

# YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERİN DOĞUMUNDA MEVSİMSEL DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Özgür Yorbık\*, Pınar Kırmızıgül\*\*, Serhat Yüksel\*\*\*, Teoman Söhmen\*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Doğum öncesi çeşitli enfeksiyonların otizmin etiolojisiyle bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB)'da ve otizmde mevsimlere göre değişen doğum sıklığı viral pandemilerin bir kanıtı olabilir. Bu çalışmanın amacı otizmi ya da diğer YGB'si olan çocukların doğumlarında mevsimsel değişikliklerin araştırılmasıdır. **Yöntem:** YGB (otistik bozukluk, Asperger bozukluğu, dezintegratif bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan YGB) tanısı konulmuş 117 erkek olgunun doğum mevsimleri ile yaygın gelişimsel bozukluğun dışında diğer bozuklukların tanısı konan 134 erkek olgunun doğum mevsimleri karşılaştırıldı. Doğum ve tanılarla ilgili bilgiler olgu dosyalarından sağlandı. **Bulgular:** Otizmi ya da diğer YGB'si olan çocuklar ve ergenler ile başka psikiyatrik sorunları olanlar arasında mevsimlere göre doğum zamanı açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilmedi ( $p>.05$ ). **Tartışma:** Bu çalışmanın bulguları otizmin ve diğer YGB'nin ve otizmin viral pandemilerle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Daha büyük örneklem gruplarıyla zeka geriliği, doğumsal anomaliler ve doğum komplikasyonları göz önünde tutularak yapılacak ileri çalışmalar otizmi ve diğer YGB olan olgularda mevsimsel değişikliklerin etkisinin aydınlatılması için gereklidir.

**Anahtar sözcükler:** Otizm, yaygın gelişimsel bozukluklar, mevsimler, doğum.

## SUMMARY: INVESTIGATION OF SEASONAL VARIATIONS IN BIRTHS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS

**Object:** Various prenatal infections were implicated in the etiology of autism. The variations of birth frequency according to seasons in autism and other pervasive developmental disorders (PDD) may be an evidence of viral pandemics. The aim of this study is to investigate seasonal variations in births of children and adolescents with autism and other PDD. **Methods:** Seasons of birth in a sample of 117 male subjects with PDD (autistic disorder, Asperger's disorder, childhood disintegrative disorder, PDD-not otherwise specified) were compared with in a sample of 134 male subjects with other psychiatric disorders. The data about the season of birth and the diagnosis was obtained from case files. **Results:** No significant difference was found in seasons of birth of children and adolescents with PDD and in that of children and adolescents with other psychiatric disorders, as well as in that of autistic subjects ( $p>.05$ ). **Conclusion:** The results of this study suggested that autism and other PDD were not associated with viral pandemics. Further studies with large sample and taking account obstetric complications, mental retardation, and congenital abnormalities are needed to elucidate the effects of seasonal variations in births of subjects with autism and other PDD.

**Key words:** Autism, pervasive developmental disorders, seasons, birth.

## GİRİŞ

Otizm, yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren, sosyal ilişkiler, iletişim, davranış ve bilişsel gelişimde gecikme ve sapmayla belirlenen bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Otizme sıklıkla zeka geriliğinin eşlik etmesi, epileptik bozuklukların ve elektroensefalografi (EEG) anormalliklerinin sıklığının yüksek olması, sık olarak diğer tıbbi durumlar ile birlikte gö-

rülmesi, genetiğin öneminin bilinmeye başlanması, ayrıca beyin görüntüleme, elektroensefalografik, otopsi ve nörokimyasal çalışmalarda anormalliklerin bulunması ile daha çok biyolojik bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (Bailey ve ark. 1996). Otistik çocuklarda kardeşlerine ve normal çocuklara göre daha çok silik doğumsal fiziksel anormalliklerin görülmesi gebeliğin ilk üç ayındaki komplikasyonların önemli olduğunu düşündürmektedir (Kaplan ve Sadock 1998). Çoğu viral olmak üzere çeşitli doğum öncesi enfeksiyonların otizmin etiolojisiyle bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Bunların başlıcaları rubella, sitomegalovirus, varisella zoster, sifiliz, toksoplazmosis ve herpes simplekstir (Kaplan

\* Uzm. Dr., GATA Çocuk ve Ergen Psikiyatristi Anabilim Dalı, Ankara.

\*\* Uzm.Yük. Hem., GATA Hemşire Yüksek Okulu, Ankara.

\*\*\* İnt. Dr. GATA, Ankara.

