



Otizm Spektrum Bozukluklarının Doğum Mevsimi ile İlişkisinin İncelenmesi

Evaluation of The Relationship Between Autism Spectrum Disorders and Season of Birth

© Rabia Bodur, © Miraç Barış Usta

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZ

Amaç: Doğum mevsimi, D vitamini eksikliği ve maternal enfeksiyonların otizm spektrum bozukluklarının (OSB) patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Mevcut verilerde tutarsızlıklar olmakla beraber ülkemizde OSB ile doğum mevsimi ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada, OSB ile doğum mevsimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma örneklemini Ocak 2006- Ekim 2020 arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvuran OSB tanısı konmuş, 0-18 yaş arasındaki 1.523 olgudan oluşmaktadır. Hastalar retrospektif olarak Nucleus® poliklinik sistemi ile taranmıştır. Sistemden hastaların doğum tarihi, ilk başvuru tarihi, başvuru tanısı, toplam başvuru sayısı, tanı yaşı ve cinsiyet bilgilerine ulaşılmıştır. Veriler SPSS v22.0 ile analiz edilmiştir.

Bulgular: 2006-2020 yılları arasında OMÜ Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine başvuran OSB tanısı almış toplam 4.001 başvuru bulunmuş olup bunların 1.523 farklı hastaya ait olduğu tespit edilmiştir. Hastaların polikliniğe ilk başvuru yaşları ortalama 72,9 ay olarak belirlenmiştir. En sık ilk başvuru 37. aydaydı. Toplamda başvuran 1.523 hastanın %75,3'ü (n=1.147) erkek, %24,7'si (n=376) kızdır. Yıllara göre başvuru sayısına bakıldığında 2006-2015 yılları arasında başvuru sayısındaki lineer artış dikkati çekmektedir. Doğum mevsimleri analiz edildiğinde sonbahar doğumlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek (χ^2 : 19.763, p=0.001) olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda OSB ile doğum mevsimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Doğum mevsimselliğinin kıyaslamak için daha büyük veri gruplarında, viral enfeksiyonlar, D vitamini seviyesi, annenin metabolik durumu gibi diğer karıştırıcı faktörlerin de incelendiği daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yaygın gelişimsel bozukluk, tanı, farkındalık, mevsimsellik

ABSTRACT

Objectives: It has been suggested that the birth season, vitamin D deficiency and maternal infections play a role in the pathogenesis of autism spectrum disorders (ASD). Although there are inconsistencies in the available data, studies examining the relationship between ASD and the birth season are limited in our country. In this study, it was aimed to investigate the relationship between ASD and the birth season.

Materials and Methods: The study sample consisted of 1,523 cases between the ages of 0-18 who were diagnosed with ASD who applied to the Ondokuz Mayıs University (OMU) Child Psychiatry outpatient clinic between January 2006 and October 2020. The patients were screened retrospectively with the Nucleus® Outpatient Clinic system. Information on the birth date, first application date, application diagnosis, total number of applications, age of diagnosis and gender were obtained from the system. Data were analyzed with SPSS v22.0.

Results: A total of 4,001 applications diagnosed with ASD to the OMU Child Psychiatry outpatient clinic between 2006 and 2020 were found to belong to 1,523 individual patients. The mean age at first admission to the outpatient clinic was determined as 72.9 months. The most frequent first application was at 37 months. Of the 1,523 patients who applied in total, 75.3% (n=1,147) were male and 24.7% (n=376) were female. Considering the number of applications by years, the linear increase in the number of applications between 2006 and 2015 draws attention. When the birth seasons were analyzed, it was observed that the autumn births were statistically significantly higher (χ^2 : 19.763, p=0.001).

Conclusion: In our study, a significant relationship was found between ASD and the birth season. In order to compare parturition seasonality, more comprehensive studies are needed to examine other confounding factors such as viral infections, vitamin D level, and maternal metabolic status in larger data sets.

