

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA DOĞUM SIRASI VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

The Relationship Between Birth Order and Severity of Disease in Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Control Study

Tayfun KARA¹, Orhan KOCAMAN¹, Pınar AYDOĞAN AVŞAR², Tacettin KURU³

ÖZET

Amaç: Son yıllarda otizm spektrum bozukluğu (OSB) olgularının artan prevalansı araştırmacıların OSB ile ilişkili faktörlere odaklanmasına yol açmıştır. Çalışmamızda OSB'li çocuklarda doğuma dair parametreler ve hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 213'ü OSB tanılı ve 152'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 365 katılımcı çocuk alındı. Tüm katılımcılar DSM-5 temelli psikiyatrik muayene ile değerlendirildi. Katılımcıların sosyodemografik verileri araştırmacılar tarafından hazırlanan formlar ile elde edildi. Vaka grubuna ilave olarak OSB belirti şiddetini değerlendirmek için Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı. Elde edilen bulgular istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda OSB tanılı çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek baba yaşı ($p=0,047$), 3,74 kat yüksek erkek cinsiyet oranı ($p<0,001$), daha düşük gelir düzeyi ($p=0,054$), daha düşük anne ve baba eğitim düzeyleri (sırasıyla, $p=0,004$ / $p=0,009$) olduğu görülmüştür. Etkilenen çocuğun doğum sırası ve sağlıklı çocukların doğum sıraları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,363$). Etkilenen çocuğun doğum sırası ve toplam çocuk sayısı ile ÇODÖ skorları arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (sırasıyla, $r=0,085$ $p=0,279$ / $r=0,101$ $p=0,203$).

Sonuç: Çalışmamızda doğum sırası ile OSB varlığı ve şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak OSB'li ailelerde ileri baba yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi olduğu görülmüştür. Bu bulguların OSB'nin nedenlerine ilişkin gelecekteki araştırmalarda dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın, OSB'deki klinik heterojenliğe katkıda bulunan bu mekanizmanın anlaşılmasını ilerletmek için önemli etkileri vardır.

Anahtar Kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, Çevresel Risk Faktörleri, Doğum Sırası, Aile

ABSTRACT

Objective: The increasing prevalence of cases of autism spectrum disorders (ASD) in recent years has led research to focus on identifying factors associated with ASD. In our study, we aimed to examine the relationship between birth parameters and symptom severity of the disease in children with ASD.

Material and Methods: A total of 365 participating children, 213 of whom were diagnosed with ASD and 152 of whom were healthy controls, were included in the study. All participants were evaluated with a DSM-5 based psychiatric examination. Sociodemographic data of the participants were obtained with forms prepared by the researchers. The Childhood Autism Rating Scale (CARS) was applied to the case group to evaluate the severity of ASD symptoms. The obtained results were compared with statistical methods.

Results: In our study, children with ASD had a higher father's age ($p=0,047$), 3.74 times higher male sex ratio ($p<0,001$), lower income level ($p=0,054$), lower maternal and paternal education levels compared to the control group (respectively $p=0,004$ / $p=0,009$). There was no significant difference between the birth order of the affected child and the birth order of the healthy children ($p=0,363$). There was no significant correlation between the birth order of the affected child and the total number of children and CARS scores (respectively, $r=0,085$ $p=0,279$ / $r=0,101$ $p=0,203$).

Conclusion: In our study, no relationship was found between birth order and ASD and its severity. However, it was observed that families with ASD had older fathers, lower socioeconomic level and education level. We think that these findings should be taken into account in future research on the causes of ASD. Our study has important implications for advancing the understanding of this mechanism that contributes to clinical heterogeneity in ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Environmental Risk Factors, Birth Order, Family

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya,
Türkiye.

²Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları,
Antalya,
Türkiye.

³Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,
Antalya,
Türkiye.

