

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Anne Sütü Alım Süreleri ve Otizm Şiddetiyle İlişkisi

Duration of Breastfeeding and Its Relationship with Autism Severity in Cases with Autism Spectrum Disorder

Nilfer ŞAHİN¹, Damla BALKAN¹, Ulviye KIRLI²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişimdeki bozulmalar ve stereotipik davranışlarla karakterize bir grup nörogelişimsel bozukluktur. Otizm etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte otizm etyolojisini açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. Anne sütü alım süreleri, zamanlamaları gibi emzirme ile ilgili durumlar, otizm için çevresel risk faktörleri olarak öne sürülmüştür. Bu çalışmada OSB'li çocuklarda anne sütü alım sürelerinin otizm şiddetiyle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı almış 88 çocuk ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 61 sağlıklı çocuğun verileri dahil edildi. Otizm şiddeti Çocukluk Otizm Dereceleme Ölçeği (ÇODÖ) ile değerlendirildi. OSB grubunda ortalama anne sütü alma süresi 12.97±8.13 ay iken kontrol grubunda bu süre 15.55±7.81 ay idi. Gruplar arasında ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.055). OSB grubunda ÇODÖ puanlarıyla anne sütü alım süreleri arasında negatif korelasyon saptandı (p<0.001, r:-0.435). Bu çalışmada OSB'li çocuklarda anne sütü alım süreleri sağlıklı kontrollere benzer bulundu. Bununla birlikte OSB'li çocuklarda anne sütü alım süreleri kısaltıkça OSB şiddetinin arttığı bulundu. Anne sütünün OSB etyolojisindeki potansiyel patofizyolojik rolünün ve hastalık şiddetiyle ilişkisinin aydınlatılması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anne Sütü, Otizm, Otizm Şiddeti

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a group of neurodevelopmental disorder characterized with social interaction, communication impairments and stereotypic behaviour. Although the aetiology of autism has not yet been fully elucidated, several hypotheses have been proposed to explain the aetiology of autism. Conditions related to breastfeeding, such as duration of breastfeeding, timing have been proposed as environmental risk factors for autism. The aim of this study was to evaluate the relationship between breastfeeding time and autism severity in children with ASD. The study included 88 children with autism who were diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria and 61 healthy age-matched children. Autism severity was assessed by the Childhood Autism Rating Scale (CARS). Demographic data and CARS scores were obtained by scanning the file information. Mean breastfeeding time was 12.97±8.13 months in the ASD group while breastfeeding time was 15.55±7.81 months in the control group. The difference between the groups was not statistically significant (p=0.055). There was a negative correlation between CARS scores and breast milk intake times in the ASD group (p<0.001, r: -0.435). In this study, breastfeeding times in children with ASD were similar to healthy controls. However, the severity of ASD was found to be increased as the duration of breastfeeding decreased in children with ASD. Further studies are needed to clarify the potential pathophysiological role of breastfeeding in the aetiology of ASD and its relationship with disease severity.