Keywords: Pervasive developmental disorder, diagnosis, awareness, seasonality

*Bu çalışma 07.02.2021 tarihinde Isparta Otizm Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Rabia Bodur, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Tel.: +90 554 923 32 75 **E-posta:** rabia.bodur@omu.edu.tr **ORCID:** orcid.org/0000-0003-4665-9882

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.01.2022

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır. Alıntı-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) genellikle atipik yapısal ve işlevsel beyin gelişimi ile açıklanan bir grup nörogelişimsel bozukluğu içermektedir. Bununla birlikte, şimdiye kadar tek bir nedensel faktör tespit edilmemiştir. Genetik faktörlerin (genetik yatkınlık, spontan mutasyonlar), erken beyin hasarı/ immatüritenin, çevresel faktörlerin veya bunların farklı kombinasyonlarının OSB'nin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu durum, çeşitli klinik OSB fenotiplerinin varlığı anlamına gelmektedir.

Çevresel faktörlerin OSB için duyarlılık genleri ile etkileşime girebileceği ve epigenetik değişiklikler yoluyla gen ekspresyonunda, nesiller arası epigenetik kalıtmada veya her ikisinde de değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir. Çevresel faktörler merkezi sinir sistemi gelişimini prenatal, perinatal ve postnatal dönemde etkileyebilir. İleri anne-baba yaşı, gebelikte geçirilen maternal enfeksiyonlar, cıva, tarım ilaçları, hava kirliliği, göç, prematürite, hipoksi, beslenme ve D vitamini eksikliği bunlardan bazılarıdır.¹

En çok üzerinde durulan çevresel faktörlerden biri D vitamini'dir. Spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılacakla birlikte, D vitamininin nöron farklılaşmasında ve toksin metabolizmasında önemli rolleri vardır; beynin korunmasına, enflamasyonun önlenmesine, endokrin sistemin düzenlenmesine ve fetal beyin gelişiminin desteklenmesine yardımcı olur.² D vitamini aynı zamanda, DNA hasarını onarmada ve DNA hasarının önemli bir nedeni olan oksidatif strese karşı korumada önemli rol oynar. D vitamini eksikliği ile ilişkili faktörler bu nedenle daha yüksek mutasyon oranlarına ve DNA onarımının bozulmasına katkıda bulunacaktır.³ Gebelik ve doğum sonrası dönemdeki D vitamini seviyelerindeki düşüklük nörogelişimsel bozuklukların gelişiminde bir risk faktörü olarak belirtilmiştir.⁴⁻⁶ Son yıllarda, birkaç çalışma, gebelikte D vitamini eksikliğinin OSB için bir risk faktörü olduğunu ve yeterli D vitamini alımının OSB riskini azaltabileceğini bildirmiştir.⁷

D vitamini vücutta büyük oranda güneş ışığına maruz kalan cilt tarafından sentezlenir. Daha sonra karaciğer ve böbrek tarafından aktif metabolitlerine dönüştürülür.⁸ Güneş ışığının D vitamininin %90,0'ını, diyetin ise sadece %10,0'unu oluşturduğu öne sürülmektedir, ancak bu oranlar yaşanılan coğrafi bölgelere göre değişebilir.⁹ D vitamini ve dolayısıyla güneş ışığı; yağış, beslenme, maternal enfeksiyonlar (influenza vb.) ve kimyasal maruziyetler (pestisitler vb.) gibi mevsimsel olarak dalgalanan birçok faktörle birlikte fetal gelişimi etkileyebilir.¹⁰

Mevsimselliğin otizmle ilişkisini inceleyen ilk çalışma 1981'de yayınlanmıştır.¹¹ Otizmlili 810 çocuğu kontrol grubundaki 768 çocukla karşılaştıran araştırma, otizmlili çocukların mart ve ağustos doğumlarının daha fazla olduğunu bulmuştur. Diğer yandan OSB'nin ilkbahar ve yaz doğumlarında daha sık olduğunu gösteren çalışmalar^{4,5,12,13} olduğu gibi bazı çalışmalarda özellikle mart ayında doğumlar daha sık bulunmuştur.^{4,14}

