



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİYETE DEVAM EDEN OTİZMLİ ÇOCUKLARDA
METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ (MTHFR) GENİ
C677T POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ**

Öznur YILMAZ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhsin KONUK**

İSTANBUL-2016

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİYETE DEVAM EDEN OTİZMLİ ÇOCUKLARDA
METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ (MTHFR) GENİ
C677T POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ**

Öznur YILMAZ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhsin KONUK**

İSTANBUL-2016

TEZ ONAY SAYFASI

“Özgül... Yılmaz...” tarafından hazırlanan
“Dişete Devam Eden Okemli Çocuklarda...” adlı tez çalışması lisansüstü
Mehmet Akif Ersoy Enstitüsü (MATEFİ) Geni Çözümlü Akademi Kurumunun Belirli
eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca ..20../..04../2016 tarihinde
aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Üsküdar Üniversitesi Fen Bilimleri
EnstitüsüMalektaş...Siyahı..... Anabilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman

: (Ünvanı, Adı ve Soyadı)

Prof. Dr. Muhsin KONUK

Başkan

: Ünvanı, Adı ve Soyadı

Prof. Dr. Muhsin KONUK

İmza

Üye

: Ünvanı, Adı ve Soyadı

Doç. Dr. Kerem Uluçan

Üye

: Ünvanı, Adı ve Soyadı

Yrd. Doç. Dr. Emel Serdaroğlu Kaşıkçı

İmza

K.D. Uluçan

İmza

E. Serdaroğlu

Üsküdar Üniversitesi

Fen Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Muhsin KONUK

Enstitü Müdürü

ÖZET

Otizm, karşılıklı sosyal etkileşim, dil ve iletişim becerilerinde bozukluk ve sınırlı ilgi alanları, tekrarlayıcı hareketler gibi davranış problemlerinin gözlemlendiği nörogelişimsel bir bozukluktur. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda gen kopya sayıları (CNVs), tek nükleotid polimorfizmleri (TNPs) ve mutasyonların Otizm etiolojisinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada folat metabolizmasında yer alan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninin C677T polimorfizmi Otizmlı çocuklarda incelendi ve MTHFR geninin C677T allelinden kaynaklanan enzim aktivitesi azalmasının Otizmle ilişkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda periferik kan örnekleri 30 Otizmlı ve 90 sağlıklı kişilerden toplanmıştır. Bu örneklerden DNA izolasyonu yapılmıştır. *MTHFR* 677. baz çifti bölgesini polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile çoğaltıp, *MTHFR* C677T varyantını restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile belirledik. Sonuçlarımıza göre CC, CT, TT frekansları otizmlı olgularda 24 (%80), 4 (%13,3), 2 (%6,6) TT ve kontrol grubunda 61 (%67,8), 23 (%25,6), 6 (%6,7) saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada hasta - kontrol grupları arasında genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,384$). Ayrıca diyetle yanıt veren ve diyetle yanıt vermeyen çocuklar arasında T allel frekans farkı ilişkisinin bulunmadığı gözlenmiştir. Ancak çalışmaya alınan hastaların sayısının yetersiz olması ve homojen olmaması nedeniyle beslenmenin genlere olan etkisinin belirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, genetik, analiz, polimorfizm, diyet

ABSTRACT

Autism is a neurodevelopmental disorder and characteristic with behavioral problems such as reciprocal social interaction, impairment in language and communication skills and restricted interest and repetitive movements. Recent studies showed that gene copy numbers (CNVs) have significant effect on single nucleotide polymorphism (SNPs) and mutations in the etiology of Autism. In this study, we examined the C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in children with Autism. The aim of the study was to determine any possible relation between C677T allele and autism due to the enzymic activity reducing effect of T allele on MTHFR.

In our study, peripheral blood samples were collected from the 30 children with Autism and 90 healthy children. DNA was extracted from these samples. We determined the *MTHFR* C677T variant by the restriction fragment length polymorphism (RFLP) method, while *MTHFR* 677. base pair region by the polymerase chain reaction (PCR) method. According to our results the frequencies of *MTHFR* CC, CT, TT genotypes were 24 (80%), 23 (25,6%), 4 (13,3%) in the autistic children and 61 (67%), 23 (25,6%), 6 (6,7%) in the controls, respectively. The present study found no statistically significant relationship between autistic case and controls' genotypes ($p=0,384$). It was also observed that there was no relation between T allele frequency and diet responses. However, as we had inhomogeneous and insufficient number of patients, the further studies having a large number of the samples are suggested to determine the effect of nutrition on the genes.

Keywords: Autism, genetics, analysis, polymorphism, diet.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana laboratuvar imkanlarını sunan Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat Tarhan'a,
Bu sürecimde bilimsel birikimini benimle paylaşan, her aşamada desteğini esirgemeyen ve her konuda örnek aldığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Muhsin Konuk'a,
Çalışmamın gerçekleştirilmesi için beni bu konuya yönlendiren ve planlayan, çalışmamın başlangıcından bitimine kadar tecrübe ve bilgileriyle her türlü yardım ve katkılarını benden esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Korkut Ulucan'a,
Her konuda yol gösterip manevi desteklerini esirgemeyen hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Mesut Karahan'a ve Yrd. Doç. Dr. Emel Serdaroğlu Kaşıkçı'ya,
Sunduğu bilimsel destekten dolayı büyük emeği geçen Sayın Doç. Dr. Hasan Önal'a,
Laboratuvar çalışmalarım sırasında bilgilerini ve bilimsel katkılarını benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Sezgin Kapıcı, Canan Sercan, Hamza Kulaksız, Arş. Gör. Seda Kuşoğlu ve bütün hocalarıma,
Her koşulda yanımda olan ve bilgilerini benimle paylaşan arkadaşlarım Miraç Songül Turgut ve Mehmet Selim Çobanoğlu'na,
Tüm hayatım boyunca bana maddi ve manevi olarak her zaman destek olan annem, babam ve ağabeyim Hüseyin Yılmaz'a,
İçtenlikle teşekkür ederim.

EK 2. BEYAN FORMU

Bu çalışmamın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih

Öznur YILMAZ

İmza

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları tanı ölçütleri (12)

Tablo 2: Otizm açılımı kapsamında bozukluk ağırlık düzeyleri (14)

Tablo 3: Otizimli bireylerde çokça karşılaşılan tek-gen polimorfizmleri ile ilişkili olan enzimler (22)

Tablo 4: *MTHFR* PZR protokolü için kullanılan primerler (35)

Tablo 5: *MTHFR* PZR protokolü (38)

Tablo 6: *MTHFR* C677T bölgesinin RFLP analiz protokolü (39)

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları (53)

Tablo 8: *MTHFR* C677T genotip dağılımı ve allel frekansları (53)

Tablo 9: Ayrı ayrı genotip ve allel dağılımları (54)

Parantez içindeki rakamlar şekil ve tabloların bulunduğu sayfaları ifade etmektedir.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 1. kromozomun önemli lokusları ile beraber şematize hali (28)

Şekil 2: Homosistein aminoasitinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları (30)

Şekil 3: Dokudan DNA izolasyonu protokolü (37)

Şekil 4: MTHFR gen bölgesinde hasta grubundaki PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü (51)

Şekil 5: Hasta grubu örneklerinde *MTHFR* C677T polimorfizminin %3'lük jel görüntüsü (52)

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz
- PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu
- RFLP:** Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
- GAPS:** Bağırsak ve psikoloji sendromu
- COMT:** Katekolamin-O-Metiltransferaz
- MAO:** Monoamin oksidaz
- VDR:** D vitamini reseptörü
- MTRR:** Metiyonin sentaz redüktaz
- MTR:** Metiyonin redüktaz
- TCN2:** Transkobalamin 2
- BHMT:** Betain-homosistein S-metiltransferaz
- GABRB3:** GABA reseptörü
- ADA:** Adenozin deaminaz
- UBE3A:** Ubikitin E3 ligaz
- CPOX:** Koproporfirinojen oksidaz
- PON1:** Paraoksonaz 1
- SAM:** S-adenozin metiyonin
- DSM:** Ruhsal bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı
- ICD:** Hastalıkların uluslararası sınıflaması
- CHARGE:** Çocuk otizm risk çalışması
- SEED:** Gelişim öncesi araştırma çalışması
- WES:** Tüm ekzom dizileme

FXS: Frajil X sendromu

RTT: Rett sendromu

TS: Timoty sendromu

fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniği

EEG: Elektroensefalografi

PDD-NOS: Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk

AS: Asperger sendromu

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

TG2: Transglutaminaz 2

HLA-DQ2: İnsan lökosit antijeni gliadin peptidi

HLA-DQ8: İnsan lökosit antijeni insülin peptidi

BAP: Geniş otizm fenotipi

BPASS: Geniş otizm fenotip semptomları

SRS: Sosyal duyarlılık ölçeği

ASP: Otizm spektrum oranı

BAPP: Geniş otizm fenotipi anketi

CNVs: Gen kopya sayıları

TNPs: Tek nükleotid polimorfizmleri

EZH2: Zeste homolog 2 güçlendirici

eQTL: Kantitatif karakter lokus

SEMA5A: Semaforin 5A

CLEC7A: Kalsiyum-bağımlı lektin domaini 7A

CACNA1A: Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalı alfa alt ünitesi

EHMT1: Ökromatik histon-lizin N-metiltransferaz 1

EHMT2: Ökromatik histon-lizin N-metiltransferaz 2

WIZ: Çinko parmak proteini

CGH: Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon

5HT2A: Serotonin reseptör 2A

FGA: Fibrinojen alfa zincir

SLC6A4: Serotonin taşıyıcı

BDNF: Beyin-türevli nörotrofik faktör

PTEN: Fosfat ve tensin homolog

SAH: S-adenozil homosistein

MS: Metiyonin sentetaz

CS: Sistasyonin- β sentetaz

CL: Sistasyonin- γ liyaz

MT: Metil transferaz

THF: Tetrahidrofolat

DMG: Dimetilglisin

EtBr: Etidyum Bromid

Hinf: Hemofilus influenza

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

A: Adenin

G: Guanin

C: Sitozin

T: Timin

μ l: Mikrolitre

İÇİNDEKİLER

EK 1. TEZ ONAY SAYFASI.....	
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
EK 2. BEYAN FORMU.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Sınıflandırılması.....	6
2.3. Otizm Spektrum Bozukluğu Epidemiyolojisi	8
2.4. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi	9
2.5. Otizm Spektrum Bozukluğu Patofizyolojisi	10
2.6. Otizm Spektrum Bozukluğuna Çevresel Faktörlerin Etkisi.....	11
2.7. Otizm Spektrum Bozukluğu Atipik Bulgularının Normal Gelişimde Ortaya Çıkması.....	15
2.8. Otizm Spektrum Bozukluğu Alt Grupları	15
2.8.1. Asperger Sendromu.....	15
2.8.2. Atipik Otizm.....	16
2.8.3. Çocukluk Dezintegratif Bozukluk.....	16
2.9. Otizme Eşlik Eden Durumlar	16
2.9.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	16
2.9.2. Epilepsi	17
2.9.3. Çölyak Hastalığı	17
2.9.4. Bağırsak Sorunları.....	17
2.9.5. Uyku Sorunları	18
2.10. Otizm ve Diyet	19

2.10.1. Glutensiz-Kazeinsiz Diyeti.....	19
2.10.2. GAPS (Bağırsak ve Psikoloji Sendromu) Diyeti	20
2.11. Geniş Otizm Fenotipi.....	20
2.12. Otizm Spektrum Bozukluğuna Genetik Bakış	21
2.12.1. Katekolamin-O-Metiltransferaz (COMT) Geni ile Otizm İlişkisi	22
2.12.2. Monoamin Oksidaz (MAO) Geni ile Otizm İlişkisi.....	22
2.12.3. D Vitamini Reseptörü (VDR) ile Otizm Arasındaki İlişki.....	22
2.12.4. <i>MTHFR</i> , Metiyonin Sentaz Redüktaz / Metiyonin Sentaz (<i>MTRR/MTR</i>), Transkobalamin 2 (<i>TCN2</i>) ve Betain-homosistein S-Metiltransferaz (<i>BHMT</i>) ile Otizm Arasındaki İlişkisi	22
2.12.5. GABA Reseptörü (<i>GABRB3</i>) ile Otizm İlişkisi	22
2.12.6. Adenozin Deaminaz (<i>ADA</i>) Geni ile Otizm İlişkisi	22
2.12.7. Ubikitin E3 Ligaz (<i>UBE3A</i>) Geni ile Otizm İlişkisi	23
2.12.8. Koproporfirinojen Oksidaz (<i>CPOX</i>) Geni ile Otizm İlişkisi.....	23
2.12.9. Paraoksonaz 1 (<i>PON1</i>) Geni ile Otizm İlişkisi	24
2.13. Literatürde Genetik Çalışmaların İncelenmesi.....	24
2.14. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (<i>MTHFR</i>) Geni	28
2.14.1. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesinin Folat Metabolizmasındaki Rolü	28
2.14.2. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni Mutasyonları	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Gereçler	33
3.1.1. Kullanılan Aletler	33
3.1.2. Kimyasal Maddeler	34
3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler	34
3.1.4. Kullanılan Primerler	34
3.1.5. Kimyasal Çözeltiler	35
3.1.6. Kullanılan Bilgisayar Programları.....	35
3.2. Yöntemler.....	35
3.2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	35
3.2.2. Kandan DNA İzolasyonu	36
3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (<i>PZR</i>)	38
3.2.4. Agaroz Jel Elektroforezi.....	38
3.2.5. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi Analizi	39
3.2.6. İstatistiksel Analizler	39

3.2.7. Otizmli Çocuklar İçin Diyet Listesi	40
4. BULGULAR.....	51
4.1. MTHFR Geninin 4. Ekzon Bölgesinin PZR bulguları.....	51
4.2. RFLP Analizi Bulguları	52
4.3. Anket Sonuçları.....	53
4.3.1. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları.....	53
4.3.2. Diyete Yanıt Verenler ve Vermeyenler ile Genotip Dağılım İlişkisi	54
4.3.3. Anne-Baba Akrabalık İlişkisine Göre Genotip Dağılım	54
4.3.4. Ailede / Akrabalarda Otizm Olan ve Olmayanlar ile Genotip Dağılım İlişkisi	55
4.3.5. Annelik / Babalık Yaşı ile Genotip Dağılım İlişkisi	55
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
EK 3. ANKET	69
EK 4. ÖZGEÇMİŞ.....	73

1. GİRİŞ

Nörogelişimsel bozukluklar davranış ve bilişsel yetileri etkileyen çocukluk hastalıkları arasında oldukça sakıncalı ve yaygın bir durumdur (Gaynor et al. 2015). Otizm Spektrum Bozuklukları, dil gelişiminde anormallikler, sınırlı ilgi ve kalıplaşmış davranışlarla beraber karşılıklı sosyal etkileşimde bozukluklar ile tanımlanan nörogelişimsel sendromlarla ilişkili bir gruptur (Damiano et al. 2015). Bu durum erkeklerde kızlara oranla 4 - 5 kat fazla görülürken genelde kızlarda daha ağır seyreder (Ornoy et al. 2015). Belirtilerinde dil gelişimi ve oyun oynamada gecikme ya da anormallikler, tekrarlayıcı davranışlar, küçük nesnelere sıraya koyma ve dönen şeylerle uğraşma gibi olağandışı ilgi alanları bulunur (DiCicco-Bloom et al. 2006). Semptomların ağır görüldüğü çocuklarda zihinsel bozukluk daha sık görülür. Otizm etiolojisinde multifaktöriyel genetik çeşitlilik ve çevresel faktörler rol oynar (Ornoy et al. 2015). Gelişimsel anormallikler yaşamın ilk üç yılında belirginleşir, karakteristik bozukluklar yetişkinlikte de devam eder (Lamb et al. 2000). Otizm prevalansının son yıllarda arttığı görülür. Halkın bilinçlenmesine rağmen Otizmin nedenlerinin belirsizliği halen etkisini sürdürür (Fischbach and Lord 2010). Otizm Spektrum Bozukluğunun dünya çapındaki prevalansı nüfus değişimi dikkate alınarak yaklaşık %1 olarak tahmin edilir (Vlassakova and Emmanouil 2016). Prevalans hesaplamalarına göre; Amerika'da 68 çocuktan 1'inde (%14,7), İngiltere'de 64 çocuktan 1'inde (%15,7), Çin - Hong Kong – Tayvan'da 376 çocuktan 1'inde (%2,7), Güney Kore'de 53 çocuktan 1'inde (%18,9), Batı Avustralya'da 334 çocuktan 1'inde (%3) ve Otizm Platformunun 2008 yılı sonuçları dikkate alınarak Türkiye'de 150 çocuktan 1'inde (% 6,7) Otizm görülür (Bicer and Alsaffar 2013, Kondolot et al. 2016). Otizmin temelinde multifaktöriyel etiyojoloji olduğu için patogeneze ve patofizyolojisini anlamamanın zor olması sebebi ile Otizm prevalansı tahmini olarak bildirilir (Chen et al. 2015).

Otizimde biyolojik araştırmaların gelişmesi için nörobiyolojik mekanizmalarla ilgili farklı alanlarda çalışmalar yapılır. Bu alanlar genetik, nörokimya, nörofarmakoloji,

nöroendokrinoloji, nöroanatomi, beyin görüntüleme ve nöroimmünolojidir (Tordjman et al. 2014).

Otizm Spektrum Bozukluğuna sebep olabilecek bazı risk faktörleri etkileşimi monozigot ve dizigot arasındaki konkordans oranında farklılığa yol açar. Bu etkilerle nöral dokunun değişmesi; toksik çevresel faktörlerin veya epigenetik faktörlerin gen fonksiyonlarını değiştirmesi sonucu olabilir (Levy et al. 2009). Otizm genetik çalışmalarında üç temel fenotip / genotip kombinasyonları vardır. Bunlardan birincisi tek gen mutasyonlarıdır. Buna örnek %5-10 arasında görülen Frajil X sendromu verilir. İkincisi, bir ya da birçok gende olan genetik varyasyonlar sonucu oluşan geniş otizm fenotipidir. Gen - gen ve gen - çevre etkileşimleriyle fenotip değişimi meydana getiren bu varyasyonlar popülasyonda yaygındır. Üçüncüsü ise hasta ya da mutasyon gibi taşıyıcılarda *de novo* mutasyonunun ciddi ve spesifik bir fenotipe sebep olmasıdır (Misra 2014).

Karbon metabolizması enzimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler Otizm Spektrum Bozukluğu riskini arttırdığı bulunmuştur. Bu döngüde yer alan Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninin Otizm hastaları ve / veya annelerinde polimorfizm prevalansı yüksektir (Kezurer et al. 2013). İnsan *MTHFR* lokusu kromozom 1p36.3 üzerinde yer alır (Awwad et al. 2015). *MTHFR*'nin 11 ekzona sahip olduğu tespit edilmiştir (Khan et al. 2015). *MTHFR*, folat metabolizması için önemli olan 656 aminoasitlik MTHFR enzimini kodlar (Ulucan ve ark. 2013). *MTHFR* karbon metabolizmasında 5-metiltetrahidrofolatın 5,10-metilentetrahidrofolata demetile ederek katalize edilmesinden sorumlu regülatör bir anahtar enzimdir (Guo et al. 2015). *MTHFR* mutasyonları homosistein metabolizmasına etki eder ve hiperhomosisteinemiye yol açar (Inanir et al. 2015).

MTHFR'de C677T, A1298C ve G1793A olmak üzere üç adet tek-nükleotid polimorfizmi bulunur (Shen et al. 2015). *MTHFR* 4. ekzonunda 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in T (Timin)'e transisyonu sonucu nokta mutasyon oluşur ve bunun sonucunda 222. kodonunda Alanin yerine Valin geçer (Awwad et al. 2015). En yaygın *MTHFR* mutasyonu C677T olarak bilinir (Moll and Varga 2015). *MTHFR* C677T mutasyonu kadınlarda nöral tüp defektleri ve tekrarlayan gebelik kayıpları için risk faktörü taşır (Boas et al. 2014). *MTHFR*'nin 7. ekzonunda 1298. nükleotid olan A (Adenin)' in C (Sitozin)'e transisyonuyla meydana gelen nokta mutasyonu sonucu MTHFR proteinin 429. kodonundaki Glutamin Alanine dönüşür (Vanilla et al. 2015). C677T ve A1298C

tek nükleotid polimorfizmleri MTHFR enzimi aktivitesini etkiler (Shen et al. 2015). G1793A polimorfizmi ise *MTHFR*'nin 11. ekzonunda yer alır ve 1793. nükleotidi olan G (Guanin)' in A (Adenin)'e değişimi sonucu 594. kodonundaki Glutaminin Arjinine dönüşmesiyle oluşur. G1793A polimorfizminin homosistein düzeylerine etkisi bilinmemektedir. G1793A tek nükleotid polimorfizmi diğer ikisine göre daha nadir ortaya çıkar ve bu polimorfizmin fonksiyonunun önemi belirsizdir (Shen et al. 2015).

Düşük folat düzeyleri ve folat metabolizmasının defekte uğraması fonksiyonel nöropsikiyatrik bozukluklardan depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluklarla bağlantılıdır (Gilbody et al. 2006). Folat eksikliği sonucu bozulan S-adenozil metiyonin-bağımlı (SAM-bağımlı) histon metilasyonu öğrenme güçlüğü, bellek bozukluğu, zihinsel engellilik, bağımlılık, otizm, şizofreni, depresyon gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (Shea and Rogers 2014). Fetusta normal olmayan folat metabolizması ile Otizm Spektrum Bozukluğu artışı arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarda görülür (Schaevitz et al. 2014). Otizm Spektrum Bozukluğu olanlarda folatın, kan-beyin omurilik sıvısı bariyerinde taşınmasının engellenmesi ve serum folat reseptör antikorları tarafından folatın bloklanması sonucu beyinde folat eksikliği oluşur (Schmidt et al. 2012). Folat eksikliği ve/veya polimorfizmlerinin karbon metabolizması enzimlerinin fonksiyonlarını bozabilme ihtimali bu bağlantının sebebidir (Schaevitz et al. 2014). Otizm Spektrum bozukluğundaki *MTHFR* mutasyon insidansını değerlendirmek için metiyonin döngüsü fonksiyonu, metilasyon yolları ve folat taşınmasına ilave olarak gen - gen etkileşimleri bulunmuştur (Rogers 2008).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

1943 yılında Kanner'a göre saplantılı olma, stereotipi ve ekolali Otizm kombinasyonu, bazı temel şizofrenik olayları zihinde canlandırmıştır. Kayda değer benzerlikleri olmasına rağmen, bu durumun Çocukluk Şizofreninin diğer bilinen örneklerine nazaran birçok açıdan farklılıkları vardır (Kanner 1943). Ayrıntı odaklı tekrarlayıcı rutinlerini devam ettirerek herhangi bir değişikliğe karşı çıkmama, görsel-mekansal veya ezber hafızasında farklı bir yeteneğin olmasına rağmen öğrenmede genel bir gecikme görülmüştür. Kanner, bu davranış modeline Erken Çocukluk Otizmi (İnfantil Otizm) adını vermiştir (Wing 1997). Kanner'a göre bu çocukların saplantılı olmaları ve aile ilişkilerinde soğuk davranışları dikkat çeken özellikleridir. Kanner 1943 yılında Otizmlilerin karakteristik özelliklerini raporunda 10 maddede tanımlamıştır:

1. Çocukların başkaları ile olan iletişimde yetersizlikleri var.
2. Annelerinin onlardan bekledikleri davranışı gösteremiyorlar.
3. Çalıştığı 11 çocuk (3 kız, 8 erkek) 8 yaş veya sonrasında konuşmaya başladı.
4. Bu çocukların hafızaları çok iyidir.
5. Kelime ve özellikle ses tekrarı yaparlar.
6. Kelimeleri tam olarak yorumlayabilirler.
7. Kişi zamirlerini doğru kullanamazlar.
8. Duyusal uyarıcılara karşı anormal tepki gösterirler.
9. Bu ortamlarda çocuklar kaçmada ısrarcıdırlar.
10. Bu çocukların aileleri zekidir.

