojenik etkili oldukları bilinmektedir. Plastik maddelere yumuşaklık ve esneklik kazandırma özellikleri nedeniyle kullanımları giderek artmaktadır. Plastik polimerlere kimyasal olarak bağlanmadıkları için kolaylıkla çevreye yayılabilirler. Özellikle yüksek ısıda kolaylıkla ayrılabilirler, buharlaşabilirler. Renksiz, kokusuz (veya az kokulu) yağlı sıvıdırlar. Sudaki çözünürlükleri azdır, yağda iyi çözünürler (23, 24).

Ftalatın temel kimyasal yapısı iki yan zinciri olan benzen dikarboksilik asittir ve bu yan zincir yapılarına göre farklılıklar gösteren ftalatlar üretilmiştir. Daha kısa ester zincirleri olan dimetil ftalat, dietil ftalat, dibütil ftalat, difenil ftalat, dipropil ftalat ve bütil benzil ftalat kolaylıkla parçalanabilir ve mineralleşebilir. Ancak daha uzun ester zincirleri olan disikloheksil ftalat, diheksil ftalat, dioktil ftalat ve di-2-etilheksil ftalat parçalanmaya daha az duyarlıdır. Ftalatlar genel olarak iki grupta sınıflandırılırlar; yüksek moleküler ağırlıklı (di-2-etilheksil ftalat (DEHP), bütil benzil ftalat, di-n-oktil ftalat, diisononil ftalat, diizodekil ftalat) ve düşük moleküler ağırlıklı ftalatlar (dimetil ftalat, dietil ftalat, dibütil ftalat). 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 salımlı 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'dır (23-25, 28, 34, 68-70).

#### **2.2.2.2. Di-(2-etilhekzil) Ftalat**

İlk kez 1939'da Amerika Birleşik Devletleri'nde üretilmeye başlanmıştır. Formülü C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> tür. Di-(2-etilhekzil) ftalat (DEHP) suda az miktarda çözünür, lipoprotein içeren vücut sıvılarında ve kanda çözünebilir. Plastik maddeler (özellikle PVC) üretilirken bu maddelerin esnekliğinin ve dayanıklılığının artırılmasını sağlar.

Asıl kullanım alanı (%95) PVC üretimidir. Genel olarak ürünler %1-40 oranında DEHP içerirler ancak tıbbi malzemelerde DEHP düzeylerinin %80'lere ulaşabildiği bildirilmiştir. Plastik PVC; masa örtüsü, duş perdesi, mobilyalar, otomobil iç döşemeleri, sahte deri yapımı, bahçe hortumu, yer döşeme, yüzme havuzu dolguları, elektrik telleri için kılıf ve kablo, yağmurluk, ayakkabı, oyuncaklar, oyuncak bebekler, bebek külotları, yiyecek paketleme malzemeleri ve süt sağma için kullanılan malzemeleri gibi pek çok tüketici ürününde kullanılmaktadır. Ayrıca DEHP kan ve intravenöz sıvıların saklandığı torbalarda, kateterlerde, diyaliz ve parenteral sıvılar için kullanılan tüplerde, oksijen maskelerinde, idrar ve kolostomi torbaları gibi tıbbi malzemelerde ve cerrahi eldivenlerde kullanılmaktadır. DEHP, PVC olmayan polivinil bütiral, doğal ve sentetik kauçuk, klorinli lastik, etil selüloz ve nitroselüloz gibi malzemelerde de plastikleştirici olarak kullanılmaktadır (25-28, 71).

Amerika'da 2005 yılında DEHP'in tıbbi ürünler için kullanımını %40 olarak bildirildi. Bununla birlikte sağlık üzerine olumsuz etkileri ile ilgili endişeler ve kullanımının sınırlandırılması ile ilgili düzenlemeler nedeniyle kullanımı azalmaktadır (71).

Di-(2-etilhekzil) ftalat üretim, kullanım ve imha edilme safhalarının hepsinde doğaya da karışmaktadır. Salındığı yerde etrafa çok fazla yayılmadan toprağa sıkıca tutunur. Bu nedenle maddenin önemli bir kısmı yiyeceklerde, oda havasında, arabaların içinde ve toprakta bulunmaktadır. Gıdalardan sonra en sık karşılaşma yolu

ortam havası ile olmaktadır. Normalde DEHP çok kolay havaya yayılmaz. Havaya çok az yayılan DEHP'de toz partiküllerine tutunarak yağmur veya kar ile tekrar toprağa geri döner. İç ortamda karşılaşmanın dış ortam havasına göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Mesleki olarak karşılaşan işçilerin idrar DEHP düzeyleri karşılaşmayan işçilerden daha yüksek bulunmuştur. Suyu salındığında DEHP yavaşça suyun alt tabakalarına doğru çözünür (26, 71). Di-(2-etilhekzil) ftalat içeren malzemeler gömüldükten ya da atıldıktan ancak yıllar sonra çevreden yok olabilirler (26).

İnsanların DEHP etkilenimi oral, dermal, inhalasyon ve intravenöz yolla (tıbbi ekipmanlar) olabilir. İnsanlar sıklıkla sindirim sistemi, solunum sistemi yoluyla ve tıbbi işlemler nedeniyle bu madde ile karşılaşmaktadır. Etkilenim düzeyinin tıbbi işlemlerde daha fazla olduğu ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bu açıdan riskli olduğu bildirilmektedir. Yenidoğanlar da exchange transfüzyon yoluyla 22,6 mg/kg, erişkin travma hastalarında transfüzyonla 8,5 mg/kg etkilenim bildirilmiştir. Deriden absorpsiyon da potansiyel olarak etkilenim yoludur ancak in vitro olarak düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (27, 71). İnsanların DEHP ile en sık karşılaşma şekli gıdalar yoluyla. Gıdalar üretim, paketlenme ve saklanma sırasında plastik materyal ve dolayısıyla da DEHP ile birçok kez kontamine olmaktadır. Birçok gıda maddesinde DEHP'in varlığı tespit edilmiş olsa da, belirgin lipofilik özelliği nedeniyle süt ürünleri, balık, et, zeytin ve çiçek yağı gibi yağlı gıda maddelerine geçiş daha fazla olmaktadır. Amniyon sıvısında, anne sütünde ve mamalarda da bulunduğu gösterilmesi ile bu maddeyle etkilenimin yaşamın çok erken dönemlerinde başladığı belirlenmiştir (24, 25, 71).

Avrupa Gıda Güvenlik Otoritesi, insanlar için yiyecekler yoluyla günlük karşılaşılan ftalat düzeylerinin tolere edilebilir doz aralığında ve 0,03-0,2 mg/kg olduğunu tahmin etmektedir (72). Çocuklarda her şeyi ağızlarına götürme davranışı nedeniyle bu karşılaşma sıklığının birkaç kat daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle 1980'li yıllardan itibaren emzik, oyuncaklar, dişlikler gibi çocukların sıklıkla ağızlarına aldıkları malzemelerde kullanılmaması kararlaştırılmıştır. Buna rağmen 2005 yılında yapılan bir çalışmada buna benzer 18 çocuk ürününden 12'sinde DEHP düzeyi 20-840 ppm (dişlikte 410 ppm) aralığında bildirilmiştir (73).

İnsanlar intrauterin dönemden başlayarak yaşamları boyunca çeşitli yollarla DEHP ile karşılaşmaktadırlar. İnsanların ne kadar ftalatla karşılaştıkları, yaşadıkları ülke ve bölgeye göre değişmekle birlikte, kullandıkları maddelerdeki ftalat miktarı ve o madde ile olan günlük temas süreleri de etkilenim açısından önemlidir. İnsanların günlük olarak karşılaştıkları ortalama miktarlar bu faktörler göz önüne alınarak indirek yollarla hesaplanmaya çalışılmaktadır. Bu türde hesaplamalar subjektif ve hataya açık olabilmektedir (28, 74, 75). Yaş gruplarına göre tahmini günlük DEHP etkilenim düzeyleri Tablo 2.2.3'de gösterilmiştir (74).

**Tablo 2.2.3.** Yaş Gruplarına Göre Tahmini Hesaplanan Günlük DEHP Alımları

Yaş grubu	Günlük medyan DEHP alımı ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ )
Adult (20-70 yaş)	8,2
Genç (12-19 yaş)	10
Çocuk (5-11 yaş)	18,9
Oyun çocuğu (7 ay-4 yaş)	25,8
Süt çocuğu (0-6 aylık)	
Formula mama	5.0
Anne sütü	7.3

### 2.2.2.3. Di-(2-etilhekzil) Ftalatın Biyotransformasyonu ve Atılımı

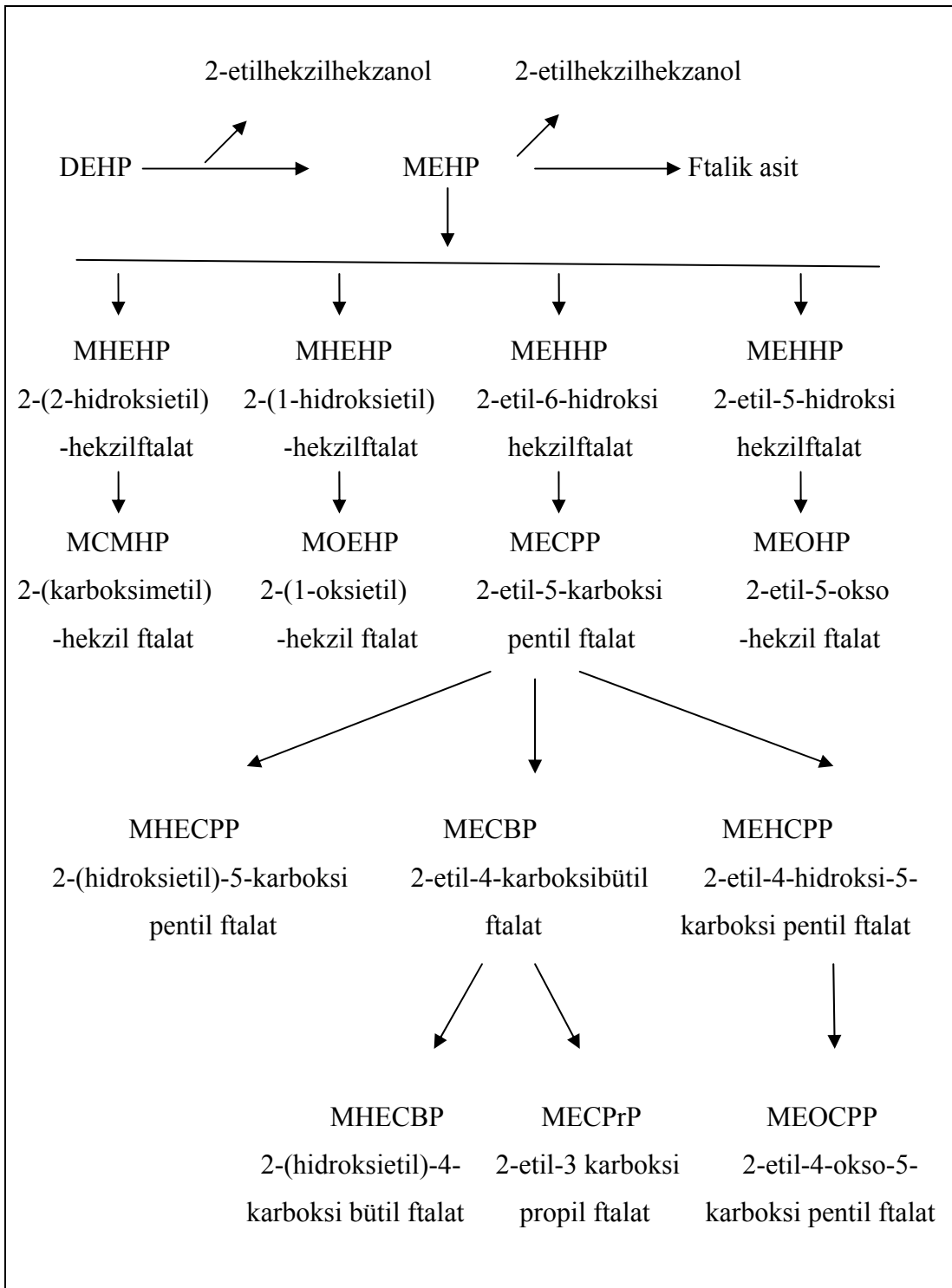
Ftalat metabolizmasında ilk basamak hidroliz, ikinci basamak konjugasyondur. İlk basamakta diester ftalat, bağırsakta ve diğer dokularda bulunan lipaz ve esterazların katalizlediği bir reaksiyonla primer metaboliti olan monoester ftalata hidrolize olur. İn-vitro ve in-vivo çalışmalarda diester ftalatın monoester ftalata dönüşümce daha aktif bir molekül olduğu gösterilmiştir. Kısa zincirli ftalatlar monoester formunda idrarla atılırlar; daha uzun zincirli ftalatlar ise idrarla ve dışkıyla atılmadan önce hidroksilasyon ve oksidasyon işlemleri ile biyotransformasyona uğrayarak faz 2 konjuge bileşiklere dönüşürler. Faz 2 konjugasyon, üridin 5'difosfoglukronil transferaz enzimi ile katalize edilir ve oluşan hidrofilik form

idrarla atılır. Günümüzde çeşitli vücut sıvılarında monoester ftalat ve sekonder metabolitlerini kantitatif analiz etmek için selektif, sensitif ve hızlı bazı yöntemler bulunmaktadır (32, 68).

Di-(2-etilhekzil) ftalat en çok kullanılan ve en çok araştırılan ftalattır. DEHP'e ait yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda çalışılması etik olarak mümkün değildir ancak kazara karşılaşarlarda çalışmalar yapılabilmektedir. Bu nedenle DEHP'in metabolik yolağıyla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. Oral alınan DEHP'in yaklaşık %55'inin emildiğı tahmin edilmektedir. DEHP metabolizmasında ilk basamak spesifik olmayan lipazın katalizlediğı bir reaksiyonla mono (2-etilhekzil) ftalat (MEHP) oluşumudur (Şekil 2.2.1). Primer metabolit olarak MEHP, DEHP etkilenimini belirlemek için kullanılır. Kemirgenlerde MEHP daha sonra sekonder metabolitlerine dönüşür. Hayvan deneylerinde farklı hayvan türlerinde farklı derecelerde emilim olabileceğı, genç hayvanlarda yaşlılara göre barsaktan emilimin daha fazla olduğı gösterilmiştir. Farelerde glukuronid konjugatları olarak idrarla atılırken, sıçanlarda unkonjüge metabolitler olarak atılırlar (32, 37-39).

Bugüne kadar insan idrarında 15 kadar DEHP metabolitinin atılımı gösterilmiştir. İnsanlarda tek doz oral alımdan 24 saat sonra DEHP dozunun %70'inin atıldığı, daha sonra %4'ünün ilerleyen 20 saatte atıldığı bulunmuştur. İdrarda pik MEHP düzeyi oral alımdan 2 saat sonra, MEHHP (Mono (2-etil-5-hidroksihekzil) ftalat), MEOHP (Mono (2-etil-5-oxohekzil) ftalat) ve MECPP (Mono (2-etil-5-karboksipentil) ftalat) düzeyi 4 saat sonra, MCMHP (Mono (2-karboksimetil hekzil) ftalat) düzeyi ise 8 saatten daha uzun bir süre sonra gözlenmiştir (32, 37-39).

İdrarda bulunan beş DEHP metaboliti zaten serumda da bulunmuştur; ancak major metabolit MEHP'dir. MEHP, MEHHP, MEOHP ve MECPP oral alımdan 2 saat sonra, MCMHP 4 saat sonra pik yapmaktadır. Ayrıca, MCMHP'nin yarılanma ömrünün 5 saatten daha fazla olduğı ve bu sürenin diğer dört metabolitten yaklaşık iki kat fazla olduğı bildirilmiştir. DEHP'in %4'ü ikinci gün dört major metabolit olarak elemine edilir (32, 37-39).



Şekil 2.2.1. DEHP Metabolizması (76-78)

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda DEHP'in yarılanma zamanı, dağılımı ve major metabolitlerine bakıldığında, idrarda MECPP ve serumda MCMHP atılımı DEHP etkilenimini göstermede MEHP'e göre daha güçlü biyomarkerlar olarak bildirilmiştir (32, 37-39).

Di-(2-etilhekzil) Ftalatın direkt olarak kana karışması, sıklıkla plastik torbalar içindeki kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında olmaktadır. Kanda eliminasyonunun çok kısa zamanda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Trombosit transfüzyonu sonrasında yarı ömrü ortalama 28 dakikadır. Hemodiyalize giren kişilerde ise DEHP'in yarı ömrü 5-7 saattir (24, 26).

Gebe hayvanlara DEHP uygulaması ile yavrularında doğumsal malformasyonların görülmesi plasental geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Anne sütüne de geçiş gösterilmiştir (24).

Ftalatların %80'i kanda lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. Albumin ile zayıf bağ yaparlar. Ana metabolit MEHP lipoproteinlere bağlanmaz, serbest halde veya albumine bağlı halde bulunur. Fare deneylerinde tek doz, işaretlemiş i.v. DEHP uygulamasından 24 saat sonra, madde metabolitlerinin idrar ve dışkı ile atıldığı gösterilmiş, safra yolunda da bu maddenin bulunabileceği belirtilmiştir (26).

Bu çalışmada en sık kullanılan ftalat olarak DEHP ve onun primer metaboliti olan MEHP çalışılmıştır.

#### **2.2.2.4. İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri**

Ftalatlar esas olarak ksenoöstrojen olarak sınıflandırılrsa da daha sonra antiandrojenik etkileri olduğu saptanmıştır (26). İnsanlarda bu mekanizmaya dayalı toksik etkileri araştıran çalışmalar son yıllarda artmaktadır (24-26, 63, 66). Bazı çalışmalarda ftalat etkileniminin kriptoorşidizm, hipospadias (79), anogenital mesafenin azalması (80), prematür telarş (81), pubertal jinekomasti (82), değişmiş semen kalitesi (83), endometriozis (84), prematür doğum (85), alt solunum yolu semptomları (86) ve alerjik semptomlar (87), kognitif ve davranışsal sorunlar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (88, 89), otizm (43), artmış vücut kitle indeksi (90) ve kızlarda geçikmiş pubarş (91) ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ftalat etkilenimi ve kanser ile ilişkili, özellikle testis kanseri ve göğüs kanseri, çelişkili yayınlar bulunmaktadır (24, 92).

### 2.2.2.5. Nörolojik Sistem Üzerine Etkileri

Etki mekanizması çok açık olmasa da bazı hayvan çalışmalarında ve insan çalışmalarında fetus üzerine ve/veya postnatal dönemdeki olumsuz etkilerini bildiren çalışmalar vardır.

Oral olarak 8 hafta di-izo bütil ftalat ile beslenen farelerde pasif kaçınma davranışı gözlenmiştir. Oral alım sonrası kan beyin bariyerini aştığı, hipokampal hücrelerin apoptozunu bozduğu ve mitokondrilerde morfolojik değişiklikler oluşturduğu bildirilmiştir (93).

Yüksek dozlarda DEBP etkileniminin (30mg/kg/gün) inhibitör nörotransmitter olan gamma-aminobütirik asit (GABA)'in azalmasına, stimülatör nörotransmitter olan aspartatın prebupertal erkek ratlarda yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir. Dişi ratlarda ise GABA ve aspartatın artmasına yol açmıştır (94).

Postnatal dönemde akut DEHP etkileniminin erkek ratlarda hipokampüsün gelişimi üzerine negatif etkisi olduğu fakat dişilerde bu etkinin görülmediği bildirilmiştir (95). İn vitro çalışmalarda hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ederek nörogelişim sürecini aksattığı gösterilmiştir (96-98).

Prenatal dönemde oral olarak DEHP verilen ratların fetuslarının beyinde total lipid konsantrasyonunda (özellikle kolesterol ve sifingomiyelin) azalma olduğu ve bu durumun nörogelişimsel sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir (99). Başka bir çalışmada gestasyonel ve laktasyonel dönemde doz bağımlı olarak DEHP etkileniminin ratlarda aromataz enzim aktivitesine etkisi araştırılmıştır (38). Aromataz enziminin testosteronu östradiole dönüştürdüğü için beyin seksüel farklılaşmasında kritik bir rolü olduğu düşünülmüştür. Sonuçta erkeklerde 0,405 mg/kg/gün dozunda aromataz emzim aktivitesinde artış tespit edilirken, dişilerde 0,045 ve 5mg/kg/gün dozları dışında diğer dozlarda aktivitede artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar DEHP etkileniminin cinsiyete göre farklı sonuçlara yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (38).

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. (43) 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 (101). 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 (88), yine aynı kohorttan 7-9 yaşındaki çocuklarda ise otizm benzeri davranışların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (89). Whyatt ve ark. (41), idrar ftalat metabolit düzeyleri yüksek olan annelerden doğan bebeklerin 3 yaşında daha fazla içe dönük davranışlar sergilediğini göstermişlerdir.

Swan ve ark (40), gestasyonel idrar DEHP ve dibütil ftalat düzeyleri yüksek olan annelerden doğan erkek bebeklerin, daha az maskülinizan oyunlar oynadıklarını tespit etmişlerdir. Bu çalışma grubu aynı zamanda araştırmacıların önceki çalışmalarında (80) prenatal ftalat etkilenimi nedeniyle anogenital mesafenin azaldığını tespit ettikleri bebeklerdir.

Milkov ve ark (102), 1973 yılında PVC reçinelerinin kullanıldığı suni deri üretim yerinde çalışan 147 çalışanda artmış toksik polinörit prevelansı saptamışlardır. Ancak işlemler sırasında aynı zamanda karbon monoksit, hidrojen klorür gibi başka kimyasal maddelerle de karşılaşma söz konusu olduğu için bu durumun tamamen ftalatlara bağlı olup olmadığı bilinmemektedir.

### **2.2.3. Bisfenol A**

#### **2.2.3.1. Genel Özellikleri, Kullanım Alanları ve Etkilenim**

2,2-bis (4-hidroksifenil) propan, genel olarak Bisfenol A (BPA) adı ile bilinmektedir, östrojenik aktivite gösteren nonsteroid bir ksenoöstrojendir. Asetonun eşdeğer iki fenolle yoğunlaştırılması sonucu sentezlenen bir organik bileşiktir. Bisfenol A hem asit hem de alkalinele katalizlenebilen bir reaksiyon sonucu oluşsa da, endüstriyel üretimde oluşan yan ürün miktarını ve sayısını minimize etmek için asitle (hidroklorik asit) katalizleme tercih edilmektedir.



Bisfenol A katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte, kristal yapıdadır. Santrifüj gibi kurtarma ve arıtma işlemleri sonrasında kurutulmuş kristaller, polikarbonatlar ve epoksi reçine üretimi için %99.8 saflıkta olan yüksek kaliteli bir ürün haline gelmektedir (3, 4).

Bisfenol A çoğu yayında zayıf östrojenik etkili olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte endojen östradiol üretimine olan negatif etkisi nedeniyle anti-östrojen aktivitesi görülebilir. Ayrıca BPA androjen reseptör antagonisti etki gösterir, aromataz enzim aktivitesini azaltır, tiroid hormon reseptörüne bağlanır ve tiroid hormon reseptörü aracılı transkripsiyonu inhibe eder. Birden fazla endokrin etkisi ve bunların birbiriyle etkileşimi nedeniyle BPA'nın multipl ve kompleks etkili olduğu söylenebilir (103).

Bisfenol A'nın genel özellikleri Tablo 2.2.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.4.** Bisfenol A'nın Genel Özellikleri (31, 32)

Genel adı	Bisfenol A
IUPAC adlandırması	2,2-bis (4-hidroksifenil) propan
CAS No	80-05-7
Kimyasal formülü	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Yapısal formülü	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C - (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH) <sub>2</sub>
Moleküler ağırlığı	228 g/mol
Erime sıcaklığı	153-156°C
Kaynama sıcaklığı	220°C (0.5 kPa)
Alevlenme sıcaklığı	270°C
Uçuculuğu	193°C (1 atm basınçta)
Sudaki çözünürlüğü	(25°C) 120 mgL <sup>-1</sup>

Bisfenol A, dünyada kullanım hacmi en yüksek olan kimyasal maddelerden biridir. Küresel tüketimin 2011 yılında 5.5 milyon tonu aştığı tahmin edilmektedir. 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 i yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde beyaz renkli diş dolgu malzemelerinin bileŐiminde ve gıda maddelerinin muhafaza edildiğı plastik malzeme ve konserve kutularının i yüzey kaplama folyolarının yapımında da yaygın olarak kullanılmaktadır (29-34).

Günlük hayatımızda kullandığımız gıda saklama poŐetleri, iÇ güvenlik kaskları, kurşun geçirmez camların yüzeyine kaplanan film, birçok elektrik ve elektronik parça yapımında Bisfenol A kullanılmaktadır (31). Endüstriyel olarak Bisfenol A polimer, fungusit, antioksidan, boya, fenoksi, polisülfon ve kauçuk imalatında bir ara bileŐik olarak görev yapmaktadır. Bu alanlar dışında Bisfenol A ambalaj endüstrisinde de kullanılmaktadır (104).

Polikarbonatlar: En önemli polikarbonat, BPA ile fosgenin polikondenzasyonu ile oluşan BPA-polikarbonattır. Bununla birlikte fosgen hammaddesi son derece toksik kimyasallardan biri olarak bilinmektedir. 1990'larda polikarbonat üretimi, fosgen hammaddesi kullanılmadan BPA'nın difenilkarbonat ile reaksiyonu sonucu yapılmaktaydı (105). AŐırđ sağlamlık, yüksek darbe dayanımı, olağanüstü Őeffaflık, polimerlerle mkemmел uyumluluk, yüksek ısı bozulma direnci gibi eŐsiz özelliklerinden dolayı BPA-polikarbonat yaygın olarak kompakt diskler, pencere camı ve çatı, far ve arka lamba kapakları, reflektörler, fan ve radyatör ızgarası, araba, telefon ve distribütör ekipman için muhafazalar, lamba soketleri, röle parçalar, elektrik fiŐleri, emniyet anahtarları, elektronik hesap makineleri için bileŐenler, floresan tp soketleri, mevcut metre, sargı destekler, polikarbonat ŐiŐe ve (bebekler için depozitolu süt ŐiŐesi ve su ŐiŐesi dhil) kaplar vb. ticari ürünlerin üretiminde kullanılmaktadır (106).

Epoksi Reçineler: Epoksi reçineler, epoksi grupları içeren prepolimerlerdir. Endüstriyel olarak bu reçinelerin anhidridler, alifatik aminler veya poliamidler ile reaksiyonu sonucu çapraz bağlı veya termoset plastikler oluşmaktadır. Bu ticari epoksi reçineler arasında Şu anda piyasada kullanılanların çoğu, en düşük moleküler ağırlıklı epoksi reçinesi oligomeri olan ve sıvı epoksi reçinelerinin büyük ölçüde bileŐeni olan diglisidil eter Bisfenol-A veya diğer adıyla Bisfenol-A diglisidil eter'den türetilmiŐtir (107, 108). Mkemmел mukavemet, sertlik, kimyasal direnç ve

yapışkan ve elektriksel özellikleri nedeniyle, epoksi reçine ve modifiye epoksi reçineler günümüzde kaplama ve yapısal uygulamalarda kullanılır. Epoksi reçine içeren ana ürünler, yüksek katı ve toz ile su bazlı epoksi boyalar, yiyecek ve içecek kutuları, yapıştırıcılar, otomobil gövde astar için koruyucu kaplamalar vb.'dir. Epoksi reçineler, elyaf takviyeli kompozitler, elektrik laminat, dökümler, takımlar ve yapıştırıcılar gibi yapısal uygulamalarda da kullanılmaktadır (107, 108).