Otizm ile mevsimsellik ilişkisini inceleyen birçok çalışmaya karşılık ülkemizin de içinde bulunduğu gün ışığına yüksek maruziyetin olduğu ülkelerdeki çalışma sayısının yetersizliği

bizi böyle bir çalışma yapmaya yönlendirmiştir. Bu çalışmanın amacı, belirli doğum ayları veya mevsimlerinin artan otizm riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nin Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği'ne Ocak 2006-Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran ve OSB tanısı konan 0-18 yaş arası olguların ilk başvuru tarihi, başvuru tanısı, toplam başvuru sayısı, tanı yaşı, cinsiyet ve doğum tarihi bilgileri geriye dönük olarak Nucleus® poliklinik sistemi ile incelendi.

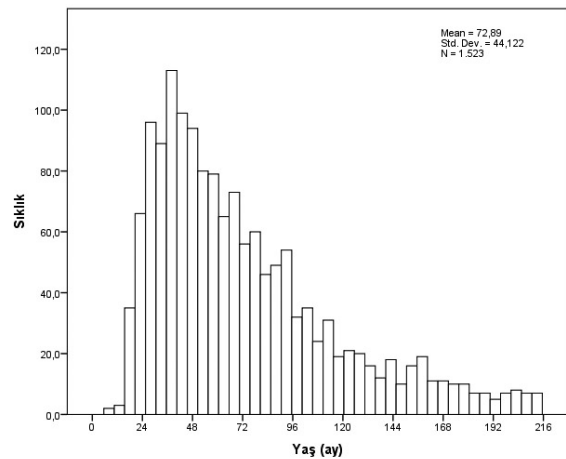
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS v22.0 (IBM Inc., Armonk, NY) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, mod ve medyan ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 altında olması kabul edildi (çift yönlü).

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 2020/630 sayılı numara ile etik kurul onayı alındı (tarih: 22.12.2020).

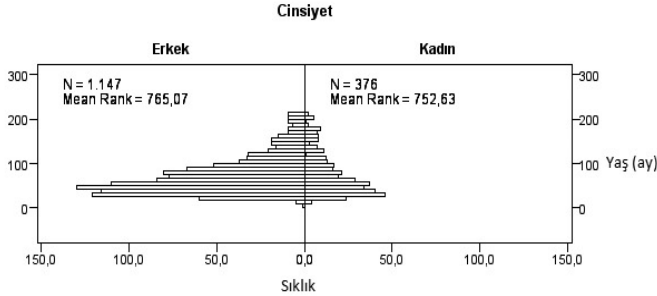
Bulgular

2006-2020 yılları arasında OMÜ Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği'ne OSB tanısı ile toplam 4.001 başvuru bulunmuş olup bunların 1.523 farklı hastaya ait olduğu tespit edilmiştir. Bir hastanın polikliniğe ortalama başvuru sayısı dört, minimum başvuru sayısı bir (n=523), maksimum başvuru sayısı ise kırktır (n=1). Hastaların polikliniğe ilk başvuru yaşları ortalama 5,6±3,7 yaş (72,9 ay), minimum başvuru yaşı 8 ay, maksimum başvuru yaşı 18 yaş olarak belirlenmiştir. En sık ilk başvuru 37. aydaydı (Figür 1). Toplamda başvuran 1.523 hastanın %75,3'ü (n=1.147) erkek, %24,7'si (n=376) kız hastaydı. Erkek hastaların ortalama

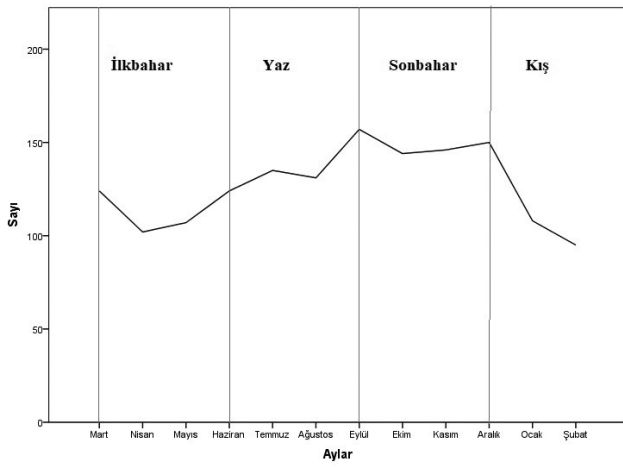


Figür 1. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 2006-2020 yılları arasında başvuran ve otizm spektrum bozukluğu tanısı alan olgularda ilk başvuru yaşı (ay)