Tayfun KARA, Doç. Dr.
(0000-0002-2156-3457)

Orhan KOCAMAN, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0002-7504-5604)

Pınar AYDOĞAN AVŞAR, Uzm. Dr.
(0000-0001-5938-3243)

Tacettin KURU, Uzm. Dr.
(0000-0002-0313-558X)

İletişim:

Doç. Dr. Tayfun KARA
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Kestel Mah. Üniversite Cad. No:80
Alanya, Antalya, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 06.07.2023

Kabul tarihi/Accepted: 02.03.2024

DOI: 10.16919/bozoktip.1323434

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):71-77

Bozok Med J 2024;14(2):71-77

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal iletişimdeki temel eksiklikler, kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışların varlığı ile tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). OSB etiolojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (2). Birçok çalışma OSB nedenselliğinde önemli genetik katkılar olduğunu ve hastalığın kalıtsal doğasını doğrulamıştır (3). Ayrıca epigenetik modifikasyonların da OSB'ye dair patofizyolojiye önemli katkıları olduğu bildirilmiştir (4). Bu genetik nedenlerin yanısıra yapılan araştırmalar OSB etiolojisinde çevresel faktörlerin ve doğumla ilgili değişkenlerin de önemli roller oynadıklarını göstermiştir (5). OSB'nin etiolojisinin çok faktörlü olduğu ve OSB patolojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin olduğu açıktır.

Bir çocuğun ailedeki kardeş sıralamasındaki sıralı konumunun entelektüel işleyiş süreçlerine, kişiliğine ve davranışlarına dair etkileri birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmalarda obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni, cinsiyet kimliği bozukluğu, somatizasyon bozukluğu, depresyon, alkol kötüye kullanımı, OSB, anoreksiya nevroza ile doğum sırası ilişkisi incelenmiştir (6). Daha önce doğum sırası ve OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda geç doğan kardeşlere kıyasla ilk doğan çocuklarda ve dördüncü veya daha sonra doğanlarda daha yüksek oranda OSB gelişmesi riski olduğu bildirilmiştir (7). 2009'da yapılan bir meta-analiz çalışmasında, doğum sırası ile OSB riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada üçüncü veya daha sonra doğan çocuklara kıyasla, ilk doğan çocuklar arasında OSB riskinde %61 artış olduğu saptanmıştır (8).

Doğum sırası etkisinin hem biyolojik (genetik) hem de demografik (sosyal) nedenlerden kaynaklanabileceği iddia edilmektedir. Etiyolojiden bağımsız olarak bu risk, doğum sırasına göre artabilir veya azalabilir, dolayısıyla son doğanların veya ilk doğanların etkilenme olasılığı araştırılan duruma göre daha yüksek olabilecektir (9). Ciddi bir hastalığı olan çocuğun doğumundan sonra üremenin kısıtlanması doğum sırası etkisinin en basit demografik nedeni olabilir (10). Daha genel olarak, gelecekteki doğum olasılığı daha önceki çocuktaki hastalığın ciddiyetine ve etkilenen çocukların sayısına bağlıdır (10). Doğum sırası etkisine ilişkin ikinci bir demografik açıklama, belirli yaş gruplarında