Keywords: Autism, Autism Severity, Breastfeeding

Giriş

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), sözel ve sözel olmayan iletişimde bozulmayla birlikte, toplumsallaşma ve davranışsal alanlarda bozulmanın da görüldüğü bir grup nöropsikiyatrik bozukluktur (1). OSB sıklığının son yıllarda giderek arttığı ileri sürülmekle birlikte, henüz etyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Bozukluğun etyolojisinde genetik, nörobiyolojik, ruhsal-toplumsal etkenler, çevresel veya iyatrojenik nedenlerin rol aldığına dair birçok hipotez öne sürülmüştür (2,3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar erken dönem çevresel faktörlerin OSB etyolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir (4). Hamilelik sırasında maternal metabolik sendromlar, gebelik döneminde viral ve bakteriyel enfeksiyonlara (sitomegalovirüs, konjenital kızamıkçık), hava kirliliğine, beslenme yetersizliğine ve antikonvülzanlar gibi çeşitli ilaçlara maruz kalma bozukluğun etyolojisinde rol oynadığı belirtilen erken dönem çevresel faktörler arasında yer almaktadır (5). OSB için olası çevresel risk faktörlerini incelemek amacıyla birçok çalışma yapılmış olup, araştırma odağının çoğu prenatal veya perinatal faktörler üzerinde olmuştur (6,7). Bununla birlikte yapılan çalışmalar erken bebeklik döneminde normal veya normale yakın gelişim gösteren bazı bebeklerin daha sonra OSB belirtileri sergileyebildiğini göstermektedir (8,9). Bu durum da, doğum sonrası faktörlerin bozukluğun etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anne sütü doğum sonrası yaşamın ilk aylarında "altın standart" gıda kaynağıdır. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Pediatri Akademisi, anne sütünün tek besin kaynağı olarak tanımladığı en az

	ORCID No
Nilfer ŞAHİN	0000-0001-7120-1561
Damla BALKAN	0000-0002-1830-1720
Ulviye KIRLI	0000-0002-0490-925X

Başvuru Tarihi / Received: 14.12.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 16.01.2019

Adres / Correspondence : Nilfer ŞAHİN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : nilfersahin@hotmail.com

altı ay özel emzirmeyi önermektedir (10). Anne sütünün bebek için önemli bir besin kaynağı olmasının yanı sıra, araştırmalar emzirmenin ayrıca çocuklarda ve annelerde bilişsel, davranışsal ve zihinsel sağlık üzerinde önemli ve geniş kapsamlı etkileri olduğunu göstermektedir (11).

Emzirmenin (yani, bir bebekte memeden anne sütünün doğrudan emilmesi) OSB için varsayılan bir koruyucu faktör olduğu düşünülmektedir. Emzirmenin OSB'nin fizyopatolojisi üzerindeki potansiyel etkilerine, beslenme teorisi (12), oksitosin uyarımı (13), ve anne sütünün spesifik nörotrofik faktörleri salgılama kabiliyeti dahil olmak üzere (14) birtakım mekanizmaların aracılık ettiği öne sürülmüştür. Emzirme ve OSB arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalı ve tutarsızdır. Emzirmeye ilişkin olarak, bazı çalışmalarda daha uzun emzirme süresinin OSB riskinin azalmasıyla ilişkili bulunurken (12,15,16), yapılan büyük bir çalışmanın sonuçlarında ise OSB ve emzirme arasında böyle bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (17).

OSB için potansiyel değiştirilebilir faktörleri ortaya çıkarmak, potansiyel önleyici stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olması açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmada OSB tanısı alan çocuklarla sağlıklı çocuklar arasında anne sütü alım süreleri açısından fark olup olmadığının ve anne sütü alım süreleriyle OSB şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya araştırma grubu olarak Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında başvuran olguların dosyaları incelenerek çocuk psikiyatri uzmanı tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre yapılan klinik görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda OSB tanısı almış olan 2-18 yaş aralığındaki olgular içinde dosya bilgileri tam olan 88 olgu alındı. OSB'li olgular arasında herhangi bir kronik hastalığı olanlar, zihinsel engellilik dışında ek bir psikiyatrik bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu olarak hastanemiz Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurmuş olup DSM-5'e dayalı klinik görüşmeyle değerlendirilmesi sonucunda herhangi bir ruhsal hastalık tanısı almayan, ve herhangi bir kronik fiziksel hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla eşleştirilmiş 61 sağlıklı olgu çalışmaya alındı.

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, eğitim durumu, anne yaşı, baba yaşı, kardeş sayısı, anne sütü alım süreleri dosya bilgileri taranarak elde edildi. OSB'li grupta OSB şiddeti dosya kayıtlarında yer alan Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) puanlarıyla değerlendirildi (18).