ilk başvuru yaşı $72,6 \pm 43,1$ ay, kız hastaların ortalama ilk başvuru yaşı $73,7 \pm 47,0$ aydır ve cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=0,476$, $p=0,634$) (Figür 2). Yıllara göre başvuru sayısına bakıldığında 2006-2015 yılları arasında başvuru sayısındaki lineer artış dikkati çekmekte olup sonraki yıllarda bu sayı dengelenmektedir. Doğum mevsimleri analiz edildiğinde sonbahar doğumlarının (%29,3) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde sık (χ^2 : 19.763, $p=0,001$) olduğu gözlenmiştir (Figür 3, Tablo 1).



Figür 2. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 2006-2020 yılları arasında başvuran ve otizm spektrum bozukluğu tanısı alan olgularda cinsiyetlere göre ilk ilk başvuru yaşı (ay)



Figür 3. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 2006-2020 yılları arasında başvuran ve otizm spektrum bozukluğu tanısı alan olguların doğum ayları

Tablo 1. Mevsimlere göre doğum sıklığı (χ^2 :19.763, $p=0.001$)

Mevsimler	Sıklık (n)	%
İlkbahar	333	21,9
Yaz	390	25,6
Sonbahar	447	29,3
Kış	353	23,2
Toplam	1523	100,0

Tartışma

Çalışmamızda, yazındaki birkaç çalışmayla benzer olarak sonbahar aylarında doğumda OSB riskinde ılımlı bir artış, ilkbahar aylarında doğumda ise en düşük risk şeklinde mevsimsel eğilimlerin varlığını destekleyen kanıtlar bulduk.

Ülkemizde yapılan nörogelişimsel bozuklukların doğum mevsimi ile ilişkisini inceleyen retrospektif bir çalışmada otizm sıklığının kış mevsimi doğumlu olgularda artış gösterdiği kaydedilmiştir.¹⁵ İsrail¹², İsveç⁴ ve Danimarka'da⁵ yapılan çalışmalarda mart ayında doğma otizm riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kanada¹⁶, Japonya¹³, ABD¹⁷ ve Birleşik Krallık'ta¹⁸ yapılan araştırmalar, ilkbaharda doğumun otizm için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Yaz^{16,17} ve sonbahar¹⁷ doğumlarında otizm riskinin arttığını bildiren çalışmalar da vardır. İsrail'de sadece erkek çocuklarla yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, ağustos ayında doğan, daha düşük sosyoekonomik düzeydeki çocuklarda otizm riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁹ Kaliforniya'da yapılan boylamsal bir çalışma, kış mevsiminde (Aralık, Ocak, Şubat) gebe kalmanın, yaz mevsimine kıyasla %6,0'lık bir risk artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.²⁰ Bununla birlikte otizmde mevsimsellik hipotezini desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur.^{21,22}

Mevsimselliğin OSB riskini etkileme olasılığı ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen tutarsız bulgular; farklı coğrafi bölgeler, OSB tanı ve izlemindeki kontrol eksiklikleri, küçük örnek grupları ve popülasyonlardaki farklılıklar gibi bir dizi faktöre bağlı olabilir.