1993 yılına kadar BPA'nın plastiklerden çevreye yayılabileceği bilinmiyordu. Sonraki çalışmalarda BPA'nın polikarbonat ve epoksi reçinelerinden eriyebileceği saptanmış; deniz yüzeyel suları ve yer altı suları gibi çeşitli kaynaklarda nicel olarak tespit edilmiştir (30). Bisfenol A, üretim, taşınma ve uygulama sırasında çeşitli yollarla çevreye bulaşmaktadır. Üretim sırasında oluşan atıkların yeterince arıtılmadan atık sularla yüzey sularına verilmesi, Bisfenol A depolarında meydana gelen kaçaklar ve taşımacılık sırasında meydana gelen kazalarla çevreye yayılabilmektedir (32).

Suda çözünürlük ve çok düşük buhar basıncı gibi fizikokimyasal ve çevresel risk özellikleri dolayısıyla BPA, nehirler, göller, su kaynaklarında asılı organik sedimentler ve yabancı hayvan yağ dokularında sulu fazda bulunmaktadır (109). Bisfenol A'nın yüksek üretim kapasitesi ve farklı kullanım alanları göz önünde bulundurulduğunda, çevreye önemli miktarlarda Bisfenol A girişi olduğu tahmin edilebilir. Yapılan çalışmalar, çevreye yayılan Bisfenol A'nın biyolojik olarak yıkıldığını, sedimente adsorbe olduğunu ve muhtemelen fotokimyasal yıkıma uğradığını göstermektedir (32).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda serum, idrar, amniyon sıvısı, plasenta ve kord kanında BPA tespit edilmiştir (110). BPA, insanlara epoksi reçineli konserve kaplarındaki yiyeceklerin, polikarbonat şişelerdeki suların ve diş dolgularına temas eden tükürüğün oral yolla alınması sonucu geçmektedir. Çocuklarda ve erişkinlerde BPA etkileniminin birincil kaynağı konserve gıda maddelerinin oral alımı ile olmaktadır (111, 112). Konservelerin iç kısmını döşeyen epoksi reçinelerinden yiyeceklere bulaş olduğu tahmin edilmektedir (110-112). Bebeklerde ise BPA ile en önemli karşılaşma yolu polikarbonat biberonlardır (13). Yiyecek ve içecekler her ne kadar BPA için esas etkilenim kaynakları olsa da hava, toz ve su (banyo ve yüzme

sırasında dermal etkilenim dahil olmak üzere) yoluyla etkilenim mümkündür (110-113).

Bebek ve çocuklarda günlük BPA etkileniminin erişkinlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Formula mamayla beslenen 0-6 aylık bebeklerde polikarbonat bebek biberonları ve mama kutuları yoluyla 1-11 µg/kg vücut ağırlığı/gün BPA etkilenimi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Plastiklerin zarar görmesi ve sıcakla karşılaşması sonucu gıdalara geçiş artmaktadır (112-114). Tahmini BPA etkilenimi 6-12 aylık bebeklerde 1,65-13 µg/kg vücut ağırlığı/gün, çocuklarda (1,5-6 yaş) 0,043-14,7 µg/kg vücut ağırlığı/gün, erişkinlerde ise 0,008-1,5 µg/kg olarak bildirilmektedir. Anne sütü örneklerinde 0,2-1 µg/kg vücut ağırlığı/gün BPA tespit edilmiştir (113). Okul öncesi çocuklarda yapılan bir çalışmada BPA etkileniminin %99 yiyecekler yoluyla olduğu gösterilmiştir. Okul öncesi çocuklarda yiyecekler yoluyla karşılaşılan BPA düzeyi 52-74 ng/kg/gün olarak, inhalasyon yoluyla karşılaşılan BPA düzeyi ise 0,24-0,41 ng/kg/gün olarak bildirilmiştir (112). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakım gören bebeklerin yoğun tıbbi müdahaleler ve işlemler nedeniyle BPA etkilenimlerinin genel topluma göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (115-117).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) 2006 raporunda, tolere edilebilir günlük alım miktarını 0,05 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak bildirmiş; 2008 ve 2010 yılındaki raporlarda bu sınırı onaylamıştır (116, 117). Benzer şekilde ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) da referans olarak 0,05 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunu belirlemiştir (118).

Tarım ve Köyişleri Bakanlığının Haziran 2011 tarihinde Resmi Gazete’de yayınlanan kararına göre, ülkemizde BPA’nın bebekler için kullanılan polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde kullanımı yasaklanmıştır (119).

### **2.2.3.2. Biyotransformasyonu ve Atılımı**

İnsanlarda BPA’nın emilimi, metabolize edilmesi ve atılımı tam olarak bilinmemektedir. Gönüllü insanlarda oral BPA alımını takiben erkeklerde dozun %97’si, kadınlarda dozun %84’ü idrarla atılmıştır ve oral yoldan emilimin iyi olduğu düşünülmüştür (117). BPA karaciğerde glukuronidlere ve sülfat konjugatlarına metabolize olmaktadır. Hepatik klirensin %92 glukuronidasyon, %8 sülfasyon olarak

gerçekleştiği düşünülmektedir. İnsanlarda glukuronidasyon üridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronil transferaz enzimi UGT2B15 tarafından katalize edilmektedir. Sülfasyon muhtemelen sulfotransferaz izoform SULT1A1 aracılığı ile gerçekleşmektedir. Kazara BPA ile karşılaşmış insanlarda oral dozun %85'inin glukuronidler, %15'inin sülfatlar olarak idrarla atıldığı saptanmıştır, oysaki deneysel olarak karşılaştırılan insanlarda sülfatlar metabolit olarak gösterilememiştir. İnsanlarda oral alımdan sonra maksimum kan konsantrasyonuna 80 dakika sonra ulaştığı, yarılanma zamanının 6 saattten kısa olduğu ve verilen dozun tamamının BPA-glukuronid olarak idrarla atıldığı bildirilmiştir. Ayrıca idrarda eser miktarda metabolize edilmeden atılabilen BPA bulunduğu düşünülmektedir (114, 120-123).

Kanda bulunan ana metabolit BPA-glukuroniddir (114). İdrarla atılan bileşiklerin %69,5 BPA glukuronid, % 21 BPA sülfat konjugat ve %9,5 BPA olduğu bildirilmektedir (122). İdrarla atılan metabolitlerin cinse göre değişiklik gösterdiği ve kadınlarda sülfasyonun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ratlarda oral alınan BPA'nın dışkı ile atıldığı ve BPA-glukuronidin de idrarla atıldığı gösterilmiştir. BPA'nın dermal absorpsiyonu %10 olarak tahmin edilmektedir (114).

Yaşamın ilk 6 ayında glukuronidasyon aktivitesi azalmış olduğu için çocuklarda erişkinlere oranla BPA ile daha yüksek dozlarda etkilenim olduğu düşünülmektedir. Maternal metabolizma sayesinde fetusun yüksek düzeylerle karşılaşmadığı tahmin edilmektedir. Maternal BPA-glukuronidin yalnızca %0,006'sının fetüste BPA'ya geri dönüştürüldüğü sanılmaktadır (117). Ayrıca BPA'nın yağ dokusunda depolanabildiği gösterilmiştir (124).

### **2.2.3.3. İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri**

İnsanlarda BPA'nın üreme sistemi ile ilgili ve nörogelişimsel etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Yüksek idrar ve kan BPA düzeyleri; mesleki olarak karşılaşan erkeklerde düşük FSH düzeyleri ile (125), kadın ve erkeklerde yüksek testesteron düzeyleri ile (126, 127), polikistik over sendromu (126, 127), tekrarlayan düşükler (128) ve fetusta kromozomal defektlerle (129) ilişkili bulunmuştur. 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 (130).

#### **2.2.3.4. Nörolojik Sistem Üzerine Etkileri**

Androjen reseptörleri ile etkileşimden kaynaklanan insan beyni gelişimi üzerine BPA'nın potansiyel bir etkisi olacağı düşünülmektedir (131). Bisfenol A ön hipofizde major östrojen reseptörlerini aktive eder ve reproduktif sistemi etkilediği kadar SSS'nide etkiler. Hafıza ilişkili sinaptik plastisite östrojen tarafından kontrol edildiği için östrojen benzeri endokrin bozucuların oral alımı sinaptik plastisiteyi etkileyebilir (132, 133). Seksüel farklılaşma teorisine göre kritik gelişim periyodu süresince BPA gibi östrojen agonistleri ile etkilenimin erkeklere oranla kadınların davranışları üzerine daha fazla etki etmesi beklenmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda BPA'nın erkek ve kadın cinsiyet üzerinde farklı etkileri olduğu bildirilmiştir (42, 134-138). Bununla birlikte cinsiyet ve BPA arasında bu şekilde tutarlı bir ilişkiden henüz söz edilememektedir. Çünkü BPA'nın östrojenik olduğu kadar anti-östrojenik etkileri de vardır ve ayrıca cinsiyet farklılıkları sadece steroid hormonlarla ilgili değildir. Bisfenol A'nın etkisi etkilenim zamanı, doz, süre ve hatta türlere göre de farklılıklar gösterebilir. (89, 103, 139, 140).

Bisfenol A'nın hücre migrasyonunu, sinaps ve dentrit formasyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir (103). Itoh K ve ark. (37) 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.

Bisfenol A katılan vasatlarda büyütülen Zebra balığı embriyolarında erken dorsoventral şekillenme, segmentasyon ve beyin gelişimi aşamalarında etkileri olduğu gözlenmiştir (141). Prenatal dönemde ve laktasyon döneminde BPA ile karşılaşan farelerin postnatal dönemde motivasyonel davranışlarının dişi ve erkeklerde farklı şekillerde ortaya çıktığı gözlenmiştir (142). Hamilelik döneminde

oral olarak BPA verilen farelerin dişi yavrularında XCI (X-chromosome inactivation) regülasyon faktörlerinin ekspresyonunda değişiklikler saptanmıştır ve bu durumun XCI mekanizma ve fonksiyonunu bozan X-linked nörogelişimsel hastalıklarla ilgili genlerin ekspresyonlarını değiştirebileceği ileri sürülmüştür (143).

Etkilenim zamanına, yaşa ve cinsiyete bağlı farklılıkları araştıran bir çalışmada prenatal ve postnatal düşük doz BPA ile karşılaşan dişi farelerde kontrollerine göre anksiyetede artış ve yeni bir ortamı keşfetmeye daha az eğilim olduğu saptanmıştır. Prenatal ve postnatal etkilenimin benzer sonuçlara yol açtığı ve postnatal dönemde etkileniminin dişileri daha fazla etkilediği görülmüştür (144).

Bisfenol A'nın hipokampüsde glutaminerjik nöronları ve ventral mezensefalonda dopaminerjik nöronları hedef aldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (145). Hayvan çalışmalarında ayrıca fetal ve jüvenil dönemde düşük doz BPA etkileniminin bu sistemlere etkisi araştırılmıştır. Hamilelikte düşük doz BPA etkileniminin fetal ventral mezensefalonda ve hipokampüsde bazı etkileri saptanmıştır. Özellikle ışık mikroskopisinde orta beyinde tirozin hidroksilaz ekspresyonu (dopamin) eden nöronlarda azalma, elektron mikroskopisinde hipokampüste CA1 bölgesinde spinal sinapslarda azalma gösterilmiştir. Jüvenil yavrulara BPA verildiğinde ise bu etkilere rastlanmamıştır. Bu nedenle BPA'nın etkilerinin yaşla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (146). Düşük doz oral BPA verilen ratlarda östrojenin indüklediği hızlı hipokampal sinaptogenik cevap inhibe olmuştur (147). Bununla birlikte başka bir çalışmada pubertal farelere BPA ya da estradiol verildiğinde dişi fareleri masküline edebileceği ileri sürülmüştür (148).

Gestasyonel dönemde ve laktasyonel dönemde BPA ile karşılaşan farelerin erişkin dönemde anksiyete ve depresyon benzeri davranışlarında her iki cinstede artış olduğu ve gestasyonel dönemde etkilenimin özellikle dişilerde anksiyete üzerinde daha güçlü bir etki oluşturduğu bildirilmiştir. Hipokampüs ve amigdala da AMPA ve NMDA reseptörlerindeki değişikliklerin bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (149).

Farelerde postnatal 10.günde (beynin büyüme atağı döneminde) tek doz BPA alımının erişkin dönemde normal beyin gelişimi için önemli olan proteinlerin (CaMKII ve sinaptofizin) düzeylerini değiştirebileceği gösterilmiştir. Bu etki her iki cinstede ve hem hipokampüs hem de serebral kortekste görülmüştür (150).

Hamile farelerde BPA etkileniminin, ERK ve BDNF-CREB sinyal kaskadını modüle ederek sonraki nesillerde hipokampal nörogenezisi ve kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (151).

Perinatal dönemde BPA etkileniminin gabaminerjik disinhibisyona, dopaminerjik artışa neden olduğu ve bu durumun anormal sinaptik iletme ve plastisiteye yol açarak dikkat eksikliği ve hiperaktiviteye yol açabileceği bildirilmiştir (152). Gestasyonel dönemde BPA içeren besinlerle beslenen erkek farelerde postnatal 8.haftada agresyon skorlarının kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu ancak bu durumun 12.haftada benzer olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu erkek farelerin testis dokusu ağırlıkları kontrollerine göre düşük bulunmuştur, fakat testosteron düzeyleri değişiklik göstermemiştir (153). Perinatal dönemde oral olarak düşük doz BPA ile karşılaşan farelerde serotonerjik sistemin etkinleştiği ve korku ile ilgili belleğin güçlendiği gösterilmiştir (154). Başka bir çalışmada prenatal ve laktasyonel dönemde düşük doz BPA'nın erişkin dönemde nörotransmitter sistemini etkilediği saptanmıştır (155).

Ratlarda ve primatlarda yapılan çalışmalarda BPA'nın gonadal steroidlerin indüklediği sinaptogenezisi etkilediği ve sinapslarda kayıplara yol açtığı bildirilmiştir. Hipokampal ve prefrontal sinapsların sayısında östrojen ve androjenler tarafından indüklenen %70-100'lük artışı tamamen engellemektedir. Bu boyutlarda sinaptik kaybın kognitif fonksiyonlarda bozulma, depresyon, şizofreni ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Gonadal steroidlerin indüklediği sinaptogenezi BPA'nın etkileyebileceği, dişi ratların hipokampüsünde östradiole hızlı sinaptogenezis cevabının BPA tarafından bloke edildiğini, erkek ratların medial prefrontal korteks ve hipokampüsünde testesterona sinaptogenetik cevabı engellediği bildirilmiştir (156). Hajszan ve ark. (156) hayvan çalışmalarında insanlar için normal kabul edilen düzeylerde dahi (0.3–4.4 ng/ml) spinal sinapslarda tahrip edici etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Hayvan çalışmalarında perinatal maternal BPA etkileniminin normal davranışsal gelişimi etkilediği ve hatta erişkin dönemde de davranışları kalıcı olarak etkilediği bildirilmiştir (134, 135). Bu durumun postnatal gelişimsel süreçte hipokampüste östrojen reseptör beta ve N-metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) subünitlerinin ekspresyonunun inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür



(135). Kronik olarak günlük etkilenimin araştırıldığı bir çalışmada ise farelere prenatal 7.günden postnatal 36.güne kadar BPA ağızdan verilmiştir ve anksiyeteyi azalttığı, kognitif bozukluklara yol açtığı ve dopamin ve NMDA sistemlerini değiştirdiği gözlenmiştir. Anksiyetenin azalması ya da dürtüselliğin artmasının dopaminerjik sistemdeki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (157). Başka bir çalışmada BPA ile kronik etkilenimin hipokampüste asetilkolin üretiminde azalmayla beraber hafızada zayıflamaya neden olduğu bildirilmiştir (158).

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 (42).

### **2.3. Otizmde Endokrin Bozucuların Rolü**

Hormonların, çeşitli nöropeptidlerin ve hormon benzeri maddelerin nörotransmitterlerle birlikte (serotonin, dopamin, nörepinefrin gibi) gelişmekte olan beyinde farklı sosyal davranışların kodlanmasını etkilediği düşünülmektedir. Bu kimyasal iletimde herhangi bir dengesizlik bazı sosyal davranışların hiç olmamasına ya da anormal olmasına yol açıyor olabilir (Tablo 2.3.1) (21).

Otistik çocuklarda serebellum ve mezolimbik bölgelerde, özellikle de medial temporal lob, amigdala, hipokampus, insula ve striatumda, nöronal aktivite paterni fark edilir derecede farklıdır. Birkaç endokrin hormon, amigdala, hipokampus ve diğer ilgili yapılar üzerinden, direk veya indirek olarak sosyal davranışların oluşması ile ilişkilidir (159, 160). Nörokognitif ve nörodavranışsal gelişimde rolleri olan ve üzerinde çalışmalar yapılmış bazı hormonlar bulunmaktadır.

Büyüme hormonu ve ilişkili faktörler: Otistik çocukların BOS'nda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve bu nedenle etiyolojide rolü olabileceği düşünülmüştür. IGF-1 serebellumun normal büyümesi için önemlidir ve eksikliği serebellar büyümeyi etkileyebilir (161, 162). Nitekim kontrol dışı prematür bir büyüme olduğu ve bu

nedenle otistik çocukların baş çevresinin büyük, beyin hacminin daha fazla olduğu düşünülmektedir (21, 163). Başka bir çalışmada OSB olan çocukların IGF-1, IGF-2, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 ve büyüme hormonu bağlayıcı protein düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; aynı zamanda vücut ağırlıkları, beden kitle indeksleri anlamlı olarak daha fazla ve baş çevreleri daha büyük saptanmıştır (164).

**Tablo 2.3.1.** Otizmde Araştırılan Endokrin İlişkili Faktörler ve Nöropeptidler

Hipotalamus
Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)
Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
Pineal bez
Melatonin
Hipofiz bezi
Büyüme hormonu ve ilişkili faktörler
Oksitosin
Vazopressin
Apelin
Tiroid hormonu
İntestinal nöropeptidler
Sekretin
Nörotensin
Adrenal medulla
Kortizol
Gonadal steroidler
Testesteron
Östrojen
Endokrin bozucular
Vitamin D

Oksitosin: Oksitosin hormonun bağlanma, yakınlık ve sosyal algının düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında oksitosin eksikliğinde farelerde sosyal uyumda başarısızlık gösterilmiştir ki bu da oksitosin hormonun medial amigdala sosyal hafızanın yoğunlaşmasını kolaylaştırdığı ve sosyal bilgi entegrasyonundan sorumlu olduğu hipotezini desteklemektedir (165). OSB olan çocuklarda oksitosin reseptör geninde tek nükleotid polimorfizmi bildirilmiştir (166). Küçük gruplarda yapılmış olsa da insan çalışmalarında oksitosin eksikliği ile otistik davranışlar arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur fakat bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (21).

Vazopressin: Arjinin vazopressin (AVP) çeşitli psikiyatrik hastalıklarda (depresyon, anksiyete, şizofreni ve otizm) araştırılmıştır. Hayvan çalışmalarında V1a reseptörü ve V1b reseptörü elimine edilmiş farelerde sosyal etkileşimde sağlıklı farelere göre bozulma olduğu izlenmiştir (167). OSB'nın etiolojisinde hem oksitosin hem de AVP hormonunun reseptörlerinin rolü olabileceği ile ilgili çalışmalar artmaktadır (21).

Apelin: Apelin yeni keşfedilmiş bir nöropeptittir ve AVP'nin fonksiyonunu engelleyebilir. Bir çalışmada otistik hastalarda apelin düzeyleri düşük, AVP düzeyleri yüksek bulunmuştur; bu sonuç AVP aksının patogeneze rolü olabileceği hipotezini desteklemektedir (168).

Melatonin: OSB olan çocukların %65'inde melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur; melatonin yolağındaki son enzim olan asetilserotonin 0-metiltransferaz'ın eksik olduğu düşünülmektedir (169). OSB olan çocukların etkilenmemiş aile bireylerinde de anormal melatonin düzeyleri saptandığı için genetik bir yatkınlık olduğu ileri sürülmektedir. Melatoninin ayrıca sinaptik plastisite üzerinden etkili olduğu bilinmektedir ve eksikliği anormal sinaptogenezle sonuçlanan zayıf bir nöronal ağ oluşumuna yol açabilir (21).

Tiroid hormonu: Hayvan çalışmalarında aktif nörogenezis ve nöronların serebral kortekse ve hipokampüse migrasyonu aşamasında tiroid hormonu yokluğunun geri dönüşümsüz hasara yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle kritik dönemde tiroid hormonu metabolizmasında bozukluk ya da tiroid hormonu yokluğunun OSB'da görülen davranışsal değişikliklere neden olabileceği düşünülmüştür (170, 171).

Kortizon: Asperger Sendromlu çocuklarda sabah kortizol yanıtının kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Bu bozulma OSB olan çocukların çevresel değişikliklere uyum sağlayamamasının ve baş edememesinin nedeni olabilir. Ayrıca ACTH uyarısına geçikmiş kortizol cevabı da bildirilmiştir. Bu nedenle OSB olan çocuklarda adrenal aksın ACTH'ya duyarlılığının azaldığı öne sürülmüştür (172).

Testesteron: Otizm açıkça erkeklerde daha sık görülen bir hastalıktır. Bu bulgu “*Extreme male brain*” teorisini gündeme getirmektedir. İnsan beyinde “empati” ve “sıralama/düzenleme” olarak iki farklı ölçüt olduğu ve kadınlarda empati yolunun, erkeklerde ise sıralama ölçütünün daha dominant olduğu düşünülmektedir. OSB olan çocuklarda da sıralama ya da düzenleme ölçütü empatiye göre daha gelişmiştir. Otistik çocukların yapılandırılmış, mekanik, alışılmış şeylerden hoşlanıyor olması ve sıra dışı ya da alışılmadık dışında şeylerden kaçınması da bu teoriyi desteklemektedir. Bu nedenle testesteronun otizm etiolojisinde rolü araştırma konusu olmuştur (173). Androjen reseptör geni kodlanmasında değişikliklerin kızlarda OSB'na yatkınlık oluşturabileceği gösterilmiştir (174). Amniyotik sıvılarında serbest testesteron düzeyi yüksek olan çocuklar 18-24. aylarında değerlendirildiğinde; erkek çocukların göz teması kurma, yüze bakma ve dil gelişimi gibi alanlarda daha düşük skorlar aldıkları saptanmıştır ve testesteron düzeyleri otistik bulgularla ilişkili bulunmuştur (175). Prenatal dönemde yoğun serbest testesteron etkilenimi çocuklarda OSB'nın gelişimine yatkınlık oluşturabilir (176). OSB olan kadınlarda hirsütizm, polikistik over sendromu, geçikmiş puberte, menstrüel siklus düzensizlikleri ve ciddi akne problemleri gibi androjen fazlalığına işaret eden durumlar daha sık görülmektedir. Ayrıca bu çocukların hiperandrojenik duruma genetik bir yatkınlıkları olabileceği düşünülmüştür (177).

Östrojen: Östrojen sosyal gelişimde önemli bir rolü olan sekretinin salınımını kolaylaştırır (178).

Sekretin: Hayvan çalışmalarında sekretin reseptör defektinde SSS'de, özellikle hipokampusda, azalmış sinaptik plastisite, uzun süreli potansiyelizasyonda azalma gibi sekretinin hafıza ve kognitif fonksiyonlarda önemli rolü olduğunu destekleyen bulgular saptanmıştır. Ayrıca sekretin reseptör eksikliği oluşturulan hayvanlarda sosyal algıda bozulma saptanmıştır (179). OSB olan üç çocuğa

gastrointestinal fonksiyonları iyileştirmek için sekretin verildiği ve konuşma dili ve davranışlar üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (180).

Nörotensin: Nörotensin beyin ve gastrointestinal sistemde bulunan, immünolojik reaksiyonlar ve inflamatuvar yanıtta önemli rolü olan bir vazoaktif nöropeptittir. OSB olan çocuklarda serum nörotensin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OSB olan çocuklarda alerjik hastalıklar ve mastositoz daha sık görülmektedir. Nörotensin aynı zamanda mast hücrelerinin potent bir aktivatörü olduğu için bu çocuklarda mast hücrelerinin nonimmün aktivasyonunu açıklayabilir. Nörotensin düzeylerinin yüksek olması OSB etiolojisinde rolü olabilen farklılaşmış immün yanıt ve olası beyin inflamasyonunun bir göstergesi olabilir (181).

Vitamin D: Otizmin prenatal Vitamin D eksikliği ile ilişkili olabileceği, fetal beyin gelişimini ve maternal immüneyi etkilediği düşünülmüştür. Vitamin D tedavisi ile semptomları düzelen olgular bildirilmiştir (5, 182, 183).

Sonuç olarak endokrin faktörlerin nörogelişim süreci üzerinde bilinen etkileri nedeniyle çeşitli hormonların, hormon benzeri maddelerin, nörotransmitterlerin ve bununla paralel olarak endokrin bozucu maddelerin OSB etiolojisinde olası rolleri araştırılmaktadır; bu konuda iyi planlanmış kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (21).

## BİREYLER VE YÖNTEM

Otizm Spektrum Bozukluklarının tanısında M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) tarama testinin geçerlilik-güvenilirliği, Kayseri'de 18-24 aylık çocuklarda otizm spektrum bozukluklarının sıklığı ve etiyojide bazı çevresel faktörlerin rolünü araştırmak amacı ile planlanan 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. Çalışma iki aşamalı olarak yürütülmüştür; bir taraftan düşük riskli çocuklarda M-CHAT tarama testinin geçerlilik ve güvenilirliği araştırılırken, diğer taraftan otizm tanısı ile izlenmekte olan çocuklarda ftalat ve BPA etkilenimi ve bunların serum düzeyleri vaka kontrol çalışması olarak yürütülmüştür. Bu nedenle tezin yazım planında bireyler ve yöntem, bulgular ve tartışma bölümlerinde iki aşama ayrı ayrı ele alınmıştır.

### 3.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirliği

#### 3.1.1. Bireyler

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 yaklaşık 1.200.000 nüfusu olan ülkemizin en büyük illerinden birisidir. Nüfusun %88'i şehirde yaşamaktadır (184). Çalışmanın planlandığı dönemde Kayseri'de toplam 70 Aile Sağlığı Merkezi (ASM)'nde 360 kadar aile hekimi hizmet vermekte idi. İl Sağlık Müdürlüğü verileri kullanılarak nüfusa orantılı olarak, ailelerin aylık gelirlerine göre düşük, orta ve yüksek sosyoekonomik düzeyleri temsil edebilecek; 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 ulaşımda 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.

### 3.1.2. Yöntem

M-CHAT testi araştırmacı tarafından orijinal formu olan İngilizce'den Türkçe'ye çevirilmiştir. Önceki çalışmalarda kullanılan Türkçe çevirileri ile beraber İngilizcesi iyi olan bir öğretim üyesi tarafından 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). Çeviri çalışması tamamlandıktan sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniğinde 20 çocuk ile ön deneme yapılmıştır. 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.

Aile Sağlığı Merkezlerinde tarama testini uygulamak üzere 6 kişilik bir grup oluşturulmuştur ve kişiler testin uygulanışı ve değerlendirilmesi ile ilgili eğitilmiştir. Testi uygulayacak kişilerin 4'ü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik öğrencisi, 1'i Çocuk Gelişimi bölümü öğrencisi, 1'i ise Açıköğretim'de okumakta idi. Belirlenen ASM'inde görevli sağlık personeli testi uygulayacak kişilerle tanıştırılmış ve çalışma ile ilgili bilgilendirilmiştir.