ÇODÖ, OSB'nin diğer gelişimsel bozukluklardan ayırıcı tanısı için geliştirilmiş bir ölçek olup 15 maddeden oluşmaktadır. Ölçek çocuğun gözlenmesi ve aileden alınan bilgiler sonucunda puanlanır. Ölçekte puanlanan maddeler insanlarla ilişki, taklit davranış, duygusal tepki, beden kullanımı, nesne kullanımı, değişime uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, algılanan tepki, korku veya endişe, sözlü iletişim, sözsüz iletişim, etkinlik düzeyi, entelektüel ilişkilerin düzeyi ve tutarlılığı, genel izlenimler kategorilerini içermektedir. Toplam puan her bir bölüm için verilen puanlar toplanarak elde edilir. Elde edilen toplam puan 15-29 arasında olduğunda olguda otizm olmadığı, 30-36 puanları arasında olduğunda hafif-orta derecede otizm olduğu, 37-60 puanları arasında olduğunda ise ağır derecede otizm olduğu yönünde değerlendirilir. ÇODÖ Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2009 yılında İncekaş tarafından yapılmıştır (19).

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS (Statistical Package for social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) for Windows 20.0" programı ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin, anne sütü alım sürelerinin ve OSB'li grupta otizm şiddetine göre anne sütü alım sürelerinin karşılaştırılmasında Student's t Test kullanılmıştır. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların anne sütü alım süreleri ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson bağıntı analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 88 OSB'li olgunun 80'i erkek (%90.9), 8'i kız (%9.1) iken; kontrol grubunu oluşturan 61 olgunun 49'u erkek (%80.3), 12'si kız (%19.7) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 6.63 ± 3.99 yıl olarak hesaplanırken, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 5.72 ± 3.17 yıldır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p = 0.062$, $p = 0.125$). Hasta ve kontrol grubu arasında anne yaşı, baba yaşı, kardeş sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0.346$, $p = 0.229$, $p = 0.313$).

Hasta ve kontrol grubu anne sütü alım süreleri açısından karşılaştırıldığında OSB grubunda anne sütü alım süresi 12.97 ± 8.13 ay iken kontrol grubunda bu süre 15.55 ± 7.81 ay olarak belirlendi. Ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.055$). Hasta ve kontrol grubu demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olgular ÇODÖ puanlarına göre hafif-orta ve ağır OSB olarak sınıflandırıldığında; hafif-orta OSB'li grupta anne sütü alım süreleri 16 ± 9.66 ay iken ağır OSB'li grupta bu süre 11.06 ± 6.39 ay olarak hesaplandı. Ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.005$) (Tablo 2).

OSB grubunda ÇODÖ puanları ile anne sütü alım süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anne sütü alım süreleri ve ÇODÖ puanları arasında negatif korelasyon saptandı ($p < 0.001$, $r: -0.435$).

Tablo 1. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve sağlıklı kontrol grubu demografik verileri

	OSB grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (Ort±SD)	6.63±3.99	5.72±3.17	0.125
Cinsiyet			
Kız n (%)	8 (%9.1)	12 (%19.7)	0.062
Erkek n (%)	80(%90.9)	49(%80.3)	
Anne yaşı (Ort±SD)	34.67±6.93	33.70±4.87	0.346
Baba yaşı (Ort±SD)	37.64±6.31	36.49±4.72	0.229
Kardeş sayısı (Ort±SD)	1.12±0.84	1.23±0.43	0.313
Anne sütü alım süreleri (ay) (Ort±SD)	12.97±8.13	15.55±7.81	0.055

Tablo 2. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) grubunda otizm şiddetine göre anne sütü alım süreleri

	Hafif-Orta OSB	Ağır OSB	p
Anne sütü alım süreleri (ay) (Ort±SD)	16±9.66	11.06±6.39	0.005

Tartışma

Bu araştırmada Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri polikliniğine başvuran OSB'li çocuklarda anne sütü alımı ve süresi ile OSB arasındaki ilişki incelenmiştir. Bizim araştırmamızda her ne kadar OSB grubunda anne sütü alım süresi sağlıklı kontrollerinkinden kısa bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte ÇODÖ puanları ile belirlenen OSB şiddeti ile anne sütü alım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon bulundu. Aynı zamanda ağır OSB'li olguların anne sütü alım sürelerinin hafif-orta OSB'li olgulardan istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu belirlendi.