\*\*\*\* Prof. Dr., GATA Çocuk ve Ergen Psikiyatristi AD, Ankara.

ve Sadock 1998, van Gent ve ark. 1997). Prenatal rubella enfeksiyonu otizmle ilişkili olan ve merkezi sinir sistemi (MSS)'inde hasara neden olduğu en iyi bilinen viral enfeksiyondur. Doğumsal rubella enfeksiyonu olan çocukların yaklaşık %4'ünde tam otistik sendrom görülmekte iken, %9'unda otizme benzer bozukluklar görülmektedir (Chess 1997). Bu bulgular en azından otizmin bir grubunda MSS'ni etkileyen prenatal viral enfeksiyonların sendromu meydana getirebileceği izlenimini uyandırmaktadır.

Nöropsikiyatrik bir bozuklukta, mevsimlere göre değişen doğum sıklığının viral pandemilerin bir kanıtı olacağı ileri sürülmüştür. Bu varsayımdan yola çıkarak şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), özgül öğrenme güçlüğü gibi bozukluklarda mevsimlere göre doğum zamanı araştırılmıştır (Bradbury ve Miller 1985, Faustman ve ark. 1992, Livingston ve ark. 1993, Mick ve ark. 1996). Şizofrenik bozukluğu olan kişilerin kış ve erken bahar aylarında doğumunun daha sık olduğu bildirilmiştir (Bradbury ve Miller 1985, Faustman ve ark. 1992). Şizofrenide mevsimlerle ilgili yapılan çalışmalar viral etiolojiye işaret edebileceği gibi, şizofreni geninin kış aylarında doğan bebeklerde koruyucu işlevini de gösterebilir (Videbech ve Nielson 1984). Özgül öğrenme güçlüğü olan kişilerde mayıs, haziran ve temmuz aylarında (Livingston ve ark. 1993), DEHB olanlarda ise eylül ayında doğumun daha sık olduğu bildirilmiştir (Mick ve ark. 1996). Çeşitli psikiyatrik bozukluklarda farklı doğum mevsimlerinin öne çıkması gebelik sırasında farklı enfeksiyöz ajanlarla karşılaşmanın değişik klinik tabloları meydana getirebileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan mevsimlere göre doğumsal farklılıklar biyolojik ritimlerdeki değişikliklerden meydana gelebilir. İnsanlarda en çok, günlük (sirkadien), haftalık, aylık ve yıllık ritimler araştırılmıştır. Biyolojik ritimleri, kalıtsal genetik periyodisitenin ve eş zamanlı çevresel etkenlerin (zeitgebers) birbiriyle etkileşerek meydana getirdiği düşünülmektedir (Ticher ve ark. 1996).

Otizimde mevsimlere göre doğum sıklığını araştıran çalışmalar çelişik bulgular vermiştir (Barak

ve ark. 1995, Bolton ve ark. 1992, Gillberg 1990, Landau ve ark. 1999, Mouridsen ve ark. 1994, Stevens ve ark. 2000, Tanoue ve ark. 1988. Yates-Frederikx ve ark. 2000). Bu çalışmada yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda mevsimlere göre doğum zamanının araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

**Denekler:** Araştırmanın çalışma grubunu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı'nda DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre YGB (otistik bozukluk, Asperger bozukluğu, dezintegratif bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluğu) tanısı konulmuş 117 erkek olgu oluşturdu. Kontrol grubunu, DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre yaygın gelişimsel bozukluğun dışındaki diğer bozuklukların tanısını alan, yaş ve cinsiyet özellikleri araştırma grubundan farklı olmayan seçkisiz olarak belirlenen 134 olgu oluşturdu. Bu tanıları dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, fonolojik bozukluk, öğrenme bozukluğu, karşı gelme karşı olma bozukluğu, kekelik, sözel anlatım bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, tik bozukluğu, trikotilomani, gece terörü, kronik motor tik bozukluğu, ayrılık kaygısı, uyum bozukluğu, enüresis, enkopresis, depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğudur. Olası cinsiyet etkisini ortadan kaldırmak için çalışmaya sadece erkek olgular alındı. Her iki grupta, 1994 ile 2003 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalına başvuran olguların dosyalarından geriye dönük olarak mevsimlere göre doğum zamanı tespit edildi.

**İstatistiksel işlem:** Olguların yaş özelliklerinin karşılaştırılmasında t testi, mevsimsel farklılıkların araştırılmasında ise  $X^2$  testi kullanıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi .05 olarak alındı.

## BULGULAR

YGB'si olan 117 olgunun, 66'sına (%56.4) otistik bozukluk, 46'sına (%39.3) başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (YGB-

BTA), 2'si (%1.7) Asperger bozukluğu, 3'ü (%2.6) dezintegratif bozukluk tanıları konulmuştur. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $7.96\pm 4.1$  (yaş aralığı: 2-19) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $7.3\pm 2.7$  (yaş aralığı: 2-15) yıldır. Otistik çocukların yaş ortalamaları ile kontrol grubunun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>.05$ ;  $t=1.53$ ).