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, işitme kaybı olanlar ve anne-babası dışında başka birisi tarafından görüşmeye getirilen çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Eğitimli anketörler tarafından ailelere bağlı buldukları ASM’inde M-CHAT tarama testinde yer alan 23 soru yüz yüze görüşme ile yöneltilmiştir. Ailelere her soruyu yanıtlamaları ve soruları yanıtlarken çocuklarının genelde nasıl olduğunu göz önüne almaları, nadir yapılan davranışları dikkate almamaları anlatılmıştır.

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**

#### **3.2.1. Bireyler**

Çalışmanın ikinci aşamasında OSB (otizm ve atipik otizm) tanısı olan çocuklarda ftalat ve bisfenol A etkilenimini ve plazma düzeylerini 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. Çalışmaya 51 vaka ve 50 kontrol (1:1 oranında) 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.

#### **3.2.2. Yöntem**

Ailelere ftalat 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 plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin ölçümü burada gerçekleştirilmiştir.

### **3.2.3. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizerden Arındırılması**

Kullanılan tüm cam malzeme önce deterjanlı su ile temizlendikten sonra %10’luk nitrik asit çözeltisinde 24 saat bekletilmiş ve daha sonra bidistile deiyonize su ile 4 kez durulanmıştır. Deney boyunca kullanılan cam malzeme 400°C’de 4 saat bekletilerek plastizerlerden arındırılmıştır.

### **3.2.4. Di-2-(etilhekzil) Ftalat Düzeylerinin Tayini**

Plazma örneklerinde bulunan DEHP düzeyleri sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile plazmadan izolasyonu takiben yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile saptanmıştır (185). Kromatografik sisteme ait bilgiler tablo 3.2.1’de verilmiştir.

#### Ekstraksiyon

1. 200 µl plazma örneğine 20 µl 100 ppm DEHP (nihai konsantrasyon 5 ppm) eklenir ve bu karışımın üzerine 600 µl NaOH (1 N), 300 µl %50 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve 800 µl asetonitril ilave edilir. 30 saniye süreyle vortekslenir.
2. Karışım 3500 rpm’de 10 dak. santrifüjlenir, süpernatant başka bir tüpe alınır. Kalıntının üzerine yine 800 µl asetonitril eklenir ve işlem tekrarlanır.
3. Süpernatantlar birleştirilir ve azot altında kuruluğa kadar uçurulur. Kalıntı analiz yapılana kadar -20°C’de saklanır.

### Yöntemin Uygulanışı

1. Ekstraksiyon işlemi sonrası -20 C’de saklanan örnekler 300 µl mobil fazda çözülür.
2. Her bir standart ve örnek 100 µl olarak HPLC’ye enjekte edilir.

**Tablo 3.2.1.** DEHP Düzeyleri Tayininde Kullanılan Kromatografik Sistem Özellikleri

<b>Kolon</b>	Spherisorb C18 ODS2 kolon (25 cm x 5 µm x 4.6 mm i.d.)
<b>Dedektör</b>	Agilent 1200 serisi HPLC UV dedektör
<b>HPLC ön kolon</b>	ODS C18 (4 cm)
<b>Dalga Boyu (λ)</b>	230 nm
<b>Hareketli Faz</b>	90:10 (h/h) oranında % 0.1 ortofosforik asit çözeltisi ve asetonitril karışımı (pH 3.0)
<b>Akış Hızı</b>	1 ml/dk
<b>Kolon ısısı</b>	25°C
<b>Enjeksiyon Hacmi</b>	100 µl
<b>Alıkonma Zamanı</b>	18.1 dk.
<b>Analiz Süresi</b>	20 dk.
<b>LOD (deteksiyon limiti)</b>	0.5 ppm
<b>LOQ (kantifikasyon limiti)</b>	1.25 ppm

### **3.2.5. Mono-2-(etilhekzil) Ftalat Düzeylerinin Tayini**

Plazma örneklerinde MEHP tayini, MEHP’ın plazmadan ortofosforik asit ve asetonitril ile ekstraksiyonunu takiben azot gazı altında uçurulması ve kalıntının mobil fazda çözülüp HPLC tekniği ile miktar tayini yapılması esasına dayalı bir yöntem ile yapılmıştır. Kromatografik sisteme ait bilgiler tablo 3.2.2’de verilmiştir.

#### Ekstraksiyon

1. 200 µl plazma örneğine 50 ppm 20 µl MEHP (nihai konsantrasyon 2.5 ppm), 300 µl NaOH (1 N), 150 µl %50 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve 600 µl asetonitril ilave edilir, 30 saniye süreyle vortekslenir.
2. Karışım 3500 rpm’de 10 dak. santrifüjlenir, süpernatant başka bir tüpe alınır, kalıntının üzerine yine 600 µl asetonitril eklenir ve işlem tekrarlanır.

3. Süpernatantlar birleştirilir ve azot altında kuruluğa kadar uçurulur. Kalıntı analiz yapılana kadar -20°C’de saklanır.

#### Yöntemin Uygulanışı

1. Ekstraksiyon işlemi sonrası -20 C’de saklanan örnekler 300 µl mobil fazda çözülür.
2. Her bir standart ve örnek 100 µl olarak HPLC’ye enjekte edilir.

**Tablo 3.2.2.** MEHP Düzeyleri Tayininde Kullanılan Kromatografik Sistem Özellikleri

<b>Kolon</b>	Spherisorb C18 ODS2 kolon (25 cm x 5 µm x 4.6 mm i.d.)
<b>Dedektör</b>	Agilent 1200 serisi HPLC UV dedektör
<b>HPLC ön kolon</b>	ODS C18 (4 cm)
<b>Dalga Boyu (λ)</b>	230 nm
<b>Hareketli Faz</b>	90:10 (h/h) oranında % 0.1 ortofosforik asit çözeltisi ve asetonitril karışımı (pH 3.0)
<b>Akış Hızı</b>	1 ml/dk
<b>Kolon ısısı</b>	25°C
<b>Enjeksiyon Hacmi</b>	100 µl
<b>Alıkonma Zamanı</b>	18.1 dk.
<b>Analiz Süresi</b>	10 dk.
<b>LOD (deteksiyon limiti)</b>	0.5 ppm
<b>LOQ (kantifikasyon limiti)</b>	1.25 ppm

### **3.2.6. Bisfenol A Düzeylerinin Tayini**

#### Yöntemin Esası

Plazma örneklerinde bulunan serbest bisfenol A düzeyleri sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile plazmadan izolasyonu takiben HPLC ile saptanmıştır (186). Kromatografik sisteme ait bilgiler tablo 3.2.3’de verilmiştir.

#### Yöntemin Uygulanışı

1. 500 µL plazma örneğine 50 µl 50 ng/ml BPA (son hacimde 5 ng/ml olacak şekilde) ve 30 µL sodyum asetat tamponu (pH 5) eklenir.

2. 100 µl 2 N HCl, 5 ml etil asetat eklenir. Bir dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırılır ve santrifüj (800 x g'de, 5 dk süreyle) edilir.
3. Etil asetat fazından 3 ml alınır ve azot gazı altında uçurulur. Örnekler analiz yapılana kadar -20°C'de saklanır.
4. Analiz için örnekler 300 µl %60 asetonitril içinde çözülür ve 100 µl'si HPLC'ye enjekte edilir. Her bir örnek dublike okunmuştur.

**Tablo 3.2.3.** BPA Düzeyleri Tayininde Kullanılan Kromatografik Sistem Özellikleri

<b>Kolon</b>	C18 kolon (25 cm x 5 µm x 4.6 mm i.d.)
<b>Dedektör</b>	Agilent 1200 serisi HPLC floresans dedektörü
<b>Eksitasyon Dalga Boyu (λ<sub>eks</sub>)</b>	230 nm
<b>Emisyon Dalga Boyu (λ<sub>em</sub>)</b>	315 nm
<b>Hareketli Faz</b>	asetonitril ve %2.5 tetrahidrofuran (Gradyan elüsyon %2.5 tetrahidrofuran /asetonitril 60:40- 5:95 olarak uygulanmıştır)
<b>Akış Hızı</b>	0.4 ml/dk
<b>Kolon ısısı</b>	25°C
<b>Enjeksiyon Hacmi</b>	100 µl
<b>Alınma Zamanı</b>	18.1 dk.
<b>Analiz Süresi</b>	40 dk.
<b>LOD (deteksiyon limiti)</b>	1 ppb
<b>LOQ (kantifikasyon limiti)</b>	2.5 ppb

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS paket programı 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile değerlendirilmiştir. M-CHAT tarama testinin duyarlılığı, seçiciliği, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğru ayırma oranı hesaplanmıştır. Testin güvenilirlik analizi için Cronbach alfa katsayısı kullanılmıştır. Vaka kontrol çalışmasında verilerin dağılımları Shapiro-Wilk normallik testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler, ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırılırken normal dağılım gösteren veriler için gruplarda student t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırmasında Kruskal-Wallis tek

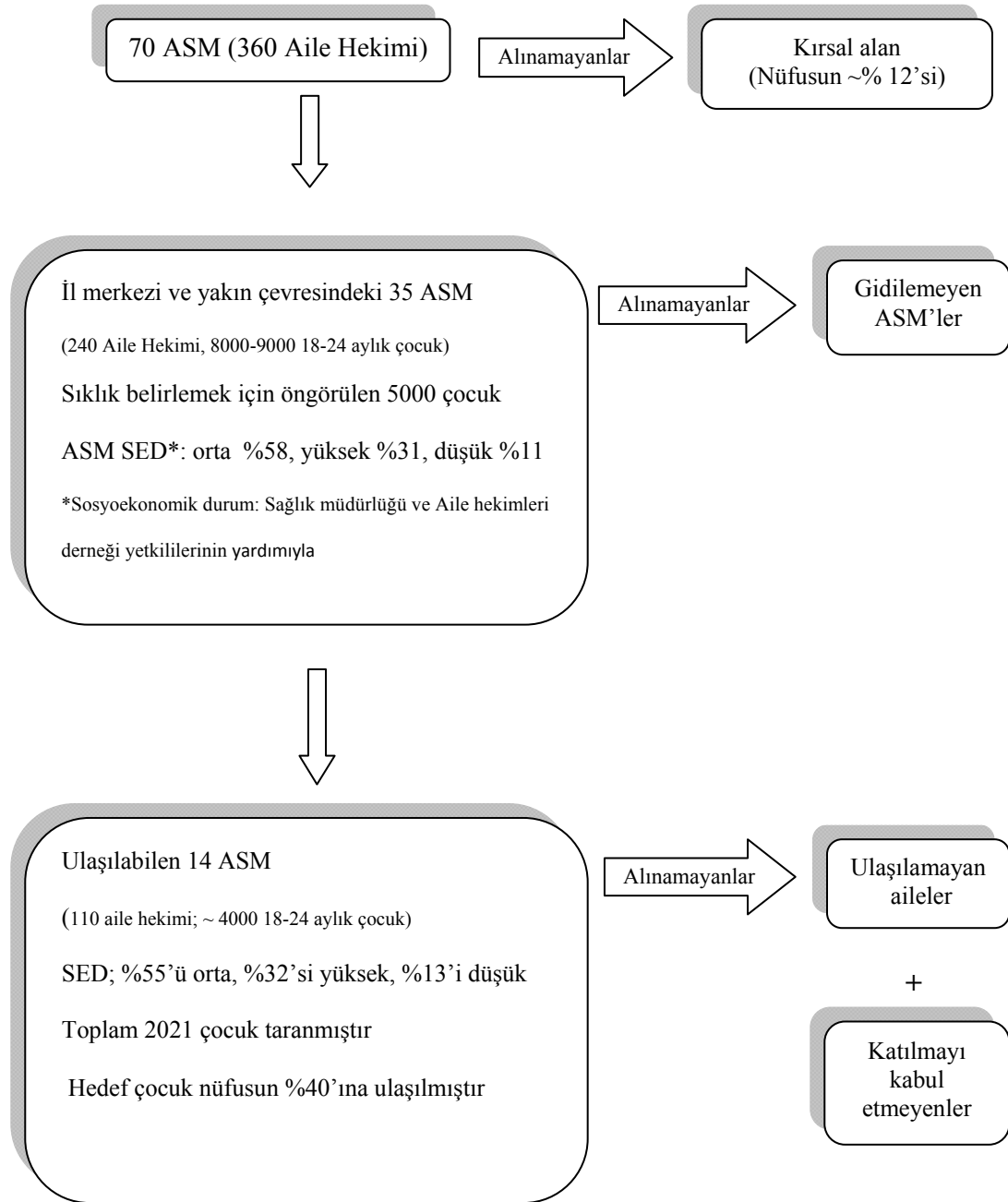
yönlü varyans analizi kullanılmıştır; farklılık önemli bulunduğunda bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) analizinin exact yöntemi kullanılmıştır. Ftalat ve BPA ile karşılaşma yollarının otistik bulgular üzerine etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi incelemek Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Önemlilik  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### 4.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirlik Bulguları

M-CHAT tarama testi toplum temelli bir araştırma olarak 14 ASM’inde (toplam 110 Aile Hekimi) 18-30 aylık toplam 2021 çocuğa uygulanmıştır. Çalışmanın akış şeması şekil 4.1.1’de gösterilmiştir. 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 (Şekil 4.1.1).

M-CHAT tarama testi yapılan olguların bazı sosyodemografik özellikleri tablo 4.1.1’de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 2021 çocuğun yaş ortalaması  $23 \pm 3$  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. Riskli bulunan olguların değerlendirmesi ilk taramadan 1 hafta - 2 ay sonra gerçekleştirilmiştir. 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 (Şekil 4.1.2).

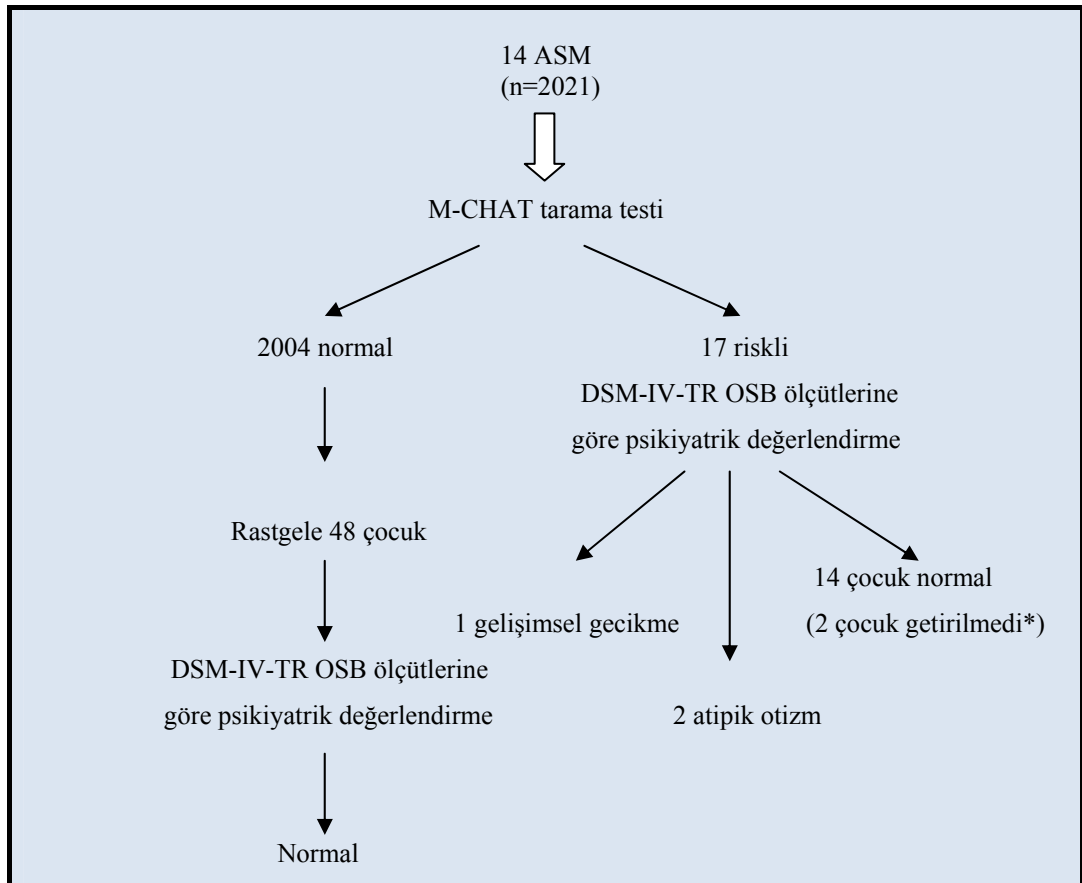


**Şekil 4.1.1. Düşük Riskli Çocuklarda M-CHAT Taraması Akış Şeması**



**Tablo 4.1.1.** M-CHAT Tarama Testi Yapılan Olguların Sosyodemografik Özellikleri (n=2021)

Özellik	
Yaş (ay), ortalanca (min-max)	23 (18-30)
Yaş grupları (ay), n (%)	
18-20 ay	647 (32)
21-24 ay	1091 (54)
25-27 ay	162 (8)
28-30 ay	121 (6)
Cins, n (%)	
Erkek	1027 (51)
Kız	994 (49)
ASM Sosyoekonomik Durum, n (%)	
Yüksek	655 (32)
Orta	1104 (55)
Düşük	262 (13)



**Şekil 4.1.2.** M-CHAT Tarama Testi Sonuçları

\*Çocuk Psikiyatri randevusuna getirilmeyen çocuklardan biri telefon görüşmesi sonucunda normal, diğeri aile hekimi izlemlerinde normal olarak değerlendirildi.

M-CHAT testinin altın standart yöntem olarak alınan DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre geçerliliği değerlendirilmiştir. Geçerlilik analizi için M-CHAT testinde risk saptanmayan çocuklar arasından, riskli saptananlara yaş ve cinsiyet açısından benzer (sırasıyla;  $p=0,57$ ,  $p=0,23$ ) olan ve rastgele seçilen 48 çocuk, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. M-CHAT testini geçen 48 çocuk DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre psikiyatrik muayene ile normal bulunmuştur (Tablo 4.1.2).

**Tablo 4.1.2.** M-CHAT Tarama Testinin DSM-IV-TR OSB Ölçütlerine Göre Geçerliliği

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

Sensitivite (duyarlılık): Doğru pozitifler /referans teste göre toplam hasta sayısı  $\times 100$ :  $2/2 \times 100 = \%100$

Spesifite (seçicilik): Doğru negatifler/referans teste göre toplam sağlam sayısı  $\times 100$ :  $48/63 \times 100 = \%76$

Pozitif Öngörü Değeri: Referans teste göre doğru pozitifler/ yeni teste göre toplam pozitifler  $\times 100$ :  $2/17 \times 100 = \%12$

Negatif Öngörü Değeri: Referans teste göre doğru negatifler/ yeni teste göre toplam negatifler  $\times 100$ :  $48/48 \times 100 = \%100$

Doğru Ayırma Oranı: Doğru pozitifler + Doğru negatifler/ toplam  $\times 100$ :  $2+48/ 65 \times 100 = \%77$

M-CHAT testinin duyarlılığı:  $\%100$ , seçiciliği:  $\%76$ , pozitif öngörü değeri:  $\%12$ , negatif öngörü değeri:  $\%100$ , doğru ayırma oranı:  $\%77$  olarak hesaplanmıştır.

M-CHAT testinin güvenilirlik analizi için Cronbach alfa katsayısı hesaplanmıştır. M-CHAT tarama testinin sahada uygulanması sonucu riskli çıkan olgulardan sadece 2'si altın standart teste göre otizm tanısı aldığından (Şekil 4.1.2), çalışmanın gücünü artırmak için bu sürede Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve otizm tanısı alan 18-40 aylık 18 çocuğun ailesine de M-CHAT testi uygulanmıştır. Bu şekilde güvenilirlik analizi 20'si otizm tanısı olan (2'si taramada saptanan, 18'i Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nden yönlendirilen) toplam 2039 olgu ile yapılmıştır.

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.

M-CHAT testinde riskli saptanan ve otizm tanısı alan olgularla, M-CHAT testinde yanlış pozitif çıkan olguların sorulara verdiği cevaplar ve iki grubun karşılaştırılması tablo 4.1.3'de gösterilmiştir. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla  $p=0,07$ ;  $p=0,27$ ). Bu karşılaştırmaya göre 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 21 ve 23 numaralı sorulara otistik çocukların olumsuz cevap verme sıklıkları otistik olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak 3, 6, 8, 11, 13, 18, 20 ve 22 numaralı sorularda her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca 16 numaralı sorunun (Çocuğunuz yürüyor mu?) her iki grup tarafından %100 olumlu olarak yanıtlandığı görülmektedir.

M-CHAT testinde riskli bulunan ve otistik olan toplam 20 olgunun testte olumsuz yanıtladıkları soru sayısı ortalama  $13 \pm 4$ , 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  $4.9 \pm 1.7$ , 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 riskli çıkıp otizm olarak değerlendirilen çocuklarla ( $n=20$ ), DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre psikiyatrik görüşme ile sağlıklı olarak değerlendirilen çocuklar ( $n=48$ ) karşılaştırıldığında, 16 numaralı soru dışında, tüm

sorulara olumsuz cevap verme sıklıkları otistik grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1.4). Ancak 16 numaralı soru her iki gruptaki tüm çocuklar tarafından doğru cevaplanmıştır.

M-CHAT testinde riskli çıkıp otizm olarak değerlendirilen çocuklarla (n=20), M-CHAT testinde risk saptanmayan çocuklar (n=2004) karşılaştırıldığında da benzer şekilde, 16 numaralı soru dışında diğer sorulara olumsuz cevap verme sıklıkları otistik grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1.5).

M-CHAT testinde yalancı pozitif çıkan 17 olgudan geriye kalan (2 atipik otizm + 1 gelişimsel gecikme) 14 olgu, 3 yaşlarını doldurduklarında 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 konuşamadığı 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.

**Tablo 4.1.3.** M-CHAT Testinde Riskli Saptanan ve OSB (otizm + atipik otizm) Tanısı Alan Olgularla, M-CHAT Testinde Yanlış Pozitif Çıkan Olguların Soru Yanıtlarının Karşılaştırılması

Soru, n (%)	M-CHAT risk var Otizm (n=20)	M-CHAT risk var Otizm değil (n=15)	p
Soru 1: Evet Hayır	11 (55) 9 (45)	14 (93) 1 (7)	<b>0,022</b>
Soru 2: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	13 (87) 2 (13)	<b>0,005</b>
Soru 3: Evet Hayır	14 (70) 6 (30)	14 (93) 1 (7)	0,199
Soru 4: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	14 (93) 1 (7)	<b>0,001</b>
Soru 5: Evet Hayır	9 (45) 11 (55)	12 (80) 3 (20)	<b>0,046</b>
Soru 6: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	11 (73) 4 (27)	0,087
Soru 7: Evet Hayır	6 (30) 14 (70)	11 (73) 4 (27)	<b>0,018</b>
Soru 8: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	6 (40) 9 (60)	0,266
Soru 9: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	15 (100) - (0)	<b>&lt;0,001</b>
Soru 10: Evet Hayır	2 (10) 18 (90)	8 (53) 7 (47)	<b>0,008</b>
Soru 11: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	7 (47) 8 (53)	0,693
Soru 12: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	15 (100) - (0)	<b>&lt;0,001</b>
Soru 13: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	7 (47) 8 (53)	0,486
Soru 14: Evet Hayır	3 (15) 17 (85)	14 (93) 1 (7)	<b>&lt;0,001</b>
Soru 15: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	13 (87) 2 (13)	<b>&lt;0,001</b>
Soru 16: Evet Hayır	20 (100) - (0)	15 (100) - (0)	-
Soru 17: Evet Hayır	9 (45) 11 (55)	14 (93) 1 (7)	<b>0,004</b>
Soru 18: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	2 (13) 13 (87)	0,680
Soru 19: Evet Hayır	3 (15) 17 (85)	11 (73) 4 (27)	<b>&lt;0,001</b>
Soru 20: Evet Hayır	10 (50) 10 (50)	5 (33) 10 (67)	0,324
Soru 21: Evet Hayır	6 (30) 14 (70)	14 (93) 1 (7)	<b>&lt;0,001</b>
Soru 22: Evet Hayır	12 (60) 8 (40)	5 (33) 10 (67)	0,118
Soru 23: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	12 (80) 3 (20)	<b>0,016</b>

**Tablo 4.1.4.** M-CHAT Testinde Risk Saptanmayan ve DSM-IV-TR OSB Ölçütlerine Göre Sağlıklı Bulunan Çocuklarla, Riskli Çıkan ve Otizm Tanısı Alan Olguların Soru Yanıtlarının Karşılaştırılması

Soru, n (%)	M-CHAT risk var Otizm (n=20)	M-CHAT risk yok Sağlıklı (n=48)	p
Soru 1: Evet Hayır	11 (55) 9 (45)	46 (96) 2 (4)	<0,001
Soru 2: Evet Hayır	7 (35) 13 (60)	47 (98) 1 (2)	<0,001
Soru 3: Evet Hayır	14 (70) 6 (30)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 4: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	47 (98) 1 (2)	<0,001
Soru 5: Evet Hayır	9 (45) 11 (55)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 6: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	45 (94) 3 (6)	<0,001
Soru 7: Evet Hayır	6 (30) 14 (70)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 8: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	42 (87) 6 (13)	<0,001
Soru 9: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 10: Evet Hayır	2 (10) 18 (90)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 11: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	- (0) 48 (100)	<0,001
Soru 12: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 13: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 14: Evet Hayır	3 (15) 17 (85)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 15: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 16: Evet Hayır	20 (100) - (0)	48 (100) - (0)	-
Soru 17: Evet Hayır	9 (45) 11 (55)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 18: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	48 (100) - (0)	0,006
Soru 19: Evet Hayır	3 (15) 17 (85)	44 (92) 4 (8)	<0,001
Soru 20: Evet Hayır	10 (50) 10 (50)	- (0) 48 (100)	<0,001
Soru 21: Evet Hayır	6 (30) 14 (70)	48 (100) - (0)	<0,001
Soru 22: Evet Hayır	12 (60) 8 (40)	6 (13) 42 (87)	<0,001
Soru 23: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	38 (79) 10 (21)	0,001

**Tablo 4.1.5.** M-CHAT Testinde Risk Saptanmayan Sağlıklı Çocuklarla, Riskli Çıkan ve Otizm Tanısı Alan Olguların Soru Yanıtlarının Karşılaştırılması

Soru, n (%)	M-CHAT risk var Otizm (n=20)	M-CHAT risk yok Sağlıklı (n=2004)	p
Soru 1: Evet Hayır	11 (55) 9 (45)	1814 (90) 190 (10)	<0,001
Soru 2: Evet Hayır	7 (35) 13 (60)	1971 (98) 33 (2)	<0,001
Soru 3: Evet Hayır	14 (70) 6 (30)	1959 (98) 45 (2)	<0,001
Soru 4: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	1974 (98) 30 (2)	<0,001
Soru 5: Evet Hayır	9 (45) 11 (55)	1966 (98) 38 (2)	<0,001
Soru 6: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	1951 (97) 53 (3)	<0,001
Soru 7: Evet Hayır	6 (30) 14 (70)	1968 (98) 36 (2)	<0,001
Soru 8: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	1708 (85) 296 (15)	<0,001
Soru 9: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	1980 (99) 24 (1)	<0,001
Soru 10: Evet Hayır	2 (10) 18 (90)	1914 (95) 90 (5)	<0,001
Soru 11: Evet Hayır	8 (40) 12 (60)	226 (11) 1778 (89)	0,001
Soru 12: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	2001 (100) 3 (0)	<0,001
Soru 13: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	1937 (97) 67 (3)	<0,001
Soru 14: Evet Hayır	3 (15) 17 (85)	2003 (100) 1 (0)	<0,001
Soru 15: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	2002 (100) 2 (0)	<0,001
Soru 16: Evet Hayır	20 (100) - (0)	1999(100) 5 (0)	1,000
Soru 17: Evet Hayır	9 (45) 11 (55)	1984 (99) 20 (1)	<0,001
Soru 18: Evet Hayır	4 (20) 16 (80)	88 (4) 1916 (96)	0,011
Soru 19: Evet Hayır	3 (15) 17 (85)	1936 (97) 68 (3)	<0,001
Soru 20: Evet Hayır	10 (50) 10 (50)	78 (4) 1926 (96)	<0,001
Soru 21: Evet Hayır	6 (30) 14 (70)	2001 (100) 3 (0)	<0,001
Soru 22: Evet Hayır	12 (60) 8 (40)	105 (5) 1899 (95)	<0,001
Soru 23: Evet Hayır	7 (35) 13 (65)	1874 (93) 130 (7)	<0,001

## 4.2.Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi Bulguları

Çalışmanın bu bölümünde bulgular aşağıda belirtilen alt başlıklar altında incelenmiştir.