Anne sütünün OSB etiolojisindeki potansiyel patofizyolojisini açıklayan birçok hipotez öne sürülmüştür (20). Yapılan bir çalışmada, daha uzun süreler (5 aydan fazla) emzirilmiş olan 8 aylık bebeklerin, mutlu ifadelerle dikkat çekici bir beyin tepkisi gösterdikleri ve korku veren ifadelerle dikkati azalttıkları gösterilmiştir. Bunun da, daha uzun süre emzirme deneyiminin, pozitif duyguya yönelik daha dikkatli bir eğilim ile ilişkili olduğunu destekler bir bulgu olduğu belirtilmiştir (21). Ayrıca, emzirmenin OSB üzerindeki etkisine oksitosinin salınmasında rol oynayan CD38 allellerindeki genetik varyasyonun aracılık ettiği belirtilmektedir (22,23) Tipik olarak gelişmekte olan bebeklerle yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen bu bulgular,

duygusal bilgilere cevap vermede bireysel değişkenliğin emzirmeye sistematik olarak bağlı olduğunu, bununla birlikte oksitosin sistemi ile ilgili endojen faktörlere de bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle gelişmekte olan oksitosin sistemini etkileyen endojen (genetik) ve ekzojen (emzirme) faktörlerin, çocuklarda sosyo-emosyonel gelişimin şekillenmesinden kısmen sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

OSB ve emzirme arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Çalışmaların bazılarında bizim çalışmamızdan farklı olarak OSB'li olguların anne sütü alma sürelerini sağlıklı kontrollerden kısa olduğu belirtilmiş (16), bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı kontrollerle OSB'li olgular arasında anne sütü alım süreleri açısından fark olmadığı bulunmuştur (17).

30 OSB'li çocuk ve OSB'li olmayan kardeşlerinin katıldığı bir çalışmada (kardeşlerinin seçilme nedeni sosyoekonomik durum, anne eğitimi ve beslenme uygulamaları gibi kültürel faktörlerden etkilenebilecek potansiyel karıştırıcı faktörlerin olmasını engellemek) OSB olan çocukların kardeşlerine kıyasla özel emzirme oranlarının daha düşük olduğu ve erken ek gıdalara geçilmesi ile OSB arasında ilişki bulunabileceği belirtilmiştir (24).

Bittker ve Bell'in (25) 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada emzirme süresinin artmasının azalmış OSB riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (aOR 0.948, CI: 0.932–0.949, p, 0.001). Aynı çalışmada postnatal faktörlerden asetaminofen kullanımı, antibiyotik kullanımı, kulak enfeksiyonu insidansının da OSB ile ilişkisi araştırılmış ve anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Başka bir olgu kontrol çalışmasında Schultz ve ark. (2006) anne sütü ile beslenmemiş veya Dokosaheksaenoik asit (DHA) / Araşidonik asit (ARA) suplementasyonu olmayan formüle ile beslenmiş çocuklarda otizm görülme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu ilişkinin olası mekanizmasını da immün sistem disfonksiyonuna bağlamışlar, anne sütü yoluyla bebeğe geçen IgA ve diğer humoral komponentlerin bebeğin immün korunmasında önemli olduğunu ve DHA/ARA suplementasyonu içeren formülaların da immün sistem için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (16).