Sonuçlarımız, otizmin etiolojisinde mevsime göre değişen bazı çevresel faktörlerin varlığına işaret etmektedir. Güneş ışığı, mevsimselliğin altında yatan mekanizmada rol oynayabilir. Finlandiya'da 1.558 OSB olgusu ve eşit sayıda kontrolü içeren bir olgu-kontrol çalışmasında gebelik sırasında annenin D vitamini seviyeleri incelenmiş, eksik (<30 nmol/L) ve yetersiz (30-49,9 nmol/L) maternal D vitamini düzeyleri, artan OSB riski ile ilişkilendirilmiştir.²³ Bu, güneş ışığı bağımlı D vitamininin düşük maternal seviyelerinin, artmış OSB riskiyle ilişkili olabileceğini öne süren son çalışmalarla tutarlıdır.²⁴ Bununla birlikte, enlem ve diyet takviyeleri de dahil olmak üzere diğer nedensel faktörler de maternal D vitamini seviyelerini etkileyebilir. Ek olarak, maternal viral enfeksiyonlar ve hava kirliliği gibi nedensel faktörler, mevsimsel eğilimlerin varlığına katkıda bulunabilir.

Yüksek doz D vitamininin OSB üzerinde terapötik etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.²⁵⁻²⁷ Saad ve ark.²⁸ yaptığı açık etiketli D vitamini takviyesi çalışması, 3 ay süreyle 300 IU/kg/gün D vitamini alan 83 OSB'li çocuğun %80,0'inin Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği ve Anormal Davranış Kontrol Listesi alt ölçekleri sonucunun önemli ölçüde iyileştiğini göstermiştir.²⁷ Ancak bu alandaki çalışmalar sınırlıdır ve önerilerde bulunmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bulgularımız, doğum öncesi düşük güneş ışığı maruziyeti ve dolayısıyla düşük D vitamininin OSB için bir risk faktörü olabileceğini, ancak sonuçların karıştırıcı değişkenlerin kontrol edildiği daha geniş örneklerle yürütülecek ek çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Gelecekte daha fazla araştırma, gebelik, bebeklik ve erken çocukluk döneminde D vitamini takviyesi alan ve almayan grupları karşılaştırmalı ve yeterli takviyenin çocuklarda OSB riskini azaltıp azaltmayacağını incelemelidir. Otizmliler çocuklar ve sağlıklı kardeşleriyle yapılacak çalışmalarda gebelik, bebeklik ve erken çocukluk D vitamini düzeylerini karşılaştırmak, otizm riski ile D vitamini arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın güçlü yönleri otizm için sabit mevsimsel bir eğilim olup olmadığının tespiti için nispeten büyük bir örneklemin ve geniş bir zaman aralığını kapsayan (14 yıllık) bir doğum kohortunun dahil edilmesidir. Çalışma örnekleminin bölgedeki referans sayılabilecek bir merkezden seçilmiş olması ve kliniğe çevre illerden çok sayıda hasta başvurusunun olması da çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. En önemlisi, örneklemin toplandığı bölgedeki genel popülasyonun doğum ayı dağılımlarının bilinmemesidir. Dolayısıyla sonbahar artışının otizme özgü olduğunu söylemek doğru olmayacaktır. İkincisi prematüre doğumların analiz edilmeden doğum ayına göre konsepsiyonların tahmin edilmesidir. Üçüncü kısıtlılık örnekleme "1 Ocak" doğumlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek oluşudur. Doğum tarihinin tam olarak hatırlanmadığı veya doğum sonrası bir süre geçtikten sonra nüfusa kaydedirilen çocuklarda bu doğum tarihi ülkemizde sık olarak bildirilmektedir. Mental retardasyon veya nörolojik problemlerin dışlanmamış oluşu da çalışmanın önemli kısıtlılıklarından birisidir. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise örneklemin tek bir bölgeden, tek bir hastaneye yapılan başvurulardan elde edilmesidir. Bu nedenle elde edilen sonuçlar topluma genellenemeyebilir.