Kanner gördüğü çocukların anne - babalarını meslek sahibi üniversite mezunlarından oluştuğu için zeki aile olarak tanımlamıştır.

1944 yılında Hans Asperger çocuklarda Otizm tanısını genişleterek Kanner tarafından yapılan Otizm tanımlamasından daha hafif olan davranış bozukluklarını Otistik Psikopati olarak tanımlamıştır. Hans Asperger'in raporuyla Otizmin bu hafif formu günümüzde Asperger Sendromu olarak bilinir (Trachtman 2008). Hans Asperger yaklaşık 10.000 çocuktan 4'ünde doğumda ya da doğumdan sonra yaşamın ilk 30 ayında görülen davranışla ilgili bir sendrom olduğunu belirtmiştir. 1961 yılında Çocukluk Otizminin belirtilerini netleştirmek amacıyla Dr. Mildred Creak başkanlığında bir kurulun gözlemleri sonucunda belirttikleri teşhis ölçütleri şöyledir:

1. Kendi kişisel kimliğinin farkında olmaması,
2. Belli nesnelere fazla bağlılık göstermesi,
3. Nesnelere amacının dışında kullanması,
4. Bulunduğu ortamdaki değişikliklere anormal tepki göstermesi,
5. Mevcut normal veya özel zihinsel yeteneklere sahip olmasının yanı sıra gözlenen genel bir gerilik olması.

1967 yılında Gerald O'Gorman tarafından bu teşhis ölçeğindeki özellikler yeniden düzenlenmiştir. 1970 yılında Rendle-Short "Kontrol Listesi" yönteminde Otistik çocukları tanımlamıştır. Bu listeye göre;

1. Diğer çocuklar ile iletişim kurmada güçlük çeken,
2. Genellikle zararlı durumların farkında olmayan,
3. Çevresinde olan değişikliklere tepki gösteren,
4. Fiziksel temastan hoşlanmayan,
5. İsteklerini söz yerine işaret ile belirten çocuklardır.

1977 yılında ise Micheal Rutter ve arkadaşları bu özellikleri yeniden gözden geçirip geliştirerek dört ana noktada toplamıştır:

1. Otizmin ortaya çıkma sıklığı 30 aydan önce başlamaktadır.
2. Çocukların konuşma ve dil gelişiminde belirgin bir gecikme vardır.
3. Zihinsel gelişimle ilişkisi olmayan, ancak sosyal gelişimle ilgili yetersizlik olduğu söz konusudur.

4. Kalıplaşmış oyun becerileri gözlenir ve aynılıkta ısrar ederek değişikliğe karşı tepki göstermeleri belirgin davranışlarıdır (Darıca ve ark. 2005).

2.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Sınıflandırılması

1918 yılında Amerika Birleşik Devletleri tarafından Amerikan Mediko-Psikolojik Birliğinin hazırladığı psikopatolojik durumların standardize edilmiş terminolojisinin oluşturulması denenmiştir. 1952 yılında Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının (DSM) ilk baskısı yayımlanmıştır. DSM-I'de ruhsal hastalıkların etiyolojisinin psikodinamik formülasyonlar ile hazırlanmış bilinçaltı çalışmalar olduğu kabul edilmiştir. DSM-I'de yer alan “Şizofrenik Reaksiyon, Çocukluk Tip” içerisinde çocuklarda görülen psikotik reaksiyonlardan olan Otizmden bu grupta bahsedilmiştir. 1968 yılında yayımlanan DSM-II'de “Şizofreni, Çocukluk Tip” listesinde “otistik, atipik ve içine kapanık davranış durumunda olabilir.” tanımı içine dahil edilmiştir (Fung and Hardan 2014).

İlk olarak 1980 yılında Otizm, Amerika Psikiyatri Birliğinin yayınladığı DSM-III “Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması” el kitabında yer almıştır (Mukaddes 2013). DSM-III'de tanımı İnfantil Otizm olarak ele alınmıştır ve Yaygın Gelişimsel Bozukluk sınıfına dahil edilmiştir (Volkmar and Reichow 2013). DSM-III sınıflama sisteminde belirtilen sosyal yetersizlik ve dil bozukluğu ile ilgili ikişer tane, kriterlerin başlama yaşı ve diğer ruhsal bozukluklarla ortak bulguların olmaması şartını içeren toplam 6 kriterin 30 ay öncesi başlamasının gerektiği belirtilmiştir (Mukaddes 2013).

İnfantil Otizm tanımının etimolojisinin yetersiz olmasından dolayı 1987 yılında residüel tip olarak güncellenen DSM-III-R'de İnfantil Otizm ayrı bir kategoride ele alınmıştır. Burada sosyal, iletişim ve davranış bozukluğu alanlarının birden fazla kriterleri belirtilerek daha fazla karşılaştırma yapılmıştır (Volkmar et al. 2012). DSM-III-R sınıflama sisteminde sosyal yetersizlik, gelişimsel bozukluk ve kısıtlayıcı - tekrarlayıcı davranış üç temel alanında 16 kriterin 8'inin bulunması durumunda tanı konulabileceği belirtilmiştir. DSM-III sınıflama sisteminden farkı, kriterlerin başlangıç yaşının belirtilmemesi ve dil bozukluğunun yerine iletişim bozukluğu terimi kullanılmasıdır (Mukaddes 2013).

1994 yılında DSM-IV sınıflama sisteminde Yaygın Gelişimsel Bozukluk grubuna Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluk, Rett Bozukluğu, Çocukluk Dezintegratif

Bozukluk ve Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB-BTA) tanıları altında 12 belirti dahil edilmiştir (Maenner et al. 2014).

2000 yılında DSM-IV-TR olarak düzenlenen sınıflama sisteminde sosyal etkileşimde yetersizlik, iletişimde yetersizlik ve kısıtlayıcı, tekrarlayıcı davranış ve ilgi alanları başlığı altında Otistik Bozukluk belirtileri tanımlanmıştır (Guthrie et al. 2013). Yaygın Gelişimsel Bozukluk grubunda sadece Asperger Bozukluğundaki eksikliklere karşı yeniden tanımlama yapılmıştır (Fung and Hardan 2014). DSM-IV'e göre başka önemli değişiklik yapılmamıştır, Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması ICD-10'da bu kriterler yer almıştır (Maenner et al. 2014).

2013 yılında hazırlanan DSM-V sınıflama sisteminde Otizm, Asperger Sendromu, Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Çocukluk Dezintegratif Bozukluk Otizm Spektrum Bozukluğu şemsiyesi altında yeni tanı kriterleri belirtilmiştir. DSM-V'de hastalıkların hafif, orta ve şiddetli düzeylerini kapsadığı için spektrum terimi kullanılmıştır (Lee et al. 2015). DSM-IV sınıflama sisteminden farklı olarak DSM-V'de dil ediniminde gecikme ve sözel dili kullanmada bozukluk Otizm Spektrum Bozukluğu tanı kriterleri arasına dahil edilmiştir. DSM-V'de kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı davranış alanlarında dört ilke tanımlanarak düzenleme yapılmıştır.

- a) Nesne kullanımı veya konuşmada basmakalıp - tekrarlayıcı motor hareketleri,
- b) Rutinlere inatçı bir şekilde bağlılık, aynılıkta yoğun ısrar veya gelenekselleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar
- c) Oldukça sınırlı, yoğunluk ve odak açısından anormal olan sabitlenmiş ilgiler
- d) Çevrenin duyuşal açısına aşırı ilgi ve duyuşal girdi de hiperaktivite veya hipoaktivite görülmesi

Ayrıca DSM-V tanı kriterlerine duyuşal hoşnutsuzluk ve olumsuz reaksiyonlar içeren davranışlarla ilişkili duyuşal algı farklılıklarının görülmesi dahil edilmiştir. Otizm Spektrum Bozukluğu başlangıç yaşının DSM-IV'de kriter olması son yıllarda yapılan çalışmaların katkısıyla belirtilmiştir. Birçok çalışmada bazı Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda yaşamın ikinci yılının başlarında motor gelişimi, sosyal etkileşim veya dil gelişiminde gecikmeler görüldüğü tanısı belirtilmiştir. Patoloji ve genetik açıdan yapılan nörobiyolojik çalışmalarda ise Otizmin altında yatan biyolojik

mekanizmalardaki anormalliklerin fetal gelişim döneminde etkili olduğu ve buna bağlı olarak Otizm Spektrum Bozukluğunun doğum öncesinde başladığı öne sürülmüştür (Lord and Bishop 2015). Otizmlili küçük çocukların (2-16 yaş) prefrontal korteksinde hücre döngüsü regülasyonu, hücre bütünlüğü, hücre farklılaşması ve kortikal örüntülemeyi kontrol eden genler veya gen yollarının anormal ekspresyonu keşfedilmiştir. Ayrıca Otizmlili çocukların prefrontal korteks nöronu sayısında %67 oranında artış ve bununla ilişkili beyinlerinin anormal bir ağırlığa sahip olduğu da görülmüştür (Stoner et al. 2014). Otizm oluşabilecek çocuklarda eksiklikler ve gecikmeler kayda değer bir şekilde olsa da bu bireylere 15 - 18 ay öncesinde Otizm Spektrum Bozukluğu tanısını koymak oldukça güçtür (Lord and Bishop 2015).

Otizm Spektrum Bozukluğunu diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluk tiplerinden ayırt edici kriterlerden olan regresyon yaşamın ilk 12 - 30 ay süresinde oluşur ve dil, sosyal, motor yeteneklerinde beceri kaybı ile öğrenme güçlüğüne sebep olur. Bu gelişimsel gerilik oluşumu, Otizm Spektrum Bozukluğunun genetik temelli sebebinden değil de çevresel risk faktörlerinden meydana geldiği yapılan kohort çalışmalarıyla bildirilmiştir (Brian et al. 2014). Regresyonun ortalama prevalansı meta-analiz sonuçlarıyla %32 olarak belirlenmiştir (Lord and Bishop 2015).

2.3. Otizm Spektrum Bozukluğu Epidemiyolojisi

Otizm Spektrum Bozukluğunun etiyolojisini anlayabilmek için genetik ve çevresel faktörlerin nörogelişimsel bozukluklar üzerine etkisinin araştırıldığı incelemeler yapılmıştır. Bu araştırmaların sonucu ile Otizm Spektrum Bozukluğunun dünya çapında epidemiyolojisinin hesaplanması amaçlanmıştır (Kim and Leventhal 2014). Genler ve çevre kaynaklı Çocukluk Otizm Risk Çalışması (CHARGE) ve Gelişim Öncesi Araştırma Çalışması (SEED) olarak bilinen iki büyük çalışmada doğum sürecinde ilaçlara maruz kalma ve genetik üzerine geniş çapta veriler toplanmıştır. Bu vaka - kontrol çalışmaları ile daha iyi ve kapsamlı araştırmalar yapılarak gen - çevre etkileşimi arasındaki ilişkiyi anlamada ilerleme kat edilmiştir. Bu çalışmalarda iki soruna odaklanılır. Bunlardan biri; genotipte farklı açılardan oluşan hatalardır. Diğeri ise çevresel riske maruziyetin, doğrudan nörotoksisite yoluyla ya da gelişmekte olan fetal hücrelerin yapısını ve duyarlılığını değiştirdiği epigenetik olaylarda nörogelişimi çeşitli yollarda etkileyebilme durumudur (Engel and Daniels 2011).

Tüm toplumlarda görülen bir nörogelişimsel bozukluk olduğu için gelecekte çocukların bir kısmının etkilenebileceği küresel bir sorun haline gelmiştir (Ouhtit et al. 2015). İnsan nüfusunda hastalık oluşumunu etkileyen genleri ve gen - çevre etkileşimlerinin rollerini inceleyen genetik epidemiyoloji çalışmalarında; biyoinformatik, populasyon genetiği, epidemiyoloji ve moleküler genetik alanlarında yapılan araştırmalar sonucu elde edilen veriler kullanılarak değerlendirme yapılır. Bu çalışmalarda genler ile çevrenin ortak etkileri incelenir ve araştırmalar sonucundaki bulguları dünya çapında değerlendirebilmek için sistematik örneklemelelere yoğunlaşarak kavramsal modellere hastalık biyolojisi dahil edilir (Kim and Leventhal 2014).

1966 yılında yaklaşık olarak her 10.000 kişiden 4 veya 5'inde Otizm görülürken ne yazık ki zamanla bu oran artmıştır. Günümüzde yaklaşık olarak her 10.000 kişiden 100'ünde Otizm Spektrum Bozukluğu görüldüğü raporlarla bildirilmiştir. Ancak bu artışın risk faktörlerinden dolayı mı yoksa kamu bilinci artması etkisi ve Otizm teşhis standartlarının değişmesi sonucu mu olduğu henüz tam bilinmemektedir (Ornoy et al. 2015). Genellikle yaşamının 2. yılında Otizm Spektrum Bozukluğu teşhisini alan 68 çocuktan 1'i geçerli olan prevalans olarak kabul edilmiştir (Kaur et al. 2015).

2.4. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi

Otizm Spektrum Bozukluğunun genetik temelini araştırmak için yapılan ikiz çalışmalarında homozigot ikizler arasında yüksek konkordans görülmesine karşın diskordans ikizlerde ise bu durum çok daha düşüktür (Ornoy et al. 2015). Kardeşler arasında Otizm Spektrum Bozukluğu olma riskinin yaklaşık 50 kat artmış olduğu ve monozigot ikizlerde konkordans oranlarının %90 görülmesi sebebiyle Otizm Spektrum Bozukluğu kalıtsal nöropsikiyatrik bozuklukların arasında yer alır ve çok sayıda gende bulunan karmaşık multifaktöriyel bozukluk olarak kabul edilir (Codina-Solà et al. 2015).

Otizm Spektrum Bozukluğundan sorumlu spesifik genlerin arayışı için görülen durumda birçok kromozomda çok sayıda aday genler olabildiği ve bu spesifik genlerin Otizm Spektrum Bozukluğu ile ilişkisinin yalnızca nadir durumlarda olduğu belirlenmiştir. Bu sebepten dolayı genetik soruna ek olarak doğum öncesi ve sonrası çevre ile genetik faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı görülmüştür. Otizm Spektrum Bozukluğunun doğum öncesi sebepleri arasında; astım gibi allerjik hastalıklar içeren maternal hastalıklar, gebelik boyunca anne ve fetal iltihaplanması, annenin gebelik

boyunca ağır metallere maruz kalması yer alabilmesinin yanı sıra ileri anne - baba yaşının Otizm Spektrum Bozukluğu riskinin artmasına sebep olduğu tespit edilmiştir (Ornoy et al. 2015).

Tüm ekzom dizileme (WES) nadir görülen veya yeni ortaya çıkan genetik bozuklukları tespit etmek için son zamanlarda kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. Otizm Spektrum Bozukluğu oldukça düşük fenotip – genotip korelasyonunda birden fazla lokusla ilgili olduğu için tüm ekzom dizileme (WES) yönteminde uygulanan bir model hastalıktır (Persico and Napolioni 2013). Bu yöntemle Otizm Spektrum Bozukluğunun etiyolojisinde tek nükleotid varyasyonların işlev kaybında *de novo* mutasyonların önemi, kromozom anormallikleri ve nadir görülen genetik varyasyonlar *de novo* germ hattında Otizm Spektrum Bozukluğu riskinin önemli bir bölümü genomik çalışmalarla açığa çıkarılmıştır (Engchuan et al. 2015).

Aynı zamanda genetik heterojenitenin göze çarptığı rapor edilmiştir. Frajil X Sendromu (FXS), Rett Sendromu (RTT) ve Timoty Sendromu (TS) gibi bozukluklarda nörogelişimsel yetersizlik ve konuşma gecikmelerinin oluşması ile otistik fenotiple sonuçlanması spesifik genlerin değişiminden kaynaklanır. Oluşan bu sendromik farklar Otizm Spektrum Bozukluğu grubunun altında yer alsa da Otizmin sporadik veya idiyopatik formlarını anlamak için yarar sağlar (Muotri 2015).

2.5. Otizm Spektrum Bozukluğu Patofizyolojisi

Otizm Spektrum Bozukluğu patofizyolojisine beyin çeşitli bölgelerindeki nöroinflamasyonun ve sinaptik değişikliklerin etkisi bulunmuştur. Davranış bozukluklarında öğrenme, bellek, duygu ve sosyal işlevsellikteki eksikliklerin altında yatan sebepte çoklu beyin alanları değişiklikleri belirtilerek bu durumdan da limbik alanlar sorumlu tutulmuştur. Ayrıca morfolojik anormalliklerin etiyolojisinde moleküler ve hücresel değişikliklerle ilişkili eksitasyon / inhibisyon dengesizliği ve atipik beyin bağlantısı da kabul edilmiştir (Codagnone et al. 2015). Beyinde eksitasyon / inhibisyon dengesizliğini Otizm Spektrum Bozukluğunda Epilepsi prevalansının artışı ve GABAerjik sistemin azaltılmış etkinliği göstermiştir (Peiker et al. 2015).

Fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri ile Otizm patofizyolojisi ağları hakkında bilgi sağlanır. Bu çalışmalar beyin ağlarında bulunan belirli yapıları ölçerek, görevlere karşı verdikleri tepkilerin aktivasyonunu değerlendirir. Otizmlilerde beyinlerinde sosyo-duygusal bölgeler arasında kortikal ağların birbirleriyle olan

bağlantısının azaldığı, yapılan ilgili çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Sosyo-duygusal işlemin bellek, duygu, dil ve başkalarının ne düşündüğünü düşünmek gibi zihinsel yeteneklere bağlı olan beyin bölgelerinde etkin olduğu alanlar bulunur. Sosyo-duygusal işlem için ağ görünümlü tanımlanan 3 ana bileşen; limbik sistem, yüz tanıma sistemi ve ayna nöron ağıdır. Otizm patofizyolojisinde sosyo-duygusal ağlarla ilgili yapısal çalışmalar ile fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarının bulguları fonksiyonel MRI yöntemi ile birleştirilerek sonuca varılır (Sinha et al. 2015).

2.6. Otizm Spektrum Bozukluğuna Çevresel Faktörlerin Etkisi

Epigenetik teoriye göre çevresel faktörler Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocukların semptomlarından sorumlu genetik faktörleri etkiler (Kim 2015). Çevresel riske maruziyet hücre farklılaşması, sinaptogenez ve akson miyelinasyonu gibi nörolojik süreçleri etkileyerek beyin gelişiminde derin değişikliklere sebep olabilir. Esansiyel besinler ve yağ asitlerinde maternal eksiklik Otizm Spektrum Bozukluğu riskini etkileyen nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir. Gebelik süresince alkol - uyuşturucu tüketimi, sigara kullanımı ve antidepresan ilaçları gibi kronik kullanılan ilaçlara maruz kalan çocukların fetal beyin gelişimi etkilenerek risk oluşturabilir (Fakhoury 2015).

Çevresel riskler besinsel faktörler, maternal diyabet, prenatal - perinatal stres, ileri anne - baba yaşı, çinko eksiklikleri, takviyeler, pestisitler ve enfeksiyonları içerdiği bildirilmiştir (Koufaris and Sismani 2015). Buna ek olarak, DNA hasarı tamirine katkısı bulunan D vitaminin eksikliği ile ilişkili olduğu faktörlerde mutasyonlara sebep olmaktadır (Kim 2015). Ksenobiyotik metabolik enzimler de çevresel Otizm Spektrum Bozukluğu risk faktörleri ve nörotoksinlerin biyokimyasal işlemi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Koufaris and Sismani 2015).

Tablo 1: DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

A) O sırada ya da öyküden alınan bilgilere göre, aşağıdakilerle kendini gösteren, değişik biçimleriyle toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde süregiden eksiklikler:

1. Söz gelimi, olağandışı toplumsal yaklaşım ve karşılıklı konuşamamadan, ilgilerini, duygularını ya da duygulanımını paylaşamamaya, toplumsal etkileşimi başlatamamaya ya da toplumsal etkileşime girememeye dek değişen aralıkta, toplumsal-duygusal karşılıklık eksikliği.

2. Söz gelimi, sözel ve sözel olmayan tümleşik iletişim yetersizliğinden, göz iletişimi ve beden dilinde olağandışılıklara ya da el-kol devinimlerini anlama ve kullanma eksikliklerine, yüz ifadesinin ve sözel olmayan iletişimin hiç olmamasına dek değişen aralıkta, toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişim davranışlarında eksiklikler.

3. Söz gelimi, değişik toplumsal ortamlara göre davranışlarını ayarlama güçlüklerinden, imgesel oyunu paylaşma ya da arkadaş edinme güçlüklerine, yaşitlarına ilgi göstermemeye dek değişen aralıkta, ilişkileri kurma, ilişkilerini sürdürme ve ilişkileri anlama eksiklikleri.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağırlık düzeyi, toplumsal iletişim bozukluklarına ve kısıtlı, yineleyici davranış örüntülerine göre değişir.