- Çalışma ve kontrol grubunun demografik ve sağlık (tıbbi) bilgileri
- Çalışma ve kontrol gruplarının plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin incelenmesi
- Otistik ve atipik otistik çocukların plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin incelenmesi
- Çalışma ve kontrol gruplarının ftalat ve BPA ile muhtemel etkilenim yollarına göre karşılaşma sıklıklarının incelenmesi
- Etkilenim yollarına göre plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin incelenmesi
- Plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

### 4.2.1.Çalışma ve Kontrol Grubunun Demografik ve Sağlık (tıbbi) Bilgileri

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. Vaka ve kontrollerin bazı sosyodemografik özellikleri tablo 4.2.1'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocuklar yaş, cinsiyet, doğum sırası, doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, anne yaşı, annenin çalışma durumu, baba yaşı ve yaşanan yer açısından benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Çalışma grubuna dahil edilen vakaların %71'i ( $n=36$ ) Kayseri'den, %29'u ( $n=15$ ) ise çevre il/ilçelerden (Nevşehir 4, Ürgüp 2, Yozgat 2, Niğde 1, Aksaray 1, Gemerek 1, Maraş 2, Afyon 1, Erzincan 1) başvurmuştu. Kontrol grubuna alınan çocukların ise %80'i ( $n=40$ ) Kayseri'den, %10'u ( $n=10$ ) çevre illerden (Nevşehir 4, Yozgat 3, Niğde 1, Aksaray 2) başvurmuştu. Her iki grupta da ailelerin çoğunluğu şehir merkezinde oturmaktaydı. Çalışma grubunda vakaların %90'ı, kontrol grubunda ise %96'sı Kayseri ve çevre iller başta olmak üzere kentsel bölgeden başvurmaktaydı. Kentsel ve kırsal bölge dağılımına açısından her iki grup birbirine benzerdi (Tablo 4.2.1).



**Tablo 4.2.1.** Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Bazı Sosyodemografik Özellikleri\*

Özellik	Çalışma (n=51)	Kontrol (n=50)
Yaş (yıl) ( $\bar{x} \pm ss$ ) Ortanca (min-max)	5,8 $\pm$ 2,5 5,5 (1-13)	5,6 $\pm$ 2,5 5,5 (1-12)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	41 (80)	39 (78)
Kız	10 (20)	11 (22)
Yaşadığı yer, n (%)		
Kentsel	46 (90)	48 (96)
Kırsal	5 (10)	2 (4)
Doğum sırası, n (%)		
1	30 (60)	22 (44)
2-3	14 (28)	17 (34)
$\geq 4$	7 (14)	11 (22)
Doğum ağırlığı, ( $\bar{x} \pm ss$ )	3430 $\pm$ 725	3220 $\pm$ 380
Gestasyonel hafta, ( $\bar{x} \pm ss$ )	38 $\pm$ 1	38 $\pm$ 1
Anne yaşı, ( $\bar{x} \pm ss$ )	33 $\pm$ 5	31 $\pm$ 6
Anne çalışma durumu, n (%)		
Ev hanımı	41 (80)	33 (66)
Çalışan	10 (20)	17 (34)
Baba yaşı, ( $\bar{x} \pm ss$ )	37 $\pm$ 8	36 $\pm$ 6

\* p>0,05

Çalışma grubunda yer alan vakalardan 2'sinin öyküsünde gebeliklerin yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleştiği öğrenildi. Kontrol grubunda ise yardımcı üreme teknikleri yoluyla gebelik bildirilmemişti.

Çalışma grubunda yer alan otistik çocukların ortalama tanı alma yaşları 36  $\pm$  17 ay (12-96 ay) idi. Olguların %23,5'i (n=12) atipik otizm, %74,5'i (n=38) otizm, %2'si ise (n=1) yüksek fonksiyonlu otizm tanısı ile izleniyordu. Çalışma grubunda yer alan çocukların otizm dışında diğer ek hastalıkları tablo 4.2.2'de verilmiştir. En sık mental retardasyonun (%31) ve ikinci olarak da Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)'nin (%10) eşlik ettiği görülmektedir.

**Tablo 4.2.2.** Çalışma Grubunda Yer Alan Otistik Çocuklara Eşlik Eden Diğer Hastalıklar

Eşlik eden hastalık	n (%)
Mental retardasyon	16 (31)
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	5 (10)
Epilepsi	4 (8)
Obesite	3 (6)
Fazla kiloluk	1 (2)
Konjenital hipotiroidi	1 (2)
İyot eksikliği	1 (2)
Serebral palsi	1 (2)
Hemofili A	1 (2)
Anemi	1 (2)
Müsküler distrofi+brakial pleksus paralizisi	1 (2)

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki çocukların özgeçmişleri hipospadias, inmemiş tetis, prematür telarş (2 yaş altında) ve labial adezyon açısından sorgulandı. Prematür telarş çalışma grubunda 3 vakada (%6), kontrol grubunda 2 vakada (%4) (fisher's exact test  $p=1,000$ ); yenidoğan döneminde inmemiş testis çalışma grubunda 2 vakada (%4), kontrol grubunda 5 vakada (%10) (fisher's exact test  $p=0,260$ ) bildirilirken hipospadias ve labial adezyon bildirilmemiştir. Çalışma grubunda yer alan bir çocukta çift üretral meatus olduğu öğrenilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların çalışmaya alınırken yapılan fizik muayenelerinde hipospadias, inmemiş tetis, prematür telarş ve labial adezyon saptanmadı. Fizik muayene sırasında vücut ağırlığı ortalaması (çalışma grubunda  $20\pm 6,2$  kg, kontrol grubunda  $20\pm 6$  kg) ve boy ortalaması (çalışma grubunda  $108\pm 12$  cm, kontrol grubunda  $110\pm 16$  cm) çalışma ve kontrol grubunda benzerdi (sırasıyla  $p=0,188$ ,  $p=0,570$ ) (Tablo 4.2.3).

Geçirilmiş önemli hastalıklar ve operasyonlar sorgulandığında çalışma grubunda bulunan vakaların 1'i pnömoni, 3'ü akut bronşiolit, 1'i febril konvülsiyon, 1'i besin alerjisi (yumurta), 1'i uzamış sarılık ve suçiçeği, 1'i tonsillektomi operasyonu, 1'i dakriyostenoz operasyonu ve 1'i çift üretral meatus nedeniyle operasyon geçirdiğini bildirdi. Kontrol grubunda yer alan çocukların 1'i akut bronşiolit, 1'i ise uzamış sarılık tarifliyordu, 1'i tonsillektomi operasyonu, 1'i

inmemiş testis operasyonu geçirdiğini bildirdi. Çalışma grubunda 5 (%10), kontrol grubunda 11 (%22) çocuğun sünnet olduğu belirtildi ( $p=0,093$ ). Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sorgulandığında çalışma grubunda 22 (%43), kontrol grubunda ise 17 (%34) çocuğun yılda 6 kez ve üzerinde enfeksiyon geçirdiği bildirildi ( $p=0,346$ ).

Çalışma grubunda bulunan vakaların %8'i ( $n=4$ ), kontrol grubunda bulunan çocukların ise %10'u ( $n=5$ ) alerjik hastalık bildirdi ancak istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0,741$ ). Çalışma grubu ve kontrol grubu infantil kolik öyküsü açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda infantil kolik öyküsü sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (çalışma grubunda %53 ( $n=27$ ), kontrol grubunda %32 ( $n=16$ );  $p=0,033$ ) (Tablo 4.2.3).

**Tablo 4.2.3.** Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Bazı Öykü ve Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Bulgu	Çalışma ( $n=51$ )	Kontrol ( $n=50$ )	$p$
Prematür telarş öyküsü, $n$ (%)	3 (6)	2 (4)	1,000
Labial adezyon öyküsü, $n$ (%)	-	-	
Hipospadias öyküsü, $n$ (%)	-	-	
İnmemiş testis öyküsü, $n$ (%)	2 (4)	5 (10)	0,260
İnfanıl kolik öyküsü, $n$ (%)	27 (53)	16 (32)	<b>0,033</b>
ÜSYE geçirme öyküsü ( $\geq 6$ /yıl), $n$ (%)	22 (43)	17 (34)	0,346
Bilinen alerjik hastalık varlığı, $n$ (%)	4 (8)	5 (10)	0,741
Vücut ağırlığı, ( $\bar{x} \pm ss$ )	20 $\pm$ 6,2 kg	20 $\pm$ 6 kg	0,188
Boy uzunluğu, ( $\bar{x} \pm ss$ )	108 $\pm$ 12	110 $\pm$ 16	0,570

Çalışma grubundaki çocukların özel eğitim dışında; 4'ünün antiepileptik tedavi, 19'unun dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve/veya otizm için destekleyici medikal tedavi aldığı saptanmıştır.

#### 4.2.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeylerinin İncelenmesi

Çalışma grubuna dahil edilen 51 ve kontrol grubuna dahil edilen 50 olgunun tamamından bölüm 3.2.2'de anlatıldığı şekilde kan örnekleri alınmıştır. Bununla birlikte, ancak ölçülebilir DEHP, MEHP ve BPA düzeylerine sahip olgular analize dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama  $\pm$  SD ve ortanca (min-max) DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri tablo 4.2.4'de; grafikleri ise sırasıyla şekil 4.2.1, 4.2.2 ve 4.2.3'de gösterilmiştir.

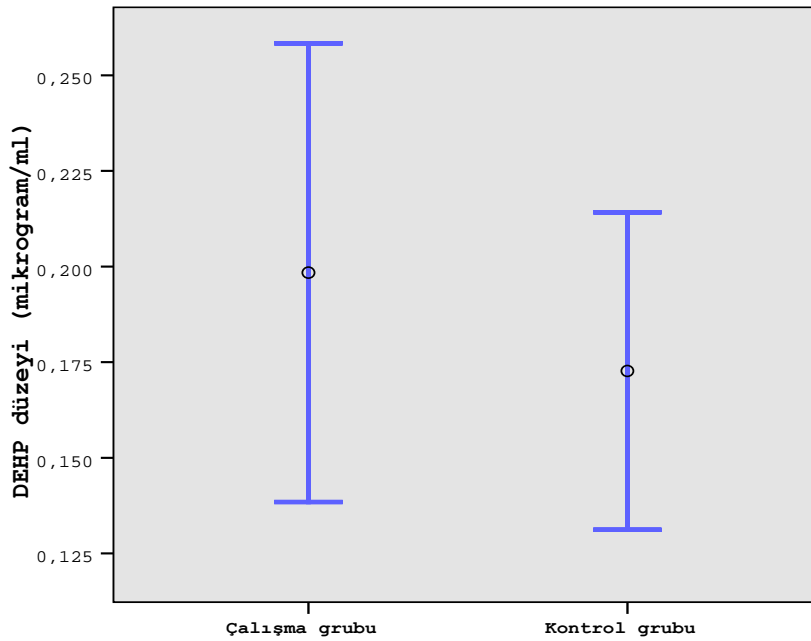
Her iki grupta da DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin normal dağılım özelliğine sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk normallik testi ile araştırıldı. DEHP ve MEHP düzeylerinin her iki grupta normal dağılıma uyduğu; BPA düzeylerinin ise çalışma grubunda normal dağılıma uyduğu, kontrol grubunda normal dağılıma 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  $2,15$  ( $0,03-13,63$ )  $\text{ng/ml}$ , kontrol grubunda ( $n=35$ )  $1,12$  ( $0,02-12,44$ )  $\text{ng/ml}$  olarak ölçüldü (Mann-Whitney U test,  $p=0,19$ ) (Tablo 4.2.4).

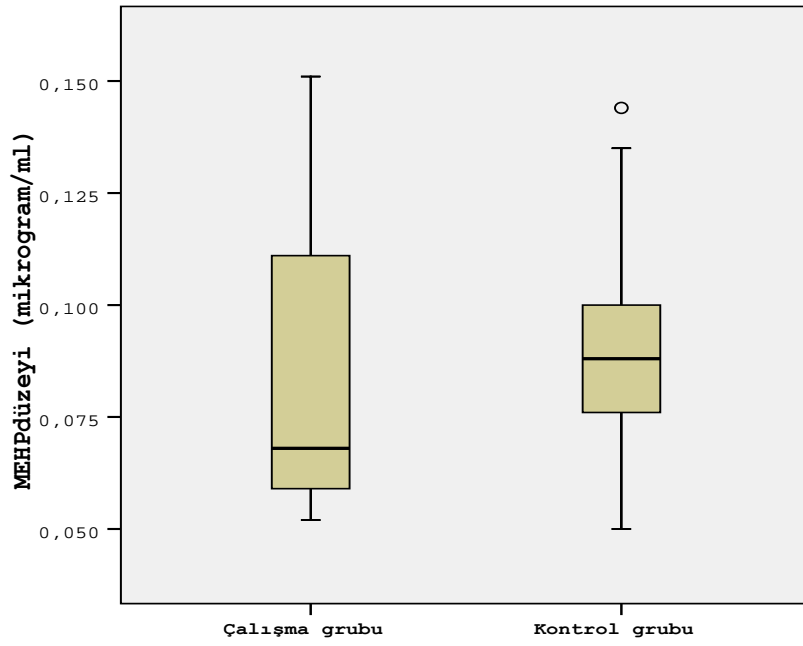
Tüm grup (çalışma + kontrol) için incelendiğinde plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin her iki cinsiyette de benzer olduğu saptanmıştır. DEHP ortanca değeri kızlarda ( $n= 14$ )  $0,146$  ( $0,026-0,259$ )  $\mu\text{g/ml}$ , erkeklerde ( $n=54$ )  $0,168$  ( $0,044-0,765$ )  $\mu\text{g/ml}$ ; MEHP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

**Tablo 4.2.4.** Çalışma ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Çocukların Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeyleri

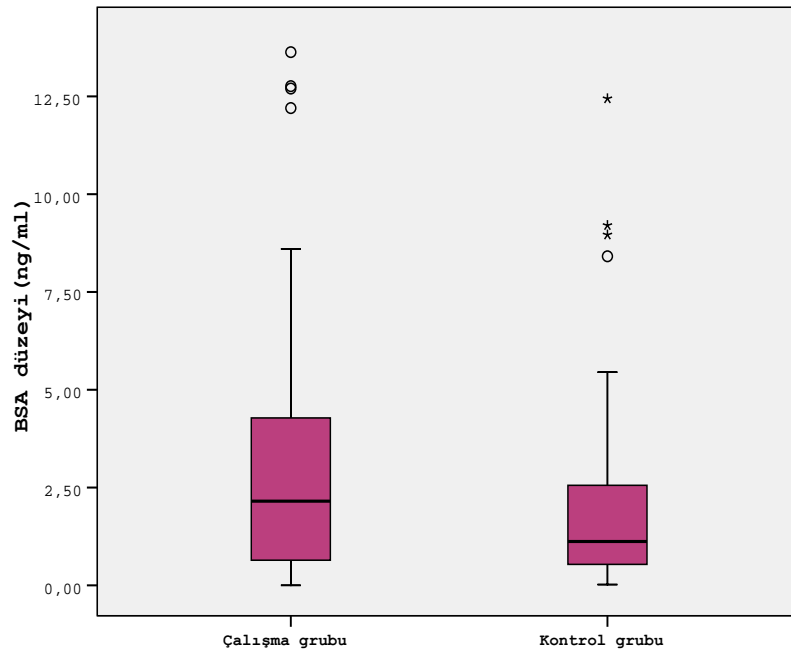
	<b>Çalışma grubu (n)</b>	<b>Kontrol grubu (n)</b>	<b>p</b>
<b>DEHP (µg/ml)</b>	<i>n</i> =31	<i>n</i> =37	0,46
( $\bar{x} \pm ss$ )	0,198 ± 0,163	0,172 ± 0,124	
ortanca(min-max)	0,153 (0,044-0,765)	0,171 (0,026-0,617)	
<b>MEHP (µg/ml)</b>	<i>n</i> =17	<i>n</i> =25	0,66
( $\bar{x} \pm ss$ )	0,087 ± 0,033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



**Şekil 4.2.1.** Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Plazma DEHP Düzeyleri (p=0,46).



Şekil 4.2.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Plazma MEHP Düzeyleri (p=0,66).



Şekil 4.2.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Plazma BPA Düzeyleri (p=0,19).

### 4.2.3. Otistik ve Atipik Otistik Çocukların Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeylerinin İncelenmesi

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 ortanca değerlerin daha yüksek olduğu ve bu durumun BPA açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $\chi^2=10,09$ ;  $p=0,006$ ) (Tablo 4.2.5). İkili grup karşılaştırmalarında atipik otistik çocukların ortanca 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  $p=0,003$ ;  $p=0,003$ ).

**Tablo 4.2.5.** Otistik, Atipik Otistik Çocuklarda ve Kontrol Grubunda Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeyleri

	Otizm ( $n$ )	Atipik otizm ( $n$ )	Kontrol ( $n$ )	$p$
<b>DEHP</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	$n=25$	$n=6$	$n=37$	0,308
( $\bar{x} \pm ss$ )	$0,190 \pm 0,18$	$0,233 \pm 0,11$	$0,173 \pm 0,12$	
ortanca (min-max)	0,138 (0,044-0,765)	0,274 (0,045-0,317)	0,171 (0,026-0,617)	
<b>MEHP</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	$n=13$	$n=4$	$n=25$	0,091
( $\bar{x} \pm ss$ )	$0,077 \pm 0,03$	$0,118 \pm 0,04$	$0,089 \pm 0,03$	
ortanca (min-max)	0,065 (0,052-0,134)	0,127 (0,068-0,151)	0,088 (0,050-0,144)	
<b>BPA</b> (ng/ml)	$n=27$	$n=10$	$n=35$	<b>0,006</b>
( $\bar{x} \pm ss$ )	$2,17 \pm 2,77$	$6,91 \pm 4,70$	$2,39 \pm 3,13$	
ortanca (min-max)	1,11 (0,03-12,76)	5,89 (0,50-13,63)	1,12 (0,02-12,44)	

### 4.2.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ftalat ve BPA İle Muhtemel Etkilenim Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıklarının İncelenmesi

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların anneleri, gebelik döneminde ve herhangi bir zamanda ftalat ve bisfenol A ile karşılaşabilecekleri kişisel bakım ürünleri ve temizlik maddeleri açısından sorgulandı. Tablo 4.2.6'de gösterildiği gibi saç boyası, oje, duş jeli, parfüm, saç spreyi, şampuan, saç kremi, jöle, deterjan ve bulaşık eldiveni kullanım sıklıkları açısından her iki dönemde de iki grup arasında

fark yoktu. Annelerde makjay yapma sıklığı kontrol grubunda çalışma grubuna göre her iki dönemde de anlamlı olarak fazla idi (sırasıyla  $p=0,013$ ;  $p=0,001$ ). Yumuşatıcı deterjan kullanma sıklığı ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre her iki dönemde anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,001$ ).

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocuklar yenidoğan döneminden itibaren ftalat ve bisfenol A ile muhtemel etkilenim yolları açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.2.7). Anne sütü ile beslenme durumu, anne sütü alma süresi; biberon, emzik, plastik oyuncak, bebek şampuanı, bebek yağı kullanımı; yoğun bakımda yatış öyküsü, parenteral sıvı, kan transfüzyonu alma öyküsü, mekanik ventilatöre bağlanma, diyaliz öyküsü, cerrahi girişim öyküleri her iki grupta benzerdi. Plastik tabak / kaşık kullanımı, plastik saklama kabı kullanımı, plastik kutuda içme suyu, plastiğe sarılı yiyecek tüketimi, derin dondurucuda poşetlenmiş yiyecek, konserve yiyecek tüketimi, plastik kutuda içecek tüketimi, plastik kutuda yoğurt kullanımı, plastik ambalajlı şekerlenme, plastik ambalajlı patates kızartması, okul ya da kreşte PVC döşeme bulunması, annenin gebelikte sigara içmesi ve evde sigara içilme sıklıkları her iki grupta benzerdi. Bununla birlikte dişlik kullanımı ve evde PVC döşeme bulunması sıklıkları çalışma grubunda daha yüksekti (sırasıyla  $p=0,016$ ,  $p=0,004$ ).

Evin yakınlarında sanayi sitesi; nehir, çay, dere gibi akarsu ya da hayvan çiftliği bulunması açısından her iki grup benzerdi.

Tablo 4.2.6 ve Tablo 4.2.7'deki değişkenler 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.

Atipik otistik çocuk sayısı nisbeten az olduğu için tablo 4.2.6 ve 4.2.7'deki değişkenlerin; atipik otizm, otizm ve kontrol olarak üçlü grup karşılaştırması her değişken için mümkün olmamıştır.



**Tablo 4.2.6.** Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Annelerinin Ftalat ve Bisfenol A ile Kişisel Bakım Ürünleri ve Temizlik Maddeleri Yoluyla Karşılaşma Sıklıkları

Etkilenim Yolu, n(%)	Annenin genel etkilenimi			Annenin gebelikte etkilenimi		
	Çalışma (n=51)	Kontrol (n=50)	p	Çalışma (n=51)	Kontrol (n=50)	p
Saç boyası						
Evet	16 (31)	14 (28)	0,711	2 (4)	4 (8)	0,436
Hayır	35 (69)	36 (72)		49 (96)	46 (92)	
Makyaj						
Evet	18 (35)	30 (60)	<b>0,013</b>	10 (20)	25 (50)	<b>0,001</b>
Hayır	33 (65)	20 (40)		41 (80)	25 (50)	
Oje						
Evet	6 (12)	4 (8)	0,741	3 (6)	4 (8)	0,715
Hayır	45 (88)	46 (92)		48 (94)	46 (92)	
Duş jeli						
Evet	7 (14)	6 (12)	0,796	6 (12)	2 (4)	0,269
Hayır	44 (86)	44 (88)		45 (88)	48 (96)	
Parfüm						
Evet	29 (39)	30 (60)	0,749	20 (39)	26 (52)	0,197
Hayır	22 (61)	20 (40)		31 (61)	24 (48)	
Saç spreyi						
Evet	2 (4)	0	0,157	0	0	-
Hayır	49 (96)	50 (100)		51 (100)	50 (100)	
Şampuan						
Evet	49 (96)	49 (98)	1,000	46 (90)	49 (98)	0,205
Hayır	2 (4)	1 (2)		5 (10)	1 (2)	
Saç kremi						
Evet	17 (33)	26 (52)	0,058	17 (33)	26 (52)	0,058
Hayır	34 (67)	24 (48)		34 (67)	24 (48)	
Jöle						
Evet	0	0	-	0	0	-
Hayır	51 (100)	50 (100)		51 (100)	50 (100)	
Deterjan						
Evet	45 (88)	48 (96)	0,269	44 (86)	49 (98)	0,060
Hayır	6 (12)	2 (4)		7 (14)	1 (2)	
Yumuşatıcı						
Evet	33 (65)	10 (20)	<b>&lt;0,001</b>	30 (59)	10 (20)	<b>&lt;0,001</b>
Hayır	18 (35)	40 (80)		21 (41)	40 (80)	
Bulaşık eldiveni						
Evet	9 (18)	7 (14)	0,616	6 (12)	5 (10)	0,776
Hayır	42 (82)	43 (86)		45 (88)	45 (90)	

**Tablo 4.2.7.** Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Ftalat ve Bisfenol A ile Muhtemel Etkilenim Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıkları

Muhtemel Etkilenim Yolu, n(%)	Çalışma (n=51)	Kontrol (n=50)	p
<b>Anne sütü ile beslenme</b>			
Evet	49 (96)	47 (94)	0,678
Hayır	2 (4)	3 (6)	
<b>Anne sütü ile beslenme süresi</b>			
≤ 6 ay (n=21)	8 (16)	13 (28)	0,179
>6 ay (n=75)	41 (84)	34 (72)	
<b>Biberon kullanımı</b>			
Evet	35 (69)	34 (68)	0,946
Hayır	16 (31)	16 (32)	
<b>Emzik kullanımı</b>			
Evet	15 (29)	14 (28)	0,875
Hayır	36 (71)	36 (72)	
<b>Plastik oyuncak kullanımı</b>			
Evet	44 (86)	47 (94)	0,167
Hayır	7 (14)	3 (6)	
<b>Bebek şampuanı kullanımı</b>			
Evet	45 (88)	49 (98)	0,112
Hayır	6 (12)	1 (2)	
<b>Bebek yağı kullanımı</b>			
Evet	25 (49)	21 (42)	0,479
Hayır	26 (51)	29 (58)	
<b>Dişlik kullanımı</b>			
Evet	19 (37)	8 (16)	<b>0,016</b>
Hayır	32 (63)	42 (84)	
<b>Yoğum bakımda yatış öyküsü</b>			
Evet	1 (2)	0	1,000
Hayır	50 (98)	50 (100)	
<b>Parenteral sıvı alma öyküsü</b>			
Evet	30 (59)	24 (48)	0,276
Hayır	21 (41)	26 (52)	
<b>Kan/kan ürünü transfüzyonu öyküsü</b>			
Evet	1 (2)	0	1,000
Hayır	50 (98)	50 (100)	
<b>Mekanik ventilatöre bağlanma öyküsü</b>			
Evet	0	0	-
Hayır	51 (100)	50 (100)	
<b>Periton / hemodiyaliz öyküsü</b>			
Evet	0	0	-
Hayır	51 (100)	50 (100)	
<b>Cerrahi girişim / operasyon öyküsü</b>			
Evet	3 (6)	2 (4)	0,509
Hayır	48 (94)	48 (96)	
<b>Evde sigara içilmesi</b>			
Evet	20 (40)	17 (34)	0,586
Hayır	31 (60)	33 (66)	
<b>Gebelikte annenin sigara içmesi</b>			
Evet	7 (14)	4 (8)	0,525
Hayır	44 (86)	46 (92)	

**Tablo 4.2.7.** Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Ftalat ve Bisfenol A ile Muhtemel Etkilenim Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıkları (devam)

Muhtemel Etkilenim Yolu, n(%)	Çalışma (n=51)	Kontrol (n=50)	p
<b>Plastik tabak / kaşık kullanımı</b>			
Evet	5 (10)	1 (2)	0,205
Hayır	46 (90)	49 (98)	
<b>Plastik saklama kabı kullanımı</b>			
Evet	29 (57)	30 (60)	0,749
Hayır	22 (43)	20 (40)	
<b>Plastik kutuda içme suyu kullanımı</b>			
Evet	41 (80)	43 (86)	0,479
Hayır	10 (20)	7 (14)	
<b>Plastiğe sarılı yiyecek kullanımı</b>			
Evet	41 (80)	40 (80)	0,961
Hayır	10 (20)	10 (20)	
<b>Derin dondurucuda poşetlenmiş yiyecek kullanımı</b>			
Evet	24 (47)	21 (42)	0,609
Hayır	27 (53)	29 (58)	
<b>Konserve yiyecek kullanımı</b>			
Evet	9 (18)	3 (6)	0,122
Hayır	42 (82)	47 (94)	
<b>Plastik kutuda içecek kullanımı</b>			
Evet	41 (80)	43 (86)	0,479
Hayır	10 (20)	7 (14)	
<b>Plastik kutuda yoğurt kullanımı</b>			
Evet	34 (67)	36 (72)	0,561
Hayır	17 (33)	14 (28)	
<b>Plastik ambalajlı şekerleme kullanımı</b>			
Evet	42 (82)	46 (92)	0,234
Hayır	9 (18)	4 (8)	
<b>Plastik ambalajlı patates kızartması</b>			
Evet	36 (71)	35 (70)	0,926
Hayır	15 (29)	15 (30)	
<b>Balık tüketimi</b>			
Evet	31 (60)	36 (72)	0,177
Hayır	20 (40)	14 (28)	
<b>Evde PVC döşeme varlığı</b>			
Evet	24 (47)	10 (20)	<b>0,004</b>
Hayır	27 (53)	40 (80)	
<b>Okul ya da kreşte PVC döşeme varlığı</b>			
Evet	32 (63)	20 (40)	0,127
Hayır	4 (8)	4 (8)	
<i>Bilinmiyor</i>	4 (8)	7 (14)	
<i>Okula / kreşe gitmiyor</i>	11 (22)	19 (38)	

#### 4.2.5. Etkilenim Yollarına Göre Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeylerinin İncelenmesi

Çalışma grubu için tablo 4.2.6'da belirtilen annelerin etilenim yolları ve tablo 4.2.7.'de belirtilen çocukların etkilenim yolları açısından, çocukların plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri karşılaştırıldı.