YGB'si olan çocukların ve ergenlerin %19.7'sinin kış, %28.2'sinin ilkbahar, %29.1'inin yaz ve %23.1'inin ise sonbahar mevsimlerinde doğdukları saptanmıştır (Tablo 1). Kontrol grubunu oluşturan çocukların ve ergenlerin ise %20.1'inin kış, %19.4'ünün ilk bahar, %29.1'inin yaz ve %31.3'ünün sonbahar mevsiminde doğdukları görüldü (Tablo 1). Çalışma ve kontrol grubu arasında mevsimlere göre doğum zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>.05$ ;  $X^2=3.62$ ).

gebelik ve doğum komplikasyonları, enfeksiyonlar ya da MSS'ne karşı otoimmün reaksiyonun gelişmesi sayılabilir (Barak ve ark. 1995, Chotai ve Asberg 1999). İlginç bir şekilde bazı biyolojik moleküllerin miktarlarının da mevsimsel değişiklikler gösterdiği bulunmuştur. Örneğin, Şubat-Nisan aylarında doğmuş, herhangi bir ilaç kullanmamış depresyonu, anksiyete bozukluğu, uyum bozukluğu ya da psikotik bozukluğu olan kişilerin beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-HIAA'in arttığı belirlenmiştir. Dopamin metaboliti olan homovanillik asitin (HVA), HVA/5-HIAA ve HVA/3-metoksi-4hidroksifenilglikol (MHPG) oranlarının ise ekim ayından ocak ayına kadar doğmuş olanlarda arttığı bildirilmiştir (Chotai ve Asberg 1999). Erkeklerde çinko düzeyleri mevsimsel olarak değişmektedir; yaz ortasında ve sonunda en üst düzeydeyken, kışın en düşük düzeylere ulaşır. Çinko düzeylerindeki değişiklikler melatoninin

**Tablo 1:** Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Kontrol Grubunun Mevsimlere Göre Doğumları

Mevsimler	Yaygın Gelişimsel Bozukluk Grubu N(%)	Kontrol Grubu N (%)	X <sup>2</sup>	p
KIŞ	23 (%19.7)	27 (%20.1)	3.619	.306
İLKBAHAR	33 (%28.2)	26 (%19.4)		
YAZ	34 (%29.1)	39 (%29.1)		
SONBAHAR	27 (%23.1)	42 (%31.3)		
TOPLAM	117 (%100)	134 (%100)		

Çalışma grubunda, otistik bozukluğu olan 66 olgunun %22.7'sinin kış, %28.8'inin ilkbahar, %24.2'sinin yaz, %24.2'sinin sonbahar mevsimlerinde doğduğu tespit edildi. Otistik çocuklar ve ergenler ile diğer bir psikiyatrik sorunu olanlar arasında mevsimlere göre doğum zamanı açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır. ( $p>.05$ ;  $X^2=2.95$ ).

## TARTIŞMA

Çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda mevsimlere göre doğum sıklığının değişmesi, bu sorunların oluşmasında çevresel etkenlerin olası önemini göstermektedir. Bu etkenler arasında aşırı sıcaklık, beslenmenin etkisi, vitamin eksiklikleri,

mevsimsel değişiklikleri ile paralellik gösterir (Sandyk 1990). Mevsimsel değişiklikler, çeşitli biyolojik moleküllerin miktarına olan etkisiyle ve çevresel etkenleri belirlemesi ile genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların oluşumunda rol oynayabilir.

Çeşitli nöropsikiyatrik sorunlarda mevsimlere göre doğum sıklığının değişmesi ile ilgili en çok kabul gören varsayım viral pandemilerin fetusun MSS gelişimini etkileyerek nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabileceğidir. Otizmin oluşumunda viral enfeksiyonların önemli olabileceği bildirilmişse de, bazı araştırmacılar, çocukluk çağı otizmi ve gebelikte oluşan maternal viral enfeksiyonlar arasında önemli birliktelik bulunmamışlardır (Deykin ve MacMahon 1979). An-

çak otistik çocukların serum ve BOS' larında viral ajanların kanıtlanması için yapılan sistemik araştırmalar nadirdir. Virusa bağlı patolojinin oluşması için bir virusun saptanması ya da sürekli bir virusun olması koşul değildir. Çünkü bazı viruslar hücre içinde replikasyonunu tamamlamaktadır. Bu virusların replikasyonları ya da hücre içindeki varlıkları hücre işlevlerine engel olabilir. Yine viruslar birtakım patolojik değişikliklere neden olabilir ve yok edilmelerine karşın vücutta uzun süreli derin klinik etkileri görülebilir (van Gent ve ark. 1997).