B) O sırada ya da öyküden alınan bilgilere göre, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, sınırlı, yineleyici davranış örüntüleri, ilgiler ya da etkinlikler:

1. Basmakalıp ya da yineleyici devinsel (motor) eylemler, nesne kullanımları ya da konuşma (örn. yalın devinsel basmakalıp davranış örnekleri, oyuncakları ya da oynar nesnelere sıraya dizme, yankılama [ekolali], kendine özgü deyişler)

2. Aynılık konusunda direnme sıradanlık dışına esneklik göstermeme ya da törensel sözel ya da sözel olmayan davranışlar (örn. küçük değişiklikler karşısında aşırı sıkıntı duyma, geçişlerde güçlükler yaşama, katı düşünce örüntüleri, törensel selamlama davranışları, her gün aynı yoldan gitmek, aynı yemeği yemek isteme).

3. Yoğunluğu ve odağı olağandışı olan, ileri derecede kısıtlı, değişkenlik göstermeyen ilgi alanları (örn. alışılmadık nesnelere aşırı bağlanma ya da bunlarla uğraşma, ileri derecede kısıtlı ya da saplantılı ilgi alanları).

4. Duyusal girdilere karşı çok yüksek ya da düşük düzeyde tepki gösterme ya da çevrenin duysal yanlarına olağandışı bir ilgi gösterme (örn. ağrı/ısıya karşı aldırıışsızlık, özgül bir takım seslere ya da dokulara karşı ters tepki gösterme, nesnelere aşırı koklama ya da nesnelere aşırı dokunma, ışıklardan ya da devinimlerden görsel büyülenme).

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağırlık düzeyi, toplumsal iletişim bozukluklarına ve kısıtlı, yineleyici davranış örüntülerine göre değişir (bak. Tablo 2).

C. Belirtiler erken gelişim evresinde başlamış olmalıdır (toplumsal gerekler sınırlı yeterliğin üzerine çıkana dek tam olarak kendini göstermeyebilir ya da daha sonra ki yıllarda, öğrenilen yöntemlerle maskelenebilir.

D. Belirtiler, toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik açıdan belirgin bir bozulmaya neden olur.

E. Bu bozukluklar, anlıksal yetiyitimi (anlıksal gelişimsel bozukluk) ya da genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz. Anlıksal yetiyitimi ve otizm açılımı kapsamında bozukluk ve anlıksal yetiyitimi eştanı tanısı koymak için, toplumsal iletişim, genel gelişim düzeyine göre beklenenin altında olmalıdır.

Not: DSM-IV otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ya da başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk kesin tanısı almış olan kişilere otizm açılımı kapsamında bozukluk tanısı konmalıdır. Toplumsal iletişimde belirgin eksiklikleri olan, ancak belirtileri, otizm açılımı kapsamında bozukluk için başka türlü tanı ölçütlerini karşılamayan kişiler, toplumsal iletişim bozukluğu açısından değerlendirilmelidirler.

Varsa belirtiniz:

Eşlik eden anlıksal bozukluk olan ya da olmayan

Eşlik eden dil bozukluğu olan ya da olmayan

Eşlik eden, bilinen bir sağlık durumu ya da kalıtsal durum ya da çevre etkeni olan

Eşlik eden diğer bir nörogelişimsel, ruhsal ya da davranış bozukluğu olan

Katatoni ile giden

Tablo 1: Otizm tanı ölçütleri (Köroğlu 2013).

Tablo 2: Otizm Açılımı Kapsamında Bozukluk Ağırlık Düzeyleri		
Ağırlık düzeyi	Toplumsal iletişim	Kısıtlı, yineleyici davranışlar
Üçüncü düzey “Çok önemli ölçüde desteği gerektirir”	Sözel ve sözel olmayan toplumsal iletişim becerilerindeki ağır eksiklikler, işlevsellikte ağır bozukluklara neden olur, çok sınırlı bir biçimde toplumsal etkileşim başlatır ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına çok az tepki gösterir. Sözelimi, anlaşılabilir ancak birkaç sözcük kullanabilen ve çok seyrek olarak etkileşim başlatan ve başlattığında da toplumsal gerekleri karşılamak üzere olağandışı yaklaşımlarda bulunan ve ancak, doğrudan toplumsal yaklaşımlara tepki veren bir kişi.	Davranışlarında esneklik göstermeme, değişiklik karşısında aşırı güçlük çekme ya da diğer kısıtlı / yineleyici davranışlar bütün alanlarda işlevselliği belirgin olarak bozar. Odağını ve yaptığı eylemi değiştirmekle büyük güçlük yaşar.
İkinci düzey “Önemli ölçüde desteği gerektirir”	Sözel ve sözel olmayan toplumsal iletişim becerilerindeki ağır eksiklikler; destek gördüğü bir arada bile toplumsal bozukluklar görülür ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına çok az tepki ya da olağandışı tepkiler gösterir. Sözelimi, yalın cümlelerle konuşan, kısıtlı özel ilgileriyle sınırlı etkileşim içinde olan ve sözel olmayan iletişimde yadrganacak yönler bulunan bir kişi.	Davranışlarında esneklik göstermeme, değişiklik karşısında aşırı güçlük çekme ya da diğer kısıtlı / yineleyici davranışlar, sıradan bir gözlemcinin görebileceği denli sık ortaya çıkar ve değişik bağlamlarda işlevselliği bozar. Odağını ve yaptığı eylemi değiştirmekte büyük güçlük yaşar.
Birinci düzey “Desteği gerektirir”	Destek görmediğinde toplumsal etkileşimindeki eksiklikler görünür bozukluklara neden olur. Toplumsal etkileşimleri başlatmakta güçlük çeker ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına karşı sıra dışı ya da başarısız tepkiler verdiğine ilişkin açık örnekler vardır. Toplumsal etkileşimlere karşı ilgisi az gibi görünebilir. Sözelimi, tam cümlelerle konuşan ve iletişim kuran, ancak karşılıklı konuşmayı pek beceremeyen, arkadaş edinme girişimleri yadrgatıcı ve başarısız olan bir kişi.	Davranışlarda esneklik göstermeme, bir ya da birden çok bağlamda işlevselliğin belirgin olarak bozulmasına neden olur. Etkinlikler arasında geçiş yapmakta güçlük çeker. Düzenleme ve tasarlama soruları, bağımsız olmasına engel olur.

Tablo 2: Otizm Ağırlık Düzeyleri (Koroğlu 2013).

2.7. Otizm Spektrum Bozukluğu Atipik Bulgularının Normal Gelişimde Ortaya Çıkması

Otizm Spektrum Bozukluğu dil gelişiminde eksiklik veya tamamen yoksunluğun görüldüğü, iletişimsel harekette azalma, karşılıklı sosyal etkileşim kaybı, el çırpma ve objelerle uğraşma gibi sınırlı ve tekrar eden davranışlar ile tanımlanan nörogelişimsel bozukluktur. Otizmin teşhisi için erken belirtileri olarak motor gelişimindeki düzensizlik ve nesnelere fazla odaklanarak incelemeleri retrospektif raporlarla önerilmesine rağmen bebeklerdeki tipik gelişim 6 - 18 ay sürecinde takip edilmelidir (Kaur et al. 2015).

2 - 6 aylık bebeklerde yapılan göz kontağı çalışmalarında, normal gelişenlerde kısa sürede göz kontağı kurma gerçekleşirken, Otizm Spektrum Bozukluğu meydana gelen bebeklerde bu süreçte reddetmeler görülmüştür. Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almış bebeklerde 6 aylıkken yüze bakma, sosyal gülümseme ve ses çıkarma sıklığında tipik gelişim görülmekle birlikte zamanla önemli ölçüde gerilemelerin olduğu durumlar ortaya çıkmaktadır. Beyindeki ak madde lif sisteminin oluşumunu değerlendirmek için kullanılan Difüzyon Görüntüleme Tekniği ile 6 - 24 ay arası gelişim boyunca Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan bebeklerde normal gelişenlere göre ak madde sistemi yolağında önemli farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu farklılık temel alınarak yaşamın ilk yılında ak madde yollarının düzensiz gelişimi otistik semptom olarak kabul edilmiştir. 14 aylık bebeklerde Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme tekniği (fMRI) ve Elektroensefalografi (EEG) tekniğinde Otizm Spektrum Bozukluğu meydana gelen beyinlerle yüksek bağlantılı olduğu görülmektedir (Heffler and Oestreicher 2015).

2.8. Otizm Spektrum Bozukluğu Alt Grupları

Otizm Spektrum Bozukluk kapsamında; Klasik Otizmin dışında Asperger Sendromu, Atipik Otizm (Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk, PDD-NOS) ve Çocukluk Dezintegratif Bozukluk yer alır (Lee et al. 2015).

2.8.1. Asperger Sendromu

DSM-5 tanı kriterleri yayımlanmadan önce Asperger Sendromu (AS), sosyal iletişimdeki yetersizlikleri, sınırlı ve tekrarlayıcı davranışların görülmesi durumu ile Otizm Spektrum Bozukluğu altında yer alan nörogelişimsel sendrom alt grubudur. DSM-V tanı kriterlerine göre Otizm Spektrum Bozukluğu semptomları şiddetinin daha

az hali ile Asperger Sendromu belirtileri olan bireyler uygunluk göstermektedir. Asperger Sendromu olan bireylerde dil edinim bilgisinde zorluk görülmesine rağmen resmi dil becerileri ve söz dağarcığında bozulma olmamıştır (Bottema-Beutel et al. 2015). Asperger Sendromunun dünya çapında prevalansı yaklaşık %0,06 olarak bildirilmiştir (Roy et al. 2015).

2.8.2. Atipik Otizm

DSM-IV-TR sınıflama sisteminde PDD-NOS tanısı için gerekli davranış kriterleri açıkça tanımlanmamasına rağmen sosyal etkileşim becerilerinde azalma, iletişim zorlukları, tekrarlayıcı ve kalıplaşmış davranış semptomları kombinasyonları olduğunda Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (Atipik Otizm, PDD-NOS) tanısı verilmektedir. Otizmden dünya çapında 1.7 kat daha fazla oranda tanısının yaygın olduğu belirtilmiştir (Brennan et al. 2014).

2.8.3. Çocukluk Dezintegratif Bozukluk

Heller Sendromu ve Dezintegratif Psikoz olarak da bilinen Çocukluk Dezintegratif Bozukluk yaşamın ilk 3 yılından sonra görülen dil, sosyal fonksiyon ve motor becerilerinde geç başlangıçlı gelişimsel gecikme ile karakterize edilen nadir bir durum olarak DSM-IV sınıflama sisteminde yer almıştır. Çocukluk Dezintegratif Bozukluğu olan çocuklar dil anlama ve konuşma bölgelerinde, küçük ve büyük kasların kullanımı becerisinde en az 2 yıl normal gelişime sahiptirler. Normal büyüme döneminden sonra bu çocuklar elde ettikleri becerileri kaybetmeye başlarlar. Genellikle 3 - 4 yaş arası bu kayıp görülmekle birlikte 10 yaşına kadar da başlama yaşı devam etmektedir. Çocukluk Dezintegratif Bozukluğunun dünya çapında prevalansı 100.000 çocukta 1 görüldüğü ve erkeklerin kızlara oranının 1 / 8'i olduğu tahmin edilmektedir (Charan 2012).

2.9. Otizme Eşlik Eden Durumlar

2.9.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) motor hareketlerinde hiperaktivite ve dürtüsellikle beraber zarar verici dikkatsizlik sonucu ortaya çıkan gelişimsel uyumsuzluk ile yetişkinlik döneminde de zorlukları devam eden çocukluk çağı başlangıçlı nörogelişimsel bozukluk olarak DSM-V sınıflama sisteminde yer almaktadır (Thapar and Cooper 2015). DEHB'nin prevalansı %5-8 olup çocukluk çağı nörogelişimsel bozukluklar arasında en yaygın olarak görülmektedir (Jaber et al. 2015). Otizm Spektrum Bozukluğu ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun birlikte

görülme oranı yüksektir ve bu durumlarda ortaya çıkan yetersiz kognitif esneklik içeren fonksiyon eksikliklerinin Otizm Spektrum Bozukluğunda tekrarlayan davranış semptomlarıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur (Sasaki et al. 2015).

2.9.2. Epilepsi

Epilepsi, nöronların ani ve olağan-dışı bir şekilde elektro-kimyasal boşalma yapması sonucunda ikiden fazla nöbetin meydana gelmesi olarak tanımlanmaktadır (Lee et al. 2015). Epilepsinin dünya çapında prevalansı %0,5-1 olarak tahmin edilmektedir ve doğumdan 16 yaşına kadar çocuklukta sıkça görülen ciddi bir nörolojik bozukluktur (Reilly et al. 2014). Otizm Spektrum Bozukluğunda Epilepsi görülme sıklığı tahmini olarak %2,4 ila %46'ya kadar değişmekte olduğu görülmektedir. Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerde Epilepsi başlangıç yaşının erken çocukluk döneminde ve ergenlik döneminde olduğuna dair çift durumlu dağılımı rapor edilmiştir (El Achkar and Spence 2015).

2.9.3. Çölyak Hastalığı

Çölyak Hastalığı (Gluten Enteropatisi), genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa, çavdar ve yulafın içerdiği prolamınlerin tüketilmesi ile tetiklenen ince bağırsağın kronik otoimmün enflamatuvar bir hastalığıdır. Çölyak hastalığının Batı ülkelerinde görülme prevalansı %1-1,5 olarak kabul edilmesine karşın yüksek risk popülasyonlarında bu oran %5-10 olarak görülebilmektedir (Lerner et al. 2015). Vilöz atrofi, kript hiperplazi ve intraepitelyal lenfositlerin değişen derecelerini açığa çıkaran üst ince bağırsağın biyopsisi ve pozitif serolojik testlerle Çölyak hastalığı tanısı konulmaktadır (Batista et al. 2011). Gluten duyarlılığı, gluten proteinlerinde artan antikor seviyelerine karşı yükseltilmiş immünolojik reaksiyon durumu olarak tanımlanabilir. Buğday alerjisi ve ince bağırsağı hedefleyen otoimmün bozukluk Çölyak hastalığı ile ilişkili olduğu ve glutene karşı yükseltilmiş immün reaktivitesi olarak bilinmektedir. Çölyak hastalığında hümorale immün tepkisi, otoantijen transglutaminaz 2 (TG2) ve gliadinin çıkarılan antikor dizilerini içermektedir. Çölyak hastalığı insan lökosit antijenlerini (HLA) kodlayan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri ile bağlantılıdır (Lau et al. 2013).

2.9.4. Bağırsak Sorunları

Otizimde en çok merak uyandıran iki durumdan birincisi Otizm Spektrum Bozukluğunun günbegün artmakta olan oranıdır, ikincisi ise gastrointestinal bozukluk belirtilerinin bu bireylerde görülmesi durumudur. Otizmli bireylerin %90'ında

gastrointestinal rahatsızlıklar görülmektedir ve bunlar gastroözofagal reflü, kabızlık, ishal, karın ağrısı ve beslenme sorunları olarak bilinmektedir. İnsan metabolizmasının düzenlenmesi ve immün sisteminin gelişmesinde bağırsak florasının önemli bir rolü vardır. Bağırsak - Beyin etkileşimindeki hücrel ve biyokimyasal yollar; gelişim, nörokimya, gen ekspresyonu ve beyin işleyişinde normal bağırsak florası etkileri için temel oluşturmaktadır. Bağırsak mikropları bileşimindeki varyasyonlar, sinir sistemi ve davranışların normal işleyişindeki değişikliklerle ilişkili olup, Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerde bağırsak florası değişiklikleri son yıllardaki çalışmalarda görülmektedir. Otistik bireyler ve Otizme yatkınlığı olanların bağırsak florasında *Clostridia*, *Desulfovibrio* ve *Bifidobacterium* bakteri türlerinin Otizmle bağlantılı olduğu son yıllardaki Otizm patogenezi üzerinde yapılan araştırmalarda görülmektedir (Tomova et al. 2015).

2.9.5. Uyku Sorunları

Uyku problemlerinin öğrenme ve bilişsellik üzerine zararlı etkileri bulunmaktadır. Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda stereotipik ve sıkıntı veren davranışların artan şiddetleri ile uyku problemleri ilişkili olduğu için yaşam kalitelerinin azalmasına sebep olmaktadır. Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerde uyku sorunlarının görülme yaygınlığı %50-80 oranında değişiklik göstermektedir. Bu sorunların etiolojisinde uyku hijyeni zorlukları, melatonin regülasyonu ve sirkadiyan ritimde potansiyel bozulmaların olduğu düşünülmektedir (Mazurek and Petroski 2015). Uyku problemlerinin tedavi edilmesine yönelik uygulamalarda masaj tedavisi ve ağır battaniye örtme müdahalelerini içeren alternatif tedavi şeklindeki araştırmalar sonucu istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadığı için davranışsal ve farmakolojik müdahaleler olmak üzere iki temel kategori şeklinde ele alınmaktadır.

Birinci kategori; davranışsal müdahaleleri içeren davranışçı terapi yöntemidir. Bu müdahalelerin Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocukların uyku problemlerinin azaltılmasını ve tedavi edilmesini sağladığı bilinmektedir. Davranışçı terapi için en çok çalışılan öğrenme ilkesi Sönümlenme, çocuğu yatağa yerleştirdikten sonra uyku zamanı boyunca meydana gelen aksaklıkları ebeveynin ölçülü bir şekilde görmezden gelmesi durumudur. Bu aksaklıklara uyku öncesi ruhsal bozukluk, anne - baba ile uyuma isteği, yalnız uyumayı istememe ve gece uyanma dahildir. Bir başka davranış stratejisi ise planlı gece vakti uyanışıdır. Bu yöntem gece uykusu rahatsızlıklarının azaltılması ve genel uyku süresinin artmasında etkilidir.

İkinci kategori ise farmakolojik tedavilerinde melatonin seviyelerinin düzenlenmesine yönelik yapılan çalışmaların Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerin uyku sorunlarında en çok etkili yöntem olduğu tespit edilmiştir. Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda melatoninin hızlı salındığı durumlarda gündüz uykularında ve gece uyanmalarında değişim görülmemiştir. Melatoninin, Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocukların tekrar eden ve basmakalıp davranışları ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu gibi davranışların azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir. Otizm Spektrum Bozukluğunda yetersiz uykuya sebep olan tıbbi durumlar içerisinde gastrointestinal reflü, kabızlık, karın ağrısı, nöbet geçirme, horlama, gece öksürme, diş ağrısı ve egzama yer almaktadır (Herrmann 2015).

2.10. Otizm ve Diyet

Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerde görülen gastrointestinal semptomlar, nörotoksin üretiminde şüphelenilen patojenik mikroorganizmaların bağırsak mikroflorasında aşırı büyümesini sağlayan endojen parçalanmasıyla ayırt edilen bağırsak disbiyozuna neden olabilmektedir. Ayrıca bu semptomlar nörolojik belirtileri değiştiren nöropeptidlerin belirteçidir ve inflamasyona sebep olabilen gluten ve kazein büyük proteinlerinin malabsorbsiyonuna (emilim bozukluğu) sebep olan bağırsak mukozal zarın parçalanmasıyla ilişkili olabilir (Harris and Card 2012). Bu sorunların altında yatan sebeplerin daha iyi anlaşılıp tedavi edilmesi için diyet uygulanmaktadır. Bu diyet uygulamaları ile gastrointestinal bozuklukların patolojisine diyetin etkisi ve beslenme sorunları prevalansına etkisi gözlemlenmektedir (Berry et al. 2015).

Ülkemizde uygulanan iki diyet Glutensiz-Kazeinsiz ve Bağırsak ve Psikoloji Sendromu (GAPS) diyeti şeklindedir:

2.10.1. Glutensiz-Kazeinsiz Diyeti

Gluten (buğdaydan) ve kazein (süt ürünlerinden) besinsel proteinlerinin moleküler yapıları benzerdir, gluteomorfın (gliadorfin) ve kazomorfine metabolize edilmişlerdir. Bu opioid peptidler Otizm belirtileri ile bağlantılı endojen opioid aktivite artışı sebebiyle olduğu ileri sürülmüştür. Bu peptidler bağırsak zarı geçirgenliğinin artması sebebiyle kan sirkülasyonuna girdikleri için yetersiz metabolize olabilirler (sızıntılı bağırsak) ve kan - beyin bariyerini geçtikten sonra etki edebilirler. Bu nedenle Otizmli çocukların davranışsal belirtilerinin iyileştirilmesi için düşük kazein ve gluten diyeti öne sürülmüştür. Gastrointestinal semptomlar, genellikle Otizmli çocuklarda gözlenmektedir, Otizm ve Çölyak hastalığı arasındaki potansiyel bağlantı dikkat

çekmektedir. Ancak Çölyak hastalığı ile Otizmin birlikte görüldüğü bireylerde glutene karşı immün yanıt çalışmaları tutarsız olmuştur (Lange et al. 2015).

2.10.2. GAPS (Bağırsak ve Psikoloji Sendromu) Diyeti

Otizm, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Disleksi, Dispraksi, Depresyon ve Şizofreni tedavileri için önerilen Bağırsak ve Psikoloji Sendromu (GAPS) diyetinde kemik suyu hazırlaması ve tüketimini Campbell McBride doğal tedavi olarak önermiştir (Monro et al. 2013). Nöroloji ve Beslenme Uzmanı Doktoru olan Natasha Campbell-McBride oğlunun 3 yaşındayken Otizm teşhisi konduğu dönemde nörolojik bozukluklar ile beslenme arasındaki ilişki üzerinde teoriler geliştirerek çocuğunun bağırsak florasını ve Otizmini iyileştirmiştir ve hastalarında da uygulamaya başlamasıyla bu tedavinin adını GAPS olarak belirtmiştir. GAPS tedavisinde Uzm. Dr. Natasha Campbell-McBride, bağırsak florasını tamamen iyileştirerek beyni toksik etkilerden kurtarmak ve bunun sonucunda da psikolojik sendromları iyileştirmeyi amaçlamıştır (Campbell McBride, 2015).

2.11. Geniş Otizm Fenotipi

Geniş Otizm Fenotipi (BAP) sosyal ve iletişim becerilerini, kognitif (bilişsel) süreçleri ve kişiliğe özel davranışları kapsamaktadır. Uzak durma, sınırlı - tekrarlayıcı hareket, katılık, huzursuzluk, dürtüsellik, çekingenlik, asabiyet ve tuhaflik gibi davranış özellikleri; Otizmlili bireylerin birinci dereceden Otizmlili olmayan akrabalarında diğer engelli çocukların veya normal gelişen çocukların akrabalarına göre daha sık görülmektedir. Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerin anne - babaları ve kardeşleri düşüncesiz, aşırı duyarlı, içine kapanık, güvensiz, olumsuz düşünme, nevroitik ve kendini eleştiren olarak da tanımlanmıştır (Pisula et al., 2015).