(ileri yaş gibi) yoğun hastalık sürveyansıdır. Böylece ebeveynlerin riskin yüksek olduğu yaşlarında doğan çocukları incelenen hastalığa sahip çocuklardır (10). Bu hastalığın riski babanın veya annenin yaşına bağlı olabilir ve bu nedenle artan doğum sırası yaş ilerlemiş olacağı için artabilir (11). Diğer bir neden ise, erken gebeliklerin anneyi daha sonraki gebeliklere karşı giderek daha duyarlı hale getirdiği yaşa bağlı olmayan, sıralamaya bağlı olan maternal-fetal uyumsuzluğa bağlı daha karmaşık immünolojik başka örüntülerin ortaya çıkabilme ihtimalidir (10). Otizm spektrumuna katkıda bulunan belirli genetik nedenlerin tanımlanması, OSB nedenlerinin aydınlatılması adına önemli yararlar sağlamıştır. Ancak, çevresel faktörlerin OSB riskine önemli katkısını destekleyen kanıt miktarının azlığı göz önüne alındığında, çevresel faktörlerin araştırılmasının güçlendirilmesi gerektiği açıktır. Biz de çalışmamızda OSB ile doğuma dair parametreler ve bu parametrelerden biri olan doğum sırası ile hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 213'ü OSB tanılı ve 152'si sağlıklı olmak üzere toplam 365 çocuk (3-6 yaş aralığında) katılımcı alındı. Tüm katılımcılar deneyimli çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanları tarafından DSM-5 temelli psikiyatrik muayene ile değerlendirildi. Vaka grubuna çalışmaya dahil edilen OSB tanılı çocuk dışındaki herhangi bir aile üyesinde kronik bir medikal hastalık veya psikiyatrik bozukluk varlığı olan aileler alınmadı. Yine vaka grubunda komorbid psikiyatrik tanı alan çocuklar çalışmaya alınmadı. Biyolojik olmayan anne ve babalar, bilişsel olarak formları okuyup ölçekleri tamamlayacak beceride olmayanlar da çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu gönüllü ailelerin psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı çocukları ve hastanemiz sağlam çocuk polikliniğine başvuran, 3- 6 yaş aralığındaki çalışma grubuyla eşleşen sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Olgulara ait sosyodemografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi için psikiyatri uzmanları tarafından yapılandırılmış çoktan seçmeli ve yazılı olarak cevaplandırılacak sorulardan oluşan bilgi formu hazırlandı. Çocuklardaki OSB belirti şiddetini değerlendirmek için Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı. Tüm katılımcı çocukların ailelerinden yazılı ve sözlü onamı alındı.

Çalışma için etik kurul onayı Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 15.02.2023 tarihli 2-14 onay numarası ile alındı.

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ); Çocuktaki davranışların gözlemlenmesine dayalı uygulayan klinisyen tarafından tamamlanana bir ölçektir. Toplamda 15 maddeden oluşan ve her bir maddenin 1-4 puan arası değerlendirildiği likert tipi bir ölçektir. Toplam skorda 38-60 arası puan alanlar şiddetli düzeyde OSB belirtilerini, 30-38 arası puan alanlar hafif-orta düzeyde OSB belirtilerini, 15 ile 29 arası puan alanlar ise OSB belirtisi olmayan grubu oluşturmaktadır (12). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması İncekaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (13).

Kategorik değişkenler için frekans, yüzde değerleri hesaplandı. Sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve medyan değerleri saptandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesi Ki-kare analizi ile yapıldı. Normal dağılımlı bir seride üç ve daha fazla bağımsız ortalama arasındaki farkın hesaplanmasında One-Way ANOVA kullanıldı. Normal dağılım varsayımını gerçekleştirilmeyen değişkenlerde, bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Uygun olan durumlarda kategorik değişkenler Fisher exact test ile değerlendirildi. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler NCSS 11 (Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) Programı ve MedCalc Statistical Software version 18 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma OSB tanısına sahip 213 çocuk ve 152 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 365 katılımcı ile tamamlandı. Vaka grubunda katılımcıların 176'sı erkek, 37'si kız idi. Kontrol grubundaki katılımcıların ise 85'i erkek, 67'si kız idi. Vaka grubunda erkek cinsiyet oranının kontrol grubuna kıyasla 3,74 kat daha yüksek olduğu görüldü. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Vaka ve kontrol grupları arasında kardeş sayıları ve anne yaşları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak baba yaşlarının vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,047$). Vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük gelir düzeyi ($p=0,054$) olduğu saptandı. OSB tanılı çocukların ailelerinin daha düşük sosyoekonomik koşullara sahip olduğu görüldü. OSB tanılı çocukların anne ve baba eğitim düzeylerinin de (sırasıyla $p=0,004/$ $p=0,009$) kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Etkilenen çocuğun doğum sırası her iki grup için karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmada sağlıklı çocukların doğum sıraları ile OSB tanılı çocukların doğum sıraları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,363$). OSB tanılı çocuğun doğum sırası ile bu çocukların ÇODÖ ölçek skorları arasındaki ilişkiye dair analiz yapıldı. Yapılan ilişki analizinde doğum sırası ve ÇODÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r=0,085$ $p=0,279$). Benzer şekilde toplam çocuk sayısı ile ÇODÖ skorları arasında da anlamlı düzeyde ilişki olmadığı saptandı ($r=0,101$ $p=0,203$). OSB tanılı çocukların ölçek skorlarının doğum sırasına göre dağılımları yapılarak incelendiğinde de ÇODÖ skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,240$). Ayrıca ikili karşılaştırmalarda da çocuk sıralamasının ÇODÖ skorları ile ilişkili olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$) (Tablo 2).