James tarafından 2011'de yapılan bir gözden geçirme çalışmasında anne sütü almamanın OSB için çevresel risk faktörlerinden biri olduğu ileri sürülmüştür. Bu araştırmada ileri anne yaşı, annenin ilaç kullanımı, maternal kanama, gestasyonel diyabet, doğum sırası (önce doğmuş olmak), göç, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, maternal obezite, annenin mesleği (teknik meslekler), siyah ırk, zaman eğilimi (artmış obezite ve diyabet nedeniyle olabilir), gebelikte ilişkili olmayan maternal akut veya kronik hastalıklar da diğer çevresel risk faktörleri arasındadır. Yukarıda sayılan

çevresel faktörlerin hepsini bebeğin artmış intrauterin testosteron maruziyeti ile açıklamaktadır (Baron-Cohen'in hipotezi) (26). Başka bir gözden geçirme çalışması Hong ve ark. tarafından 2014 yılında yapılmıştır. Anne sütü ile OSB ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunun sonucunda aralarında negatif korelasyonun saptandığını ancak nedenselliğin gösterilemediğini belirtmişlerdir (27). Anne sütü alımı ile ilgili çalışmalar sadece anne sütünün OSB ile ilişkisini değil aynı zamanda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve bilişsel gelişim üzerine etkilerini de araştırmaktadır (15,28). 2017 yılında Boucher ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, emzirme ile bilişsel gelişim, dikkat, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) semptomları ve otistik özellikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Daha uzun süre anne sütü alımı ile daha iyi bilişsel işlevsellik ve daha az otistik özellik arasında ilişki saptanmıştır. Uzun süre anne sütü alımı ile DEHB ve dikkat arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; DEHB semptomları ve dikkat üzerine uzun süre anne sütü alımının daha az etkili olduğu bulunmuştur (15).

Yapılan çalışmaların çoğunda anne sütü alımının OSB etiolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda anne sütünün OSB etiolojisi üzerinde herhangi bir rolünün olmadığı bulunmuştur. Husk ve Keim tarafından 2015 yılında ABD'de yapılan Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması'na göre OSB ve anne sütü alımı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Etki sıfıra çok yakın olarak bulunmuştur (17). 2016 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışması önceki çalışmalarda anne sütü ile beslenen çocuklarda OSB yaygınlığının az olduğunun belirlenmesine rağmen sonrasında Husk ve Keim'in yaptığı daha kapsamlı ve epidemiyolojik çalışmada ilişkinin saptanamaması bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur. Aynı gözden geçirme çalışmasında anne sütü alımı ve bilişsel işlevlerle ilgili çalışmalar da gözden geçirilmiş, birçok çalışmanın ikisi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Benzer olarak anne sütü alımı ve DEHB arasındaki ilişki de araştırılmış ve yine birçok çalışmada ikisi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (29).

Daha sonra 2017 yılında yapılan 7 makalenin dahil edildiği yeni bir sistematik gözden geçirme çalışmasında kümülatif olarak, OSB olan çocukların (n=1463), anne sütü alma olasılığı, OSB'si olmayan çocuklardan (n=1180) daha düşük bulunmuştur (OR=0.61, %95 CI=0.45-0.83, p=0.002) (30).

Bizim araştırmamızda ise her ne kadar OSB grubundaki olguların anne sütü alım süreleri sağlıklı gruba kıyasla daha düşük olarak saptansa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak bu araştırmada anne sütü alım süreleri azaldıkça OSB şiddetinde artış olduğu bulundu. Literatürde OSB ve anne sütü arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde otizm