Otizm yatkınlık lokusları 1000 kadar gen içerdiğinden dolayı bu lokusların belirlenmesi kompleks ve heterojen bir durumdur. Otizmle bağlantılı birçok genetik varyantlarda pleiotropi yüksek derecede görülmektedir. Bu sebeple BAP ile ilgili yapılan çalışmaların amacı Otizmin etiyolojisini anlayabilmek ve Otizme hassasiyeti olan genleri tespit ederek fenotip heterojenitesinin kısıtlanmasında yararlı olmasıdır. (Shi et al. 2015). BAP araştırmacılarına göre erkekler kızlara oranla 3 kat daha fazla korelasyon riski altındadır. Bu duruma aileler dahil edildiğinde ise Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerin aile üyelerinin yaklaşık %50'sinde BAP özelliklerinden en az birisi bulunmuştur. Ortak genler ve çevresel faktörler biyolojik kardeşlerin gelişimini büyük oranda etkilemesinden dolayı BAP araştırmacılarının dikkatini çekmektedir

(Pisula and Ziegart-Sadowska 2015). BAP değerlendirme araçları; Geniş Otizm Fenotip Semptomları leği (BPASS), Sosyal Duyarlılık leği (SRS), Otizm Spektrum Oranı (ASQ) ve Geniş Otizm Fenotipi Anketi (BAPQ) şeklinedir. BAPQ uygulamasının diğer değerlendirme araçlarına göre kullanımının daha kolay, etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (Meera et al. 2015).

2.12. Otizm Spektrum Bozukluğuna Genetik Bakış

Genetik ve fenotipik olarak karmaşık bir nrogeleşimsel bozukluk olan Otizm Spektrum Bozukluğunun kendine özgü fenotipini anlamak için yapılan geniş çaplı çalışmalarla Otizm ile ilişkili on binlerce gen ve gen kopya sayıları (CNVs) bulunmuştur. Otizmin genetik sebebinin yaklaşık %15'ini bu aday genlerde meydana gelen mutasyon ya da kromozomal yeniden düzenlenme kaynaklı olduğu, %10-20'sinin *de novo* ya da kalıtsal gen kopya sayılarından (CNVs) oluşturduğu ve %40-60 oranında da tek nükleotid polimorfizmlerinin (TNPs) etkisi olduğu bilinmektedir. Bu genetik değişiklikler üzerinde Otizm Spektrum Bozukluğu patofizyolojisi mekanizmalarını daha iyi anlamak için çalışmalar yapılmaktadır (Hua et al. 2015).

Gen Adı	Açılımı	Lokusu
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz	1p36.3
COMT	Katekolamin-O-Metiltransferaz	22q11.2
MAO	Monoamin Oksidaz	Xp11.3
MTRR/MTR	Metiyonin Sentaz Redüktaz/ Metiyonin Sentaz	5p15.31/1q43
BHMT	Betain-homosistein S-Metiltransferaz	5q14.1
TCN2	Transkobalamin II	22q12.2
GABRB3	GABA Reseptörü	15q12
ADA	Adenozin Deaminaz	20q13.12
UBE3A	Ubikitin Ligaz	15q11.2
CPOX	Koproporfirinojen Oksidaz	3q11.2
PON1	Paraoksonaz 1	7q21.3
VDR	D Vitamini Reseptörü	12q13.11

Tablo 3: Otizmlı bireylerde çokça karşılaşılan tek-gen polimorfizmleri ile ilişkili olan enzimler (Aydın ve Kınacı, 2015).

2.12.1. Katekolamin-O-Metiltransferaz (COMT) Geni ile Otizm İlişkisi:

Beyin fonksiyonları ve davranışlarını etkileyen dopaminerjik sistemde yer alan Katekolamin-O-Metiltransferaz (COMT) geni Dikkat Eksikliği - Hiperaktivite Bozukluğu, Şizofreni, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Fobik Anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir. Anksiyetenin yüksek seviyesi ve Şizofreninin genetik sebebi temeli ile örtüşmesinden dolayı Otizm Spektrum Bozukluğu patogenezi etki eden genlerden birisinin COMT olduğu varsayımında bulunmaktadır (Yoo et al. 2013).

2.12.2. Monoamin Oksidaz (MAO) Geni ile Otizm İlişkisi

Nörotransmitterlerin parçalanmasında rol oynayan monoamin oksidaz enzimleri çeşitli psikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukların patogenezi ile ilişkilidir (Perkovic

et al. 2016). Serotonin sistemde sinaptik süreçte etkili olan bu enzimde meydana gelen anormalliklerin Otizmli çocuklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Wassink et al. 2014).

2.12.3. D Vitamini Reseptörü (VDR) ile Otizm Arasındaki İlişki

D vitamini yetersizliği sonucunda D vitamini antioksidan özelliklerinin yoksunluğunun Otizm için risk faktörü taşıdığı bilinmektedir (Cannell 2014).

2.12.4. *MTHFR*, Metiyonin Sentaz Redüktaz / Metiyonin Sentaz (MTRR/MTR), Transkobalamin (TCN2) ve Betain-homosistein S-Metiltransferaz (BHMT) ile Otizm Arasındaki İlişkisi

Otizmli çocuklarda B vitamini metabolizmasında değişikliklerin meydana geldiği ve metilasyon kapasitesinin azaldığı bilinmektedir. Bu döngüde yer alan *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* ve *BHMT* ile TCN2 proteininde meydana gelen polimorfizmler psikiyatrik ve kognitif bozukluklar ile ilişkilidir (Schmidt et al. 2011).

2.12.5. GABA Reseptörü (GABRB3) ile Otizm İlişkisi

Gama-amino bütirik asitin nöral gelişimde önemli bir rol oynadığı ve GABAerjik sistemin Otizm etiolojisindeki genetik sebebi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle Otizmle bağlantısı olup, eksitatör sinyale aracı olan ve nöronal büyüme ve gelişimde önemli olan GABRB3 geni varyasyonu etkilidir (Warrier et al. 2013).

2.12.6. Adenozin Deaminaz (ADA) Geni ile Otizm İlişkisi

ADA pürin metabolizmasında görev almaktadır. Otizm patofizyolojisinde pürin metabolik yolağında meydana gelen defektlerle ilişkili olduğuna dair çalışmalar yapılması sonucunda *ADA* ile Otizm sebebi arasında bir bağlantı olduğu bilinmektedir (Hettinger et al. 2008).

2.12.7. Ubikitin E3 Ligaz (UBE3A) Geni ile Otizm İlişkisi

Ubikitin E3 ligaz enzimini kodlayan 15. kromozomun uzun kolunda yer alan *UBE3A*'da meydana gelen maternal duplikasyonu Otizmin genetik temelleri arasında yer almaktadır (Lee et al. 2014).

2.12.8. Koproporfirinojen Oksidaz (CPOX) Geni ile Otizm İlişkisi

Ağır metallere maruz kalan insanların üründe fazla miktarda porfirin bulunmuştur ve ağır metal inhibisyonunda duyarlı hem yolunda korpoporfirinojen oksidaz yer almaktadır. Doğum öncesi ve sonrasında cıvaya maruz kalmada artma, bebek dışında ortalama cıva seviyesinin yüksek olması, şelasyon tedavisi sonrasında

idrar cıva konsantrasyonunun yüksek olması, bebeğin ilk saç kesiminde atılan cıva oranının az olması üzerine yapılan araştırmalarla Otizmlilerde cıva artışı olduğu bilinmektedir (Geier, D. and Geier, M. 2007).

2.12.9. Paraoksonaz 1 (PON1) Geni ile Otizm İlişkisi

Anti-enflamatuar, anti-oksidatif, anti-aterojenik, anti-diyabetik ve anti-mikrobiyal aktivite gsteren paraoksonaz enzimi vücutta çeşitli olumsuz koşullara karşı terapötik müdahale geliştirmektedir (Aggarwal et al. 2016). *PON1*'in Otizimli çocuklarda biyoyararlanım ve katalitik etkisinin bozulduğu gözlemlenmiştir (Pasca et al. 2010).

2.13. Literatürde Genetik Çalışmaların İncelenmesi

Çin'de Li ve arkadaşları nörogelişim boyunca kromozom düzenlemesinde önemli rol oynayarak histon metiltransferazı kodlayan EZH2 geninin tek nükleotid polimorfizmlerini, Çin Han popülasyonu üzerinde üçlü (hasta, anne, baba) aile bazlı çalışmalarında incelemişlerdir. Bu çalışmada yaş ortalaması 7,5 olan 239 üçlü ailenin (toplamda 717 birey) 239'u Otizimli ve bunların 226'sı erkek, 13'ü kızdan oluşmaktadır. Bu çalışmada seçtikleri EZH2 geninin rs740949 ve rs6464926 tek nükleotid polimorfizlerinin Otizm ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak sonucu daha iyi doğrulamak için bu çalışma gruplarına 188 üçlü aile ekleyerek yaş ortalamaları 6 olan toplamda 427 üçlü aile üzerinde de TNP seçimi ve genotipleme yapılmıştır. Sonrasında haploit istatistiksel analizler, kodlanmayan varyantların fonksiyonel etkilerini tahmin etme çalışmaları ve kantitatif karakter lokus (eQTL) analizlerini içeren birkaç işlem basamaklarının sonucunda Bonferroni düzeltilmesi yapılarak istatistiklerde global $p=0,024$ bulunarak rs740949 ve rs6464926 TNP'lerin Otizm genetik etiyolojisi için katkı sağlayacağını bildirmişlerdir (Li et al. 2016).

Fransa'da Mosca-Boidron ve arkadaşları tarafından, 3 farklı genetik merkezde 142 hasta (121 erkek, 21 kız) grubunda SNP dizileri ve karyotipleme genetik teknolojileri ile Sanger ve Yeni Nesil Dizileme yöntemleri kullanılarak SEMA5A geni varyantlarının Otizm üzerine etkilerini gözlemlmek için kohort çalışmaları yapılmıştır. Bu grubun % 87'sini Klasik Otizimli, %10'unu Atipik Otizimli ve %3'ünü Asperger Sendromlu bireyler oluşturmaktadır. 5. kromozomda lokalize olan SEMA5A geninin kısmî delesyonuna (861-kb mikrolelesyon) yol açan *de novo* translokasyon taşıdığı Otizm Spektrum Bozukluğu olan 4 yaşındaki erkek çocuklarda ilk kez rapor edilmiştir (Mosca-Boidron et al. 2015).

Fransa'da Bennabi ve arkadaşları, Otizmlili bireylerde *CLEC7A* geninde en önemli mantar sensörünü kodlayan Dectin-1 DNA polimorfizmlerinin mikrobiyotaya distiyozuna etkisini vaka - kontrol çalışmalarıyla incelemişlerdir. Bu inceleme için 478 hasta grubu ve 351 kontrol grubu DNA'ları *CLEC7A rs16910631 G/A* ve *rs2078178 A/G* tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) için analiz yapılmıştır. Allel, genotip ve haploid dağılımındaki farklılıklar ki-kare testiyle, parametrik olmayan analizler Kruskal-Wallis/Mann-Whitney testi ile incelenmiştir. Otizmlileri, sağlıklı grup ile karşılaştırdıklarında *CLEC7A rs2078178 G* alleli ve GG genotipinin daha yaygın olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak fenotip-temelli sınıflama yapıldıktan sonra haploid analizler sonucu Asperger grubunda daha sık olduğu önemli derecede görülmüştür. Bu çalışmada *CLEC7A* geninin genetik çeşitliliği hastalık belirteci gibi davranarak Otizm Spektrum Bozukluğu fenotipini etkilediği düşünülmektedir ve doğal immün yanıtın genetik kontrolü Otizm Spektrum Bozukluğu fenotipini belirleyebildiği ifade edilmiştir (Bennabi et al. 2015).

Çin'de Li ve arkadaşları, voltaj-bağımlı kalsiyum kanalı alfa-1 alt birimlerini kodlayan nöral gelişimde rol oynayan *CACNA1A* geninde aile - bazlı çalışma gerçekleştirmişlerdir. İlk olarak 239 üçlü (hasta, anne, baba) ailede (226 erkek, 13 kız 2-17 yaş arası toplamda 717 birey) Otizm ve seçtikleri 12 tane TNP (*rs7249246*, *rs12609735*, *rs10422148*, *rs7252635*, *rs10416717*, *rs10425460*, *rs1502017*, *rs2419244*, *rs8182538*, *rs8104916*, *rs11085838* ve *rs4926143*) ile ilişkilerini incelemişlerdir. Daha sonrasında bu ilişkiyi daha iyi doğrulamak için 314 üçlü aile daha eklenir ve sonuçta (yaş ortalaması 6 olan 513 erkek ve 40 kızdan oluşan üçlü aileler) toplam 1659 birey üzerinde araştırılmıştır. 553 üçlü aile bazlı çalışmalarında tek nükleotid polimorfizmlerini (TNP) inceledikleri genotipleme işlemi, haploid analizleri ve Bonferroni düzeltmesi sonucu *rs7249246* ve *rs12609735* ile Otizm arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak $p<0,05$ belirleyip Otizm etiolojisinde rol oynadığını düşündüklerini bildirmişlerdir (Li et al. 2015).

Japonya'da Balan ve arkadaşları, 315 hasta (262 erkek 53 kız, yaş ortalaması 12.09 ± 5.72) ve 1140 kontrol grubu (440 erkek, 700 kız yaş ortalaması 44.10 ± 13.63) üzerinde EHMT1, EHMT2 ve WIZ genlerinin ekzon/intron sınırları ve tüm protein-kodlama bölgelerini heteromerik metiltransferaz kompleks olan G9a-GLP-Wiz formlarından itibaren sekanslama işlemi uygulamışlardır. Ayrıca bu genlerin ekspresyon düzeylerini de Otizmlili ve kontrol grubu bireylerinin ölüm sonrası beyin örnekleri ve

kan hücrelerinde test etmişlerdir. *EHMT1* ve *EHMT2* izoformlarının ekspresyonlarını tespit etmek için dijital PZR kullanmışlardır. Sonuçlarında *EHMT1* geninde 3, *EHMT2* geninde 2, *WIZ* geni içinde 1 tane farklı varyantlar bulmuşlardır. *EHMT1* Lys968Arg ve *EHMT2* Thr961 ile varyantlarının Otizm ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu belirlemişlerdir. *EHMT2* transkript ekspresyonu kontrol grubuna göre Otizmlilerin periferal kan hücrelerinde önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,02$). *EHMT1*, *EHMT2* ve *WIZ* gen ekspresyonu düzeyleri BA9, BA21, BA40 Brodmann bölgeleri ve dorsal raf nukleus bölgelerinde Otizmliler ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Prefrontal kortekste *EHMT1* ve *EHMT2* izoformlarının ekspresyon düzeyleri Otizmlilerde anlamlı bir şekilde farklı bulunmamıştır. *EHMT1* ve *EHMT2* genlerinde Şizofreni benzeri Otizm patogenizi ile ilişkili yanlış anlamlı varyasyonlar belirlediklerini ancak bunların fenotipe etki etmelerinde yetersiz olabileceğini düşündükleri için çalışmanın genişletilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (Balan et al. 2014).

Gümüüüü ve arkadaşları Kocaeli'nde 35 tane (kız ve erkek, 0-18 yaş) Otizmlilerle bireyle yaptıkları kohort çalışmasında 16p13.11, 16p11.2, 1q21.1, 2q21.1q21.2 ve 8p23.1 üzerinde delesyonları incelemişlerdir. Submikroskopik genomik delesyonlar için oligonükleotid-bazlı Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (CGH) dizi analizleri kullanılarak değerlendirme yapılmıştır, ayrıca floresan *in situ* hibridizasyon yöntemi ile 7 hasta üzerinde sonuçlar doğrulanmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre 13 hastada 16p13.11 delesyonu, 12 hastada 16p11.2 delesyonu, 10 hastada 1q21.1 delesyonu, 8 hastada 2q21.1q21.2 delesyonu ve 7 hastada 8p23.1 delesyonu bulmuşlardır. Bu sonuçlara ek olarak 6 hastada 2p21 delesyonu, 3 hastada 7q36.3 delesyonu ve 2 hastada 16p13.3 delesyonunu bulduklarında bu bölgelerin Otizme yatkınlığı belirttiğı kararına varmışlardır. Bu şüpheli bölgelerin nonsendromik Otizm patogenezi için potansiyel yatkınlık içerdiğini göstermiş olduklarını belirterek ileriki çalışmalarda daha ayrıntılı araştırılmasını önermişlerdir (Gümüüü et al. 2015).

Guerini ve arkadaşları 2011-2014 yılları arasında İtalya'da toplam 248 bireyden oluşan 71 aile üzerinde çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya katılan aileler 74 Otizmliler çocuk (yaş ortalaması 9.1 ± 4.5 olan 11 kız ve 63 erkek), 135 ebeveyn (yaş ortalaması 39.7 ± 7.5 olan 71 anne; yaş ortalaması 42.5 ± 8.7 olan 64 baba) ve 39 sağlıklı kardeşten (yaş ortalamaları 11.2 ± 5.9 olan 26 kız ve 13 erkek) oluşmaktadır. *HLA-G* 14bç insersiyon-delesyon polimorfizmi araştırmalarında genotipleme için PZR yöntemi

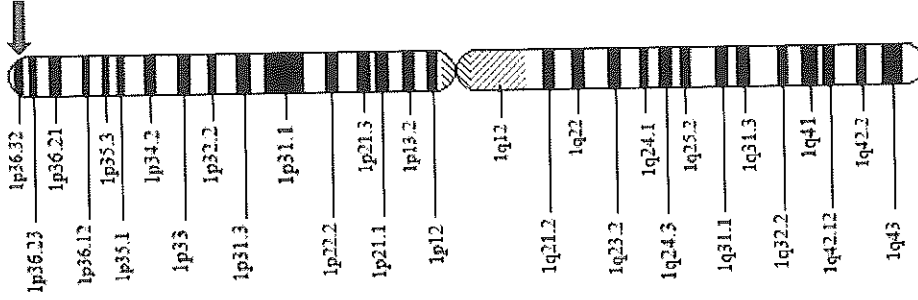
kullanılmış olup sonuçlarında gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için ki-kare analizleri ve Hardy-Weinberg dengesi kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucunda homozigot 14bç+/14bç+ genotip ve 14bç+ allel frekanslarını kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında Otizmliler ve annelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca Otizmliler ve sağlıklı kardeşlerde ailelerden 14bç+ allel taşınma frekansı analizine göre Otizmlilerde 14bç+ allel frekansı sağlıklı kardeşlere göre daha sık olduğu ve HLA-G geni polimorfizmleri prenatal immün aktivasyonunun bir sonucu olarak Otizm gelişimi ile ilişkisi görülmektedir (Guerini et al 2015).

Abdelrahman ve arkadaşları Mısırlı gastrointestinal bozukluğu olan Otizmlilerde çocuklarda serotonin 2A reseptör geni (*5-HT2A*) polimorfizmlerini (1438A/G, 102T/C ve His452Tyr) incelemek için 80 hasta grubu ve 100 kontrol grubu (yaş ve cinsiyetleri aynı olan 3-17 yaş) üzerinde çalışmışlardır. Bu araştırma için PZR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu - Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmi) yöntemini kullanmışlardır. Çalışmalarının sonucunda 1438A/G polimorfizminin G alleli ve GG genotipinin önemli artışı kontrol grubuna göre Otizmlilerde daha fazla görülmüştür. 102T/C genotipi ve His452Tyr genotip frekanslarının her iki grupta da anlamlı farkı görülmemiştir. Yapılan bu çalışma ile 5-HT2A reseptör geninin Otizmlilerde gastrointestinal bozukluk oluşumuna etki edebileceği doğruladıklarını bildirmişlerdir (Abdelrahman et al. 2014).

Ro ve arkadaşları Kore'de 195 hasta grubu (yaş ortalaması 15.44 ± 4.67 olan) ve 305 kontrol grubu (yaş ortalaması 36.57 ± 6.78 olan) üzerinde FGA (Fibrinojen Alfa Zincir) ve SLC6A4 genleri ile Otizm arasındaki ilişkiyi incelemek için çalışmışlardır. Lojistik regresyon analizi ile TNP ve Otizm arasındaki ilişki tanımlanmıştır ve kantitatif fenotip üzerine TNP'lerin etkisini belirlemek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. FGA genindeki rs2070025 ve rs2070011 TNP'nin Otizm ile anlamlı ilişkisi lojistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. Ayrıca SLC6A4 ve FGA gen - gen etkileşiminin Otizm yatkınlığı ile ilişkisi olmadığını ve bunun yanı sıra iki genin polimorfizmlerinin Otizm semptomlarını anlamlı bir şekilde etkilediğini bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda da FGA ve SLC6A4 gen etkileşimlerinin Otizm fenotipinin aksine insidansına katkısını bulduklarını bildirmişlerdir (Ro et al. 2013).

2.14. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Geni

İnsan Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni lokusu kromozom 1p36.3 üzerinde yer alır (Awwad et al. 2015). MTHFR geninin 2,2 kb uzunluğunda ve 11 ekzona sahip olduğu tespit edilmiştir (Khan et al. 2015, Keser et al. 2014). Bu gen folat metabolizması için önemli olan 656 aminoasitlik metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlar (Ulucan ve ark. 2013).



Şekil 1: 1. kromozomun önemli lokusları ile beraber şematize hali

2.14.1. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesinin Folat Metabolizmasındaki Rolü

Folatlar yeşil yapraklı sebzeler, maya, bakliyat, meyve ve hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan B vitamini grubudur (Jennings and Willis 2015). Tek karbon metabolizmasında homosisteinin remetilasyonunu düzenleyen bir kofaktör olarak görev alırlar (Rai 2016). Bu metabolizmada görev alan metiyonin esansiyel aminoasiti diyetle, endojen proteinlerin bozulması sonucunda yada homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Homosistein ise metiyonin metabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir (Dikmen 2004).

MTHFR'den kodlanan Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi hücre metabolizması için DNA, RNA ve protein metilasyonunda gereklidir (Awwad et al. 2015). Ayrıca, 5-metiltetrahidrofolatın ve metiyoninin döngüdeki düzeylerini koruyarak homosistein birikimini önler (Al-Motassem et al. 2015).

Homosisteinin vücutta metabolize olması için transsülfürasyon veya remetilasyon yollarını kullanması gerekmektedir:

1. Transsülfürasyon yoluna giren homosistein, B6 vitamini bağımlı sistasyonin β sentaz enzimi ile sistasyonine dönüşür, sistasyonin B6 vitamini bağımlı sistasyonin γ sentaz enzimi ile sisteine hidrolize olur ve sistein de sülfata hidrolize olarak vücuttan idrarla atılır.