Sonuç

Otizm için en yüksek risk sonbahar doğumlarında, en düşük risk ise ilkbahar doğumlarında gözlemlendi. Doğum mevsiminin, dalgalanan çevresel koşulların bir göstergesi olduğunu varsayarsak, bu çalışma, genetik olmayan risk faktörlerinin OSB etiyolojisine katılımını daha fazla desteklemektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 2020/630 sayılı numara ile etik kurul onayı alındı (tarih: 22.12.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.B.U., Dizayn: M.B.U., Veri Toplama veya İşleme: R.B., Analiz veya Yorumlama: M.B.U., R.B., Literatür Arama: R.B., Yazan: R.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011;25:40-45.
- Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil*. 2012;33:1541-1550.
- Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder?. *Med Hypotheses*. 2010;74:102-106.
- Gillberg C. Do children with autism have March birthdays?. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;82:152-156.
- Mouridsen SE, Nielsen S, Rich B, Isager T. Season of birth in infantile autism and other types of childhood psychoses. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1994;25:31-43.
- Lee BK, Eyles DW, Magnusson C, Newschaffer CJ, McGrath JJ, Kvaskoff D, Ko P, Dalman C, Karlsson H, Gardner RM. Developmental vitamin D and autism spectrum disorders: findings from the Stockholm Youth Cohort. *Mol Psychiatry*. 2021;26:1578-1588.
- Siniscalco D, Cirillo A, Bradstreet JJ, Antonucci N. Epigenetic findings in autism: new perspectives for therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4261-4273.
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):51-108.
- Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med*. 2008;29:453-461.
- Atladóttir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Variation in incidence of neurodevelopmental disorders with season of birth. *Epidemiology*. 2007;18:240-245.
- Bartlik BD. Monthly variation in births of autistic children in North Carolina. *J Am Med Womens Assoc* (1972). 1981;36:363-368.
- Barak Y, Ring A, Sulkes J, Gabbay U, Elizur A. Season of birth and autistic disorder in Israel. *Am J Psychiatry*. 1995;152:798-800.
- Tanoue Y, Oda S, Asano F, Kawashima K. Epidemiology of infantile autism in southern Ibaraki, Japan: differences in prevalence in birth cohorts. *J Autism Dev Disord*. 1988;18:155-166.
- Stevens MC, Fein DH, Waterhouse LH. Season of birth effects in autism. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22:399-407.
- Demirkaya SK, Aksu H, Taş K, Özgür BG. Nörogelişimsel psikiyatrik bozuklukların doğum mevsimi ile ilişkisinin incelenmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;23.
- Konstantareas MM, Hauser P, Lennox C, Homatidis S. Season of birth in infantile autism. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1986;17:53-65.
- Lee LC, Newschaffer CJ, Lessler JT, Lee BK, Shah R, Zimmerman AW. Variation in season of birth in singleton and multiple births concordant for autism spectrum disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22:172-179.
- Hebert KJ, Miller LL, Joinson CJ. Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort. *Autism Res*. 2010;3:185-090.
- Shalev H, Solt I, Chodick G. Month of birth and risk of autism spectrum disorder: a retrospective cohort of male children born in Israel. *BMJ Open*. 2017;7:e014606.
- Zerbo O, Iosif AM, Delwiche L, Walker C, Hertz-Picciotto I. Month of conception and risk of autism. *Epidemiology*. 2011;22:469-475.
- Kolevzon A, Weiser M, Gross R, Lubin G, Knobler HY, Schmeidler J, Silverman JM, Reichenberg A. Effects of season of birth on autism spectrum disorders: fact or fiction?. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1288-1290.

22. Landau EC, Cicchetti DV, Klin A, Volkmar FR. Season of birth in autism: a fiction revisited. *J Autism Dev Disord.* 1999;29:385-393.
23. Sourander A, Upadhyaya S, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K, Silwal S, Sucksdorff M, McKeague IW, Brown AS. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy and Offspring Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry.* 2021;90:790-797.
24. Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new?. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:183-193.
25. Stubbs G, Henley K, Green J. Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings?. *Med Hypotheses.* 2016;88:74-78.
26. Jia F, Wang B, Shan L, Xu Z, Staal WG, Du L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics.* 2015;135:e196-e198.
27. Khamoushi A, Aalipanah E, Sohrabi Z, Akbarzadeh M. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Review. *International Journal of Nutrition Sciences.* 2019;4:9-13.
28. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Bjørklund G, Abdel-Reheim MK, Othman HA, El-Houfey AA, Abd El-Aziz NH, Abd El-Baseer KA, Ahmed AE, Ali AM. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci.* 2016;19:346-351.