şiddeti ve anne sütü arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısının çok az olduğu dikkati çekmekte olup bu konuda literatüre katkı sağlaması açısından araştırmamız önem arz etmektedir. Çalışmalarda farklı sonuçlar bu alanda yapılacak daha fazla sayıda, daha büyük örneklerle ve anne sütü alımının süresinin yanında hangi yolla alındığı gibi diğer etkili olabilecek faktörlerin incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları: Bu araştırmada çocukların sadece anne sütü alım sürelerinin değerlendirilmiş olması ve anne sütünü emzirme yoluyla mı yoksa biberonla mı aldıkları, ne kadar süre sadece anne sütü aldıkları, ek gıdaya ne zaman geçildiği gibi bilgiler dosya kayıtlarında olmadığı için değerlendirilememiş olması araştırmanın sınırlılığı olarak düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association and American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
2. Geier DA, Kern JK, Geier MR. The biological basis of autism spectrum disorders: Understanding causation and treatment by clinical geneticists. *Acta Neurobiol Exp.* 2010; 70:209-26.
3. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23:103-10.
4. Mandy W, Lai MC. Annual research review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(3):271-92.
5. Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, et al. Chemicals, nutrition, and autism spectrum disorder: a minireview. *Front Neurosci.* 2016;10:174.
6. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):443-64.
7. Wang C, Geng H, Liu W, et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(18):e6696.
8. Williams K, Brignell A, Prior M, et al. Regression in autism spectrum disorders. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(1):61-4.
9. Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature.* 2013;504(7480): 427-31.
10. Figueiredo B, Canario C, Field T. Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression. *Psychol Med.* 2014; 44:927-36.
11. Raju TN. Breastfeeding is a dynamic biological process— not simply a meal at the breast. *Breastfeed Med.* 2011; 6:257-9.
12. Al-Farsi YM, Al-Sharbaty MM, Waly MI, et al. Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: a case-control study. *Nutrition.* 2012;28(7-8):e27-32.
13. Shafai T, Mustafa M, Hild T, et al. The association of early weaning and formula feeding with autism spectrum disorders. *Breastfeed Med.* 2014;9(5):275-6.
14. Steinman G. Can the chance of having twins be modified by diet? *Lancet.* 2006;367(9521):1461-2.
15. Boucher O, Julvez J, Guxens M, et al. Association between breastfeeding duration and cognitive development, autistic traits and ADHD symptoms: a multicenter study in Spain. *Pediatr Res.* 2017;81(3):434-42.
16. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, et al. Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic

- Disorder: the results of a parent survey. *Int Breastfeeding J.* 2006;1:16.
17. Husk JS, Keim SA. Breastfeeding and autism spectrum disorder in the national survey of children's health. *Epidemiology.* 2015;26(4): 451–7.
 18. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, et al. Toward objective classification of childhood autism: childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980; 10:91-103.
 19. İncekaş S. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Yayın-lanmamış Uzmanlık Tezi, İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, 2009.
 20. Krol KM, Grossmann T. Psychological effects of breastfeeding on children and mothers. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(8):977-85.
 21. Krol KM, Rajhans P, Missana M, et al. Duration of exclusive breastfeeding is associated with differences in infants' brain responses to emotional bodyexpressions. *Front BehavNeurosci.* 2015; 8:459.
 22. Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, et al. Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neurosci Res.* 2010; 67:181–91.
 23. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, et al. Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biol Psychiatry.* 2012; 72:175–81.
 24. Manohar H, Pravallika M, Kandasamy P, et al. Role of exclusive breastfeeding in conferring protection in children at-risk for autism spectrum disorder: results from a sibling case-control study. *J Neurosci Rural Pract.* 2018; 9(1): 132-6.
 25. Bittker SS, Bell KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 1399-414.
 26. James WH. A potential explanation of some established major risk factors for autism. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(4):301-5.
 27. Hong L, Ziegler J, Brody R. Breastfeeding and autism spectrum disorders. *Topics in Clinical Nutrition.* 2014; 29(3): 278-85.
 28. Bar S, Milanaik R, Adesman A. Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(4): 559-66.
 29. Tseng PT, Chen YW, Stubbs B, et al. Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience.* 2017;1-9.
 30. Tseng PT, Chen YW, Stubbs B, et al. Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* 2017:1-9. doi: 10.1080/1028415X.2017.1388598.