Otizimde mevsimlere göre doğum sıklığındaki değişme ile ilgili yapılan çalışmalar çelişkili bulgular vermiştir. Otizmin özellikle mart ve ağustos ayları olmak üzere bahar ve yaz mevsimlerinde doğanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Barak ve ark. 1995, Gillberg 1990, Mouridsen ve ark. 1994, Stevens ve ark. 2000, Tanoue ve ark. 1988). Bazı çalışmalarda ise doğum yapılan mevsimler ile otizm görülmesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (Bolton ve ark. 1992, Landau ve ark. 1999, Yeates-Frederikx ve ark. 2000). Bu çalışmada da otizmin ve yaygın gelişimsel bozuklukların mevsimlere göre doğum sıklığı açısından diğer psikiyatrik sorunlardan farklılık göstermediği bulunmuştur. Bu sonuç otizmin viral pandemilerle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Çalışmalardaki çelişkili bulgular bozukluğun heterojenitesinden, komorbid durumlardan ve coğrafi farklılıklardan kaynaklanabilir. Otizmin en azından bir alt grubunda virusa bağlı bozukluğun oluşması söz konusu ise viral pandemilerin sık görüldüğü bölgelerde doğumda mevsimlere bağlı değişikliklerin daha sık olması beklenir.

Mevsimsel değişiklikler özgül bir etiolojiden çok bozuklukla birlikteliği gösterebilir. Üstelik doğum komplikasyonlarının, zeka geriliğinin ve doğumsal anomalilerin bağımsız olarak doğum mevsimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Bolton ve ark. 1992). Zeka geriliğinin, doğumsal anomalilerin, doğum komplikasyonlarının araştırılmaması ve grubun homojen olmaması bu çalışmanın başlıca sınırlılığını oluşturmaktadır. Otizmde daha büyük örneklem gruplarıyla yukarıdaki

sınırlılıklar göz önünde tutularak yapılacak çalışmalar bozuklukta mevsimsel değişikliklerin etkisini aydınlatmaya katkısı olacaktır.

## KAYNAKLAR

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Washington, DC.

Bailey A, Phillips W, Rutter M (1996) Autism towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 37:89-126.

Barak Y, Ring A, Sulkes J ve ark. (1995) Season of birth and autistic disorder in Israel. *Am J Psychiatry* 152:798-800.

Bolton P, Pickles A, Harrington R ve ark. (1992) Season of birth: issues, approaches and findings for autism. *J Child Psychol Psychiatry* 33:509-530.

Bradbury T, Miller GA (1985) Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 98:569-594.

Chess S (1997) Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophrenia* 7:68-81.

Chotai C, Asberg M (1999) Variations in CSF monoamine metabolites according to the season of birth. *Neuropsychobiology* 39:57-62.

Deykin EY, MacMahon B (1979) Viral exposure and autism. *Am J Epidemiology* 109:628-638.

Faustman WO, Bono MA, Moses JA ve ark. (1992) Season of birth and neuropsychological impairment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 180:644-648.

Gillberg C (1990) Do children with autism have March birthdays? *Acta Psychiatr Scand* 82:152-156.

Kaplan HI, Sadock BJ (1998) *Pervasive developmental disorders. Synopsis of Psychiatry içinde*, Williams & Wilkins, Baltimore, s:1179-1192.

Landau EC, Cicchetti DV, Klin A ve ark. (1999) Season of birth in autism: a fiction revisited. *J Autism Dev Disord* 29:385-393.

Livingston R, Adam B, Bracha H (1993) Season of birth and neurodevelopmental disorders: summer birth is associated with dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:612-616.

Mick E, Biederman J, Faraone V (1996) Is season of birth a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1470-1476.

Mouridsen SE, Nielsen S, Rich B ve ark. (1994) Season of birth in infantile autism and other types of childhood psychoses. *Child Psychiatry Hum Dev* 25:31-43.

Sandyk R (1990) Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neurosci* 52:239-241.

Stevens MC, Fein DH, Waterhouse LH (2000) Season of birth effects in autism. *J Clin Exp Neuropsychol* 22:399-407.

Tanoue Y, Oda S, Asano F ve ark. (1988) Epidemiology of infantile autism in southern Ibaraki, Japan: differences in prevalence in birth cohorts. *J Autism Dev Disord* 18:155-66.

Ticher A, Ring A, Barak Y ve ark. (1996) Circannual pattern of autistic births: reanalysis in three ethnic groups. *Hum Biol* 68:585-592.

van Gent T, Heijnen CJ, Treffers PDA (1997) Autism and the immune system. *J Child Psychol Psychiatry* 38:337-349.

Videbech P, Nielson J (1984) Chromosome abnormalities and season of birth. *Hum Genet* 65:221-231.

Yeates-Frederikx MH, Nijman H, Logher E ve ark. (2000) Birth patterns in mentally retarded autistic patients. *J Autism Dev Disord* 30:257-262.