OSB tanılı çocuklarda doğum sırası ve kardeş sayısı ile ÇODÖ ölçek skorundan elde edilen şiddet sonucu (ölçek alt boyutları) karşılaştırıldı. Hafif-orta veya ağır şiddette OSB bulgularına sahip olmak ile doğum sırası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,642$). Aynı grup için kardeş sayısı ile OSB şiddeti karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0,482$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamız OSB ile doğuma dair parametreler ve hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonrasında vaka ve kontrol grupları arasında doğum sırası parametresi açısından farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca doğum sırası ve OSB belirti şiddeti arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak OSB tanılı çocuğa sahip ailelerde ileri baba yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve düşük ebeveyn eğitim düzeyleri olduğu görülmüştür.

Birçok çalışmada, OSB etiyojisinde genetik ve

Tablo 1. Vaka ve kontrol grupları sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

| | | VAKA (n:213) | KONTROL (n152) | p |
|---------------------|------------|-----------------------------|--------------------------|--------|
| Yaş (ay) | | 49,51 + 11,42 46 (36-72) | 50,8±10,93 49 (36-72) | 0,139* |
| Cinsiyet | Erkek | 176 (82,6) | 85 (55,9) | 0,001 |
| | Kız | 37 (17,4) | 67 (44,1) | |
| Kardeş Sayısı | | 2,16 +1,01 2(1-7) | 2,03 + 0,87 2 (1-6) | 0,289* |
| Anne yaşı | | 33,18+5,42 33 (20-48) | 32,26+5,01 32(21-44) | 0854* |
| Baba yaşı | | 36,97+5,53 37 (26-63) | 35,86+4,89 35(24-53) | 0,047* |
| Anne eğitim durumu | Okuryazar | 5 (2,3) | 4 (2,6) | 0,004 |
| | İlköğretim | 123 (57,7) | 63 (41,6) | |
| | Lise | 53 (24,9) | 41(26,9) | |
| | Üniversite | 32 (15,1) | 44 (28,9) | |
| Baba eğitim durumu | Okuryazar | 2 (0,9) | 1 (0,7) | 0,009 |
| | İlköğretim | 105 (49,3) | 61 (40,1) | |
| | Lise | 73 (34,2) | 44 (28,9) | |
| | Üniversite | 33 (15,6) | 46 (30,3) | |
| Anne Çalışma Durumu | Ev hanımı | 197 (92,4) | 106 (69,8) | <0,001 |
| | Serbest | 8 (3,8) | 14 (9,2) | |
| | Kurumsal | 8 (3,8) | 32 (21) | |
| Baba Çalışma Durumu | Çalışmıyor | 7 (3,3) | 9 (5,9) | 0,385 |
| | Serbest | 92 (43,2) | 69 (45,4) | |
| | Kurumsal | 114 (53,5) | 74 (48,7) | |
| Hane Gelir Düzeyi | AÜ Altında | 14 (6,6) | 14 (9,3) | 0,0054 |
| | 1- 2 AÜ | 148 (69,4) | 81 (53,2) | |
| | 2-4 AÜ | 32 (15) | 27 (17,8) | |
| | 4 AÜ üstü | 19 (9) | 30 (19,7) | |