2. Remetilasyon yolu 2 farklı şekilde gerçekleşmektedir.

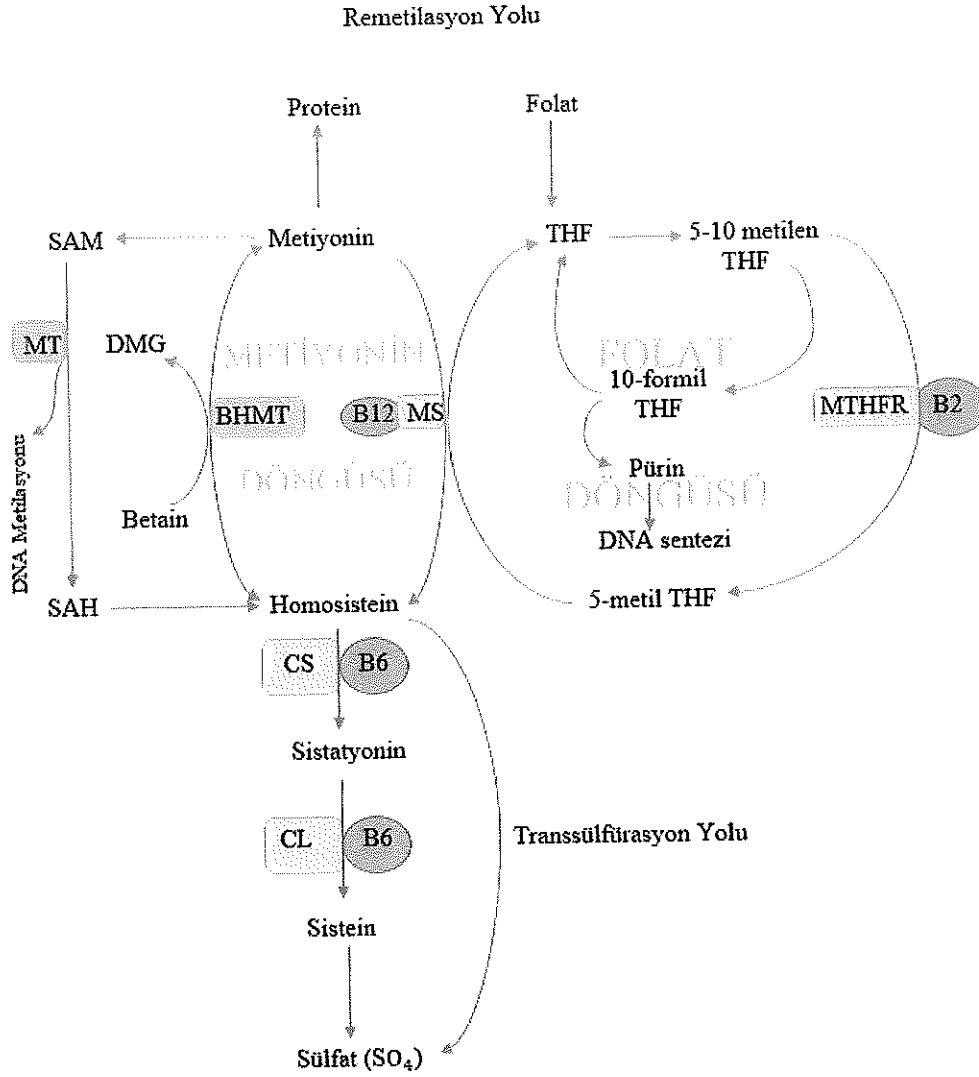
a) Betain homosistein metil transferaz enzimi betainin metil grubunu homosisteine aktararak metiyonin oluştururken dimetilglisine dönüşür (Dikmen 2004).

b) Metilentetrahidrofolat redüktaz, homosisteinin metiyonine remetilasyonunu katalize eden 5-10 metilentetrahidrofolatı 5-metil tetrahidrofolata demetile eder (Wei et al. 2015). 5-metil tetrahidrofolat, B12 vitaminine bağımlı metiyonin sentetaz enzimi ile homosisteinin metiyonine remetilasyonunda metil verici olarak görev alır ve bunun sonucunda metiyonin ve tetrahidrofolat oluşur. Bu sırada B12 vitamini yetersizliği folat ve metiyonin metabolizmasının bozulmasına sebep olur ve bu bozulma sonucunda folat, 5-metiltetrahidrofolat halinde kalarak folat yetersizliğine sebep olmaktadır (Aksoy 2014).

B12 vitaminine bağımlı, metiyonin sentaz yardımıyla üretilen metiyonin, ya yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katılır ya da metil verici molekül olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e dönüştürülür. S-adenozil metiyonin; DNA, RNA, protein ve lipitlere metil grubunu verir ve bu süreçte B2 ile B12 vitaminleri gereklidir. S-adenozil metiyoninin yapısındaki metil grubu DNA metiltransferaz enzimi ile ayrılarak S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşmektedir. S-adenozil homosisteinin adenozil kısmının hidrolitik parçalanması sonucunda da homosistein oluşmaktadır (Shorter et al. 2015; Dikmen 2004).

Folatların hücre içinde nükleotid sentezine veya homosisteinin remetilasyonuna doğru akışını MTHFR enzimi aktivitesi etkiler. Enzimin düşük aktiviteli formu metilasyonun kararlılığını azaltarak hipometilasyona yol açabildiği gibi pürin ve pirimidin sentezine de yardımcı olabilir (Jennings and Willis 2015). Folat metabolizması yolağı MTHFR enzimi ve B2 vitamini kofaktörünü kullanarak pürin sentezine ve 5-metiltetrahidrofolat sentezine yol açar (Shorter et al. 2015).

Folik Asit Metabolizması



Şekil 2: Homosistein aminoasitinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları:

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz CS: Sistatyonin- β sentetaz, CL: Sistatyonin- γ liyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz SAM: S-adenozilmetiyonin, SAH: S-adenozilhomosistein, THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilglisin (Ulucan et al. 2013).

2.14.2 Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni Mutasyonları

Vücudumuzda biri aileden gelen olmak üzere toplamda 2 tane *MTHFR* vardır. Bazı insanlarda *MTHFR* genlerinin birisi veya ikisinde genetik mutasyonlar vardır. *MTHFR*'nin birisinde mutasyon olduğu bilinen insanlarda heterozigot; *MTHFR* geninin ikisinde mutasyon olduğu bilinen insanlarda homozigot veya heterozigot mutasyon olduğu söylenmektedir (Moll and Varga 2015). *MTHFR*'de C677T, A1298C ve G1793A olmak üzere üç yaygın tek-nükleotid polimorfizmi bulunur. C677T ve A1298C tek nükleotid polimorfizimleri *MTHFR* enzimi aktivitesini etkilemektedir. G1793A tek-nükleotid polimorfizmi ise diğer ikisine göre daha nadir ortaya çıkar ve bu polimorfizmin fonksiyonunun önemi belirsizdir. *MTHFR*'nin 4. ekzonunda 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in T (Timin)'e değişimi sonucu nokta mutasyon oluşur ve bunun sonucunda 222. kodonunda Alanin yerine Valin geçer (Awwad et al. 2015). C677T, amino-terminal katalitik alanda bulunan termolabil enzim aktivitesini %35-50 oranında azaltan polimorfizmdir (Shen et al. 2015). *MTHFR*'nin C677T polimorfizmi 5-metilentetrahidrofolatın düşük aktiviteli olmasına sebep olduğu için DNA metilasyonunun bozulması ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Shea and Rogers 2014). Ayrıca Otizm etiolojisinde önemli olan *MTHFR* C677T varyantı, nöral tüp defekti için risk faktörü olarak bilindiğinden yaşamın erken evresinde kritik bir rol oynamaktadır (Lucock and Leeming 2013).

MTHFR 7. ekzonunda 1298. nükleotidi olan A (Adenin)'in C (Sitozin)'e değişimiyle meydana gelen nokta mutasyonu sonucu *MTHFR* proteinin 429. kodonundaki Glutamin Alanine dönüşür (Vanilla et al. 2015). A1298C varyantı, karboksi-terminal düzenleyici bölgede yer alır ve 1298CC genotipli lenfositleri içeren bireylerde in vitroda doğal süşun yaklaşık %60 ını oluşturur. Azaltılmış *MTHFR* enzim aktivitesi plazmada toplam homosistein seviyesini yükseltir. Ancak *MTHFR*'nin 677T allelinin heterozigot bileşiği dışında, A1298C polimorfizminin homosistein düzeyini yükseltmeyeceği ispat edilmiştir. G1793A polimorfizmi *MTHFR*'nin 11. ekzonunda yer alır ve 1793. nükleotidi olan G (Guanin)'in A (Adenin)'e değişimi sonucu 594. kodonundaki Glutaminin Arjinine dönüşmesiyle oluşur. G1793A polimorfizminin homosistein düzeylerine etkisi bilinmemektedir (Shen et al. 2015).

MTHFR'de meydana gelen mutasyonlar homosistein metabolizmasına etki ederek hiperhomosisteinemiye yol açar (Inanir et al. 2015). *MTHFR* normal bir vücutta

homosistein seviyelerini düzenlemeye yardımcı bir enzim üretir (Moll and Varga 2015). Homosistein düzeylerinde görülen artış, sitokin aktivitesinde sırasıyla vasküler endotelyal hasarın yanında lipid peroksidasyonu, protrombotik süreç, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik vasküler tıkaçıcı hastalıklara sebep olmakla beraber damar sertliği, hiperkoagulabilite ve trombotik komplikasyonlar için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. *MTHFR* polimorfizmleri Folik Asit - B12 - B6 metabolizmasını etkiler ve yaşlanmaya bağlı damar hastalığı sebepleri arasında da yer alır (Inanir et al. 2015). DNA metilasyonu defektleri ile ilişkili olan Otizm Spektrum Bozukluğunda, folat metabolizmasında yer alan *MTHFR*'nin rolü olduğu bildirilmiştir (Sener et. al. 2014).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Aletler

Buzdolabı, SEG (Türkiye)

Derin Dondurucu -20 °C Arçelik (Türkiye)

Agaroz Jel Elektroforez Güç Kaynağı, EC 300 XL Thermo Scientific (A.B.D.)

Agaroz Jel Tankı ve Düzeneği Thermo Scientific, Owl Eastcast B1A (A.B.D.)

Hassas Terazı, Radwag AS 220/C/2 (Polonya)

Isı Döngü Cihazı, Bio-Rad T100 (A.B.D.)

Biyogüvenlik Kabini-01, Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)

Biyogüvenlik Kabini İçin Ayak 750 MM Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)

Mikrosantrifüj, Beckman Coulter, Microfuge 16 (A.B.D.)

Otomatik Mikropipetler, eppendorf Research plus, Thermo Scientific (A.B.D.)

UV Jel Dökümantasyon Sistemi, Fusion Fx, Vilbert Lourmat (Fransa)

- Çevrim Tablası-FC 26 WL, Vilbert Lourmat (Fransa)
- Bilgisayar, VENTO (Tayvan)
- Yazıcı, HP Laser P1102

pH Metre, İnoLab WTW (Almanya)

UV Kaynağı, Vilber Lourmat (Fransa)

Su Banyosu, Block Heater, SBH130 (İngiltere)

Vorteks, Stuart (İngiltere)

Distile Su Cihazı, Thermo Scientific Smart2Pure 3 (A.B.D.)

Mor kapaklı EDTA'lı tüpler, Tıp Kim San (Türkiye)

3.1.2. Kimyasal Maddeler

Agaroz, Pronal Basica Le (İspanya)

Borik asit, Merck (Almanya)

Brom fenol mavisi, Geneaid (Tayvan)

dNTP set, GeneAll (Kore)

EDTA, J. T. Baker (A.B.D.)

Etanol, Merck (Fransa)

Etidyum bromür, BioShop (Kanada)

Hidrojen Klorür (HCl), Rokim (Türkiye)

İzopropanol, Balmumcu Kimya (Türkiye)

Ksilen siyanol, Merck (Almanya)

Magnezyum klorür, Thermo Scientific (A.B.D.)

Proteinaz K, Roche (İsviçre)

Taq Buffer, GeneAll (Kore)

Taq DNA Polimeraz Enzim seti, GeneAll (Kore)

Tris, Merck (Almanya)

100 bp Step Ladder, DNA belirteç, Genesta (İsveç)

Primerler, NZY Sentegen (Türkiye)

Asetik Asit , Merck (Fransa)

3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler

DNA izolasyon kiti: GeneAll (Kore)

3.1.4. Kullanılan Primerler

Primerler liyofilize formda alınıp steril distile su ile sulandırılarak ana stok oluşturulmuş ve -20°C'de saklanmıştır. PZR reaksiyonlarında primerler, bu stoklardan hazırlanan 10 pmol/µl konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

Kullanılan Primerler	
Genomik DNA Bölgesi	DNA dizisi (5'→3')
<i>MTHFR</i> (Ekzon 4)	5'-primer: 5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG GGG GA-3'
	3'-primer: 5'-AGG ACG GTG CCG TGA GAG TG-3'

Tablo 4: *MTHFR* PZR protokolü için kullanılan primerler

3.1.5. Kimyasal Çözeltiler

Çalışmada kullanılan kimyasal çözeltiler aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandı:

10mM dNTP

100 mM dATP, dTTP, dCTP, dGTP solüsyonlarından 10'ar µl alınarak karıştırıldı ve üzerine 60 µl steril dH₂O eklenerek hazırlandı.

10X TAE (1 lt)

54 gr Tris-HCl, 27,5 gr Asetik Asit, 20 ml 0,5 M EDTA (pH 8.0) distile su içinde çözülerek 1000 ml'ye kadar dH₂O ile tamamlandı.

Jel Yükleme Tamponu

%0,25 brom fenol mavisi (a/h), %0,25 ksilen siyanol FF (a/h) ve %30 gliserol (h/h) ile distile su içinde çözüldü.

Etidyum Bromür Stok Solüsyonu

10 mg/ml etidyum bromür

3.1.6. Kullanılan Bilgisayar Programları

Tez yazımında, tablo ve şekillerin hazırlanmasında Microsoft Excel, Word 2013 programları kullanıldı.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

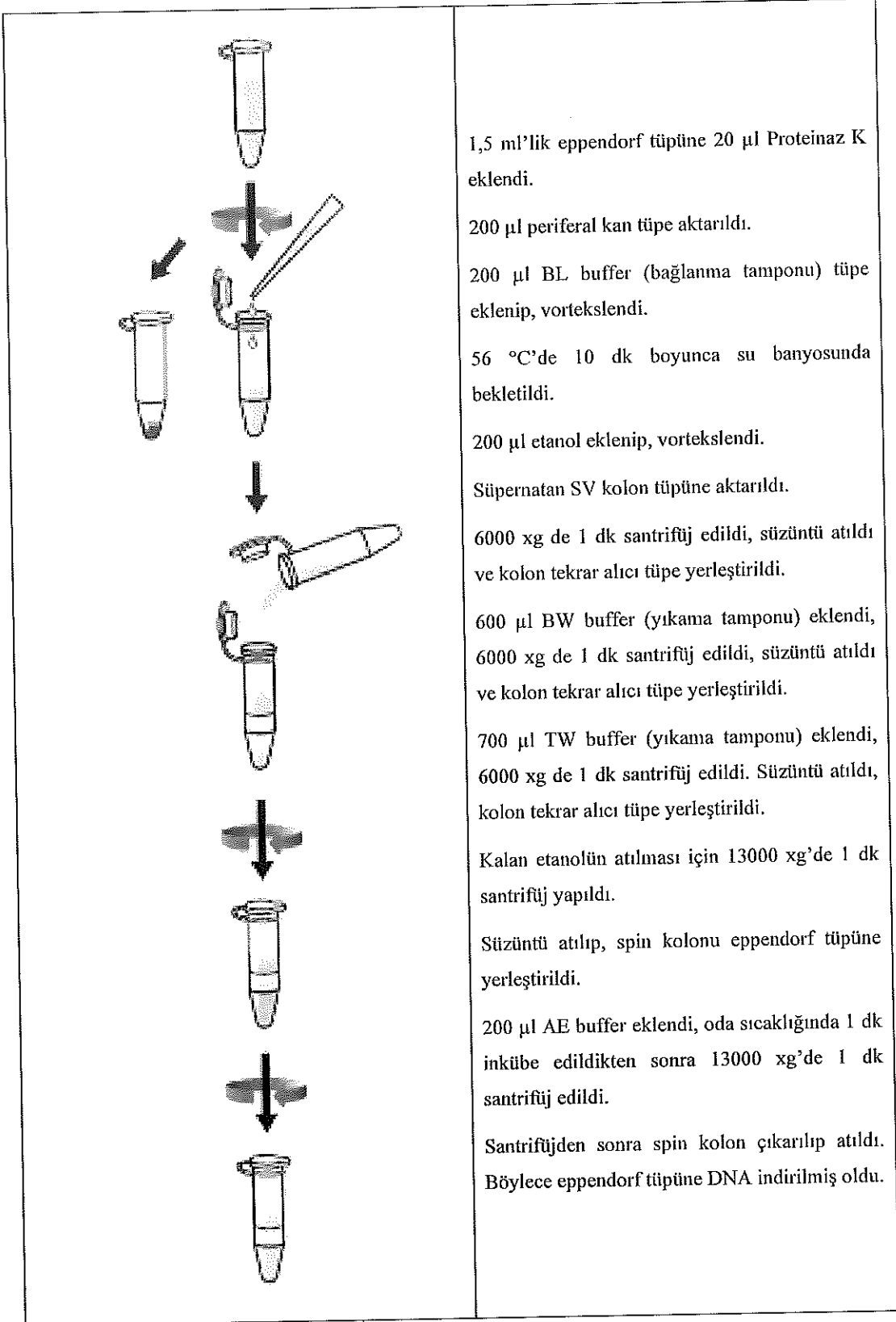
İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Metabolizma Kliniği Şefi Doç. Dr. Hasan Önal tarafından Glutensiz-Kazeinsiz diyet ile Bağırsak ve Psikoloji Sendromu (GAPS) diyetine tabi tutularak takip edilen 1-18 yaş arası 30 Otizmlili çocuk ve yaş dağılımı dikkate alınarak 90 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Gönüllülere bilgilendirme yapıp, sorumlu ebeveynin imzası alınarak,

“Gönüllü Olur” formu doldurulmuştur. Anamnez formu ile bireylerin beslenme alışkanlıkları ve aile öyküsü durumları belirlenmiştir. Doç. Dr. Hasan Önal tarafından belirlenen hemşire, rutin biyokimyasal analiz için alınan kanlardan 2 ml bizim için ayrı bir tüpe aktarmıştır ve eldeki DNA örneklerinden genotipleme yapılmıştır. Bu çalışma için genetik parametreler, beslenme biçimleri ve anne - baba yaşları değişkenler olarak belirlenmiştir. Yapılan analiz sonunda bu verilerin istatistiksel olarak ilişkileri saptanmıştır. İlgili gen bölgesi olan *MTHFR* C677T polimorfizminin belirlenmesi için, sırasıyla; kandan DNA izolasyonu, PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ve restriksiyon enzimi ile kesim yöntemi kullanılarak hasta hikayesi saptanması içinde oluşturulan anamnez formu ile anket ve istatistiksel analiz yöntemleri kullanılmıştır.

Tedavisi takip edilen her hastanın yasal ebeveynine çocuk sahibi olduklarındaki annelik-babalık yaşı, aile / akrabalarda başka Otizmlinin var olup olmadığı, çocuklarının ilaç kullanımı, diyet tedavisine verdikleri yanıt ve şiddete eğilimlerinin olup olmadığı gibi tıbbi özgeçmişleri ile ilgili sorular sorulmuş ve bilgiler kaydedilmiştir.

3.2.2.Kandan DNA İzolasyonu

Dokudan DNA izolasyonu GeneAll Kit (Kore) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı (Şekil 5.1).



Şekil 3: Dokudan DNA izolasyonu Protokolü

3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR yöntemi ile şekilde gösterildiği gibi *MTHFR*'nin Ekzon 4 bölgesinin çoğaltılması için gerekli çözelti hazırlanmıştır.

MTHFR Ekzon 4 bölgesi için, 25 µl'lik hacimde reaksiyon karışımı Tablo 5'de verilmiştir:

Reaksiyon içeriği	Miktar
Steril su	15,5 µl
MgCl ₂	2 µl
dNTP karışımı	0,5 µl
Buffer	2,5 µl
İleri ve geri primerleri	0,4 µl x 2
Taq polimeraz enzimi	0,2 µl
Kalıp DNA	3,5 µl
Toplam	25 µl

Tablo 5: *MTHFR* PZR Protokolü

Bu işlemler 0.5 ml'lik eppendorf tüplerinde gerçekleştirildi ve tüpler ısı döngü cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı.

MTHFR bölgesi için PZR döngü programı olarak:

95 °C'de 3 dakika ön denatürasyon	} 35 döngü
95 °C'de 30 saniye (denatürasyon)	
61 °C'de 45 saniye (eşleşme)	
72 °C'de 10 dakika (sentez)	

72 °C' de 5 dakika final uzaması olarak uygulandı.

Polimeraz zincir reaksiyonu sonrası elde edilen, Ekzon 4 bölgesi için 198 bp uzunluğundaki ampliconlar %2'lik agaroz jel elektroforezi ile incelendi.

3.2.4. Agaroz Jel Elektroforezi

PZR ile çoğaltılan ürünlerin tanımlanması için agaroz jel elektroforezi uygulandı ve bu amaçla % 2'lik agaroz jel hazırlandı. Bunun için 0,7 gr agaroz, 35 ml 1X TAE içinde çözülmüş ve mikrodalga fırında kaynatılmıştır. Çözeltiyeye DNA'nın UV ışık

altında görüntülenebilmesi için 2 µg/ml etidyum bromid (EtBr) ilave edildi. Jel kalıbının üzerine yeterli sayıda kuyucuk oluşturacak uygun tarak yerleştirildi ve jel kalıba dökülerek iyice polimerize olana kadar oda sıcaklığında bekletildi. 10 µl PZR ürünleri, 2 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. 198 bp'lik belirteç DNA'lar kullanıldı. Elektroforez 100 V/40 mA olacak şekilde uygulandı. Yaklaşık 30 dakika sonra incelenen jelde UV altında etidyum bromür sayesinde ışığa veren PZR bantları gözlenerek standart belirteçle karşılaştırıldı.

3.2.5. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi

Hemofilus Influenza bakterisinden elde edilen *HinfI* enzimi ile kesim Tablo 6'da belirtilen şekilde gerçekleştirildi ve 37 °C'de yarım saat kesime bırakıldı. Kesim sonuçları %3'lük agaroz jel elektroforezinde yürütülerek Jel Görüntüleme Fusion sisteminde değerlendirildi.