**Tablo 4.2.8.** Çalışma Grubunda Etkilenim Yollarına Göre Çocukların Plazma DEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ), MEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ) ve BPA Düzeyleri ( $\text{ng/ml}$ )\*

Etkilenim yolu (n)	Endokrin bozucu Madde	( $\bar{x} \pm ss$ ) / Ortanca(min-max)	p
<b>Anneleri oje**</b> Kullananlar (n=5) Kullanmayanlar (n=32)	BPA	12,2 (0,04-13,63) 1,56 (0,02-12,76)	<b>0,021</b>
<b>Anneleri parfüm**</b> Kullananlar (n=20) Kullanmayanlar (n=17)	BPA	3,76 (0,03-13,63) 1,11 (0,02-6,41)	<b>0,026</b>
<b>Anneleri saç kremi***</b> Kullananlar (n=13) Kullanmayanlar (n=24)	BPA	4,61 (0,02-13,63) 1,12 (0,03-8,60)	<b>0,009</b>
<b>Bebek yağı</b> Kullananlar (n=19) Kullanmayanlar (n=18)	BPA	3,57 (0,03-13,63) 1,06 (0,02-6,34)	<b>0,010</b>
<b>Plastik kutuda içme suyu</b> Kullananlar (n=12) Kullanmayanlar (n=25)	BPA	4,99 (0,61-13,63) 1,89 (0,02-8,60)	<b>0,002</b>
<b>Plastik saklama kabı</b> Kullananlar (n=20) Kullanmayanlar (n=17)	BPA	3,76 (0,08-13,63) 0,83 (0,02-6,34)	<b>0,003</b>
<b>Plastik saklama kabı</b> Kullananlar (n=11) Kullanmayanlar (n=6)	MEHP	0,10 (0,06-0,15) 0,06 (0,05-0,10)	<b>0,035</b>

\*Etkilenim yolları arasından sadece plazma DEHP, MEHP veya BPA düzeyleri istatistiksel olarak farklı olanlar tabloda belirtilmiştir. Diğer etkilenim yolları açısından karşılaşılanlarla karşılaşmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. \*\* Genel etkilenim \*\*\*Genel olarak ve gebelik dönemi

Çalışma grubundaki çocukların plazma BPA düzeyleri; anneleri genel olarak oje kullananlarda, parfüm kullananlarda ve hem genel olarak hemde gebelikte saç kremi kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,021$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,009$ ). Bebek yağı kullanılan çocukların plazma BPA düzeyleri, plastik kutuda içme suyu kullanılanların BPA düzeyleri, plastik saklama kabı kullanılanların hem BPA hemde MEHP düzeyleri kullanılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,010$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,035$ ).

Kontrol grubu için tablo 4.2.6’da belirtilen annelerin etilenim yolları ve tablo 4.2.7.’de belirtilen çocukların etkilenim yolları açısından, çocukların plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri karşılaştırıldı.

**Tablo 4.2.9.** Kontrol Grubunda Etkilenim Yollarına Göre Çocukların Plazma DEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ), MEHP ( $\mu\text{g/ml}$ ) ve BPA Düzeyleri ( $\text{ng/ml}$ )\*

Etkilenim yolu (n)	Endokrin bozucu Madde	( $\bar{x} \pm ss$ ) / Ortanca(min-max)	p
<b>Anneleri makyaj malzemesi**</b> Kullananlar (n=18) Kullanmayanlar (n=19)	DEHP	0,21 (0,01-0,62) 0,12 (0,01-0,24)	<b>0,027</b>
<b>Plastik kutuda içecek</b> Kullananlar (n=23) Kullanmayanlar (n=2)	MEHP	0,09 (0,05-0,14) 0,06 (0,05-0,06)	<b>0,045</b>

\*Etkilenim yolları arasından sadece plazma DEHP, MEHP veya BPA düzeyleri istatistiksel olarak farklı olanlar tabloda belirtilmiştir. Diğer etkilenim yolları açısından karşılaşanlarla karşılaşmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. \*\*Gebelik dönemi

Kontrol grubunda anneleri gebelik döneminde makyaj malzemesi kullanan çocukların plazma DEHP düzeyleri, plastik kutuda içecek kullanılan çocukların ise MEHP düzeyleri kullanılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,027$ ,  $p=0,045$ ). Farklı olarak kontrol grubunda plastik ambalajlı patates kızartması kullananlarda plazma BPA düzeyleri kullanılmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ( $p=0,022$ ).

Çalışma grubu ve kontrol grubu olarak ayrı ayrı incelendiğinde prematür telarş, inmemiş testis, sık enfeksiyon geçirme veya alerjik hastalık öyküsü olanlarda ve infantil kolik öyküsü olanlarda DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri olmayanlarla benzerdi. Evinin yakınlarında sanayi sitesi bulunanlarda, akarsu ya da hayvan çiftliği bulunanlarda düzeyler bulunmayanlarla benzer bulunmuştur.

#### 4.2.6. Plazma DEHP, MEHP ve BPA Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tüm grup (çalışma + kontrol) birlikte değerlendirildiğinde plazma DEHP ve MEHP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= 0,254;  $p=0,154$ ). Plazma DEHP düzeyleri ile BPA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= 0,069;  $p=0,640$ ). Plazma

MEHP düzeyleri ile BPA düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Spearman korelasyon katsayısı= 0,525;  **$p=0,006$** ).

Çalışma grubunda plazma DEHP ve MEHP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= 0,431;  $p=0,095$ ). Çalışma grubu plazma DEHP düzeyleri ile BPA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= 0,095;  $p=0,691$ ). Çalışma grubunda plazma MEHP düzeyleri ile BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon katsayısı= 0,818;  **$p=0,004$** ).

Kontrol grubunda plazma DEHP ve MEHP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= 0,096;  $p=0,715$ ). Kontrol grubu plazma DEHP düzeyleri ile BPA düzeyleri arasında negatif bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= -0,021;  $p=0,914$ ). Kontrol grubunda plazma MEHP düzeyleri ile BPA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= 0,316;  $p=0,232$ ).

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

## TARTIŞMA

### 5.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirliği Tartışması

Erken tanı ile önemli kazanımların elde edilmesi ve sıklığının giderek artıyor olması nedeniyle çocuk sağlığı izlemlerinde OSB'nin taranması önem kazanmaktadır. Bu amaçla izlemlerde gelişimin değerlendirilmesine ek olarak 18 ve 24. aylarda OSB açısından spesifik değerlendirme yapılması önerilmektedir (7). Uygulamasının kolay olması, nispeten kısa sürmesi, 18 ay-3 yaş arasında otistik bulguları saptayabilmesi, aileler tarafından doldurulabilmesi ve CHAT testine göre duyarlılığının daha yüksek olması nedeniyle düzey 1 tarama testleri arasında en çok ismi geçen M-CHAT testidir. Ülkemizde M-CHAT testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizinin yapıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (12-15). 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. 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 M-CHAT testini, testin yapılışı ve değerlendirilmesi konusunda eğitilmiş Sağlık Meslek Yüksekokulu ve Çocuk Gelişimi Bölümlerinde okuyan küçük bir grup öğrenci uygulamıştır. M-CHAT testi ailelerin cevaplamaına uygun bir test olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, aileler tarafından doldurulduğunda yanlış pozitifliğin yüksek olması, riskli çıkan olguları Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanının değerlendirilmesi gereksinimi ve ailelere ulaşmaktaki güçlükler göz önüne alındığında testin yüz-yüze görüşme yoluyla ve eğitilmiş bir grup tarafından uygulanması planlanmıştır. Nitekim 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 (15, 61).

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 2012 raporlarına göre bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, 2008 yılı itibariyle genel olarak her 88 çocuktan biri OSB'na sahiptir. Bununla birlikte CDC'nin bildirdiği sıklıklar ortalama tanı yaşı 75 ay olan Asperger sendromunu da kapsamaktadır (48). Benzer şekilde İngiltere'de her 100 çocuktan birinin otizm spektrum bozukluğu tanısı aldığı belirlenmiştir. Tanı alan çocukların üçte biri otizm, üçte ikisi otizm spektrum bozukluğu içinde yer alan diğer tanıları almıştır (187). Doğrudan sıklık çalışması olarak planlanmasa da 18-30 aylık yaş grubunda ve düşük riskli çocuklarda yapılan M-CHAT tarama çalışmaları vardır; Robins ve ark. 2001 yılındaki çalışmalarında (6) OSB'nı 18-25 aylık grupta yaklaşık 3/1000, 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında ise (188) 14-27 aylık grupta yaklaşık 4/1000, Kleinman ve ark. (189) ise benzer yaş grubunda 6/1000 olarak bildirmişlerdir. Amerika'da yapılan ve bugüne kadar M-CHAT tarama testinin yapıldığı en geniş seri olan yeni bir çalışmada, 16-30 aylık çocuklarda OSB yaklaşık 5/1000 olarak bulunmuş ve beklenenden düşük olarak yorumlanmıştır (190).

Ülkemizde OSB sıklığı bilinmemektedir. M-CHAT testinin Türkçe geçerlilik çalışmaları (12-15) metodolojik olarak hastalığın sıklığını belirlemeye yönelik planlanmamıştır. Ülkemizde Tohum Otizm Vakfı tarafından yürütülen otizm tarama projesinde ise 18-36 aylık yaklaşık 40.000 çocuğa M-CHAT uygulanmasına karşın riskli saptanan vakalar Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilememiştir. Testi hemşire ya da ebeler uygulamıştır ve M-CHAT taramasında tüm maddeler için çocukların %11'i, altı kritik madde içinse %2.2'si riskli bulunmuştur. Riskli bulunan olguların bir kısmına hekimler tarafından CHAT uygulanmıştır ve %6,6'sı otizm açısından yüksek riskli bulunmuştur. Ancak CHAT sonucunda yüksek riskli çıkan olgular Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilememiştir; bu nedenle gerçek pozitif olgu sayısı bilinmemektedir. Bununla birlikte M-CHAT testini ASM'de çalışan sağlık personeli uygulamasına rağmen riskli çocuk sıklığının yüksek olması da dikkat çekicidir (14).



Bizim çalışmamızda testin uygulandığı 2021 çocuktan 17'si (yaklaşık %1'i) riskli bulunmuş ve bunlardan 2'si DSM-IV-TR OSB ölçütlerine göre psikiyatrik değerlendirme ile atipik otizm tanısı almıştır. Bizim çalışmamızda hedeflenen nüfusun %40'ına ulaşılmıştır ve Kayseri merkez ve yakın çevresi için hastalığın sıklığı yaklaşık olarak 1/1000 olarak ve düşük bulunmuştur. Olguların yaş aralığının küçük olması, Asperger sendromunun dahil olmamış olması ve herhangi bir gelişimsel bozukluk tanısı ile izlenen olguların dışlanmış olması da sıklığın daha düşük olmasının nedenleri olabilir.

Robins (6) M-CHAT taramasının iki aşamalı olarak yapılmasını, ailenin testi doldurduğu ilk basamak sonrası riskli çıkanların takip M-CHAT görüşmesi ile tekrar değerlendirilmesini önermiştir. Robins ve ark. (6)'nın 2001 yılındaki çalışmasında birinci aşamada 1293 çocuktan 132'si (%10) riskli bulunmuştur ve bunların %56'sının telefonla yapılan takip M-CHAT testinde artık riskli olmadığı bildirmiştir. Diğer bir çalışmasında Robins (188) ilk taramada riskli bulunan ve telefonla takip M-CHAT yapılan çocuklardan %83'ünün testi geçtiğini tespit etmiştir. Takip M-CHAT testinin ilk bir ay içinde tekrar edilmesi planlansa da, katılımcıların %63'ü 3 ay içinde, %26'sı 3-6 ay içinde, %9'u 6-12 ay içinde, %2'si bir yıldan sonra değerlendirilmiştir. Takip M-CHAT testi ilk bir ay içinde yapılanlarla bir aydan sonra yapılanlar arasında test skorları değişikliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (188). İki aşamalı olduğunda M-CHAT testinin pozitif öngörü değerinin yükseldiği benzer şekilde diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (188-190). Testin tekrarının takipte telefonla yapılabileceği gibi aile testi doldurduktan hemen sonra poliklinikte de yapılabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak düşük riskli çocukların taranmasında ilk basamakta saptanan yalancı pozitifliği azalttığı için ailelerin doldurduğu ilk aşama sonrası takip M-CHAT yapılması önerilmiştir (6, 188-191).

Chlebowski ve ark. (190)'nın çalışmasında 16-30 aylık 18 989 çocuk taranmıştır. Robins'in çalışmasına benzer şekilde ilk aşamada M-CHAT testi ailelere doldurulmuş ve riskli çıkanlara daha sonra araştırmacılar tarafından telefon görüşmesi ile M-CHAT /F (follow) uygulanmıştır. İlk aşamada çocukların %9.1'inin (n=1737) riskli olduğu bildirilmiştir. İkinci aşama olarak M-CHAT/F testini tamamlayan olgulardan 272'si tekrar riskli bulunmuştur; bu rakam ilk örneklemin

yaklaşık %1,5'ini oluşturmaktadır. Sonuç olarak ilk aşamada riskli olguların %75'i M-CHAT/ F testini tamamlamıştır ve bunların %21'i tekrar riskli çıkmıştır. M-CHAT/F testinde riskli çıkanların ise %60,7'si (n=171) değerlendirilebilmiştir ve olguların %53.8'i (n=92) OSB tanısı almıştır (44 otistik bozukluk, 48 başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk). Potansiyel olarak kaçırılan olguların 6'sının OSB tanısı alacağı öngörülmüştür. Bizim çalışmamızda M-CHAT testinin bu konuda eğitilmiş bir grup tarafından doğrudan yüz-yüze görüşme ile uygulandığı ve çocukların yaklaşık %1'inin riskli çıktığı düşünülürse bu aşamanın yukarıda bahsedilen Chlebowski ve ark. (190)'nın çalışmasındaki M-CHAT /F basamağına benzediği söylenebilir. Nitekim araştırmacılar bu ikinci aşamada bizim çalışmamıza benzer şekilde çocukların yaklaşık %1,5'ini riskli bulmuşlardır.

Kara ve ark. (15)'nin 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. Ayrıca daha sonra riskli çıkmayan olgular içinden rastgele seçilen 120 çocuk CARS ölçeği ile değerlendirilmiş ve 2'si atipik otizm tanısı almıştır. Ayrıca bu çalışmada değerlendirmeye dahil edilen 60 yüksek riskli (Çocuk Nörolojisi Polikliniği'ne sosyal-duygusal gerilik ve/veya konuşma geriliği ile getirilen, ilk değerlendirmeleri sonrasında yaygın gelişimsel bozukluk öntanısı alan) çocuktan 45'i otistik bozukluk tanısı almıştır. Düşük riskli ve yüksek riskli grubun dahil edildiği bu çalışmada, sağlık personeli tarafından uyguladığında testin CARS ölçeğine göre pozitif öngörü değeri %75 olarak bildirilmiştir (15, 61). Tohum Otizm Vakfı tarafından yürütülen otizm tarama projesinde testi sağlık ocaklarında ve Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezlerinde, M-CHAT uygulama eğitimine katılmış olan hemşire ve ebeler uygulamıştır ve analize alınan 36.685 çocuktan %11'i riskli bulunmuştur (14). Sonuç olarak tarama testini uygulayan kişiler bu konuda ne kadar eğitilmiş ve deneyimli ise yanlış pozitiflik sıklığının o kadar düşük olduğu görülmektedir.

Ülkemizde tarama testinin nasıl uygulanacağına karar verirken bu bulguları göz önüne alarak strateji belirlemek gerekir. Rutin uygulamada testin direkt aileler tarafından doldurulması durumunda yanlış pozitifliğin yüksek olacağı, daha sonra riskli ailelere tekrar ulaşılabilmesi ve takip M-CHAT uygulanması gerekliliği ve yine

riskli çıkanların Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmesi gerektiği düşünülerek ilgili hazırlıkların yapılmış olması gerekir. ASM'lerde çalışan sağlık personeli tarafından uygulanması düşünülürse de konu hakkında eğitim, personel sayısı, teste ve takip telefon görüşmesine ayrılacak süre, telefon görüşmelerinin maddi yükü gibi sorunlar dikkate alınmalıdır.

Robins, Kleinman ve Chlebowski'nin (6, 188-190) çalışmalarında dikkat çeken bir diğer konu takip M-CHAT testi sonucunda riskli bulunan çocukların çok azının normal olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Robins ve ark. (6, 188)'nin çalışmalarında telefonla görüşme sonucu riskli bulunan çocuklardan hiçbiri normal olarak değerlendirilmemiştir. Benzer şekilde Chlebowski ve ark. (190)'nin çalışmasında da M-CHAT/F sonrası riskli çıkanlardan sadece 4'ü normal olarak bildirilmiştir. İki aşamalı tarama testi sonucunda riskli bulunan 75 olguda, OSB olmasa da başka gelişimsel bozukluklar (gelişimsel gerilik, gelişimsel dil bozuklukları, vb) saptanmıştır. Farklı olarak bizim çalışmamızda, eğitilmiş kişilerle yapılan taramada 17 olgu riskli bulunmasına rağmen bunlardan 2'si atipik otizm, 1'i gelişimsel gecikme, 1'i sözel anlatım bozukluğu tanısı almıştır ve diğerleri normal olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun nedeni, çalışmamızda dışlanma ölçütleri nedeniyle OSB dışındaki diğer gelişimsel bozuklukların çalışma dışı kalmış olması olabilir.

Ventola ve ark. (192), M-CHAT testinde riskli saptanan ve sonuçta OSB ve OSB dışında başka bir gelişimsel bozukluk tanısı alan çocukları karşılaştırmıştır. OSB tanısı alan çocukların diğer gruptan farklı olarak sosyal ilgi (özellikle ortak dikkat) alanında, iletişim, oyun ve duyuşsal algılama alanlarında daha kötü skorları olduğunu göstermişlerdir (2, 6, 7, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23 numaralı sorular).

Çalışmamızda M-CHAT testinde riskli bulunup altın standart testle OSB olarak değerlendirilmeyen (yalancı pozitif) 15 çocuk ile M-CHAT testinde riskli bulunup altın standart testle de OSB tanısı alan 20 çocuğun yanıtları karşılaştırılmıştır. M-CHAT testinde 3, 6, 8, 11, 13, 18, 20, 22 numaralı soruların olumsuz yanıtlanma sıklıklarının her iki grupta benzer olduğu ancak diğer sorulara otistik çocukların olumsuz cevap verme sıklıklarının yalancı pozitiflere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.1.3). Tablo 4.1.4 ve 4.1.5'e bakıldığında ise 16 numaralı soru dışında, diğer tüm soruların otistik grupta olumsuz yanıtlanma

sıklıkları sağlıklı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle 16 numaralı sorunun otizm açısından riskli çocukları belirlemede etkili olmadığı söylenebilir. Ayrıca yalancı pozitif çıkan olguların 3, 6, 8, 11, 13, 18, 20, 22 numaralı sorulara yanıtlarının otistiklerle benzer olduğu ve bu olguların 3 yaşını bitirdiklerinde normal olarak değerlendirildikleri (sözel anlatım bozukluğu tanısı alan 1 olgu dışında) düşünülürse, bu soruların yeterince iyi anlaşılmadığı ya da yanlış anlaşıldığı söylenebilir. Robins ve ark. (6)'nın ilk çalışması ile karşılaştırıldığında 13 numaralı sorunun kritik olarak belirlenmiş sorular arasında olmasına rağmen, bizim çalışmamızda tablo 4.1.3'de görüldüğü gibi her iki grupta benzer olduğu dikkat çekmektedir. Kara ve ark. (61)'nin çalışmasında da benzer şekilde 1, 3, 11, 12, 13, 22 numaralı sorulara olumsuz cevap sıklıklarının, yüksek riskli grupta düşük riskli gruba oranla düşük olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca M-CHAT testinde riskli çıkıp OSB olarak değerlendirilmeyen çocuklarla (yalancı pozitif), M-CHAT testinde riskli olup OSB tanısı olan çocuklar karşılaştırıldıklarında; otistik çocukların testte olumsuz yanıtladıkları soru sayısı ortancasının yalancı pozitif çıkanlardan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Otistik çocukların minimum olumsuz soru sayısının 5 olduğu, yalancı pozitif çıkan olguların olumsuz soru sayısı ortancasının 4 (ortalamasının  $4.9 \pm 1.7$ ) olduğu göz önüne alınırsa; 3-5 olumsuz yanıtı olanların yalancı pozitif olma ihtimalinin yüksek olduğu düşünülebilir. Benzer şekilde Ünal ve ark. (12)'de çalışmalarında en uygun duyarlılık (1.0) ve özgüllük (0.84) değerlerini, 2 yerine en az 4 ayırt edici maddenin olması ya da bütün maddelerden herhangi en az 3'ü yerine 5'inin bulunması ile sağlamışlardır. Chlebowski ve ark. (190) ise 3-6 soruya olumsuz yanıt verenler için M-CHAT /F testinin gerekli olduğunu,  $\geq 7$  soruya olumsuz yanıt verenlerin ise M-CHAT/F testini beklemeden refere edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Çünkü MCHAT tarama testinde  $\geq 7$  soruyu olumsuz yanıtlayanların %82,2'sinin M-CHAT/F testinde de riskli çıktığını saptamışlardır. Kleinman ve ark. (189) ise başlangıç testte  $\geq 8$  olumsuz yanıtı olanların takip M-CHAT testine gerek olmadan refere edilebileceğini önermişlerdir. Başka bir çalışmada Canal-Bedia ve ark. (193) testin *cutoff* değeri olarak 5 olumsuz yanıt kullanılırsa yalancı pozitifliğin azalacağını belirtmişlerdir.

Bu şekilde eğer  $\geq 5$  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. Sonuç olarak ülkemiz için M-CHAT testinde  $\geq 5$  olumsuz yanıtın OSB açısından daha uyarıcı olması gerektiği düşünülebilir.

M-CHAT testinin geçerlilik ve güvenilirliği çeşitli ülkelerde yapılmıştır. Testin uygulandığı yaş grubuna, çalışmaya dahil edilen grubun özelliklerine ve toplumların sosyokültürel durumlarına göre farklılıklar göstermektedir. Robins ve ark.(6)'nın orijinal çalışmasında ölçeğin duyarlılığının %87; seçiciliğinin %99; pozitif öngörü değerinin %80; negatif öngörü değerinin ise %99 olduğu belirlenmiştir. Robins 2008 yılındaki çalışmasında (188) ailenin doldurduğu M-CHAT testi için pozitif öngörü değerini %58, M-CHAT testi ve arkasından telefon görüşmesi ile birlikte ise %57 olarak bildirmiştir. Chlebowski ve ark. (190)'nın geniş seri çalışmasında ilk test sonrası pozitif öngörü değeri %6, M-CHAT / F sonrası %54 olarak bulunmuştur. Kleinman ve ark. (189) Amerika'da, 16-30 aylık düşük risk grubunda 3309, yüksek risk grubunda 484 çocuğu dahil ettikleri çalışmalarında pozitif öngörü değerini sırasıyla %11 ve %60 olarak bildirmişlerdir. M-CHAT tarama testi sonrası telefon görüşmesi ile birlikte değerlendirdiklerinde ise düşük riskli grupta pozitif öngörü değeri %65; yüksek riskli grupta ise %76 olarak bulunmuştur.

Kleinman ve ark. (189) ilk çalışmada normal bulunan çocukları yaklaşık 2 yıl sonra, çalışmanın ikinci kısmında, tekrar değerlendirmişlerdir. Bu çocuklardan 7'si OSB tanısı almıştır. Böylece çalışmanın birinci kısmında taramadan geçen ancak ikinci kısmında OSB tanısı alan yalancı negatif 7 olgu (%9) bildirilmiştir. Çalışmanın ikinci kısmı için pozitif öngörü değeri %38, M-CHAT testinin ardından telefon görüşmesi ile birlikte değerlendirildiğinde ise %59 olarak bildirilmiştir. Kleinman ve ark. (189) tek başına ailelerin doldurduğu tarama testi ile pozitif öngörü değerinin çok düşük olduğunu, bu değeri yükselttiği içinde testin tekrarını önermişlerdir. Testin tekrarı telefonla yapılabileceği gibi aile testi doldurduktan hemen sonra poliklinikte de yapılabilir. Düşük riskli çocuklarda testin *cutoff*'unun artırılmasının pozitif öngörü değerini yükselteceği ancak yalancı negatifliği

artırabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte başlangıç testte  $\geq 8$  olumsuz yanıtı olanların takip M-CHAT testine gerek olmadan refere edilebileceğini önermişlerdir. Ayrıca yalancı negatif olguların çoğunlukla Asperger Sendromu veya yüksek fonksiyonlu otizm olabileceğine dikkat çekmişlerdir (189).

Pandey ve ark. (194) farklı olarak çalışmalarında düşük ve yüksek risk gruplarını küçük ve büyük aylara göre gruplandırmışlardır. Düşük riskli grupta olup 16-23 aylık 4592 çocuktan 279'u ilk taramada riskli bulunmuştur. Takip telefon görüşmesinde ise 42'si tekrar riskli çıkmıştır ve 10'u OSB tanısı almıştır. Araştırmacılar düşük risk grubunda ve küçük yaştaki çocuklarda testin pozitif öngörü değerinin %28 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada düşük riskli olup 24-30 aylık olan 1785 çocuktan M-CHAT ve takip M-CHAT sonrası 29'u riskli bulunmuş ve bunların 13'ü OSB tanısı almıştır. Bu aylarda yapıldığında testin pozitif öngörü değeri %61'e yükselmiştir.