Fisher'in kesin olasılık testi, *Mann Whitney U Testi, AÜ: Asgari ücret

epigenetik etkenlerin katkıları olduğu bulunmuştur (3, 14). Ayrıca yapılan araştırmalar OSB etiolojisinde çevresel faktörlerin ve doğumla ilgili değişkenlerin de önemli rol oynadığını göstermiştir (15). Daha önce yapılan çalışmalarda doğum sırası ile OSB arasında ilişki saptanmıştır. Doğum sırası, gebelik sırasındaki komplikasyonlar, doğum ağırlığı, doğum öyküsü gibi çevresel özelliklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada çok belirgin olmasa da bu parametrelerin OSB'ye katkıda buldukları saptanmıştır (16). Doğum sırası ile OSB

fenotipleri arasında ilişki olduğu, işlevsellik ve zeka puanlarının artan doğum sırası ile azaldığı görülmüştür. Daha sonra doğan OSB tanılı çocukların entellektüel olarak daha zayıf olduğu görülmüştür. Ayrıca kardeşi olan çocuklarla karşılaştırıldığında, tanı anında kardeşi olmayan OSB'li çocuklarda bilişsel işlevsellikte azalmalar saptanmıştır (17). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında üçüncü veya daha sonra doğan çocuklara kıyasla ilk doğan çocuklarda OSB riskinde %61 artış olduğu saptanmıştır (8). Andoy ve arkadaşlarının

Tablo 2. Çocuk sırası ve sayısı ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | VAKA (n:213) | KONTROL (n152) | p |
|------------------------------|------------------|------------------|----------------|----------|
| Doğum Sırası | 1 | 88 (41,5) | 73 (48,3) | 0,363* |
| | 2 | 66 (31,1) | 52 (34,4) | |
| | 3 | 45 (21,2) | 21 (14) | |
| | 4 | 10 (4,7) | 4 (2,6) | |
| | 5 ve üzeri | 3 (1,5) | 1 (0,7) | |
| | | ÇODÖ Toplam Puan | | |
| Doğum Sırası – ÇODÖ ilişkisi | | r:0,085 | | 0,279** |
| Çocuk sayısı - ÇODÖ ilişkisi | | r:0,101 | | 0,203** |
| Doğum Sırası | 1.çocuk | 42,15 +6,68 | | 0,240*** |
| | 2.çocuk | 42,47+6,71 | | |
| | 3.çocuk | 42,08 +5,72 | | |
| | 4 ve üzeri çocuk | 46,83+7,62 | | |
| Doğrulama Testi | | 1.-2. çocuk | | 0,998*** |
| | | 1.-3. çocuk | | 0,999*** |
| | | 1.-4. çocuk | | 0,079*** |
| | | 2.-3. çocuk | | 0,997*** |
| | | 2.-4. çocuk | | 0,115*** |
| | | 3.-4. çocuk | | 0,733*** |

*Ki-kare testi, ** Spearman'ın korelasyon katsayısı, ***Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey Gerçekten Önemli Fark Testi, Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Tablo 3. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği alt boyutlarının kardeş sayısı ve doğum sırası açısından karşılaştırılması

| | | Hafif -Orta OSB (ÇODÖ: 30-37) | Ağır OSB (ÇODÖ ≥ 38) | Toplam | p |
|---------------|------------|----------------------------------|-------------------------|------------|-------|
| Kardeş sayısı | 1 | 15 (34,9%) | 30 (%25,6) | 45 (%28,1) | 0,482 |
| | 2 | 18 (%41,9) | 47 (%40,2) | 65 (%40,6) | |
| | 3 | 8 (%18,6) | 27 (%23,1) | 35 (%21,9) | |
| | 4 ve üzeri | 2 (%4,7) | 13 (%11,1) | 15 (%9,4) | |
| Doğum Sırası | 1 | 19(%44,2) | 46(%39,3) | 65(%40,6) | 0,642 |
| | 2 | 15(%34,9) | 36(%30,8) | 51(%31,9) | |
| | 3 | 8 (%18,6) | 26 (%22,2) | 34 (%21,3) | |
| | 4 ve üzeri | 1 (%2,3) | 9 (%7,7) | 10 (%6,3) | |