Reaksiyon içeriği	Miktar
H ₂ O	34 µl
Restriksiyon enzim buffer	5 µl
<i>HinfI</i> enzimi	1 µl
PZR ürünü	10 µl
Toplam	50 µl

Tablo 6: *MTHFR C677T* Bölgesinin RFLP Analiz Protokolü

3.2.6. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 23 programı kullanıldı. Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Bu analizde istatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Gönüllü olarak katılan Otizmli çocuklar için, Prof. Dr. Ahmet Aydın tarafından hazırlanan diyet listesi Doç. Dr. Hasan Önal tarafından uyarlanmıştır.



3.2.7. Otizmliler İçin Diyet Listesi

İnek ve koyun sütü ve ürünleri (yoğurt, kefir, peynir vb.) tüketilmemelidir.

Tereyağı, kaymak yenilebilir.

Kefir, yoğurt suyu ve lor peynirinde kazein son derece düşüktür. Yenilebilir.

İnek ve koyun sütüne göre insan, deve ve keçi sütü daha iyidir.

Otizmliler gluten içeren buğday, çavdar ve yulaf gibi tahıllar ve bunlardan yapılan mamuller (ekmek, kek, kurabiye, bulgur, makarna, erişte, şehriye, tarhana, un çorbaları) tüketmemelidir.

Mısır, karabuğday ve pirinç ve glutensiz undan yapılan mamuller ise serbesttir. Pirinç, glutensiz un ve mısır aşırı tüketilmemelidir.

Ekşi mayadan ve tam buğdaydan yapılan köy ekmeği düşük glutenlidir.

Diyetin başında inek, manda ve koyun sütü kesilir. Bunların yerine önce, keçi sütünden yapılmış yoğurt, kefir ve peynir gibi fermente ürünleri verilir. (Sütü, süt olarak hiçbir çocuğa önermiyoruz). 3-4 hafta içinde keçi sütü ürünleri yavaş yavaş azaltılarak kesilir. Diyet genellikle üç-dört hafta içinde olumlu etkisini gösterir. Kazeinin vücuttan tam olarak temizlenmesi ise 1-2 yılı alır.

Glutensiz diyete daha az gluten içeren ekşi hamur ekmeği ile başlanır. Buarada yemeklere un konulacaksa glutensiz un kullanılır. 1-2 ay içinde ekşi hamur ekmeğini yavaş yavaş azaltılarak kesilir ve tamamen glutensiz ekmeğe geçilir. Kandaki gluten moleküllerinin temizlenmesi de yaklaşık iki yıl kadar sürer.

Glutensiz-kazeinsiz diyet ne zaman kesilir?

İdeali iki yıldır. Ama en az bir yıl uygulanmalıdır. Önce kazeinsiz diyet bozulur. Ama bu sırada uykusuzluk, kızgınlık, aşırı endişe, yorgunluk, gece ve gündüz

terlemeleri, aşırı hareketlilik, kabızlık ya da ishal, mide sorunları algılamada bozukluk gibi Otizme ait davranışlarda geri dönüşler ortaya çıkarsa diyetten yeniden başlanır ve birkaç ay sonra tekrar bir deneme yapılır. Daha sonra aynı şekilde glutensiz diyet bozulur.

Etler

Yağsız olmamalı, fazla pişirilmemelidir (kızartma değil, ızgara). Kırmızı et (tercihen yemlenen değil, otlayan hayvan eti), klasik sucuk, kavurma, pastırma vb. serbesttir. Katkı maddelerinden dolayı salam-sosis tercih edilmemelidir.

Beyaz Et

Tercihen köy tavuğu ve diğer özgür dolaşan kümes hayvanları (kırmızı renktedirler) yenilmelidir. Çiftlik tavuğu gün yüzü görmez; çeşitli hormonlarla hızlı büyütülür ve yediği yem doğal değildir (açık renktedirler), toksin içerir ve tadı kötüdür. Çiftlik tavuklarının avantajları ucuz olması ve çabuk pişmesidir.

Balık

Ağır metal zehirlenmesi riskini azaltmak için küçük balıklar tercih edilmelidir. Balık kılçıkları yenmemelidir. Buğulama yapılmadan önce kılçıklar ayıklanmalıdır. Balık çiftliğindeki balıkların ilaçla ve suni yemlerle beslenmeleri, tatlarının kötü olması ve çevreyi kirletmeleri bakımlarından sakıncalıdır. Midye, istakoz, karides gibi deniz ürünleri daha fazla toksin içermesi nedeniyle mümkünse hiç yenilmemelidir. Yüksek klorofil içerdiği için ağır metalleri bağlayan deniz börülcesi ve deniz yosunları (kolerella veya spirullina) serbesttir.

Sakatatlar

Sakatatlar hayvani gıdaların en değerli bölümleridir. Fakat veteriner gözetiminde kesilmiş hayvanların sakatları yenmelidir.

Yumurta

En kaliteli protein kaynağıdır. Köy yumurtası yenmelidir.

Sebzeler ve Yeşil Yapraklılar

Daha çok çiğ tüketilmelidir (salata tarzında). Koyu yeşil yapraklılar K vitamini, kalsiyum ve magnezyumdan zengindir ve ayrıca omega-3 yağ asidi içerir. Doğal yetiştikleri için yabani otlar (ebegümece, kuzukulağı, ısırgan otu, semizotu, labada vb)

mükemmeldir. Semizotu sebzeler içinde en önemli omega-3 kaynağıdır. Havuç ve patlıcanda şeker içeriği yüksek olduğu için aşırı tüketilmemelidir. İdrar okzalot düzeyi yüksek olanlar okzalattan zengin gıdaları daha az tüketmelidirler. Ispanak, kırmızı turp, kırmızı lahana betain açısından zengindir; konuşmaya yardımcı olabilir. Sebzeler ne kadar yeşilse o kadar klorofil içerir ve o kadar çok ağır metal ve toksin temizler. Her mevsimin sebzesi zamanında yenmelidir. Brokoli, karnabahar, beyaz lahana, kırmızı lahana ve kara lahana gibi kükürttten zengin sebzeleri yiyerek ağır metal ve diğer toksinlerin temizlenmesine yardımcı olabilirsiniz. Patates kızartması kesinlikle yenmemelidir. Sebze yemeklerinin içine az miktarda patates konulabilir (yüksek şeker içeriği).

Sarımsak – Soğan

Sarımsak; hücreleri paslanmaktan koruyan (antioksidan) en önemli yiyeceklerden biridir. Her gün en az iki diş yenmelidir. Sarımsağı ezin (yutmayın) ve en geç 1 saat içinde tüketin. Sarımsak haplarının kokusu yoktur, fakat doğal şekli kadar faydalı değildir. Kükürtlü bileşikler içerdiği için aynı zamanda ağır metal boşaltımına da yardımcı oluyor. Kükürtlü amino asitler otistiklerde genellikle düşük olmaktadır. Soğan da yüksek kükürt içeriği ile en az sarımsak kadar değerlidir. Her ikisinden de bol miktarda yenmelidir. Fakat kükürt içeriği yüksek sebzeler, bağırsak mantarı olan otistiklerde mantar üremesini artırdığı için huzursuzluk ve saldırganlığa neden olabilir.

Meyveler

Kayısı, üzüm, muz, gibi şeker içeriği yüksek meyveler sınırlı yenmelidir. Az şekerli meyveler (kivi, yaban mersini vb) daha çok yenilebilir (tazesi tercih edilmeli). Elma, üzüm ve çilek gibi fenol içeren meyveler fazla tüketilmemelidir. Meyve kurularının aşırı şeker içerdiklerinden mümkünse yenmemelidir. Ama yenilecekse küflü olmamasına dikkat edilmelidir.

Zeytin

Son derece sağlıklıdır.

Baklagiller

Sindirimi bozucu etkilerinden dolayı nohut, fasulye, mercimek, bezelye, börülce vb. gibi baklagiller haftada 2-3 kereden fazla yenmemelidir. Baklagiller 8 saatte bir

suyu değiştirilmek üzere 48 saat suda bekletilmeli ve ağır ateşte (mümkünse güveçte) ya da düdüklü tencerede pişirilmelidir.

Soya

Söylenđiđi gibi sağlıklı bir yiyecek değildir. Başta hamileler, çocuklar ve kanserliler olmak üzere herkes soya preparatlarından uzak tutulmalıdırlar. Soya çok az yenilmeli, yenilecekse az miktarda fermente soya ürünü ya da soya filizi yenilmeli.

Kabuklu Kuruyemişler

Ceviz, fındık, fıstık, ayçiçeği, kabak çekirdeği, badem vb. kuruyemişler yenilebilir. Lif ve minerallerden zengindir. Ceviz omega-3 de içerir. Günde 1-2 avuç kuru yemiş (50-100 gram kadar) oldukça yararlıdır. Kuruyemişler aşırı yenilmedikçe şişmanlatmaz. Çiğ ve fazla tuzlu olamayanı tercih edilmelidir.

Yağlar

Yağ kısıtlaması vücut için zararlıdır. Mükemmel bir gıda olan anne sütünün kalorisinin %55'inden fazlası yağlardan gelir. Bu yağların büyük bölümünü doymuş yağlar ve kolesterol oluşturur. Sanılanın aksine yağı az, dolayısıyla şekeri fazla yiyecekler insanları daha çok acıktırır ve daha çok şişmanlatır.

Margarin

Kesinlikle yasaktır.

Tohumlu Sıvı Yağlar

Ayçiçek yağı, pamuk yağı, mısırözü yağı, soya kullanılmamalı ya da çok az kullanılmalı. Kanola ve fındık yağı yapı olarak zeytinyağına benzerler fakat sıcak preslenmiş yağlar (trans yağlar) olduğu için zararlıdır.

Zeytinyağı

Halis sızma olanlar tercih edilmeli (soğukta donar). Salatalarda ve zeytinyağlı yemeklerde kullanılmalıdır. Bütün yemekleri zeytin yağla yapmak doğru değildir. Riviera sıcak preslenmiş zeytinyağı olduğu için tercih edilmemelidir.

Hayvani Yağlar (Doymuş Yağlar)

Sıcağa en dayanıklı yağlardır. Trans yağ asitleri oranları düşüktür. Sıcak yemeklerde tercih edilmelidir. Tereyağı; mükemmeldir. Mümkünse özgür otlayan hayvanların yağı (köy tereyağı) yenilmelidir. Tereyağının piyasada sahtesi çoktur

(margarin üzerine giydirilmiş). Sahtesi dışarıda bırakıldığında geç erir, bıçakta fazla leke bırakır.

Urfa Yağı

Tereyağı gibi yararlıdır.

Kuyruk ve İç Yağı

Tereyağı gibi yararlıdır.

Hindistan Cevizi Yağı

Ülkemizde fazla bulunmaz ama faydalı bir yağdır.

Balıkyacağı

Büyük ölçüde omega-3 yağ asidi içeriyor. Bebeğinden, hamilesinden, gencine ve yaşlısına kadar herkes kullanmalıdır. Aktif madde (EPA+DEHA) olarak günde yaklaşık 1000mg kadar kullanılmalıdır. Balıkyacağı şişmanlatmaz. Kolesterol ve trigliserit gibi yağları düşürür. Balıkyacağı yaz - kış kullanılabilir.

Kızartmalar

Vücut hücrelerini paslandırdığı için zararlıdır. İlla ki yenilecekse tereyağı veya zeytinyağı ile yapılmalıdır. Kızartmaların zararlı etkilerini azaltmak istiyorsanız yanında sarımsaklı yoğurt ve yeşillik yiyin.

Çay

Bütün çay çeşitleri çok yararlıdır. Şekersiz içilmelidir. 5-10 dakika demlendikten sonra hemen içilmelidir. Daha fazla beklerse antioksidan değeri azalır. Makine çayları içilmemeli. Sarkıtma çay tercih edilmemelidir.

Siyah Çay - Yeşil çay

Yeşil çayda bol miktarda kateşinler adı verilen flavonoidler bulunur. Siyah çay yeşil çayın harmanlanması ile elde edilir. Yeşil çay (kateşinler) ile siyah çayın (teaflavinler) antioksidan kapasitesi arasında bir fark bulunamamıştır.

Kahve

Türk kahvesi, günde 1-3 fincan içilebilir.

Turşu

En önemli probiyotik kaynaklarından biri turşulardır. Betainden (DMG) zengin olduğu için pancar turşusu özellikle Otizmlı bireyler için çok faydalıdır. Turşunun aşırı tuzlu olmamasına dikkat edin.

Sirke

Sirke (özellikle halis üzüm sirkesi ve biraz pahalı olan balzamik sirke), nar ekşisi, şalgam suyu ve meyan kökü suyu çok yararlıdır. Mantar enfeksiyonu olanlara sirke verilmelidir.

Tuz

Rafine tuz yerine işlenmemiş doğal tuzları kullanın (örneğin turşu kurduğunuz kaya tuzları, deniz tuzu). Kaya tuzları yüz milyonlarca yıl önceki denizin tuzları olduğu için çok daha az ağır metal ve toksin içerir. Himalaya tuzu ve dakaya tuzudur, pahalı olması dışında bizim kaya tuzumuzdan bariz bir farkı yoktur.

Baharatlar

Baharatlar içerdikleri vitamin, mineraller ve antioksidanlarla kronik hastalıkların korunma ve tedavisinde oldukça yararlıdırlar. Aşağıdaki karışımlar bunlara örnektir.

Yoğurtlu Baharat Karışımı

Bir kâse kadar ev yoğurdu içine aşağıdakileri koyarak tüketin:

- 1 tatlı kaşığı zerdeçal tozu
- 1 tatlı kaşığı çekilmiş keten tohumu
- 1 çay kaşığı çekilmiş kara üzüm çekirdeği
- 1 çay kaşığı çekilmiş ısırgan otu tohumu
- 1 çay kaşığı zencefil
- 1 çay kaşığı tarçın
- 1 çay kaşığı çörek otu
- 1 çay kaşığı polen
- 2 diş ezilmiş sarımsak (isteğe bağlı)

Zeytinyağlı Baharat Karışımı

- 1 kase sızma zeytinyağı içine
- 1-2 çay kaşığı kırmızı pul biber
- 1-2 çay kaşığı kekik
- 1-2 çay kaşığı fesleğen kurusu
- 1-2 çay kaşığı nane kurusu

Şekerler

Rafine şekerler (çay şekerı, fruktoz) ve bunlarla yapılan yiyecekler (reçel, pasta, bisküviler, gofretler, baklava, revani, kadayıf vb) yasaktır. Kendi şekerı ile yapılan köy pekmezleri ve Maraş usulü az şekerli dondurmalar az miktarda yenilebilir.

Bal, Pekmez

Bal halis ise şıfa verir. Polen ve arı sütü de son derece faydalıdır. Günde bir - iki çay kaşığı yenilebilir. Alelade ballar, her çeşit reçel ve pekmez aşırı şeker içerdiğinden yenilmemelidir. Piyasadaki yarısından fazlası doğal değildir. Pekmez kendi şekerı ile yapılmış olsa da fazla tüketilmemelidir.

Çikolata

Haftada bir iki kere orta boy, sütsüz ve kakao oranı yüksek (bitter) ve kaliteli çikolata yenilebilir. Sütlü çikolataların (kahverengi) şeker içeriği çok yüksektir. Çikolata kadınlarda adet öncesi dönemde görülen depresyonu azaltır (en iyi magnezyum kaynağı).

Meşrubat

Her türlüşü yasaktır. Evde yapılan taze meyve suyu (posası ile birlikte) içilebilir. Ama yine de meyveyi bütün olarak lifleri ile birlikte yemek çok daha iyidir. Meşrubat olarak ayran, kefir, boza, şalgam suyu veya meyan kökü suyu içebilirsiniz.

Enerji İçecekleri

İçerdikleri temel maddeler şeker ve kafeindir. Başlangıçta reaksiyon hızını biraz artırırsa da daha sonra bu fark da ortadan kalkar. Şeker içeriğinin yüksek olması uzun vadede insülin direnci ve buna bağlı hastalıkları artırır. Bu arada enerjinizi azalmasına

yol açar. Enerjisini artırmak isteyen çocuk uyuşturucu da kullanabilir. Enerji içeceklerini içmeden önce enerjinizin niçin azaldığını araştırın.

Tatlandırıcılar

Tatlandırıcılar ve bunlarla yapılmış diyet ürünleri yenilmemelidir.

Pişirme Kapları

Daha çok toprak (güveç), cam ya da bakır kapları tercih edin. Emaye ve çelik tencere daha sonraki tercihlerdir. Teflon ve alüminyum kesinlikle kullanılmamalıdır. Plastik ve streç folyo içerisindeki ürünleri asla mikrodalga ile ısıtmayınız.

Diş Temizliği

Çocuklarda yutmayacaklarından emin oluncaya kadar florlu diş macunu kullanmayınız. Sodyum florür toksik olduğu için çocuklara flor tableti takviye etmeyin. Yiyecek ve içeceklerdeki flor (kalsiyum florür) doğal olup, toksik değildir. Florun diş çürüklerini azaltmadığını gösteren çok sayıda araştırma vardır. Misvak: Salvadorapersika (Erak ağacı) kokusu güzel, meyvesi yenen bir bitkidir. Eski asırlardan beri insanlar tarafından kullanılan bu fırça, macunu içinde olan bir fırçadır. Aldığınız misvağı uç kısmından itibaren 2 - 3 santim suda kalacak şekilde suyun içinde 2,5 - 3 saat bekleterek ucunu yumuşatın. Diş kabuğu soyunuz. Misvağın ucunu açmak için ucuna temiz bir poşet takın ve kerpeten ile sıkın açılmaya başlayacaktır. Fakat aynı yerden fazla sıkmayın telleri kopartabilirsiniz.

Güneşlenme

Güneşli havalarda en az yarım saat (gözlüksüz olarak) güneşe maruz kalınmalı (11.00 - 13.00 arası). Güneş ışınları daha rahat uyumanızı sağlar, depresyonu azaltır ve D vitamini sentezini artırır.

Ağır Metaller – Otizm

Cıva Kaynakları

Egzoz gazları ve kirli hava, böcek ilaçları, amalgam diş dolguları, içme suları, keçe, kulak ve burun damlaları, bazı aşilar (grip), kan grubu uyumsuzluğunu önleyen ilaçlar, kontakt lens solüsyonları, çamaşır yumuşatıcıları, deniz ürünleri, talk pudrası, kozmetikler (maskara), ahşap koruyucuları, yer cilaları ve parlaticıları, piller, cıvalı

idrâr söktürücülerî, elektrikli aletler, patlayıcılar, fluoresan lambalar, boyalar, tarım ilaçları, petrol ürünleri, musluk suyu.

Alüminyum Kaynakları

Pişirme kapları, folyolar, içme suları, antiasitler (mide ilaçları), aşular (Pnömokok, Hepatit A, HPV), deodorantlar, tamponlu aspirin, gıda katkıları, rujlar, konserve edilmiş asidik yiyecekler, bazı ishal ilaçları, bazı hemoroit ilaçları, işlenmiş bazı peynirler.

Kurşun Kaynakları

Motorlu araçların yaydığı egzoz gazları, kurşun borularla evimize ulaştırılan sular, kalıcı rujlar, vinil okul çantaları, ders araçları, duvar boyaları, tekstil boyaları, oyuncaklar, içme suları, döküm demir, kirli hava, porselen veya çelikten yapılmış banyo küvetleri, piller, konserve gıdalar, kimyasal gübreler, toz, endüstriyel bölgelerde yetişmiş gıdalar, saç boyaları, kurşunlu cam, böcek öldürücüler, sigara dumanı.

Arsenik Kaynakları

Kirli hava, içme suyu, balıklar, böcek öldürücüler, tarım ilaçları, endüstriyel et ürünleri, işlenmiş bazı metaller, deniz ürünleri, özel cam ürünleri, tahta koruyucuları.

Kadmiyum Kaynakları

Sigara dumanı, kirli hava, kadmiyumlu topraklarda yetişen bazı meyve ve sebzeler, böbrek-karaciğer- tavuk gibi et ürünleri, böcek öldürücüler, karayollarındaki tozlar, nikel-kadmiyumlu piller, boyalar, fosfatlı gübreler.

Nikel Kaynakları

Elektrik düğmeleri, aydınlatma gereçleri, seramik, kakao, soğuk saç perması, yemek pişirme kapları, kozmetik ürünler, metal paralar, diş malzemeleri, bazı çikolatalar, margarinler, endüstriyel alanların yakınında üretilmiş gıda ürünleri, saç spreyleri, endüstriyel atıklar, süs eşyaları, metal rafinerileri, metal eşyalar, nikel-kadmiyum piller, ortodonti malzemeleri, şampuanlar, musluk suyu, fermuarlar, sigara dumanı.

Ağır Metalin Vücuttan Uzaklaştırılması

Glutensiz-kazeinsiz-sütsüz diyet, yararlı bağırsak mikropları (kefir, ekşiyen yoğurt, turşu vb)

C vitamini, çinko, glutatyon düzeyinin yükseltilmesi

Soğansı yiyecekler (sarımsak, soğan, pırasa vb) içerdiği kükürt ile ağır metalleri uzaklaştırır.

Magnezyum sülfat banyosu

Klorofilden zengin yiyecekler (Klorella, spirullina, mavi-yeşil alg, buğday çimi, arpa çimi, deniz börülcesi)

Çimlendirme

Işık geçirmeyen, kapaklı, yayvan bir cam kap, yoksa plastik dondurma kutuları kullanın. 1 avuç mercimeği (nohut, fasulye ya da buğday da olabilir) kabın içine koyun, üzerini örtecek kadar su koyun, karanlık bir yerde 1 gün tutun. 24 saat sonra suyu süzün, taze su koyun ve onu da süzün. Bu işlem mercimeği çürümeden ıslak bir şekilde tutmanızı sağlayacaktır. Her gün mercimeği yıkayıp suyunu süzün. Kabın kapağını kapatırsanız mercimeklerin kurummasını önlersiniz. Birkaç günde mercimek çimlenir. Bitkisi 1-2 cm büyüyünce yenebilir. Sıcak ve karanlık ortamda hızla büyüdüğünden buzdolabında tutun. Çimlenmiş bitkinin üzerine limon sıkıp veya salatalarınızda kullanabilirsiniz.