Canal-Bedia ve ark. (193) İspanya'da M-CHAT testini kültürel olarak uyarlayarak 18-36 aylık çocuklara uygulamışlardır. Çalışmanın iki bölümü bulunmaktadır. Birinci kısmında düşük ve yüksek riskli çocuklardan oluşan 2480 çocuğa aynı algoritma ile tarama testi uygulamıştır. Bu grupta 23 çocuk (yaklaşık %1) OSB tanısı almıştır. Çalışmanın birinci kısmı için pozitif öngörü değeri %35, negatif öngörü değeri %100, duyarlılık %100 ve seçicilik % 98 olarak bildirilmiştir.

Canal-Bedia ve ark. (193)'ün çalışmasının ikinci bölümü bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük riskli çocukların taranması ile ilgilidir; 2055 düşük riskli çocuğun ailesine poliklinikte M-CHAT testi dağıtılmıştır. Toplanan formlar araştırma merkezine değerlendirme için gönderilmiştir, riskli bulunan olgular psikolog tarafından geçemediği sorular açısından telefonla tekrar değerlendirilmiş ve halen riskli olanlar Salamanca Üniversitesi OSB Ünitesine çağrılmıştır. M-CHAT testi ve ardından telefon görüşmesi sonucu 31 olgu riskli (%1.5) bulunmuştur ve bunların 6'sı (%0.3) OSB tanısı almıştır. Araştırmada pozitif öngörü değeri %19 olarak bulunmuş ve bu değer düşük olması grupta OSB sıklığının düşük (2.9/1000) olmasına bağlanmıştır.

Perera ve ark. (195) Sri-Lanka'da yaptıkları çalışmalarında, 18-24 aylık 374 çocuğu otizm için “*red flag*” ölçütlerine göre taramışlardır ve bir ya da daha fazla pozitif bulgusu olan 28 (%7.4) çocuğa M-CHAT testi ve arkasından klinik

değerlendirme yapmışlardır. Çocuklardan 4'ü otizm olarak değerlendirilmiştir ve hastalığın sıklığını bu yaş grubunda %1.07 (1/93) olarak tahmin etmişlerdir. M-CHAT testinin duyarlılığı %25, seçiciliği %70 olarak bildirilmiştir. Seif Eldin ve ark. (196) ise Arap Ülkelerinde sınırlı sayıda olgu içeren çalışmalarında M-CHAT testinin duyarlılığını %86, seçiciliğini %80 ve pozitif öngörü değerini %88 olarak bildirmişlerdir.

Kanada'da Eaves ve ark. (197)'nin çalışmasında, bir otizm kliniğinde 24-48 aylık yüksek riskli 84 çocuğa M-CHAT testi tek aşamalı olarak uygulanmıştır ve %64'ü OSB olarak değerlendirilmiştir. M-CHAT testinin duyarlılığı %77, seçiciliği %43 ve pozitif öngörü değeri %65 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışma yüksek riskli grupta ve 24-48 aylık çocuklarda yapılmıştır.

Yama ve ark. (198) çok merkezli çalışmalarında; düşük riskli ve daha ileri aylardaki (20-67 ay) çocuklara M-CHAT testi uygulamışlardır. Testi tek seferde ve telefonda uygulamışlar ve takip görüşme yapmamışlardır. M-CHAT testinde riskli çıkan çocuk sayısının yaşla birlikte arttığını bildirmişlerdir; 20-32 aylık çocuklarda %2.8 (n=17), 33-48 aylık çocuklarda %5.6 (n=54) ve 48 aydan büyük çocuklarda %11.76 (n=4). Araştırmacılar M-CHAT testinin, her ne kadar otistik bulguların erken tanınması için kullanılıyor olsa da, 20-48 aylık çocuklarda da uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca 48 aydan büyük çocuklarda riskli çıkanların fazla olmasını soruların artık bu yaş grubunun becerilerine uygun olmaması ile açıklamışlardır.

Çalışmamızda M-CHAT testinin duyarlılığı %100, seçiciliği %76, pozitif öngörü değeri %12, negatif öngörü değeri %100 olarak hesaplanmıştır. İstanbul'da Kara B ve ark. (15) 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. Yukarıda tartışıldığı gibi testin geçerliliği ve öngörü değerleri kültürler arası farklılıklar göstermektedir. Toplumda hastalığın görülme sıklığı, testin uygulandığı grubun düşük ya da yüksek riskli olması, uygulandığı yaş aralığı ve testi kimin uyguladığı da önemlidir. Ayrıca çalışmamızda riskli çıkmayan çocuklardan ancak 48'i DSM-IV-TR ölçütlerine göre

değerlendirilebilmiştir; örneğin bu olguların sayısı 100 olsaydı testin seçiciliği %87 olarak hesaplanacaktı.

Çalışmamızda tarama testinden geçen ve altın standart teste göre OSB tanısı alan bir olgu yoktur (negatif öngörü değeri %100). Kleinman ve ark. (189)'nın çalışmasında olduğu gibi riskli bulunmayan ya da yalancı pozitif çıkan olgular 1-2 yıl sonra tekrar değerlendirilebilir. Biz çalışmamızda yalancı pozitif çıkan ve ilk değerlendirmede sağlıklı bulunan 14 olguyu 3 yaşını doldurdıklarında tekrar değerlendirdik. İlk tarama testinden 6 ay-1 yıl sonra yapılan bu değerlendirmede aileler telefonla arandı ve aile hekimleri ile görüşüldü. Henüz konuşmadığını söyleyen 3 yaşında bir erkek çocuk muayeneye çağırıldı ve sözel anlatım bozukluğu olarak değerlendirildi. Diğer olguların telefon görüşmesi ve aile hekimleri izleminde normal oldukları tespit edildi. İstanbul'da yapılan M-CHAT tarama testinde ise testten geçen çocuklar içinden rastgele seçilen 120 çocuk, 3 yaşında tekrar değerlendirilmiş ve 2'sinin atipik otizm tanısı aldığı bildirilmiştir (61). Bu nedenle tarama testinde riskli bulunmayan çocukların sağlıklı olduğu veya OSB olmadığı kabul edilmemelidir. Bu çocukların Çocuk Sağlığı İzlemlerinde gelişimsel açıdan değerlendirmeleri devam etmelidir. Asperger Sendromunun erken dönemde yakalanamayacağı ve yüksek fonksiyonlu otizimlerin tarama testinden kaçabileceği unutulmamalıdır (189). Tarama testinden geçmesine rağmen ailenin, izleyen doktorun şüphesi varsa veya başka bir gelişim testi ile riskli bulunuyorsa ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Çalışmamızda ilk değerlendirmede atipik otizm tanısı alan iki erkek çocuk 3 yaşından sonra değerlendirildiğinde, birinin tedavisine devam edildiği ve semptomlarının düzelmeye başladığı öğrenildi. Diğer vaka ise şehir değiştirdiği için ulaşılamadı.

Robins ve ark. (6)'nın ilk çalışmasında M-CHAT testinin güvenilirlik analizi sonucunda güvenilir bir ölçek olduğu gösterilmiştir. Kleinman ve ark. (189)'nın çalışmasında da Cronbach's alfa değeri Robins'in çalışmasına (6) benzer şekilde 23 madde için 0,85; 6 kritik madde içinse 0,84 olarak hesaplanmıştır. Albores-Gallo ve ark. (199) M-CHAT testini kültürel farklılıklara bağlı bazı değişiklikler yaparak Meksika'da uygulamışlardır. Çalışmaya tipik gelişim gösteren 339 çocuk ve 117 OSB tanısı almış toplam 456 çocuk dahil edilmiştir. Grupların yaşları ortalama 4.4



$\pm 1$  yaş olarak bildirilmiştir. Testin güvenilirliği tüm maddeler için Kuder-Richardson =0.76, 6 kritik madde için 0.70 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar kültürel farklılıkları gözetererek testin tarama olarak kullanılabilceği sonucuna varmıştır. Bizim çalışmamızda M-CHAT tarama testinin 23 madde ile Cronbach alfa değeri: 0.69 bulundu ve ölçek oldukça güvenilir ( $0.60 < \alpha < 0.80$ ) olarak yorumlandı. Kritik 6 madde için testin Cronbach alfa değeri: 0.67 olarak ve yine oldukça güvenilir ( $0.60 < \alpha < 0.80$ ) bulunmuştur. Sonuç olarak testin tarama testi olarak ülkemizde uygulanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız ülkemizde M-CHAT testinin güvenilirlik analizinin yapıldığı ilk araştırmadır. TOHUM'un çalışmasında güvenilirlik katsayısı (23 madde için 0.74; altı kritik madde için 0.69) bildirilmesine rağmen bu analiz riskli çıkan vakalar üzerinden yapılmış olduğu için araştırmacılarında belirttiği gibi önemli sınırlılık oluşturmaktadır (14). Çalışmamızda düşük riskli grupta tarama devam ederken hastalığın sıklığının düşük olduğu öngörülerek, bu sürede Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde otizm tanısı alan 18-40 aylık çocuklara da (18 çocuk) M-CHAT testi uygulanmıştır. Bu şekilde testin güvenilirlik analizine 2039 çocuk dahil edilmiştir.

Saha taramasındaki klinik gözlemlerimize göre 8, 11, 18, 20 ve 22 numaralı soruların aileler tarafından kolaylıkla anlaşılmadığı veya yanlış anlaşıldığı tespit edilmiştir. Örneğin "Çocuğunuzun sağır olup olmadığını hiç merak ettiniz mi?" sorusuna (20 numaralı soru) yenidoğan döneminde yapılan işitme testi nedeniyle aileler genellikle "testi normal çıktı" cevabını vermektedir. Soru "bu teste rağmen sonrasında çocuğunuzun işitmesi ile ilgili bir endişeniz oldu mu?" şeklinde tekrar edilince amacına ulaşmıştır. Tartışmanın önceki bölümlerinde belirtildiği gibi bu sorular yalancı pozitif çıkan olguların otistiklerle benzer şekilde cevapladığı ve yanlış anlaşılabilceği düşünülen sorular arasında yer almaktadır (tablo 4.1.3). Çalışmamızda testi bu konuda eğitimli kişiler yaptığı için yanlış anlaşılan sorular yönlendirici olmadan açıklayıcı bir şekilde tekrar edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında tek basamakta yaptığımız bu taramanın literatürde bahsedilen M-CHAT tarama testi sonrasında yapılan takip M-CHAT basamağına uygun olduğu düşünülebilir.

Çalışmalarda belirtildiği gibi M-CHAT testi farklı ülkelerde uygulandığında kültürel farklılıklara bağlı bazı değişikliklere uğramıştır (193, 199). İspanya'da Canal-Bedia ve ark. (193)'nın çalışmasında 3, 5 ve 23 numaralı sorularda farklı

oyuncakların kullanımı ile ilişkili olarak bazı değişiklikler yapılmıştır. Ayrıca 5, 8 ve 17 numaralı sorularda anlaşılama veya yanlış anlama nedeniyle başka şekilde ifade edilmiştir. Bu nedenle testin geçerlilik ve güvenilirlik değerlerinin uluslararası olarak karşılaştırılması çok uygun olmayabilir. Bununla birlikte testin farklı kültürlerle adapte edilerek uygulandığında OSB'nı erken saptamada kullanılabilecek en uygun tarama testi olduğu anlaşılmaktadır.

## **5.2. Otistik Çocuklarda Ftalat ve Bisfenol A Etkilenimi Tartışması**

Otizm Spektrum Bozukluklarının etiolojisi tek başına genetik olarak açıklanamamaktadır; çoğunlukla genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı çevresel faktörlerle etkileşimin neden olduğu düşüncesi kabul edilmektedir. Hastalıktan sorumlu tek bir gen bulunamamıştır, poligenetik kalıtım modeli üzerinde durulmaktadır. Bu genlerle etkileşime girebilecek çevresel faktörler arasında enfeksiyonlar, ağır metaller, ilaçlar, toksinler ve bazı kimyasal kirleticilerin rolü araştırılmaktadır (3-5).

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 (35-39). Çocuklar bazı fizyolojik özellikleri ve metabolik immatüriteleri 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 (34, 35, 38, 39, 140). 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.

Hormonların, çeşitli nöropeptidlerin ve nörotransmittlerin farklı sosyal davranışların kodlanmasını etkilediği düşünülmektedir. Tiroid hormonu, oksitosin, melatonin, büyüme hormonu, testosteron, vitamin D gibi hormonlar nörokognitif ve nörodavranışsal gelişimde rolleri araştırılan hormonlardır (21). Endokrin bozucular ise hormonların üretimini, transportunu, reseptörüne bağlanmasını ya da metabolize

olması ve atılmasını değiştirerek bu süreci etkileyebilecek kimyasal maddelerdir (22, 67). Bu nedenle endokrin bozucuların nörotoksik etkileri merak konusu olmuştur, ancak insanlarda bu konuda yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır (40, 41, 88, 89, 100, 101). OSB'li çocuklarda ise ilk çalışma bu araştırma yürütülürken yayınlanmıştır (43). Bu çalışma alanında ilk çalışmalardan birisi olmakla birlikte otistik çocuklarda ftalat ve bisfenol A etkilenimini birlikte araştıran ilk çalışmadır.

Ftalat ve BPA'nın OSB etiolojisindeki 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, 21, 35, 44).

Tüm bu bilgiler ışığında ilk merak edilen OSB'li çocukların gerek intrauterin dönemde gerekse postnatal dönemde endokrin bozucu kimyasal maddelerle daha sık veya yoğun karşılaşmış karşılaşmadığıdır. OSB'li çocukların ve ailelerinin geriye dönük olarak sorgulandığı bazı epidemiyolojik çalışmalarda çevresel toksinlerle karşılaşma sıklıklarının sağlıklı kontrollerinden yüksek olduğu gösterilmiştir (17-20). Kim SM ve ark. (20) OSB tanısı olan çocukların biyolojik annelerinin konserve yiyecekler, plastikler, çöp öğütücüler, eski elektronik eşyalar, mikrodalgada fırınlanmış yiyecekler ve tekstil ürünlerini sağlıklı çocukların annelerine göre daha sık kullandıklarını saptamışlardır.

Yakın zamanda İsveçte yapılan bir çalışmada Larsson M ve ark. (19); çocuklar 1-3 yaşlarındayken evde PVC döşeme bulunmasının 5 yıl sonra ailelerin bildirdiği OSB semptomları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ebeveyn odasında PVC döşeme bulunması ile OSB arasındaki ilişkinin çocuk odasında PVC döşeme bulunmasına göre daha güçlü olduğunu göstermişlerdir. PVC döşemelerin önemli bir ftalat kaynağı olduğu ve ev içi toz örneklerinin ftalatla kontamine olduğu bulgularına dayanarak bu çocukların inhalasyon yoluyla ftalatlarla karşılaşabileceklerini düşünmüşlerdir. Nitekim bu çocukların yaşadığı evlerin daha az havalandırıldığı saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda da evde genel olarak PVC bulunma sıklığı

çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Çalışma grubundaki çocukların okul ya da kreşlerinde PVC bulunma sıklığı da kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak anlamlı farklılık yoktu. PVC döşemeler büyük oranda ftalat içermekle birlikte BPA da içerirler; bu nedenle otistik çocukların PVC yoluyla hem ftalat hem de BPA ile karşılaşabilecekleri düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca otistik çocukların gerek intrauterin dönemde gerekse postnatal dönemde besinler, tıbbi girişimler, temizlik maddeleri, bazı bakım ürünleri ve eşyalar yoluyla ftalat ve BPA ile olası karşılaşma yolları sorgulanmıştır. Otistik çocukların annelerinin hem gebelikte hem de herhangi bir zamanda kontrol grubu annelerine göre daha fazla yumuşatıcı deterjan kullanım öyküsü ve çalışma grubundaki çocuklarda daha fazla dişlik kullanımı öyküsü olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde annenin yumuşatıcı kullanıyor olması, evde PVC bulunması ve bebeklik döneminde dişlik kullanımının otistik çocuklarda daha sık olduğu saptanmıştır. Bu bulgu otistik çocukların ftalat ve BPA içeren maddelerle daha sık veya daha yoğun karşılaştıklarını düşündürülebilir ancak hiçbir zaman tek başına otizm nedeni olarak düşünülemez.

Çalışmamızda en sık kullanılan ftalat olan DEHP ve onun ana metaboliti olan MEHP ve BPA'nın plazma düzeyleri de ölçülmüştür; DEHP ve BPA düzeylerinin ortalaması çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel olarak DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri açısından her 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.2.4). Her ne kadar anlamlılık tespit edilmese de DEHP ve BPA ortalamalarının yüksek olmasının, öyküde saptanan karşılaşma sıklıklarının fazla olması bulgusunu desteklediği düşünülmüştür. Ayrıca çalışma grubunda DEHP ve BPA düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulguların vaka sayısının artırıldığı çalışmalarla tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Başlangıçta çalışmamıza dahil edilen vaka sayısı nisbeten yeterli olsa da, plazma düzeyleri karşılaştırması için ancak tespit edilebilir düzeyin üstünde olan vakalar alındığından bu aşamada vaka sayısı azalmıştır.

Çalışmamızda ayrıca atipik otistik, otistik çocuklar ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır; atipik otistik çocukların DEHP, MEHP ve BPA düzeylerinin hem kontrol grubundan hem de otistik çocuklardan yüksek olduğu tespit edilmiştir ancak

bu durum sadece BPA için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İkili grup karşılaştırmalarında da atipik otistik çocukların BPA düzeylerinin hem kontrollerinden hem de otistik çocuklardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. DEHP ve MEHP düzeylerinin atipik otistik çocuk sayısının az olması nedeniyle anlamlı bulunmadığı düşünülmüştür; nitekim tablo 4.2.5’de görüldüğü gibi BPA için analize dahil edilebilen atipik otistik çocuk sayısı DEHP ve MEHP için dahil edilenden fazladır.

OSB ve ftalat ilişkisini araştıran ilk çalışma Testa C ve ark. (43) tarafından bu çalışma yürütülürken yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak idrarda ftalat metabolitleri araştırılmıştır. Toplam 48 OSB’li çocuk (ortalama yaş 11±5 yıl) ve 45 sağlıklı çocuğun (ortalama yaş 12±5 yıl) dahil edildiği çalışmada spot idrarda primer ve sekonder DEHP metabolitleri (5-OH-MEHP, 5-okso-MEHP, 6-OH-MEHP, MEHP) araştırılmıştır. OSB grubunda idrarda 5-OH-MEHP, 5-okso-MEHP metabolitlerinin ve MEHP atılımının yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca OSB’li çocukların total CARS skorları ile idrar MEHP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda plazma düzeyleri araştırıldığı için Testa C ve ark. (43)’nin çalışmasında bildirilen idrar MEHP düzeyleri ile karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Testa C ve ark. (43)’nin çalışmasında OSB’li çocukların endokrin bozucularla olası karşılaşma yolları ve sıklıkları yer almamaktadır. Bununla birlikte araştırmacılar OSB’li çocukların ftalatlarla daha fazla karşılaştığını ya da ftalatların metabolize edilmesinde bazı farklılıkları olabileceğini düşünmüşlerdir.

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 (200)

bildirilmektedir; ancak bu çocukların gerek genetik gerekse de çevresel faktörler açısından klasik otistiklerden farklı olduğuna ilişkin net bilgiler yoktur.

Otistik veya atipik otistik çocukların çevresel toksinlerle daha sık karşılaşma ihtimalleri bunun nedeninin tamamlayıcı veya alternatif tedavi yöntemleri olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Çalışma grubunda yer alan otistik çocukları kullandıkları tamamlayıcı veya alternatif tedavi yöntemleri açısından sorguladığımızda, atipik otizm tanılı 1 olgunun ozon tedavisi aldığını öğrendik. Ayrıca çalışmaya alındığı dönemde 3 otistik çocuğun balık yağı, 1 otistik çocuğun multivitamin şurubu kullanmakta olduğunu tespit ettik. Kontrol grubunda yer alan çocuklar arasında çalışmaya alındıkları dönemde herhangi bir ilaç ya da alternatif tedavi yöntemi kullanan yoktu. Çocukların bazı tamamlayıcı veya alternatif tedavi yöntemleri yoluyla da çeşitli kimyasal maddelerle karşılaşabilecekleri ve öyküde bu durumun her zaman doktorlarla paylaşılmayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde OBS'li çocuklarda ya da direkt atipik otistik çocuklarda BPA araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak hayvan çalışmalarında anksiyetede artış, yeni bir ortamı keşfetmeye daha az eğilim (144), depresyon benzeri davranışlar (149), sinapslarda azalma (146), sinaptogenezin inhibisyonu (147), anormal sinaptik iletim ve plastisite, dikkat eksikliği ve hiperaktiviteye yol açtığı (152) bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda prenatal ve / veya çocukluk döneminde idrarda BPA düzeylerinin yüksek olmasının aktivitede artış, dürtüsellik, agresyon ve zayıf emosyonel kontrolle ilişkili olduğu gösterilmiştir (42, 70, 89, 137, 201). BPA'nın östrojen agonisti olması nedeniyle erkeklere oranla kızların davranışlarına daha fazla etki etmesi beklenmektedir. Ancak BPA'nın cinsiyet üzerine farklı etkileri olduğu ile ilgili henüz tutarlı bir ilişki söz edilememektedir. Ayrıca östrojenik olduğu gibi anti-östrojenik etkileri de olduğu göz önüne alınmalıdır. Nitekim çalışmamızda ölçülebilir BPA düzeyleri olan atipik otistik çocukların tamamı erkek cinsiyette idi. Birden fazla endokrin etkisi ve bunların birbiriyle etkileşimi nedeniyle BPA'nın multipl ve kompleks etkili olduğu düşünülmektedir (103). Sonuç olarak otizm ve BPA ilişkisini, özellikle de atipik otizmdeki farklılığı açıklamak için destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ftalat ve BPA'nın nörolojik etkilerini tartışabilmek için özellikle östrojen ve testosteronun SSS'i üzerine etkilerini kısaca gözden geçirmek gerekir. Östrojen ve

testesteron beyin biyokimyası ve davranış gelişiminin major düzenleyicisidirler. Cinsiyet açısından gebeliğin 6.haftasına kadar henüz farklılaşmamış olan fetus 7-8.hafta ile 15.hafta arasında testesteron varlığına göre farklılaşır. Bu süreç aynı zamanda endokrin bozuculara da duyarlı olunan kritik dönemdir. Kızlarda SRY (*sex determining region of Y*) geninin yokluğu primitif gonadları over yönünde farklılaştırır. Erkekelerde ise testis formasyonu ve testosteron varlığı sonucu beyin ve genital maskülinizasyon gerçekleşir (35). Androjenler nörotransmitterlerle etkileşir ve onları düzenler. Beynin fonksiyonel organizasyonunu ve yapısını etkilerler (202). Bu farklılaşma sürecinin anatomik sonuçları; total beyin volümü, hipokampus ve korpus kallozum gibi yapıların büyüklüğü, kortikal kalınlık ve simetri, gri çevhrece karşı lipid içeriği olarak çeşitli şekillerde yansiyabilir. Ayrıca davranış, öğrenme, hafıza, duygu durum ve sosyal uyumu ilgilendiren seksüel dimorfik beyin bölgelerinin farklılaşmasını etkilerler (203). Lamminmäki A ve ark. (204) bu kritik dönemdeki testesteron düzeylerinin 14 aylık çocukların cinsiyetlerine özgü oyunlarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kemirgenlerde fetal testesteronun aromataz enzimi ile östradiole dönüşerek maskülinizan etki gösterdiği bilinmektedir. Maymunlarda ve muhtemelen insanlarda hem testosteron hem de dihidrotestosteron maskülinizan etkilerden sorumludur; bununla birlikte östrojenin de bir rolü olduğu düşünülmektedir (35). Östradiol beyinde nörotrofik ve nöroprotektif fonksiyonlara sahiptir. Hayvan çalışmalarında hipkampüste östradiol sentezlendiği gösterilmiştir. Hipokampüste sinap formasyonunu, hafızanın işlenmesi ve saklanmasıyla rol oynadığı düşünüldüğü için hipokampüste östrojenle etkileşimin uzun dönem sonuçlara yol açabileceği tahmin edilmektedir. Gonadal steroidlerin indüklediği hipokampal sinaptogenezin uyarılmasındaki aksaklıklar nörodejeneratif hastalıklara ve yaşla ilişkili kognitif bozulmaya neden olabilir ve dolaşımda östrojen düzeyleri düşük olduğunda kadınlar bu açıdan daha riskli olabilirler (205, 206).

Son yıllarda otizm ile ilgili genetik çalışmalarda postsinaptik yoğunluk, sinaptogenez, hücre adezyonunda rolü olan genlerde hem yaygın hem de nadir varyansların otizme yatkınlık oluşturabileceği bildirilmektedir (5). Endokrin bozucuların yukarıda bahsedildiği gibi bu alanlarda bildirilen etkileri göz önüne alınırsa; genetik yatkınlığı olan bireylerde prenatal veya postnatal endokrin bozucu

maddelerle karşılaşmanın ileriki yaşamda bir hastalık veya fonksiyon bozukluğu geliştirme riskini artıracığı düşünülebilir (5, 21, 34, 35, 38, 39, 89, 140).

Bisfenol A ve ftalatlar ayrıca tiroid hormon regülasyonunu etkileyerek de bazı nörolojik sonuçlara yol açıyor olabilirler (207). Hatta bu durum cinsiyete özgü farklılıkların olmayışını da açıklayabilir; bununla birlikte prenatal BPA ve ftalat etkilenimini çocuğun cinsiyeti de değiştiriyor olabilir (40, 42, 70, 137).

Endokrin bozucu maddelerin etki mekanizmaları ile ilgili bir diğer güçlü hipotez epigenetik değişikliklere yol açabilecekleridir (5). Nitekim otizmle birlikte etiyolojisinde çevresel faktörlerin rol aldığı diğer nörofonksiyonel (şizofreni, mental retardasyon gibi) ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde epigenetik değişiklikler giderek önem kazanmaktadır (208). Epigenetik değişiklikler genomik dizimden bağımsız olarak gen ifadesinde meydana gelen kalıtsal değişikliklerdir. Epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve RNA ile indüklenen sessizleşme mekanizmaları ile gerçekleşebilir. Epigenetik modülasyon genom ile çevre arasında bir ara yüzey oluşturmaktadır. OSB patogeneğinde PHF8 (X-linked) geninde histon demetilaz mekanizması (209) ve MECP2 (X-linked) geninde DNA metilasyon bağımlı kromatin remodeling mekanizması ile epigenetik regülatörlerin kodlandığı bildirilmiştir. Çevresel faktörler epigenetik olarak herediter geçişi de sağlayabilir (210-212).

Bir diğer hipotez ise OSB'li bireylerin çeşitli toksinleri metabolize etme kapasitesinin yetersiz olmasıdır. Bazı çalışmalarda bu hastaların artmış oksidatif stres ve azalmış detoksifikasyon kapasitesine sahip olduğu bu nedenle de çevresel toksinlerden daha fazla etkilendikleri ileri sürülmüştür (16, 44, 213, 214). Yakın zamanda yapılan, OSB'li 50 çocuk ve sağlıklı 53 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, OSB'li çocuklarda DEHP metabolik yolağındaki bileşiklerin glukuronidasyon yoluyla detoksifikasyon kapasitesinin azalmış olduğu bildirilmiştir (44). Bu çalışmada spot idrarda total (serbest + konjüge) metabolit düzeylerinin (MEHP, 5-OH MEHP, 5-okso-MEHP gibi) her iki grupta benzer olduğu, ancak idrarda serbest MEHP düzeyinin OSB'li grupta yüksek olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar glukuronidasyon yolağının OSB'li çocuklarda etkilenmiş olabileceğini, bu durumun enzim ya da substrat düzeyinde olabileceğini bildirmişlerdir (44).