Fisher'in kesin olasılık testi, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

doğum sırası ve OSB ilişkisini kontrol grubu ile karşılaştırarak incelediği bir çalışmada OSB'li çocukların %54,8'i ilk çocuk iken, kontrol grubunda ise bu oran %38,6 saptanmıştır (18). Ülkemizde yapılan bir çalışmada OSB'li çocuklardan oluşan vaka grubunda ilk doğan çocuk olma oranının kontrol grubuna göre

anlamli düzeyde daha sık olduğu belirlenmiştir (19). Ülkemizde yapılan çalışmalarda doğum sırası ve OSB ilişkisi açısından ilişki varlığı ve yokluğu konusunda değişken sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda OSB doğum sırası ilişkisi anlamlı bulunmuşken, bazı çalışmalarda ilişki olmadığı saptanmıştır(20, 21). Daha önce

ülkemizde yapılan bir çalışmada kardeş sayısı ve doğum sırası ile otizm şiddetini belirten CARS skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (19). Ancak yapılan başka bir çalışma bir önceki çalışmanın aksine, doğum sırası arttıkça çocukların daha şiddetli otizm fenotiplerine sahip olduğunu (CARS \geq 35), ilk doğan çocukların ise daha az şiddetli fenotipler gösterdiği (CARS < 35) saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda doğum sırası ile OSB varlığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun çalışmalardaki katılımcı sayıları ve kültürel özelliklerden de etkilendiğini düşünüyoruz.

Çocuğun doğumu sırasında ilerlemiş olan baba yaşının çocukta OSB riskini artırdığı ve ilişkili olduğu daha önce yapılan geniş kapsamlı meta analizlerin de dahil olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (8, 16, 22, 23, 24). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile benzer şekilde baba yaşlarının kontrol grubuna kıyasla OSB tanılı çocuklarda daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonucun olası biyolojik mekanizmalarından birinin ilerleyen yaşla ilişkili artmış de novo mutasyonlar olduğu düşünülmektedir (23, 25). Babalarda bu durum yaşam boyu devam eden spermatogenez sırasında oluşan mutasyonlara yönelik kümülatif riskle açıklanmaktadır (26). Yaşa bağlı olarak gelişen DNA metilasyonları gibi epigenetik mekanizmalar embriyo gelişimi, nörogelişimsel süreçler, büyüme ve metabolik yollara dair gen ağlarını hedef alır. Sperm epigenomundaki bu yaşa bağlı epigenetik değişikliklerin OSB ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (27). İfade edilebilir durumdaki genin epigenetik mekanizmalarla baskılanması olarak genomik baskılanma diğer bir suçlanan nedendir (23). İleri baba yaşı ile OSB arasındaki bağlantının altında yatan nörobiyolojik mekanizmalara dair yapılan bir çalışmada, artan baba yaşı sağ ventral posterior singulat korteksin kortikal kalınlığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (28). İlerleyen yaşın özellikle babalarda daha fazla epigenetik etkilenme ve spermatogenez için genetik mutasyon yükü üzerinden çocuğu etkileyerek hastalığın doğasını etkilediğini düşünüyoruz. OSB ile gelir düzeyine dair ilişkiyi inceleyen çalışmaların tutarlı olmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda sosyoekonomik durum ile OSB arasında tutarlı ilişkiler tespit ederken, daha güncel çalışmalar gelir düzeyi ile OSB arasında çok az veya hiç ilişki bulmama eğilimindedir (29). Bizim çalışmamızda

OSB tanılı vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük gelir düzeyi olduğu görülmüştür. Düşük gelir düzeyinin çocuğun sağlık imkanlarına ve eğitim olanaklarına ulaşımını güçleştirerek duruma katkıda bulunduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Bu araştırmalarda sadece bir zaman kesitinde neden ve sonuç ilişkisi birlikte incelendiği için saptanan nedensel ilişkiler ihtiyatla yorumlanmalıdır. Çalışma verileri işlenirken vaka grubundaki çocukların bilişsel düzeyleri için ayrıca bir değerlendirme yapmamız da çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Ancak çalışmamızın vaka sayısının büyüklüğü ve değerlendirme araçlarının etkinliğinin olumlu anlamda elimizi güçlendirdiği kanaatindeyiz.