Epsom Tuzu (Magnezyum Sülfat) Banyosu

Sülfatlar ağır metal temizliğine yardımcı olur, bağışıklık sistemini güçlendirir. Otizmlili çocukların çoğunda hem magnezyum hem de sülfatlar düşüktür. Magnezyum sülfat suya koyulduğunda magnezyum ve sülfata ayrışır. Her iki molekülde deriden emilir. Sülfatın etkisi 7-8 saat kadar sürer. Magnezyum sülfat tozunu kaynar suda iyice eritin. Küvetin içine dayanılabilecek kadar sıcak su koyun ve içine magnezyum sülfatlı suyu ilave edin. Başlangıçta yarım çay bardağı magnezyum sülfat tozu kullanın ve daha sonra tolere ettikçe 1-2 çay bardağına kadar çıkın. 6 yaşın altında 1 bardak, üstünde 1.5-2 bardak kullanın. DMSA uyarılmış idrarda ağır metal analizi Gece son idrarını yaptırınız. Kilogram başına 30 mg miktarda DMSA'yı tek seferde, değil ise en geç 5-10 dakika içinde ağızdan veriniz (1 kapsülünde 100 mg bulunur). Kapsül alamıyorsa, kapsülleri açıp içeriğini asitli olmayan herhangi bir gıdaya karıştırarak verebilirsiniz. Eğer çocuğunuz bez kullanıyor ise aynı şekilde gündüz idrar toplayabilirsiniz. Bunun için eczanelerde satılan idrar toplama torbalarını kullanabilirsiniz. DMSA verildikten sonra idrar toplanması için gerekli süre 6 - 9 saattir. İlk 6 - 9 saat boyunca yapılan tüm idrarları bir arada toplayınız ve bu karışımdan alınanı temiz bir kaba koyarak

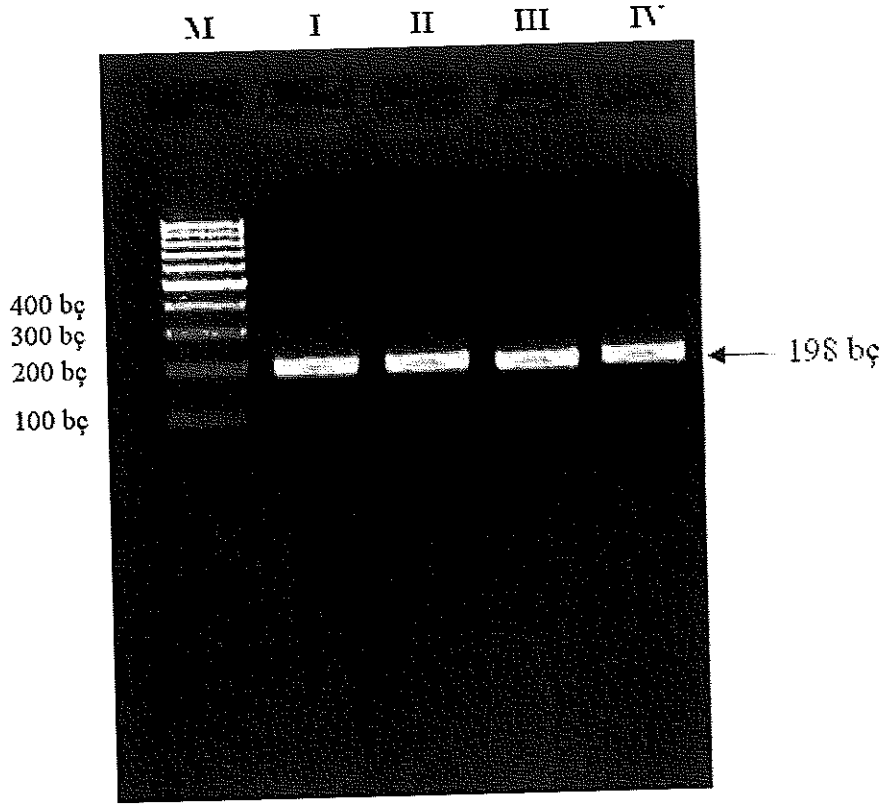
laboratuvara yollayınız. Örneği aldığınız tarihi ve numune toplama süresini belirtiniz.
Hasta bilgilerini (adı - soyadı - doğum tarihi - adresi - boyu - kilosu) belirtiniz.

4. BULGULAR

Tez çalışması kapsamında *MTHFR* C677T polimorfizmi tayini için 30 Otizimli hasta ve 90 herhangi bir genetik hastalığı bulunmayan bireye ait periferik kan örnekleri üzerinde çalışılmıştır.

Çalışmamızda kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu yapılmıştır ve *MTHFR*'ne ait 4. ekzon bölgesi PZR ile çoğaltılması sonucunda *Hinf*I enzimi ile kesim işlemine tabi tutularak polimorfizm durumları belirlenmiştir.

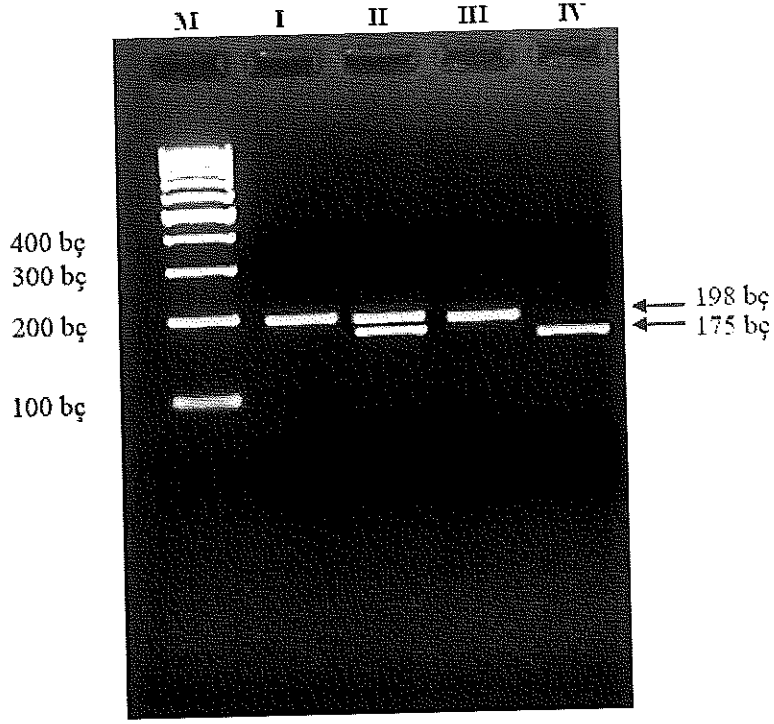
4.1. *MTHFR* Geninin 4. Ekzon Bölgesinin PZR Bulguları



Şekil 4: *MTHFR* gen bölgesinde hasta grubundaki PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü.

M: Moleküler ağırlık belirleyici, bç: Baz çifti, I-II-III-IV: PZR ürünleri

4.2. RFLP Analizi Bulguları



Şekil 5: *MTHFR* C677T polimorfizminin %3'lük jel görüntüsü.

I, III : CC genotip (198 bç), II : CT genotip (198, 175 bç), IV : TT genotip (175 bç)

M: Moleküler ağırlık belirleyici, bç: Baz çifti, I-II-III-IV: PZR ürünleri

4.3. Anket Sonuçları

4.3.1. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Çalışmamıza 30 Otistik çocuk ve 90 sağlıklı çocuk katılmıştır. 30 Otistik çocuktan 24'ünde (%80) CC genotip, 4'ünde (%13,3) CT genotip ve 2'sinde (%6,66) TT genotip saptanmıştır. 90 kontrol grubundan 61'inde (%67,8) CC genotip, 23'ünde (%25,6) CT genotip ve 6'sında (%6,7) TT genotip saptanmıştır.

Hasta - kontrol grupları arasında genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

İstatistiksel olarak sonuçları tablo 7'de verilmiştir:

	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=90)	
C677T Genotip Frekansı**	n (%)	n (%)	p^* değeri
Homozigot Doğal tip (CC)	24 (%80)	61 (%67,8)	0,384
Heterozigot (CT)	4 (%13,33)	23 (%25,6)	
Homozigot Mutant (TT)	2 (%6,66)	6 (%6,7)	

p değeri: İstatistiksel anlamlılık

* ki-kare testi

Hasta - kontrol grupları arasında her bir genotip için ayrı ayrı dağılım farkları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

İstatistiksel olarak sonuçları tablo 8'de verilmiştir:

	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=90)	p^* değeri
C677T Genotip Frekansı**	n (%)	n (%)	
Homozigot Doğal tip (CC)	24 (%80)	61 (%67,8)	0,202
Heterozigot (CT)	4 (%13,33)	23 (%25,6)	0,211
Homozigot Mutant (TT)	2 (%6,66)	6 (%6,7)	1,000

p değeri: İstatistiksel anlamlılık

* ki-kare testi

Hasta - kontrol grupları arasında genotip dağılım farkları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Ayrıca hasta - kontrol grupları arasında allel dağılım farkları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

İstatistiksel olarak sonuçları tablo 9'da verilmiştir:

Tablo 9: Ayrı Ayrı Genotip ve Allel Dağılımları			
	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=90)	p^* değeri
C677T Genotip Frekansı**	n (%)	n (%)	
(CC+CT)	28 (%80)	84 (%67,8)	1,000
(TT)	2 (%6,66)	6 (%6,7)	
C677T Allel Frekansı**			p^* değeri
C	52 (%86,66)	145 (%80,6)	0,285
T	8 (%13,33)	35 (%19,4)	

p değeri: İstatistiksel anlamlılık
* ki-kare testi

4.3.2. Diyete Yanıt Verenler ve Vermeyenler ile Genotip Dağılım İlişkisi

Çalışmamızda 30 Otistik çocuktan 24'ünün (%80) diyete yanıt verdiği ve 6'sının (%20) diyete yanıt vermediği anket sonuçlarından bilinmektedir. Diyete yanıt verenlerin 18'inde (%75) CC genotip, 4'ünde (%16,66) CT genotip ve 2'sinde (%8,33) TT genotip saptanmıştır. Diyete yanıt vermeyenlerin 6'sında (%100) CC genotip saptanmıştır.

4.3.3. Anne-Baba Akrabalık İlişkisine Göre Genotip Dağılım

Çalışmamıza katılan 30 Otistik çocuktan 2'sinin (%6,67) anne ve babasının akraba olduğu anket sonuçlarından bilinmektedir. Bu çocukların 2'sinde (%100) CC genotip saptanmıştır. Anne ve babası akraba olmayan 28 (%93,33) çocuğun, 22'sinde (%78,57) CC genotip, 4'ünde (%14,28) CT genotip ve 2'sinde (%7,14) TT genotip saptanmıştır.

4.3.4. Ailede / Akrabalarda Otizm Olanlar ve Olmayanlar ile Genotip Dağılım İlişkisi

30 Otistik çocuktan 6'sının (%20) ailesinde veya akrabalarında Otistik birey olduğu anket sonuçlarına göre bilinmektedir. Bu 6 (%100) çocuğun hepsinde CC genotipindedir. Ailesinde ve akrabalarında Otizmli olmayan 24 çocuktan 18'inde (%75) CC genotip, 4'ünde (%16,67) CT genotip ve 2'sinde (%8,33) TT genotip saptanmıştır.

4.3.5. Annelik / Babalık Yaşı ile Genotip Dağılım İlişkisi

Annelik yaş ortalaması 29,87 ve babalık yaş ortalaması 34,20 olan grubun çocuklarında CC genotip, annelik yaş ortalaması 26 ve babalık yaş ortalaması 30,25 olan grubun çocuklarında CT genotipleri saptanmıştır. Ayrıca annelik yaş ortalaması 27,5 ve babalık yaş ortalaması 26,5 olan grubun çocuklarında TT genotip saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Otizm Spektrum Bozukluğu sosyal etkileşim ve dil gelişiminde anormallikler, sınırlı ilgi ve tekrar eden kalıplaşmış hareketler ile karakterize bir durumdur (Edmonson et al. 2016). Otizmin etiyolojik faktörleri kesin bilinmemesine rağmen genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin nörogelişimsel süreçte etkileşimi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Otizmli çocuklarda bazı farmakolojik ajan, toksin, metabolik ve beslenme faktörleri tespit edilmiş olup, hamilelik sırasında maternal enfeksiyonlar, fetal beyinde bazı antikorlar ve ailesel otoimmün bozukluklar ile Otizm arasındaki ilişki birçok çalışmada saptanmıştır (Vlassakova and Emmanouil 2016).

Epidemiyolojik çalışmalarda gebelik boyunca maternal folat durumu ile çocuklarda Otizm riski olabileceği bulunmuştur. Folat vücudumuzda üretilemez ancak yeşil yapraklı sebzeler, folik asit takviyeleri ve folat yönünden zengin besinlerin dışarıdan alınımı ile vücuttaki düzeyi belirlenmektedir. Gebelik sürecinde maternal plazmada kofaktör B12 vitamini ve metil vericisi folatın yoksunluğu sonucunda embriyonik DNA'da hipometilasyon meydana gelmektedir (DeVilbiss et al. 2015). Folat döngüsünde yer alan *MTHFR*'de yaygın görülen C677T polimorfizminin CC ve CT genotipindeki bireyler normal aktiviteye sahip enzim kodlarken, TT genotipindeki bireyler *in vitro* koşullarda %35 daha yavaş çalışan varyantını kodlamaktadır (Ulucan ve ark. 2013). TT genotipindeki yavaş çalışma 5-metiltetrahidrofolat düzeyinin azalmasına 5,10-metilentetrahidrofolat miktarı ile plazma homosistein düzeyinin artmasına (hiperhomosisteinemi) sebep olmaktadır (Ulucan ve ark. 2013).

Çalışmamızda, glutensiz – kazeinsiz ve GAPS diyetlerine devam eden Otizmli çocuklarda *MTHFR* C677T polimorfizmi incelendi. Gluten ve kazein proteinlerinin opioid peptidleri gliadorfin ve kazomorfin, sinir sisteminde nörotransmisyonu ve endojen opioid sistemini etkiler. Bu peptidler bağırsak zarının geçirgenliğinin artması nedeniyle kan dolaşımına girerler ve kan - beyin bariyerine etki ederek yetersiz metabolize olurlar. Bu opioid fazlalığı, Otizm belirtilerindeki davranışlara sebep olduğu için uygulanan diyet sayesinde bu maddeler çıkarıldığında davranışlarda iyileşme

gözlenmektedir (Marcason 2009). Diyete yanıt verme - vermeme teşhisi bu duruma göre belirlenmektedir.

Otizm ile ilişkili birçok *MTHFR* çalışmasının bulunmasına rağmen ilk defa diyet sürecinde incelenmiş olması beslenmenin genlere olan etkisinin anlaşılması için oldukça önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmamız literatüre genetik yatkınlık çalışması olarak katkı sağlayacaktır ve saptadığımız sonuçlar bundan sonra yapılacak olan yatkınlık testlerine yön verecektir.

Çalışmamızda çalışılan kan örneklerinden öncelikle DNA elde etmek için izolasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DNA örneklerinde PZR-RFLP işlemi uygulanmıştır ve agaroz jel elektroforezinde yürütülmüştür. En sonunda, görüntüleme işlemi sonuçlarına göre 30 Otistik çocuktan 24'ünde (%80) CC genotip, 4'ünde (%13,3) CT genotip ve 2'sinde (%6,6) TT genotip saptanmıştır. 90 kontrol grubundan 61'inde (%67,8) CC genotip, 23'ünde (%25,6) CT genotip ve 6'sında (%6,7) TT genotip saptanmıştır. Ki-kare testi kullanılarak yapılan hesaplama sonucunda $p=0,384$ bulunduğu için hasta - kontrol grupları arasında genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Hasta - kontrol grupları arasında her bir genotip için ayrı ayrı dağılım farkları karşılaştırıldığında, CC genotip için $p=0,202$ CT genotip için $p=0,211$ ve TT genotip için $p=1,000$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Şener ve arkadaşları Kayseri'de 2009-2014 yıllarında 98 Otistik hasta grubu (yaş ortalaması 6 olan 71 erkek - 27 kız) ve 70 kontrol grubu (yaş ortalaması 5 olan 46 erkek - 24 kız) üzerinde *MTHFR* C677T polimorfizm çalışmasını PZR - RFLP yöntemi kullanarak incelemişlerdir. Genotipleme sonucunda 44 çocukta (%44,9) CC genotip, 51 çocukta (%52) CT genotip ve 3 çocukta (%3,1) TT genotip saptamışlardır. T allel frekansını hasta grubunda %29 ve kontrol grubunda %24 bulmalarına rağmen, heterozigot ve homozigot genotiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. *MTHFR* A1298C ve folat/homosistein yolunda rol alan diğer genlerle de çalışmaların yapılmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda CT genotip frekansı, CC genotip frekansından daha az saptanmıştır ancak sonuç olarak bizde de aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Brezilya'da dos Santos ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada 151 hasta grubu (57 Otizmlisi, 15 Asperger Sendromlu, 79 Atipik Otizmlisi toplamda 116 erkek

ve 35 kız) ve 100 kontrol grubu (57 erkek ve 43 kız) üzerinde *MTHFR* C677T polimorfizm çalışmasında iki grupta da allellik ve genotipik dağılımda farklılık saptanmamıştır ($p=0,72$). T allel frekansını hasta grubunda 0,38 ve kontrol grubunda 0,35 olarak bulunmuştur. CT genotip ve TT genotip kombinasyonuna bakıldığında da ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, kısıtlı çalışmalarında *MTHFR* C677T polimorfizminin Otizm için risk faktörü olmadığını bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda T allel frekansı hasta grubunda %13,33 kontrol grubunda %19,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak biz CC genotip ve CT genotip kombinasyonunu hesapladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Paşca ve arkadaşları 2009 yılında Romen kökenli Kafkaslarda Dikkat Eksikliği (yaş ortalaması $5,10\pm 0,45$ olan 13 erkek ve 2 kız,) Asperger Sendrom (yaş ortalaması $9,23\pm 1,82$ olan 5 erkek) ve Atipik Otizmlili (yaş ortalaması $8,83\pm 0,84$ olan 13 erkek ve 6 kız) çocukların *MTHFR* C677T polimorfizmi incelemişlerdir. T allel frekansı OSB gruplarında 0,31 (0,40 Dikkat Bozukluğu, 0,21 PDD-NOS ve 0,20 Asperger Sendrom) ve kontrol grubunda 0,25 olarak bulunmuşlardır. Genotip dağılımlarını $p=0,85$ ve allel frekanslarını $p=0,60$ bularak OSB grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da genotip dağılım frekansları $p=1,000$ ve allel frekansları $p=0,285$ bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Naushad ve arkadaşları 2009 yılında Hindistan'da 138 Otistik hasta grubu (yaş ortalamaları $4,4\pm 1,7$ olan 120 erkek, 18 kız) ve 138 kontrol grubu (yaş ortalamaları $4,4\pm 1,6$ olan 120 erkek ve 18 kız) üzerinde *MTHFR* C677T polimorfizmini PZR-RFLP yöntemleri ile incelemişlerdir. *MTHFR* 677T-varyant allel frekansı hasta grubunda %16,3 ve kontrol grubunda %6,5 bulunmuştur. Bu varyant alleli Otizm için 2,79 kat risk ile ilişkilidir ($p<0,0001$). *MTHFR* 1298C-varyant allel frekansı hasta grubunda %53,3 ve kontrol grubunda %53,6 olarak bulunmuştur. *MTHFR* 677T ve 1298C varyant allelleri, *MTHFR* 677CC/1298AA genotipi ile karşılaştırıldığında Otizm için 8,11 kat risk artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. *MTHFR* 677T varyant allelinin Otizm için risk olduğunu 1298C varyant alleli ise 677T allel varyantıyla kombinasyon halde bulunduğu zaman riski arttırdığını belirtmişlerdir. Sonuçlarımızda 677T varyant allel frekanslarının hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığını belirtip, buna ek olarak *MTHFR* 1298C varyant allel frekansına bakmayı öneririz.

Boris ve arkadaşları 2004 yılında Kafkaslarda 168 Otizm ve Atipik Otizmlili çocuk (142 erkek, 26 kız) ile 5389 kontrol grubu üzerinde *MTHFR* C677T

polimorfizmini PZR yöntemi kullanarak incelemişlerdir. Hasta grubunda %23 ve kontrol grubunda %11 TT alleli saptamışlardır ($p<0.0001$). Hasta grubunun %56'sında ve kontrol grubunun %41'inde CT alleli saptandığı için bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olarak görülmektedir ($p=0,0001$). Bizim sonuçlarımızdan farklı bulmalarını homojen çalışma gruplarının yeterli sayıdan oluştuğunu düşünmekteyiz.

Kuzey Amerika'da Liu ve arkadaşları 2011 yılında *MTHFR* C677T polimorfizm çalışmalarını 205 Kafkas simpleks aile ve 307 multipleks aile (bir ya da birden fazla Otizmlili çocuğa sahip) üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Simpleks ailelerde C677T polimorfizmi allel ve genotip dağılımları karşılaştırma grubundan önemli derecede farklıdır. T allel frekansı hasta grubunda %42,9 ve kontrol grubunda %32,3 saptayarak $p=0,0004$ olarak anlamlı fark bulunmuştur. CT genotip frekansı OSB grubunda %47,8 ve kontrol grubunda %43,2 olarak saptanarak anlamlı fark bulamamışlardır. Multipleks ailelerde ise allel ve genotip dağılımları kontrol grubuna göre farklı bulunmadığını ve düşük *MTHFR* aktivitesinin sadece simpleks ailelerde risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Biz de Otizm etiolojisinde genetiğin önemini anlayabilmek için geniş çaplı aile çalışmasının yapılmasının doğru olduğunu düşünmekteyiz ve sonuçlarını bizden farklı bulmalarını çalışma gruplarının yeterli sayıda ve homojen olmasına bağlamaktayız.

Mısır'da Shawky ve arkadaşları (2014) 20 Otistik hasta grubu (yaş ortalaması 3-7 yaş olan 13 erkek ve 7 kız) ve 20 kontrol grubunda (yaş ortalaması 3-8 yaş olan 13 erkek ve 7 kız) *MTHFR* fenotip-genotip korelasyonunu incelemişlerdir. *MTHFR* C677T polimorfizm analizleri için PZR ve ters hibridizasyon yöntemi kullanılmıştır. İncelemeler sonucunda düşük doğum ağırlığının Otizm oluşumuna sebep olması ve motor gelişimsel kilometre taşlarının gecikmesi de Otizm vakalarında istatistiksel olarak anlamlı bulduklarını ($p<0,01$) ve Otizmlili hastaların %50 sinde CT ve %15'inde TT genotip saptadıklarını bildirmişlerdir. Otizmlili çocuklarda 677CT varyant allelinin anlamlı derecede fazla olmasına rağmen tek başına Otizm ile ilişkili semptomlara sebep olmasına yeterli olmayacağını düşündükleri için metabolik, epigenetik ve çevresel risk faktörleri üzerinde de araştırmalar yapılması gerektiğini önermişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak RFLP analiz yerine ters hibridizasyon yöntemini kullanmış olmalarına rağmen sonuçlarımız aynı şekilde anlamlı fark saptanmadığı yönündedir.