Endokrin bozucu maddelerin, direkt OSB ile ilgili olmasa da, insanlar üzerinde bazı nörolojik etkilerini araştıran ve OSB semptomlarını destekleyebilecek çalışmalar bulunmaktadır. Aşağıda ftalat ve BPA ile ilişkili bildirilen çalışmalardan bazıları tartişılmıştır.

Gestasyonel dönemde, annenin idrar ftalat metabolit düzeylerinin 4-9 yaş arası okul öncesi çocukların oyun davranışları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada erkek çocuklarda yüksek DEHB ve dibütil ftalat düzeylerinin daha az erkeksi oyunlarla anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Kız ocuklarda ise minör etkiler tespit edilmiştir (40). Başka bir çalışmada 8-11 yaşlarındaki okul çocuklarında yüksek idrar ftalat metabolit düzeylerinin IQ ve konuşma becerileri üzerine negatif etkisi olduğu ve bu durumun erkek çocuklar için daha belirgin olduğu bildirilmiştir (100). Whyatt ve ark. (41), idrar ftalat metobolit düzeyi yüksek annelerden doğan çocukların 3 yaşına geldiklerinde fiziksel büyümelerinin azaldığını ve internalizasyon davranış skorlarının yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Engel ve ark. (88), gebeliğin nc trimestirinde annenin idrar ftalat metaboliti düzeylerinin 4-9 yaş grubunda daha kötü agresyon skoru, dikkat problemleri, iletişim problemleri, depresyon ve eksternalizasyon problemleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu etkilerin daha çok erkeklerde görüldüğünü kızlarda görülmediğini saptamışlardır. Değerlendirmesi g olsa da annenin gebelikteki idrar ftalat metabolit düzeylerinin yenidoğan bebekler üzerinde de potansiyel davranışsal problemlere yol açtığı bildirilmiştir (215). Bununla birlikte ileri dönem etkilerini değerlendirmek hem daha kolay hem de daha belirleyicidir (35).

Gebelikte yüksek dibütil ftalat düzeyinin 5 haftalık infantlarda davranışsal organizasyonu iyileştirdiğini saptayan bir çalışma vardır. Bu çalışmada ayrıca prenatal yüksek DEHP düzeylerinin erkek bebeklerde optimal olmayan reflekslerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (216).

Bisfenol A ile ilgili insanlarda özellikle çocuklarda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Braun JM ve ark. (42) araştırmalarında 249 annenin gebeliğin 16., 24.haftalarında ve doğumda idrar BPA düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu annelerin çocuklarında 2 yaşına geldiklerinde *Behavioral Assessment System for Children (BASC-2)* testi kullanılarak davranışları değerlendirilmiş ve prenatal BPA düzeyleri

ile test skorları arasındaki ilişki lineer regresyon yöntemiyle incelenmiştir. Kız çocuklarında yüksek eksternalizasyon skorları (hiperaktivite ve agresyon) ile BPA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ve 16.hafta idrar BPA düzeyleri ile ilişkisi daha güçlü bulunmuştur. Braun JM ve ark. (137) 2011 yılında çalışmanın devamı şeklinde yaptıkları araştırmada ise 244 anne ve 3 yaşını bitirmiş çocuklarını değerlendirmişlerdir. Gestasyonel dönem idrar BPA düzeylerinin yanında çocukların 1, 2 ve 3 yaşlarında spot idrarlarında BPA düzeyleri çalışılmış ve ayrıca BASC-2 testi ile *Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool (BRIEF-P)* testleri uygulanmıştır. Sonuçta gestasyonel BPA konsantrasyonunda her 10 kat artış 3 yaşındaki çocuklarda BASC-2’de yüksek anksiyete ve depresyon skorları, BRIEF-P’de ise zayıf emosyonel kontrol ve inhibisyon ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu durumun kızlarda erkeklerden daha belirgin olduğu dikkat çekmiştir. Ancak çocukluk çağı BPA düzeyleri ile davranışlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Araştırmacılar BPA’nın endokrin sistemi, nörotansmitter yolları etkileyerek veya beynin cinsiyet farklılaşmasını bozarak kızlarda belirtilen davranış değişikliklerine yol açabileceğini yorumlamışlardır.

Perera F ve ark. (138)’nin çalışmasında gebeliğin 34.haftasında annelerin idrar BPA düzeyleri belirlenmiş ve çocuklarının da 3 - 4 yaşlarında idrar BPA düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca çocuklara 3-5 yaşlarında *Child Behavior Checklist* uygulanmıştır ve muhtemel karıştırıcılara göre düzeltilerek idrar BPA düzeyleri ile çocukların davranışları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Toplam 198 çocuğun (111 kız, 87 erkek) dahil edildiği çalışmada; erkeklerde prenatal dönemde yüksek düzeyde BPA ile karşılaşmanın duygusal reaktivite ve saldırgan davranış alanlarında yüksek skorlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Kızlarda ise yüksek düzeyde etkilenim tüm alanlarda düşük skorlara sebep olmuştur; bunlar içinde anksiyete/depresyon ve saldırgan davranışlar alanlarında düşük skorlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar ağırlıklı olarak kız çocuklarında olumsuz etkiler tespit eden Braun JM ve ark. (42, 137)’nin sonuçları ile çelişmektedir. Perera F ve ark. (138) çalışmalarında ayrıca prenatal dönemin BPA etkilenimi açısından daha duyarlı bir dönem olduğunu bildirilmiştir.

Hong SB ve ark. (217) çalışmalarında 8-11 yaşlarında 1089 okul çocuğunda idrar BPA düzeylerinin, “*Child Behavior Checklist (CBCL)*” ve “*Learning Disability*

*Evaluation Scale* (LDES)’ skorları ile ilişkisini değerlendirmiştir. İdrar BPA düzeylerinin CBCL’de total problem skorları ile pozitif ilişkili olduğunu, LDES’de öğrenme bölümü skorları ile negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yolton K ve ark. (216)’nın çalışmasında ise prenatal BPA etkileniminin 5.haftada nörodavranışsal sonuçlarla ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Bisfenol A ve ftalat her iki kimyasal madde hem kullanımları oldukça yaygın olduğu hem de en sık etkilenim yolunun kontamine yiyeceklerle ağızdan alım olması nedeniyle kombine etkileri merak edilmiştir. Bizim çalışmamız OSB’li çocuklarda hem ftalat hem de BPA plazma düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Tüm grup için (çalışma ve kontrol) korelasyonlara bakıldığında plazma MEHP ve BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde çalışma grubu için de MEHP ve BPA düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ftalat ve BPA’nın kombine etkisi ile ilgili in vitro çalışmalarda antagonist (218), additif veya sinerjistik (219, 220) ya da hedef organa göre farklılık gösteren etkiler (221) bildirilmiştir. Erkek sıçanlarda subkronik olarak kombine BPA ve dibütil ftalat etkileniminin sinerjik ya da additif etki gösterdiği saptanmıştır (220). Ftalat ve BPA ile tekrarlayan günlük karşılaşmalar, etkilerinin potansiyalize olmasına neden olabilir (222, 223). Postnatal dönemde devam eden etkilenim prenatal etkilenimle kümülatif etki göstererek veya bundan bağımsız olarak atipik çocukluk çağı davranışları riskini artırabilir (89).

Bizim çalışmamıza benzer şekilde ftalat ve BPA’nın birlikte etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; gebeliğin 3.trimesterinde idrarda ftalat metabolitleri ve BPA düzeyleri bakılan annelerin çocukları 7-9 yaşlarına geldiklerinde tekrar değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada prenatal dönemde karşılaşmanın çocukluk dönemi etkileri araştırılmıştır. Düşük molekül ağırlıklı ftalat metaboliti düzeyi, daha fazla sosyal defisit skorları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çocuklarda daha zayıf sosyal biliş, sosyal ilişki ve sosyal farkındalık saptanmıştır. BPA düzeyleri ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Prenatal dönemde karşılaşmanın çocukluk çağındaki bazı davranışları etkileyebileceği bildirilmiştir (89). Braun ve ark. (42, 137)’nin çalışmasından farklı olarak bu çalışmada cinsiyet farkı saptanmamıştır.

Sonuç olarak, endokrin bozucu maddelerin nörolojik etkilerini araştıran ve çoğunluğunu hayvan çalışmalarının oluşturduğu araştırmalarda nörotoksik etki mekanizmaları ve etkileri halen tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada atipik otistik çocuklarda plazma BPA düzeyleri klasik otistik çocuklara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DEHP ve MEHP düzeyleri ise yüksek olmasına karşın fark anlamlı bulunmamıştır. 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.

Çalışmamız endokrin bozucuların OSB etiyolojisinde araştırıldığı ilk çalışmalardandır. Bununla birlikte bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma ve kontrol grubuna dahil edilen vaka sayıları yeterli olsa da laboratuvar aşamasında plazma düzeyleri “*detectable*” olan vaka sayısı nispeten azdır. Ayrıca çalışmamızda hastalardan tek bir kan örneği alınmıştır ve kesitsel bir değerlendirme yapılmıştır. Endokrin bozucu maddelerin yarılanma ömrü tam olarak bilinmemektedir bu nedenle tek bir örnekle etkilenim hakkında fikir sahibi olmak güçtür. Bununla birlikte yaşanan çevre, kullanılan eşyalar ve beslenme alışkanlıklarının genel olarak sabit olduğu düşünülürse ve çalışma grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış olduğu göz önüne alınırsa etkilenim konusunda olabildiğince doğru değerlendirme yapıldığı söylenebilir. Bu konuda neden sonuç ilişkisi kurabilmek için ileriye dönük izlem çalışması olarak planlanmış; annenin gebelik öncesi, gebelik sırasında ve çocukların erken çocukluk dönemi boyunca izlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmada ayrıca kan örneklerinin toplanması ve deneysel işlemler sırasında olası bir kontaminasyonu önlemek amacıyla plastik malzeme kullanımından kaçınılmış, kullanılan diğer malzemeler de yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde ön işlemlerden geçirilmiştir. Alınan kan örnekleri soğuk zincire uygun şekilde kısa zaman içinde (en geç 30 dakika) santrifüj edilmiş ve -80 derecede saklanmıştır. Bu sürede DEHP’den MEHP’e dönüşüm mümkün görünmemektedir.

Ftalat ve BPA endokrin bozucu olarak bilinen kimyasal maddeler olduklarından dolayı çalışma ve kontrol grubundaki çocuklar öykü ve fizik muayenelerinde bu açıdan da değerlendirilmişlerdir. Çalışma grubundaki çocuklarda

çalışmaya alındıkları dönemde prematür telarş, labial adezyon, hipospadias, inmemiş testis, puberte prekoks gibi bulgular saptanmamıştır. Yenidoğan veya bebeklik döneminde prematür telarş, inmemiş testis öyküsü olanlar her iki grupta benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışma ve kontrol grubundaki çocukların vücut ağırlıkları ile plazma DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda etkilenim yollarına göre DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri incelendiğinde çalışma grubunda yer alan çocuklardan anneleri genel olarak oje kullananlarda, parfüm kullananlarda ve hem genel olarak hem de gebelik döneminde saç kremi kullananlarda BPA düzeyleri kullanmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bebek yağı kullanılan, plastik kutuda içme suyu kullanılan çocuklarda BPA düzeyleri, plastik saklama kabı kullanılan çocuklarda ise hem BPA hem de MEHP düzeyleri kullanılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.8). Kontrol grubunda ise anneleri gebelikte makyaj malzemesi kullanan çocuklarda DEHP düzeyleri, plastik kutuda içecek kullanılan çocuklarda MEHP düzeyleri kullanılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.9). Tartışmanın önceki bölümlerinde bahsedildiği gibi annenin yumuşatıcı deterjen kullanımı, bebeklerin dişlik kullanımı ve evde PVC döşeme bulunma sıklıkları çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, bu etkilenim yolları açısından kullananlar ve kullanmayanların DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri (hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda) benzer bulunmuştur. Bununla birlikte gerek gebelik süresince gerekse de erken çocukluk dönemindeki etkilenim yollarının ölçülen düzeyler üzerine etkisinden bahsetmek oldukça güçtür, bu durum ancak ileriye dönük izlem çalışmaları ile belirlenebilir. Ülkemizde ftalat kullanımının denetimli olması, BPA'nın gıda maddeleri ile temasta bulunacak bebek malzemeleri için kullanımının yasaklanmış olması sevindiricidir. Bununla birlikte ailelerin özellikle bebekleri için kullanacakları besinleri, çeşitli mutfak malzemelerini, temizlik ürünlerini veya gerekiyorsa kozmetik ürünleri seçerken dikkatli olmaları önemlidir. Ayrıca annelerin özellikle gebelik döneminde kendi kullanacakları bakım ürünleri, temizlik maddeleri, yiyecek ve içeceklere de bu açıdan dikkat etmeleri önerilmelidir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 5.1. M-CHAT Tarama Testinin Geçerlilik ve Güvenilirliği ile İlgili Sonuçlar ve Öneriler

1. Ülkemizde M-CHAT tarama testinin toplum temelli bir çalışma olarak uygulandığı, 2021 olguyu içeren, riskli bulunanların Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildiği ilk çalışmadır.

2. 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.

3. 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 düşünülmemelidir ve izlemlerine devam edilmelidir.

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

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

6. Otistik çocuklar minimum 5 soruya olumsuz yanıt vermişlerdir [ortalama:  $13 \pm 4$ ; ortanca: 13 (min:5-max:21)]. Yalancı pozitif çıkan ve normal olarak değerlendirilen çocuklarsa ortalama 5 soruya [ortalama  $4.9 \pm 1.7$ , ortanca: 4 (min: 3-max: 9)] olumsuz cevap vermişlerdir. Bu nedenle M-CHAT taramasında 3-5 arasında

olumsuz soru sayısının yalancı pozitif olabileceği, ancak  $\geq 5$  olumsuz yanıtın OSB açısından daha uyarıcı olması gerektiği düşünülebilir.

7. Tarama testinin ülkemiz şartlarında uygulanması ile ilgili, kimlerin uygulayacağı, ne zaman uygulanacağı, takip ya da telefon görüşmesi yapılıp 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 Sonuçlar ve Öneriler

1. Çalışmamız otistik çocuklarda endokrin bozucu maddeler olarak bilinen DEHP, MEHP ve BPA'nın plazma düzeylerini 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.

DEHP düzeyi çalışma grubunda ( $n=31$ ) 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  $2,15$  ( $0,03-13,63$ )  $\text{ng/ml}$ , kontrol grubunda ( $n=35$ )  $1,12$  ( $0,02-12,44$ )  $\text{ng/ml}$  olarak ölçüldü (Mann-Whitney U test,  $p=0,19$ ).

2. 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. Atipik otistik çocukların ortanca BPA değerleri ( $\text{ng/ml}$ ) [ $5,89$  ( $0,50-13,63$ )]; hem kontrollerinden [ $1,12$  ( $0,02-12,44$ )] hem de otistik çocuklardan [ $1,11$  ( $0,03-12,76$ )] yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,003$ ;  $p=0,003$ ). Bu nedenle atipik otistik çocukların klasik otistiklerden farklı olarak çevresel toksinlerle daha sık karşılaştıkları veya daha duyarlı olabilecekleri düşünülmüştür.

3. Öyküde annenin yumuşatıcı deterjan kullanıyor olması, evde PVC döşeme bulunması ve bebeklik döneminde dişlik kullanım sıklıkları çalışma grubunda

kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.6, Tablo 4.2.7). 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.

4. 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 (Tablo 4.2.8). Kontrol grubunda ise annesi gebelikte makyaj malzemesi kullanan çocukların DEHP düzeyleri, plastik kutuda içecek kullanılan çocuklarda MEHP düzeyleri kullanılmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.9). 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.

5. 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.

6. 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.



## 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. Filipek, P.A., Accardo, P.J., Ashwal, S., Baranek, G.T., Cook, E.H Jr., Dawson, G. ve diğeri. (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.
11. Sunita, Bilszta, J.L. (2013). Early identification of autism: A comparison of the Checklist for Autism in Toddlers and the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(6), 438-444.
12. 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.
13. 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.
14. TC Sağlık Bakanlığı Tohum Otizm Vakfı. (2008). **Otizm Tarama Projesi Sonuç Raporu** (s.1-45). İstanbul.
15. Kara, B. (2009). **İstanbul'da yaygın gelişimsel bozuklukların tanısında M-CHAT testinin geçerliliği**. Çocuk Nörolojisi Yandal Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
16. Geier, D.A., Kern, J.K., Garver, C.R., Adams, J.B., Audhya, T., Nataf, R., ve diğeri. (2009). Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *Journal of the Neurological Sciences*, 280(1-2), 101-108.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. *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](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/sec_2007_1635_en.pdf).*
  23. 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.
  24. Hauser, R., ve Calafat, A.M. (2005). Phthalates and human health. *Occupational Environmental Medicine*, 62(11), 806-818.
  25. 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.
  26. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (Eylül 2002). Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl) phthalate. Erişim: 09 Haziran 2013, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf>*
  27. *U.S. Food and Drug Administration. Safety Assessment of Di(2- ethylhex yl)phthala te (DEHP) Released from PVC Medical Devices. Erişim: 12 Kasım2013, <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM080457.pdf>*

28. Clark, K.E., David, R.M., Guinn, R., Kramarz, K.W., Lampi, M.A., ve Staples, C.A. (2011). Modeling Human Exposure to Phthalate Esters: A Comparison of Indirect and Biomonitoring Estimation Methods. *Human and Ecological Risk Assessment*, 17(4), 923-965.
29. Dekker, M. (1977). Bisphenol A. J.J. Mcketta (Ed). *Encyclopedia of Chemical Processing and Design* (s.406-428). New York.
30. 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.
31. *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/Ina24589enn.pdf>*
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Weiss, B. (2011). Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *Journal of Neurological Sciences*, 305(1-2), 11-21.
36. Hajszan, T., ve Leranth, C. (2010). Bisphenol A interferes with synaptic remodeling. *Frontiers Neuroendocrinology*, 31(4), 519-530.
37. Itoh, K., Yaoi, T., ve Fushiki, S. (2012). Bisphenol A, an endocrine-disrupting chemical, and brain development. *Neuropathology*, 32(4), 447-457.

38. Andrade, A.J., Grande, S.W., Talsness, C.E., Grote, K., ve Chahoud, I. (2006). A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology*, 227(3), 185-192.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Braun, J.M., Yolton, K., Dietrich, K.N., Hornung, R., Ye, X., Calafat, A.M. ve diğeri. (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives*, 117(12), 1945–1952.
43. Testa, C., Nuti, F., Hayek, J., De Felice, C., Chelli, M., Rovero, P., ve diğeri. (2012). Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro*, 4(4), 223-229.
44. Stein, T.P., Schluter, M.D., Steer, R.A., ve Ming, X. (2013). Autism and phthalate metabolite glucuronidation. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 43(11), 2677-2685.
45. Baykara, B., ve Miral, S. (2007). Diğeri Yaygın Gelişimsel Bozukluklar. AS. Aysev, YI. Taner (Ed.). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları* (s.291-305). İstanbul: Golden Print.
46. American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., s. 5–25). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

47. 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.
48. 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.
49. Wolff, S., Narayan, S., ve Moyes, B. (1988). Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29(2), 143-153.
50. Riva, D., ve Giorgi, C. (2000). The contribution of the cerebellum to mental and social functions in developmental age. *Fiziol Cheloveka*, 26(1), 27-31.
51. Yalaz, K., ve Epir, S. (1982). *Denver Gelişimsel Tarama Testi El Kitabı. Türk Çocuklarına Uygulanması ve Standardizasyonu*. Ankara: Hacettepe Çocuk Sağlığı Enstitüsü Vakfı.
52. Savaşır, I., Sezgin, N., ve Erol, N. (1994). *Ankara Gelişim Envanteri El Kitabı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.
53. Ertem, I.O., Dogan, D.G., Gok, C.G., Kizilates, S.U., Caliskan, A., Atay, G., ve diğerleri. (2008). A guide for monitoring child development in low- and middle-income countries. *Pediatrics*, 121(3), e581-589.
54. Lovaas, O.I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55(1), 3-9.
55. McEachin, J.J., Smith, T., ve Lovaas, O.I. (1993). Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *American Journal of Mental Retardation*, 97(4), 359-372.

56. Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenon, J., ve diğerleri. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17-23.
57. Howard, J.S., Sparkman, C.R., Cohen, H.G., Green, G., ve Stanislaw, H.A. (2005). Comparison of intensive behavior analytic and eclectic treatments for young children with autism. *Research in Developmental Disabilities*, 26 (4), 359–383.
58. Warren, Z., McPheeters, M.L., Sathe, N., Foss-Feig, J.H, Glasser, A., ve Veenstra-Vanderweele, J. (2011). A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 127(5), e1303-1311.
59. Ganz, M.L. (2006). The costs of autism. S.O. Molden, ve J.L.R. Rubenstein, (Ed.). *Understanding Autism: From Basic Neuroscience to Treatment*. (s.474-502). Boca Raton, FL: CRC/Taylor and Francis.
60. Baron-Cohen, S., Allen, J., ve Gillberg, C. (1992). Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *British Journal of Psychiatry*, 161, 839-843.
61. 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]
62. Cederlund, M., Hagberg, B., Billstedt, E., Gillberg, I.C., ve Gillberg, C. (2008). Asperger syndrome and autism: a comparative longitudinal follow-up study more than 5 years after original diagnosis. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 38(1), 72-85.
63. 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.
64. 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.
65. Tabb, M.M, ve Blumberg, B. (2006). New models of action for endocrine disrupting chemicals. *Molecular Endocrinology*, 20(3), 475-482.
66. *World Health Organization*. (2012). *Endocrine disruptors and child health. Possible developmental early effects of endocrine disruptors 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf)
67. Yeşilkaya, E. (2008). Endokrin Bozucular. *Güncel Pediatri*, 6, 76-82.
68. 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.
69. Latini, G. (2005). Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta*, 361(1-2), 20-29.
70. Braun, J.M., Sathyanarayana, S., ve Hauser, R. (2013). Phthalate exposure and children's health. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(2), 247-254.
71. *National Toxicology Program, Department of Health and Human Services*. (2011). *D i(2- ethylhexyl) Phthalate (CAS No.117-81-7)*. Erişim: 01 Ocak 2013, <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/DiethylhexylPhthalate.pdf>
72. *European Food Safety Authority*. ( Haziran 2005). *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials (EFSA-Q-2003-190)*. Erişim: 15 Kasım 2013, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/241.pdf>
73. Hileman, B. (2005). Panel ranks risks of common phthalate. *Chemical and Engineering News*, 83(46), 32-36.



74. Clark, K., Cousins, I.T., Mackay, D. (2003). Assessment of critical exposure pathways. C.A. Staples (Ed.). *The Handbook of Environmental Chemistry* (s.227-262). New York: Springer-Verlag.
75. Koch, H.M, Drexler, H., ve Angerer, J. (2003). An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 206(2), 77–83.
76. Frederiksen, H., Skakkebaek, N.E., ve Andersson, A.M. (2007). Metabolism of phthalates in humans, *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(7), 899–911.
77. Koch, H.M., Bolt, H.M., Preuss, R., ve Angerer, J. (2005). New metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium labelled DEHP. *Archives of Toxicology*, 79(7), 367–376.
78. Caldwell, J.C. (2012). DEHP: genotoxicity and potential carcinogenic mechanisms-a review. *Mutation Research*, 751(2), 82-157.
79. Pierik, F.H., Burdorf, A., Deddens, J.A., Juttman, R.E., Weber, R.F. (2004). Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environmental Health Perspectives*, 112(15), 1570–1576.
80. Swan, S.H., Main, K.M., Liu, F., Stewart, S.L., Kruse, R.L., Calafat, A.M. ve diğerleri. (2005). Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 1056-1061.
81. Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., ve Rosario, O. (2000). Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environmental Health Perspectives*, 108(9), 895–900.
82. Durmaz, E., Ozmert, E.N., Erkekoglu, P., Giray, B., Derman, O., Hincal, F., ve diğerleri. (2010). Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics*, 125(1), e122-129.

83. Duty, S.M., Silva, M.J., Barr, D.B., Brock, J.W., Ryan, L., Chen, Z., ve diğerleri. (2003). Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 14(3), 269–277.
84. Cobellis, L., Latini, G., DeFelice, C., Razzi, S., Paris, I., Ruggieri, F., ve diğerleri. (2003). High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 18(7), 1512–1515.
85. Latini, G., De Felice, C., Presta, G., Del Vecchio, A., Paris, I., Ruggieri, F., ve diğerleri. (2003). In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 111(14), 1783–1785.
86. Jaakkola, J.J., Verkasalo, P.K., Jaakkola, N. (2000). Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *American journal of Public Health*, 90(5), 797–799.
87. Bornehag, C.G., Sundell, J., Weschler, C.J., Sigsgaard, T., Lundgren, B., Hasselgren, M., ve diğerleri. (2004). The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environmental Health Perspectives*, 112(14), 1393–1397.
88. Engel, S.M., Miodovnik, A., Canfield, R.L., Zhu, C., Silva, M.J., Calafat, A.M., ve diğerleri. (2010). Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environmental Health Perspectives*, 118(4), 565-571.
89. Miodovnik, A., Engel, S.M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L.V., Silva, M.J., ve diğerleri. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology*, 32(2), 261-267.
90. Teitelbaum, S.L., Mervish, N., Moshier, E.L., Vangeepuram, N., Galvez, M.P., Calafat, A.M., ve diğerleri. (2012). Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environmental Research*, 112, 186-193.
91. Frederiksen, H., Sørensen, K., Mouritsen, A., Aksglaede, L., Hagen, C.P., Petersen, J.H., ve diğerleri. (2012). High urinary phthalate concentration

- associated with delayed pubarche in girls. *International Journal of Andrology*, 35(3), 216-226.
92. López-Carrillo, L., Hernández-Ramírez, R.U., Calafat, A.M., Torres-Sánchez, L., Galván-Portillo, M., Needham, L.L., ve diğerleri. (2010). Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environmental Health Perspectives*, 118(4), 539-544.
93. Ma, N., Liu, S., Gao, P., Cao, P., ve Xu, H. (2013). Effect of diisobutyl phthalate on learning and memory behavior and apoptosis of hippocampus cells in mice. *Wei Sheng Yan Jiu*, 42(1), 57-60.
94. Carbone, S., Samaniego, Y.A., Cutrera, R., Reynoso, R., Cardoso, N., Scacchi, P., ve diğerleri. Different effects by sex on hypothalamic-pituitary axis of prepubertal offspring rats produced by in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Neurotoxicology*, 33(1), 78-84.
95. Smith, C.A., Macdonald, A., ve Holahan, M.R. (2011). Acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat. *Neuroscience*, 193, 100-108.
96. Chen, T., Yang, W., Li, Y., Chen, X., ve Xu, S. (2011). Mono-(2-ethylhexyl) phthalate impairs neurodevelopment: inhibition of proliferation and promotion of differentiation in PC12 cells. *Toxicology Letters*, 201(1), 34-41.
97. Lin, C.H., Chen, T.J., Chen, S.S., Hsiao, P.C., ve Yang, R.C. (2011). Activation of Trim17 by PPAR $\gamma$  is involved in di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)-induced apoptosis on Neuro-2a cells. *Toxicology Letters*, 206(3), 245-251.
98. Matsunaga, H., Mizota, K., Uchida, H., Uchida, T., ve Ueda, H. (2010). Endocrine disrupting chemicals bind to a novel receptor, microtubule-associated protein 2, and positively and negatively regulate dendritic outgrowth in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, 114(5), 1333-1343.
99. Xu, Y., Agrawal, S., Cook, T.J., ve Knipp, G.T. (2007). Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. *Archives of Toxicology*, 81(1), 57-62.