SONUÇ

Çalışmamızda OSB ile doğum sırasına dair parametreler ve hastalığın belirti şiddeti arasında ilişki saptamadık. Ancak OSB'li ailelerde ileri baba yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi olduğunu gördük. Bu bulguların OSB'nin nedenlerine ilişkin gelecekteki araştırmalarda dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın, OSB'deki klinik heterojenliğe katkıda bulunan bu mekanizmanın anlaşılmasını ilerletmek için önemli etkileri vardır.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8290.
3. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: Genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012;3:281–92.
4. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder. *J. Clin. Med.* 2020;9:966–93.
5. Llyall K, Song L, Botteron K, Croen LA, Dager SR, Fallin MD, et al. The Association Between Parental Age and Autism-Related

- Outcomes in Children at High Familial Risk for Autism. *Autism Res.* 2020;13(6):998-1010.
6. Risal A, Tharoor H. Birth order and psychopathology. *J Family Med Prim Care.* 2012;1(2):137-40.
7. Tsai LY, Stewart MA. Etiological implication of maternal age and birth order in infantile autism. *J. Autism Dev. Disord.* 1983;13(1):57-65.
8. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(1):7-14.
9. Haldane JB, Smith CA. A simple exact test for birth-order effect. *Ann Eugen.* 1948;14(2):117-24.
10. Turner T, Pihur V, Chakravarti A. Quantifying and modeling birth order effects in autism. *PLoS One.* 2011;6(10):e26418.
11. Erickson JD. Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order. *Ann Hum Genet.* 1978;41(3):289-98.
12. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980;10(1):91-103.
13. İncekaş-Gassaloğlu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2016; 27:266-74.
14. Ramaswami G, Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorder. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;147:321-9.
15. Gao Y, Yu Y, Xiao J, Luo J, Zhang Y, Tian Y, et al. Association of Grandparental and Parental Age at Childbirth With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202868.
16. Banerjee N, Adak P. Birth related parameters are important contributors in autism spectrum disorders. *Sci Rep.* 2022;12(1):14277.
17. Alvares GA, Licari MK, Stevenson PG, Bebbington K, Cooper MN, Glasson EJ, et al. Investigating associations between birth order and autism diagnostic phenotypes. *J Child Psychol Psychiatry.* 2021;62(8):961-70.
18. Andoy Galvan JA, Ramalingam PN, Patil SS, Bin Shobri MAS, Chinna K, Sahrir MS, et al. Mode of delivery, order of birth, parental age gap and autism spectrum disorder among Malaysian children: A case-control study. *Heliyon.* 2020;6(10):e05068.
19. Ugur C, Tonyali A, Goker Z, Uneri OS: Birth order and reproductive stoppage in families of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2019, 29:509-14.
20. Gözün Kahraman, Yuvacı M. Erken Çocukluk Dönemi Otizm Taramasının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal,* 2019; 6 (1):67-81.
21. Armahan S. (2022). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların kardeş ilişkilerinin incelenmesi. *Trakya Üniversitesi. Erişim tarihi: 1 Temmuz 2023.* <http://dspace.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/8002>
22. Durkin M, Maenner M, Newschaffer J, Lee L, Cunniff C, Daniels J. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168(11):1268-76.
23. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S. Advancing paternal age and autism. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2006;63(9):1026-32.
24. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):29-41.
25. Goldmann JM, Wong WS, Pinelli M, Farrah T, Bodian D, Stittrich AB, et al. Parent-of-origin-specific signatures of de novo mutations. *Nat Genet.* 2016;48(8):935-9.
26. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdóttir S, Zink F, Hjartarson E, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature.* 2017;549(7673):519-22.
27. Ashapkin V, Suvorov A, Pilsner JR, Krawetz SA, Sergeev O. Age-associated epigenetic changes in mammalian sperm: implications for offspring health and development. *Hum Reprod Update.* 2023;29(1):24-44.
28. Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, et al. Neuroanatomical Correlates of Advanced Paternal and Maternal Age at Birth in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex.* 2019;29(6):2524-32.
29. King MD, Bearman PS. Socioeconomic Status and the Increased Prevalence of Autism in California. *Am Sociol Rev.* 2011;76(2):320-46.