100. Cho, S.C., Bhang, S.Y., Hong, Y.C., Shin, M.S., Kim, B.N., Kim, J.W., ve diğerleri. (2010). Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environmental Health Perspectives*, 118(7), 1027–1032.
101. 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.
102. Milkov, L.E., Aldyreva, M.V., Popova, T.B., Lopukhova, K.A., Makarenko, Y.L., Malyar, L.M., ve diğerleri. (1973). Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environmental Health Perspectives*, 3, 175–178.
103. 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.
104. Lintelmann, J., Katayama, A., Kurihara, N., Shore, L., ve Wenzel, A. (2003). Endocrine Disruptors In The Environment. *Pure Appl Chem*, 75(5), 631–681.
105. Bishop, P.L. (2000). *Pollution Prevention: Fundamentals and Practice*. Boston, Mass: McGraw-Hill.
106. Serini, V. (2001). Polycarbonates. E.S. Wilks (Ed.). *Industrial Polymers Handbook* (s.291-304). Germany: Weinheim, WILEY-VCH.
107. Muskopf, J.W., ve McCollister, S.B. (2001). Epoxy resins. E.S.Wilks (Ed.). *Industrial Polymers Handbook* (s.1099-1127). Germany: Weinheim, WILEY-VCH.
108. Poole, A., van Herwijnen, P., Weideli, H., Thomas, M.C., Ransbotyn, G., ve Vance, C. (2004). Review of the toxicology, human exposure and safety assessment for bisphenol A diglycidyl ether (BADGE). *Food Addit Contam*, 21(9), 905–919.

109. Allen, D.T. (2002). Evaluating environmental fate: approaches based on chemical structure. D.T. Allen ve D.R. Shonnard (Ed.). *Green Engineering* (s.93-135). Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice Hall.
110. Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., ve Welshons, W.V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, 24(2), 139-177.
111. Von Goetz, N., Wormuth, M., Scheringer, M., ve Hungerbuhler, K. (2010). Bisphenol A: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Analysis*, 30(3), 473–487.
112. Wilson, N.K., Chuang, J.C., Morgan, M.K., ve diğerleri. (2007). An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environmental Research*, 103(1), 9–20.
113. *National Toxicology Program United States Department of Health and Human Services. (Eylül 2008). NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A (NIH Publication No. 08 – 5994). Erişim: 01 Aralık 2013, <http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/bisphenol/bisphenol.pdf>*
114. Chapin, R.E., Adams, J., Boekelheide, K., Gray, L.E. Jr., Hayward, S.W., Lees, P.S., ve diğerleri. (2008). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 83(3), 157-395.
115. Calafat, A.M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L.T., Hu, H., Ringer, S., ve diğerleri. (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental Health Perspectives*, 117(4), 639–644.
116. *EFSA (European Food Safety Authority). (2006). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) related to 2,2-bis(4hydroxyphenyl)propane. EFSA Journal*, 428, 1–75.

117. Hengstler, J.G., Foth, H., Gebel, T., Kramer, P.J., Lilienblum, W., Schweinfurth, H., ve diğerleri. (2011). Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Critical Reviews in Toxicology*, 41(4), 263-291.
118. Willhite, C.C., Ball, G.L., ve McLellan, C.J. (2008). Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *Journal of Toxicology Environmental Health Part B Critical Reviews*, 11(2), 69–146.
119. *Resmi Gazete*. (2011). Erişim: 09 Haziran 2013, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110610-8.htm>.
120. Völkel, W., Bittner, N., ve Dekant, W. (2005). Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(11), 1748–1757.
121. Völkel, W., Kiranoglu, M., ve Fromme, H. (2008). Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicology Letters*, 179(3), 155–162.
122. Ye, X., Kuklennyik, Z., Needham, L.L., ve Calafat, A.M. (2005). Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 383(4), 638–644.
123. Hanioka, N., Naito, T., ve Narimatsu, S. (2008). Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere*, 74(1), 33–36.
124. Fernandez, M.F., Arrebola, J.P., Taoufik, J., Navalón, A., Ballesteros, O., Pulgar, R., ve diğerleri. (2007). Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 259–264.

125. Hanaoka, T., Kawamura, N., Hara, K., ve Tsugane, S. (2002). Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and Environmental Medicine*, 59(9), 625–628.
126. Takeuchi, T., ve Tsutsumi, O. (2002). Serum bisphenolA concentrations showed gender differences possibly linked to androgen levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291(1), 76–78.
127. Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., ve Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor bisphenol A in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51(2), 165–169.
128. Sugiura–Ogasawara, M., Ozaki, Y., Sonta, S., Makino, T., ve Suzumori, K. (2005). Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 20(8), 2325–2329.
129. Yamada, H., Furuta, I., Kato, E.H., Kataoka, S., Usuki, Y., Kobashi, G., ve diğerleri. (2002). Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reproductive Toxicology*, 16(6), 735–739.
130. Ellialtı, E. (2011). ***Egzojen obesitesi olan çocuklarda bisfenol A maruziyeti ve idrar bisfenol A düzeyleri.*** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
131. Sun, H., Xu, L.C., Chen, J.F., Song, L., ve Wang, X.R. (2006). Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene. *Food and Chemical Toxicology*, 44(11), 1916–1921.
132. Kawato S. (2004). Endocrine disrupters as disrupters of brain function: a neurosteroid viewpoint. *Environmental Sciences*, 11(1), 1-14.
133. Leranthe, C., Hajszan, T., Szigeti-Buck, K., Bober, J., ve MacLusky, N.J. (2008). Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in

- hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(37), 14187–14191.
134. Adriani, W., Seta, D.D., Dessì-Fulgheri, F., Farabollini, F., ve Laviola, G. (2003). Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, 111(4), 395-401.
135. Xu, X.H., Zhang, J., Wang, Y.M., Ye, Y.P., ve Luo, Q.Q. (2010). Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Hormones and Behavior*, 58(2), 326-333.
136. Wolstenholme, J.T., Taylor, J.A., Shetty, S.R., Edwards, M., Connelly, J.J., ve Rissman, E.F. (2011). Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PLoS One*, 6(9), e25448.
137. Braun, J.M., Kalkbrenner, A.E., Calafat, A.M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K.N., ve diğerleri. (2011). Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*, 128(5), 873-882.
138. Perera, F., Vishnevetsky, J., Herbstman, J.B., Calafat, A.M., Xiong, W., Rauh, V., ve diğerleri. Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environmental Health Perspectives*, 120(8), 1190-1194.
139. Longnecker, M.P. (2009). Human data on bisphenol a and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives*, 117(12), A531-532.
140. Kundakovic, M., ve Champagne, F.A. (2011). Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behavior and Immunity*, 25(6), 1084-1093.
141. Tse, W.K., Yeung, B.H., Wan, H.T., ve Wong, C.K. (2013). Early embryogenesis in zebrafish is affected by bisphenol A exposure. *Biol Open*, 2(5) 466-471.



142. Ogi, H., Itoh, K., ve Fushiki, S. (2013). Social behavior is perturbed in mice after exposure to bisphenol A: a novel assessment employing an IntelliCage. *Brain and Behavior*, 3(3), 223-228.
143. Kumamoto, T., ve Oshio, S. (2013). Effect of fetal exposure to bisphenol A on brain mediated by X-chromosome inactivation. *Journal of Toxicological Sciences*, 38(3), 485-494.
144. Gioiosa, L., Parmigiani, S., Vom Saal, F.S., ve Palanza, P. (2013). The effects of bisphenol A on emotional behavior depend upon the timing of exposure, age and gender in mice. *Hormones and Behavior*, 63(4), 598-605.
145. Matsuda, S., Matsuzawa, D., Ishii, D., Tomizawa, H., Sutoh, C., Nakazawa, K., ve diğerleri. (2012). Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 39(2), 273-279.
146. Elsworth, J.D., Jentsch, J.D., Vandervoort, C.A., Roth, R.H., Jr, D.E., ve Leranath, C. (2013). Prenatal exposure to bisphenol A impacts midbrain dopamine neurons and hippocampal spine synapses in non-human primates. *Neurotoxicology*, 35, 113-120.
147. MacLusky, N.J., Hajszan, T., ve Leranath, C. (2005). The environmental estrogen bisphenol a inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 113(6), 675-679.
148. Yu, C., Tai, F., Song, Z., Wu, R., Zhang, X., ve He, F. (2011). Pubertal exposure to bisphenol A disrupts behavior in adult C57BL/6J mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 31(1), 88-99.
149. Xu, X., Hong, X., Xie, L., Li, T., Yang, Y., Zhang, Q., ve diğerleri. (2012). Gestational and lactational exposure to bisphenol-A affects anxiety- and depression-like behaviors in mice. *Hormones and Behavior*. 2012;62(4):480-90.
150. Viberg, H., ve Lee, I. (2012). A single exposure to bisphenol A alters the levels of important neuroproteins in adult male and female mice. *Neurotoxicology*, 33(5), 1390-1395.

151. Jang, Y.J., Park, H.R., Kim, T.H., Yang, W.J., Lee, J.J., Choi, S.Y., ve diğerleri. (2012). High dose bisphenol A impairs hippocampal neurogenesis in female mice across generations. *Toxicology*, 296(1-3), 73-82.
152. Zhou, R., Bai, Y., Yang, R., Zhu, Y., Chi, X., Li, L., ve diğerleri. (2011). Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose bisphenol-A. *Neuropharmacology*, 60(5), 789-798.
153. Kawai, K., Nozaki, T., Nishikata, H., Aou, S., Takii, M., ve Kubo, C. (2003). Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, 111(2), 175-178.
154. Matsuda, S., Matsuzawa, D., Ishii, D., Tomizawa, H., Sajiki, J., ve Shimizu, E. (2013). Perinatal exposure to bisphenol A enhances contextual fear memory and affects the serotonergic system in juvenile female mice. *Hormones and Behavior*, 63(5), 709-716.
155. Nakamura, K., Itoh, K., Yoshimoto, K., Sugimoto, T., ve Fushiki, S. (2010). Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice. *Neuroscience Letters*, 484(1), 66-70.
156. Hajszan, T., ve Leranth, C. (2010). Bisphenol A interferes with synaptic remodeling. *Frontiers Neuroendocrinology*, 31(4), 519-530.
157. Tian, Y.H., Baek, J.H., Lee, S.Y., ve Jang, C.G. (2010). Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*, 64(6), 432-439.
158. Miyagawa, K., Narita, M., Narita, M., Akama, H., ve Suzuki, T. (2007). Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-A. *Neuroscience Letters*, 418(3), 236-241.
159. Schulkin, J. (2007). Autism and the amygdala: an endocrine hypothesis. *Brain and Cognition*, 65(1), 87-99.

160. Critchley, H.D., Daly, E.M., Bullmore, E.T., Williams, S.C., Van Amelsvoort, T., Robertson, D.M., ve diğerleri. (2000). The functional neuroanatomy of social behavior: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, 123(11), 2203–2212.
161. Riikonen, R., Makkonen, I., Vanhala, R., Turpeinen, U., Kuikka, J., Kokki, H., ve diğerleri. (2006). Cerebrospinal fluid insulin-like growth factors IGF-1 and IGF-2 in infantile autism. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(9), 751–755.
162. Riikonen, R. (2008). Insulin-like growth factors: neurobiological regulators of brain growth in autism. *Current Clinical Neurology*, 3, 233–244.
163. Aylward, E.H., Minshew, N.J., Field, K., Sparks, B.F., ve Singh, N. (2002). Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*, 59(2), 175–183.
164. Mills, J.L., Hediger, M.L., Molloy, C.A., Chrousos, G.P., Manning-Courtney, P., Yu, K.F., ve diğerleri. (2007). Elevated levels of growth-related hormones in autism and autism spectrum disorder. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2007, 67(2), 230–237.
165. Young, L.J., Pitkow, L.J., ve Feguson, J.N. (2002). Neuropeptides and social behavior: animal models relevant to autism. *Molecular Psychiatry*, 7(Suppl 2), S38–39.
166. Ebstein, R.P., Israel, S., Lerer, E., Uzefovsky, F., Shalev, I., Gritsenko, I., ve diğerleri. (2009). Arginine vasopressin and oxytocin modulate social behavior. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1167, 87–102.
167. Egashira, N., Mishima, K., Iwasaki, K., Oishi, R., ve Fujiwara, M. (2009). New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions. *Journal of Pharmacological Sciences*, 109(1), 44–49.

168. Boso, M., Emanuele, E., Politi, P., Pace, A., Arra, M., Ucelli di Nemi, S., ve diğerleri. (2007). Reduced plasma apelin levels in patients with autistic spectrum disorder. *Archives of Medical Research*, 38(1), 70–74.
169. Melke, J., Botros, H.J., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., ve diğerleri. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, 13(1), 90–98.
170. Howdeshell, K.L. (2002). A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environmental Health Perspectives*, 110(Suppl 3), 337–348.
171. Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J., ve Escobar de Rey, F. (2004). Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal of Endocrinology*, 151(Suppl 3), U25–37.
172. Brosnan, M., Turner-Cobb, J., Munro-Naan, Z., ve Jessop, D. (2009). Absence of a normal cortisol awakening response (CAR) in adolescent males with Asperger syndrome (AS). *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 1095–1100.
173. Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(6), 248–254.
174. Henningson, S., Jonsson, L., Ljunggren, E., Westberg, L., Gillberg, C., Råstam, M., ve diğerleri. (2009). Possible association between the androgen receptor gene and autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 752–761.
175. Schulkin, J. (2007). Autism and the amygdala: an endocrine hypothesis. *Brain and Cognition*, 65(1), 87–99.
176. Auyeung, B., Taylor, K., Hackett, G., ve Baron-Cohen, S. (2010). Foetal testosterone and autistic traits in 18 to 24-month-old children. *Molecular Autism*, 1(1), 11.
177. Ingudomnukul, E., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., ve Knickmeyer, R. (2007). Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Hormones and Behavior*, 51(5), 597–604.

178. Choleris, E., Gustafsson, J.A., Korach, K.S., Muglia, L.J., Pfaff, D.W., ve Ogawa, S. (2003). An estrogen dependent four-gene micronet regulating social recognition: a study with oxytocin- and estrogen receptor-alpha and -beta knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(10), 6192–6197.
179. Nishijima, I., Yamagata, T., Spencer, C.M., Weeber, E.J., Alekseyenko, O., Sweatt, J.D., ve diğ erleri. (2006). Secretin receptor-deficient mice exhibit impaired synaptic plasticity and social behavior. *Human Molecular Genetics*, 15(21), 3241–50.
180. Horvath, K., Papadimitriou, J.C., Rabszty, A., Drachenberg, C., ve Tildon, J.T. (1999). Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *Journal of Pediatrics*, 135(5), 559–563.
181. Angelidou, A., Francis, K., Vasiadi, M., Alysandratos, K.D., Zhang, B., Theoharides, A., ve diğ erleri. (2010). Neurotensin is increased in serum of young children with autistic disorder. *Journal of Neuroinflammation*, 7: 48.
182. Humble, M.B. (2010). Vitamin D, light and mental health. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 101(2), 142–149.
183. Grant, W.B., ve Soles, C.M. (2009). Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinology*, 1(4), 223–228.
184. *Kayseri Valiliğ i. Eriş im: 10 Aralık 2010, [http://www.kayseri.gov.tr/default\\_B0.aspx?content=217](http://www.kayseri.gov.tr/default_B0.aspx?content=217)*
185. Paris, I., Ruggieri, F., Mazzeo, P. ve Carlucci, G. (2003). Simultaneous determination of di(2-ethylhexyl)phthalate and mono(2-ethylhexyl)-phthalate in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Analytical Letters*, 36, 2649-2658.
186. Yang, M., Kim, S.Y., Lee, S.M., Chang, S.S., Kawamoto, T., Jang, J.Y., ve diğ erleri. (2003). Biological monitoring of bisphenol a in a Korean population. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 44(4), 546-551.

187. Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., ve diğerleri. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames, the Special Needs and Autism Project (SNAP). *The Lancet*, 368 (9531), 210–215.
188. Robins, D.L. (2008). Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism*, 12(5), 537-56.
189. Kleinman, J.M., Robins, D.L., Ventola, P.E., Pandey, J., Boorstein, H.C., Esser, E.L., ve diğerleri. (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.
190. 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.
191. Robins, D.L., ve Dumont-Mathieu, T.M. (2006). Early screening for autism spectrum disorders: update on the modified checklist for autism in toddlers and other measures. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 27(2 Suppl), S111-119.
192. Ventola, P., Kleinman, J., Pandey, J., Wilson, L., Esser, E., Boorstein, H., ve diğerleri. (2007). Differentiating between autism spectrum disorders and other developmental disabilities in children who failed a screening instrument for ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(3), 425-436.
193. Canal-Bedia, R., García-Primo, P., Martín-Cilleros, M.V., Santos-Borbujo, J., Guisuraga-Fernández, Z., Herráez-García, L., ve diğerleri. (2011). Modified checklist for autism in toddlers: cross-cultural adaptation and validation in Spain. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(10), 1342-1351.
194. Pandey, J., Verbalis, A., Robins, D.L., Boorstein, H., Klin, A.M., Babitz, T., ve diğerleri. (2008). Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Autism*, 12(5), 513-535.

195. Perera, H., Wijewardena, K., ve Aluthwelage, R. (2009). Screening of 18-24-month-old children for autism in a semi-urban community in Sri Lanka. *Journal of Tropical Pediatrics*, 55(6), 402-405.
196. Seif Eldin, A., Habib, D., Noufal, A., Farrag, S., Bazaid, K., Al-Sharbati, M., ve diğerleri. (2008). Use of M-CHAT for a multinational screening of young children with autism in the Arab countries. *International Review of Psychiatry*, 20(3), 281-289.
197. Eaves, L.C., Wingert, H., ve Ho, H.H. (2006). Screening for autism: agreement with diagnosis. *Autism*, 10(3), 229-242.
198. Yama, B., Freeman, T., Graves, E., Yuan, S., ve Karen Campbell, M. (2012). Examination of the properties of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in a population sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(1), 23-34.
199. Albores-Gallo, L., Roldán-Ceballos, O., Villarreal-Valdes, G., Betanzos-Cruz, B.X., Santos-Sánchez, C., Martínez-Jaime, M.M., ve diğerleri. (2012). M-CHAT Mexican Version Validity and Reliability and Some Cultural Considerations. *ISRN Neurol*, 2012, 408694.
200. Matson, J.L., Dempsey, T., LoVullo, S.V., Fodstad, J.C., Knight, C., Sevin, J.A., ve diğerleri. (2013). The moderating effects of intellectual development on core symptoms of autism and PDD-NOS in toddlers and infants. *Research in Developmental Disabilities*, 34(1), 573-578.
201. Harley, K.G., Gunier, R.B., Kogut, K., Johnson, C., Bradman, A., Calafat, A.M., ve diğerleri. (2013). Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environmental Research*, 126, 43-50.
202. Rubinow, D.R. ve Schmidt, P.J. (1996). Androgens, brain, and behavior. *American Journal of Psychiatry*, 153(8), 974-984.
203. Breedlove, S.M. (1994). Sexual differentiation of the human nervous system. *Annual Review of Psychology*, 45, 389-418.

204. Lamminmäki, A., Hines, M., Kuiri-Hänninen, T., Kilpeläinen, L., Dunkel, L., ve Sankilampi, U. (2012). Testosterone measured in infancy predicts subsequent sex-typed behavior in boys and in girls. *Hormones and Behavior*, 61(4), 611-616.
205. Silva, A.J. (2003). Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *Journal of Neurobiology*, 54(1), 224-237.
206. Nathan, B.P., Barsukova, A.G., Shen, F., McAsey, M., ve Struble, R.G. (2004). Estrogen facilitates neurite extension via apolipoprotein E in cultured adult mouse cortical neurons. *Endocrinology*, 145(7), 3065-3073.
207. Roman, G.C. (2007). Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *Journal of the Neurological Sciences*, 262(1-2), 15–26.
208. Zahir, F.R., ve Brown, C.J. (2011). Epigenetic impacts on neurodevelopment: pathophysiological mechanisms and genetic modes of action. *Pediatric Research*, 69(5 Pt 2), 92R-100R.
209. MacDonald, J.L., ve Roskams, A.J. (2009). Epigenetic regulation of nervous system development by DNA methylation and histone deacetylation. *Progress in Neurobiology*, 88(3), 170-183.
210. Taine, L., Goizet, C., Wen, Z.Q., Petrij, F., Breuning, M.H., Aymé, S., ve diğerleri. (1998). Submicroscopic deletion of chromosome 16p13.3 in patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 78(3), 267-270.
211. Kalkhoven, E., Roelfsema, J.H., Teunissen, H., den Boer, A., Ariyurek, Y., Zantema, A., ve diğerleri. (2003). Loss of CBP acetyltransferase activity by PHD finger mutations in Rubinstein-Taybi syndrome. *Human Molecular Genetics*, 12(4), 441-450.
212. Nagarajan, R.P., Patzel, K.A., Martin, M., Yasui, D.H., Swanberg, S.E., Hertz-Picciotto, I., ve diğerleri. (2008). MECP2 promoter methylation and X chromosome inactivation in autism. *Autism Research*, 1(3), 169-178.



213. Mostafa, G.A., El-Hadidi, E.S., Hewedi, D.H., ve Abdou, M.M. (2010). Oxidative stress in Egyptian children with autism: relation to autoimmunity. *Journal of Neuroimmunology*, 219(1-2), 114-118.
214. Chauhan, A., ve Chauhan, V. (2006). Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 13(3), 171-181.
215. Engel, S.M., Zhu, C., Berkowitz, G.S., Calafat, A.M., Silva, M.J., Miodovnik, A., ve diğerleri. (2009). Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology*, 30(4), 522-528.
216. Yolton, K., Xu, Y., Strauss, D., Altaye, M., Calafat, A.M., ve Khoury, J. (2011). Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(5), 558-566.
217. Hong, S.B., Hong, Y.C., Kim, J.W., Park, E.J., Shin, M.S., Kim, B.N., ve diğerleri. (2013). Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(8), 890-899.
218. Tan, B.L., Kassim, N.M., ve Mohd, M.A. (2003). Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicology Letters*, 143(3), 261-270.
219. Fent., K., Escher, C., ve Caminada, D. (2006). Estrogenic activity of pharmaceuticals and pharmaceutical mixtures in a yeast reporter gene system. *Reproductive Toxicology*, 22(2), 175-185.
220. Zhang, W.Z., Yong, L., Jia, X.D., Li, N., ve Fan, Y.X. (2013). Combined subchronic toxicity of bisphenol A and dibutyl phthalate on male rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 26(1), 63-69.
221. Duan, Z., Zhu, L., Zhu, L., Kun, Y., ve Zhu, X. (2008). Individual and joint toxic effects of pentachlorophenol and bisphenol A on the development of zebrafish (*Danio rerio*) embryo. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71(3), 774-780.

222. Gray, L.E. Jr., Wilson, V.S., Stoker, T., Lambright, C., Furr, J., Noriega, N., ve diğeri. (2006). Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *International Journal of Andrology*, 29, 96–104.
223. National Research Council. (2008). Phthalates and cumulative risk assessment: the tasks ahead. *Committee on the Health Risks of Phthalates*. Washington, DC: The National Academies Press.

## 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



Şampuan	evet / hayır	.....	.....
Saç kremi	evet / hayır	.....	.....
Jöle	evet / hayır	.....	.....
Deterjan	evet / hayır	.....	.....
Yumuşatıcı	evet / hayır	.....	.....
B.Eldiveni	evet / hayır	.....	.....

16.Çocuğunuzun doğum ağırlığı.....ve haftası.....

17.Anne sütü aldı/alıyor mu: a)evet (kaç ay.....) b)hayır hiç almadı

18.Biberon kullandı mı: a)evet ( cam / plastik,.....ayda başladı,.....ay sürdü)  
b)hayır

19.Emzik kullandı mı: a)evet (.....ayda başladı, .....ay sürdü)  
b)hayır

20.Kullandığı oyuncaklar plastik mi: a)evet b)hayır

21.Bebek şampuanı kullanımı a)evet (sıklık.....) b)hayır

22.Bebe yağı kullanımı a)evet (sıklık.....) b)hayır

23.Dişlik kullanımı a)evet b)hayır

24.Yoğun bakımda izlem öyküsü a)evet b)hayır

25.Damardan sıvı alma öyküsü a)evet b)hayır

26.Kan transfüzyonu öyküsü a)evet b)hayır

27.Mekanik ventilatör kullanımı a)evet b)hayır

28.Periton / hemodiyaliz öyküsü a)evet b)hayır

29.Prematür telarş öyküsü a)evet b)hayır

30.İnmemiş testis öyküsü a)evet b)hayır

31.Hipospadias öyküsü a)evet b)hayır

32.İnfanıl kolik öyküsü a)evet b)hayır

33.Geçirilmiş önemli hastalık a)evet (.....) b)hayır

34.Sık enfeksiyon ve sık antibiyotik kullanımı a)evet (sıklık.....) b)hayır

35.Allerjik bir hastalığı var mı: a)evet (.....) b)hayır

36.Ailenin beslenme alışkanlıkları:.....sıklık / miktar.....

Sucuk, sosis, salam tüketimi a)evet(.....) b)hayır

Konserve yiyecek tüketimi a)evet(.....) b)hayır

Kutu süt veya meyve suyu a)evet(.....) b)hayır

Balık tüketimi a)evet(.....) b)hayır

Cips a)evet(.....) b)hayır

Hazır meyveli yoğurt/peynir a)evet(.....) b)hayır

Şekerleme a)evet(.....) b)hayır

Poşetlenerek saklanmış yiyecek a)evet(.....) b)hayır

37.Kullanılan içme suyu çeşme suyu damacana suyu filtrelenen su

38.Kullanılan mutfak eşyaları plastik mi (özellikle saklama kabı)?

a)evet (hangileri.....) b)hayır

39.Bebeği beslemek için kullanılan kaşık /tabak plastik mi?

40. Ev ile ilgili bazı özellikler:

Şu anda oturduğunuz evde kaç yıldır kalıyorsunuz:

Evin pencereleri a) pimapen b)aliminyum c)tahta

Evin duvarları.....tavanı.....ne ile kaplı/boyalı?

Evde PVC yer kaplama var mı: a)evet b)hayır c) bilmiyor

Evinizde pimapenle kapatılmış balkon var mı?: a) evet b) hayır

Evinizin yakınında sanayi sitesi (fabrika, tamirhane).....

nehir, çay.....

hayvan çiftliği.....

41.Okulda / Kreşte PVC kaplama var mı?

a)var b)yok c)okula gitmiyor d)bilmiyor

42. Evde sigara: a)evet (kimler.....) b)hayır (ne zamandır.....)

43. Gebelikte sigara a)evet b)hayır

44. Fizik muayene

VA:

Boy:

Telarış

Labial adezyon

Penis uzunluğu

Testis volümü sağ...../ sol.....

Hipospadias

İnmemiş testis

Anogenital uzaklık

Diğer




## KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otizm spektrum bozukluklarının tanısında M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) tarama testinin geçerlilik-güvenilirliği, Kayseri'de 18-24 aylık çocuklarda otizm spektrum bozukluklarının sıklığı ve etiolojide bazı çevresel faktörlerin rolü		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yard.Doç.Dr. Meda Kondolot		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ	<input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	SIGORTA	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	
	ILAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	

  
Bahri YANÇAR  
Fakülte Sekreteri V

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2011/13	Karar Tarihi : 04.01.2011
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard.Doç.Dr. Meda Kondolot'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

## ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI Erciyes Üniversitesi Senatosunun 08.12.2010 tarih ve 16 nolu toplantı kararı

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

## ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Polat DÜRÜKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Biyostatistik ve İsp. Bilimleri	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Rektörlük	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ			E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Bahri YANCAR  
Fakülte Sekreteri V.