Park ve arkadaşları (2014) Kore popülasyonunda *MTHFR* C677T ve A1298C polimorfizmlerini 251 hasta grubu (227 erkek ve 24 kız) ve 425 kontrol grubu ile

incelemişlerdir. Erkeklerde 677CT/1298AC TNP/TNP kombinasyonları, 677CC/1298AA kombinasyonları ile karşılaştırıldığında 2,11 kat Otizm Spektrum Bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Erkeklerde Otizm Spektrum Bozukluğu riskinin yüksek prevalansı ile ilişkili olmasını, kız grubundan fazla olduğu için gerçekleşebilme ihtimalinden dolayı bundan sonraki çalışmalarda kız grubu sayısının artırılıp çalışma yapılmasını önermişlerdir. Sonuçlarımızdan farklı olmasını homojen ve yeterli sayıdan oluşan çalışma gruplarının olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

James ve arkadaşları (2006) New York ve Florida kliniklerinden oluşturdukları (yaş ortalaması 7.3 ± 3.2) Otistik çocukların %97'si Kafkas, %89'u erkek ve %11'i kızdan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise (yaş aralığı 10.8 ± 4.1 olan) sağlıklı Kafkaslardır. Metabolik analizler için 80 Otizmlili hasta grubu ve 73 sağlıklı kontrol grubu üzerinde HPLC cihazı ile incelemeler yapılmıştır. Genetik analizler için 360 Otistik hasta grubu ve 205 kontrol grubu üzerinde oksidatif stres ve folat/homosistein yolu için ilişki olan MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerini incelemede PZR işlemleri uygulanmıştır. Bu işlemler sonucu bu iki polimorfizmin ayrı görüldüğü durumlarda Otizm için anlamlı bir risk teşkil etmediğini ancak 677CT/1298AC bileşik heterozigotun görüldüğü durumların Otizm Spektrum Bozukluğu riskinde artış meydana getirdiğini tespit etmişlerdir. Bizde çalışmamızda MTHFR C677T polimorfizminin Otizm için risk teşkil etmediği sonucuna vardık ve MTHFR A1298C polimorfizminin de incelenmesi gerektiğini önermekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamıza İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 1-18 yaş arası 30 Otistik çocuk ve yaş dağılımı eşit olan 90 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışmamızda ilgili gen bölgesi olan *MTHFR* C677T polimorfizmini belirlemek için sırasıyla DNA izolasyonu ve PZR-RFLP analiz yöntemleri Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda hasta hikayesi saptanması için oluşturulan anamnez formu ile anket yöntemi ve istatistiksel yöntem kullanılmıştır.

Sonuç olarak, folat metabolizmasında görev alan *MTHFR* geninde meydana gelen C677T polimorfizminin diyete tabi tutulan Otistik çocuklarda, Otizm semptomlarının oluşumuna sebep olabilecek bir risk faktörü olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,384$). Ayrıca diyete yanıt veren ve diyete yanıt vermeyen Otistik çocuklarda T allel frekansına baktığımızda da fark olmadığı gözlenmiştir.

Ancak çalışmaya alınan hastaların sayısının az olması ve homojen olmaması nedeniyle çalışma grubumuzdaki sınıflandırmamız yetersiz olmuştur. Bu sebepler göz önünde bulundurularak beslenmenin genlere olan etkisinin belirlenebilmesi için geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

Otizimde diyetin öneminin anlaşılabilmesi için yaptığımız bu çalışmadan yola çıkarak sonraki çalışmalarda C677T polimorfizmine etkisini ve Otizm etiyojisindeki rolünü anlamak için *MTHFR* A1298C polimorfizmi de incelenmelidir. Ayrıca multifaktöriyel bir bozukluk olan Otizmde, bağırsak-beyin ilişkisini daha iyi anlamak için diyete tabi tutulan ve diyet uygulanmayan çocuklarda COMT, BDNF (beyin-türevli nörotrofik faktör) ve PTEN (fosfat ve tensin homolog) genlerinin de incelenmesi daha anlamlı ve ileri çalışmalara yol açabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- Abdelrahman, H. M., Sherief, L. M., Alghobashy, A. A., Abdel Salam, S. M., Hashim, H. M., Abdel Fattah, N. R., Mohamed, R. H. (2014) Association of 5-HT2A receptor gene polymorphisms with gastrointestinal disorders in Egyptian children with autistic. *Research in Developmental Disabilities*, 36, 485-490.
- El Achkar, C. M., Spence, S. J. (2015) Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 47, 183-190.
- Aggarwal, G., Prajapati, R., Tripathy, R. K., Bajaj, P., Iyengar, A. R., Sangamwar, A. T., Pande, A. H. (2016). Toward Understanding the Catalytic Mechanism of Human Paraoxonase 1: Site-Specific Mutagenesis at Position 192. *Plos One*, 11(2), 1-18.
- Aksoy, M. (2014) *Beslenme Biyokimyası* (4. b.) Ankara: Hatiboğlu Yayınları.
- Awwad, N., Yousef, A.-M., Abuhaliema, A., Abdalla, I., Yousef, M. (2015) Relationship between Genetic Polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C and their Haplotypes) and the Incidence Of Breast Cancer among Jordanian Females - Case-Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(12), 5007-5011.
- Balan, S., Iwayama, Y., Maekawa, M., Toyota, T., Ohnishi, T., Toyoshima, M., Shimamoto C., Esaki K., Yamada K., Iwata Y., Suzuki K., Ide M., Ota M., Fukuchi S., Tsujii M., Mori N., Shinkai Y., Yoshikawa, T. (2014) Exon resequencing of H3K9 methyltransferase complex genes, EHMT1, EHMT2 and WIZ, in Japanese autism subjects. *Molecular Autism*, 5(49), 1-9.
- Batista, I. C., Gandolfi, L., Nobrega, Y. K., Almeida, R. C., Almeida, L. M., Campos Junior, D., Pratesi, R. (2012) Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(1), 28-33.
- Bennabi, M., Delorme, R., Oliveira, J., Fortier, C., Lajnef, M., Boukouaci, W., Feugeas, J. P., Marzais, F., Gaman, A., Charron, D., Ghaleh, B., Krishnamoorthy, R., Leboyer, M., Tamouza, R. (2015) Dectin-1 Polymorphism: A Genetic Disease Specifier in Autism Spectrum Disorders? *Plos One*, 10(9), 1-11.
- Berry, R. C., Novak, P., Withrow, N., Schmidt, B., Rarback, S., Feucht, S., Criado, K. C., Sharp, W. G. (2015) Nutrition Management of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder: Guideline from an Expert Panel. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 1-9.
- Bicer, A. H., Alsaffar, A. A. (2013) Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 3978-3987.
- Bottema-Beutel, K., Louick, R., & White, R. (2015) Repetition, response mobilization, and face: Analysis of group interactions with a 19-year-old with Asperger syndrome. *Journal of Communication Disorders*, 1-15.
- Brennan, L., Barton, M., Chen, C.-M., Green, J., Fein, D. (2014) Detecting Subgroups in Children Diagnosed with Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(5), 1329-1344.
- Brian, A. J., Roncadin, C., Duku, E., Bryson, S. E., Smith, I. M., Roberts, W., Szatmari, P., Drmic, I., Zwaigenbaum, L. (2014) Emerging cognitive profiles in high-risk infants with and without autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(11), 1557-1566.

- Campbell-McBride, N. (2015) GAPS Bağırsak ve Psikoloji Sendromu (8. b.) (İ. Erdener, Çev.) İstanbul: Adalin Yayıncılık.
- Cannell, J. J. (2014) Paracetamol, oxidative stress, vitamin D and autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 43(3), 974-975.
- Charan, S. H. (2012) Childhood disintegrative disorder. India: *Journal of Pediatric Neurosciences*.
- Chen, S., Li, Z., He, Y., Zhang, F., Li, H., Liao, Y., Wei, Z., Wan, G., Xiang X., Hu, M., Xia, K., Chen, X., Tang, J. (2015) Elevated mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells is associated with childhood autism. *BMC Psychiatry*, 15(50), 1-7.
- Codagnone, M. G., Podestá, M. F., Uccelli, N. A., Reinés, A. (2015) Differential Local Connectivity and Neuroinflammation Profiles in the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampus in the Valproic Acid Rat Model of Autism. *Developmental Neuroscience*, 37, 215-231.
- Codina-Solà, M., Rodríguez-Santiago, B., Homs, A., Santoyo, J., Rigau, M., Aznar-Laín, G., Del Campo, Gener, B., Gabau, E., Botella, M. P., Gutierrez, Arumi, A., Antinolo, G., Cuscó, I. (2015) Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 6(21), 1-16.
- Damiano, C. R., Cockrell, D. C., Dunlap, K., Hanna, E. K., Miller, S., Bizzell, J., Kovac, M., Turner-Brown, L., Sideris, J., Kinard, J., Dichter, G. S. (2015) Neural mechanisms of negative reinforcement in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(12), 1-11.
- Darıca, N., Abidoğlu, Ü., & Gümüüşçü, Ş. (2005) Otizm ve Otistik Çocuklar (4. b.). İstanbul: Özgür Yayınları.
- DeVilbiss, E. A., Gardner, R. M., Newschaffer, C. J., Lee, B. K. (2015) Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *British Journal of Nutrition*, 114(5), 663-672.
- DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S. R., Schmitz, C., Schultz, R. T., Crawley, J., Young, L. J. (2006) The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder. *The Journal of Neuroscience*, 6897-6906.
- Dikmen, M. (2004). Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 24, 645-652.
- Dogru, M., Aydin, H., Aktas, A., Cırık, A. A. (2014) Methylenetetrahydrofolate Reductase gene polymorphism in children with allergic rhinitis. *Allergologia et immunopathologia*, 1-5.
- dos Santos, P. A., Longo, D., Brandalize, A. P., Schuler-Faccini, L. (2010) MTHFR C677T is not a risk factor for autism spectrum disorders in South Brazil. *Porto Alegre: Psychiatric Genetics*.
- Edmonson, C. A., Ziats, M. N., Rennert, O. M. (2016) A Non-inflammatory Role for Microglia in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Neurology*, 7(9), 1-6.
- Engchuan, W., Dhindsa, K., Lionel, A. C., Scherer, S. W., Chan, J. H., Merico, D. (2015) Performance of case-control rare copy number variation annotation in classification of autism. *BioMed Central Medical Genomics*, 1-10.
- Engel, S. M., Daniels, J. L. (2011) On the Complex Relationship Between Genes and Environment in the Etiology of Autism. *Epidemiology*, 22(4), 486-488.
- Fakhoury, M. (2015) Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 70-77.
- Fischbach, G. D., Lord, C. (2010) The Simons Simplex Collection: A Resource for Identification of Autism Genetic Risk Factors. *Neuron*, 192-195.
- Fung, L. K., Hardan, A. Y. (2014) Autism in DSM-5 under the microscope: Implications to patients, families, clinicians, and researchers. *Asian Journal of Psychiatry*, 93-97.
- Gaynor, J. W., Stopp, C., Wypij, D., Andropoulos, D. B., Atallah, J., Andrew, M. A., Beca, J., Donofrio, M. T., Duncan, K., Ghanayem, N. S., Goldberg, C. S., Hövels-Gürich, H., Ichida, F., Jacobs, J. P., Justo, R., Latal, B., Li, J. S., Mahle, W. T., Mcquillen, P. S., Menon, S. C., Pemberton, V. L., Pike, N. A., Pizarro, C., Shekardemian, L. S., Synnes, A., Williams, I., Bellinger, J. W.,

- Newburger, J. W. (2015) Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy. *Official Journal of American Academy of Pediatrics*, 135(5), 816-825.
- Gilbody, S., Lewis, S., Lightfoot, T. (2007) Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, 165(1), 1-13.
- Guerini, F. R., Bolognesi, E., Chiappedi, M., Ghezzi, A., Canevini, M. P., Mensi, M. M., Vignoli, A., Agliardi, C., Zanette, M., Clerici, M. (2015) An HLA-G/14bp insertion/deletion polymorphism associates with the development of autistic spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 44, 2017-212.
- Guo, S., Jiang, X., Chen, X., Chen, L., Li, X., Jia, Y. (2015) The protective effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism against prostate cancer risk: Evidence from 23 case-control studies. *Tianjin: Gene*.
- Guthrie, W., Swineford, L. B., Wetherby, A. M., Lord, C. (2013) Comparison of DSM-IV and DSM-5 Factor Structure Models for Toddlers With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 52(8), 1-18.
- Gümtüştü, K. E., Savlı, H., Sünnetçi, D., Çine, N., Kara, B., Eren Keskin, S., Akkoyunlu, R. U. (2015). A CGH array study in nonsyndromic (primary) autism patients: deletions on. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(2), 313-319.
- Heffler, K. F., Oestreicher, L. M. (2015) Causation model of autism: Audiovisual brain specialization in infancy competes with social brain networks. *Medical Hypotheses*, 1-9.
- Herrmann, S. (2015) Counting Sheep: Sleep Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders. *Journal of Pediatric Health Care*, 1-12.
- Hettinger, J. A., Liu, X., Holden, J. J. (2008) The G22A Polymorphism of the ADA Gene and Susceptibility to Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(1), 14-19.
- Hsu, C. L., Lin, D. C., Chen, C. L., Wang, C. M., Wong, A. M. (2008) The Effects of A Gluten and Casein-free Diet in Children with Autism: A Case Report. *Taoyuan: Chang Gung Medical Journal*.
- Hua, R., Wei, M., Zhang, C. (2015) The complex genetics in autism spectrum disorders. *Science China Life Sciences*, 58(10), 933-945.
- Inanir, A., Yigit, S., Tekcan, A., Alpaslan Pinarli, F., Inanir, S., Karakus, N. (2015) Angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene variations in fibromyalgia syndrome. *Gene*, 564(2), 188-192.
- Jaber, L., Kirsh, D., Diamond, G., Shuper, A. (2015). Long-Term Functional Outcomes in Israeli Adults Diagnosed in Childhood with Attention Deficit. *Israel Medical Association Journal*, 17(8), 481-485.
- James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., Cutler, P., Bock, K., Boris, M., Bradstreet, J. J., Baker, S. M., Gaylor, D. W. (2006) Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141B(8), 947-956.
- Jennings, B. A., Willis, G. (2015) How folate metabolism affects colorectal cancer development and treatment; a story of heterogeneity and pleiotropy. *Cancer Letters*, 356(2), 224-230.
- Kanner, L. (1943) Autistic Disturbances of Affective Contact. *Pathology*, 217-250.
- Kaur, M., Srinivasan, S. M., Bhat, A. N. (2015) Atypical object exploration in infants at-risk for autism during the first year of life. *Frontiers in Psychology*, 6(798), 1-15.
- Keser, N., Pazarbaşı, A., Özpak, L. (2014) Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesi ve Folat Metabolizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(2), 237-256.
- Kezurer, N., Galronb, D., Golana, H. M. (2013) Increased susceptibility to mild neonatal stress in MTHFR deficient." Beer-Sheva: *Behavioural Brain Research*.

- Khan, I. A., Shaik, N. A., Kamineni, V., Jahan, P., Hasan, Q., Rao, P. (2015) Evaluation of Gestational Diabetes Mellitus Risk in South Indian Women Based on MTHFR (C677T) and FVL (G1691A) Mutations. *Frontiers in Pediatrics*, 3(34), 1-5.
- Kim, S. K. (2015) Recent update of autism spectrum disorders. *Korean Journal of Pediatrics*, 58(1), 8-14.
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L. (2014) Genetic Epidemiology and Insights into Interactive Genetic and Environmental Effects in Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, 77(1), 66-74.
- Kondolot, M., Özmert, E. N., Öztop, D. B., Mazıcioglu, M. M., Gümüş, H., Elmalı, F. (2016) The modified checklist for autism in Turkish toddlers: A different cultural adaptation sample, 21, 121-127.
- Koufaris, C., Sismani, C. (2015) Modulation of the Genome and Epigenome of Individuals Susceptible to Autism by Environmental Risk Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 8699-8718.
- Köroğlu, E. (2013) *DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı*. Ankara: HYB Yayıncılık.
- Lamb, J. A., Moore, J., Bailey, A., Monaco, A. P. (2000) Autism: recent molecular genetic advances. *Human Molecular Genetics*, 9(6), 861-868.
- Lange, K. W., Hauser, J., Reissmann, A. (2015) Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 18(6), 572-575.
- Lau, N. M., Green, P. H., Taylor, A. K., Hellberg, D., Ajamian, M., Tan, C. Z., Kosofsky, B. E., Higgins, J. J., Rajadhyaksha, A. M., Alaedini, A. (2013) Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *Plos One*, 8(6), 1-6.
- Lee, B. H., Smith, T., Paciorkowski, A. R. (2015). Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy & Behavior*, 47, 191-201.
- Lee, P. F., Thomas, R. E., Lee, P. A. (2015). Approach to autism spectrum disorder Using the new DSM-V diagnostic criteria and the CanMEDS-FM framework. *Canadian Family Physician*, 61, 421-424.
- Lee, S. Y., Ramirez, J., Franco, M., Lectez, B., Gonzalez, M., Barrio, R., Mayor, U. (2014). Ube3a, the E3 ubiquitin ligase causing Angelman syndrome and linked to autism, regulates protein homeostasis through the proteasomal shuttle Rpn10. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(14), 2747-2758.
- Lerner, A., Jeremias, P., Neidhöfer, S., Matthias, T. (2015) Antibodies against neo-epitope tTg complexed to gliadin are different and more reliable than anti-tTg for the diagnosis of pediatric celiac disease. *Journal of Immunological Methods*, 1-6.
- Levy, S. E., Mandell, D. S., Schultz, R. T. (2009) Autism. *The Lancet*, 1627-1638.
- Li, J., You, Y., Yue, W., Jia, M., Yu, H., Lu, T., Wu, Z., Ruan, Y., Wang, L., Zhang, D. (2015) Genetic Evidence for Possible Involvement of the Calcium Channel Gene CACNA1A in Autism Pathogenesis in Chinese Han Population. *Plos One*, 10(11), 1-11.
- Li, J., You, Y., Yue, W., Yu, H., Lu, T., Wu, Z., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., Zhang, D., Wang, L. (2016) Chromatin remodeling gene EZH2 involved in the genetic etiology of autism in Chinese Han population. *Neuroscience Letters*, 610, 182-186.
- Liu, X., Cohen, I. L., Gonzalez, M. G., Jenkins, E. C., Lewis, M. E., Holden, J. J. (2011) Population- and Family-Based Studies Associate the MTHFR Gene with Idiopathic Autism in Simplex Families. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(7), 938-944.
- Lord, C., Bishop, S. L. (2015) Recent Advances in Autism Research as Reflected in DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 53-70.
- Lucock, M., Leeming, R. (2013) Autism, seasonality and the environmental perturbation of epigenome related vitamin levels. *Medical Hypotheses*, 80(6), 750-755.
- Maenner, M. J., Rice, C. E., Arneson, C. L., Cunniff, C., Schieve, L. A., Carpenter, L. A., Van Naarden Braun, K. (2014) Potential Impact of DSM-5 Criteria on Autism Spectrum Disorder Prevalence Estimates. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 292-300.

- Marcason, W. (2009) What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 572.
- Mazurek, M. O., Petroski, G. F. (2015) Sleep problems in children with autism spectrum disorder: examining the contributions of sensory over-responsivity and anxiety. *Sleep Medicine*, 16(2), 270-279.
- Meera, S. S., Girimaji, S. C., Seshadri, S. P., Philip, M., Shivashankar, N., Morgan, P., Piven, J. (2015) Translation of the Broad Autism Phenotype Questionnaire to an Indian language: A description of the process. *Asian Journal of Psychiatry*, (15), 62-67.
- Misra, V. (2014) The Social Brain Network and Autism. *Annals of Neurosciences*, 21(2), 69-73.
- Moll, S., Varga, E. A. (2015) Homocysteine and MTHFR Mutations. *Cardiology Patient Page*, e6-e9.
- Monro, J. A., Leon, R., Puri, B. K. (2013) The risk of lead contamination in bone broth diets. *Medical Hypotheses*, 80(4), 389-390.
- Mosca-Boidron, A. L., Gueneau, L., Huguet, G., Goldenberg, A., Henry, C., Gigot, N., Pallesi-Pocachard, E., Falace, A., Duplomb, L., Thevenon, J., Duffourd, Y., ST-Onge, J., Chambon, P., Rivière, J. B., Thauvin-Robinet, C., Callier, P., Marle, N., Payet, M., Ragon, C., Goubran-Botros, H., Buratti, J., Calderari, S., Dumas, G., Delorme, R., Lagarde, N., Pinoit, J. M., Rosier, A., Masurel-Paulet, A., Cardoso, C., Mugneret, F., Saugier-Verber, P., Campion, D., Faivre, L., Bourgeron, T. (2015) A de novo microdeletion of SEMA5A in a boy with autism spectrum disorder and intellectual disability. *European Journal of Human Genetics*, 1-6.
- Al-Motassem, Y., Shomaf, M., Said, I., Berger, S., Ababneh, N., Diab, O., Obeidat, N., Awidi, A. (2015) Allele and Genotype Frequencies of the Polymorphic Methylenetetrahydrofolate Reductase and Lung Cancer in the Jordanian Population: a Case Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(8), 3101-3109.
- Mukaddes, N. M. (2013) Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Muotri, A. R. (2015) The Human Model: Changing Focus on Autism. *Society of Biological Psychiatry*, 1-8.
- Murdoch, J. D., & State, M. W. (2013) Recent developments in the genetics of autism spectrum. *Current Opinion in Genetics & Development*, 310-315.
- Naushad, S. M., Jain, J. M., Chintakindi, K. P., Singh, R. P., Naik, U., & Akella, R. R. (2009) Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism. *Psychiatric Genetics*, 19, 171-176.
- Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L., & Ergaz, Z. (2015) Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reproductive Toxicology*, 56, 1-15.
- Ouhiti, A., Al-Farsi, Y., Al-Sharbati, M., Waly, M., Gupta, I., Al-Farsi, O., Al-Khaduri, M., Al-Shafae, M., Al-Adawi, S. (2015) Underlying Factors Behind the Low Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 15(2), e213-e217.
- Park, J., Ro, M., Pyun, J. A., Nam, M., Bang, H. J., Yang, J. W., Choi, K. S., Kim, S. K., Chung, J. H., Kwack, K. (2014) MTHFR 1298A>C is a risk factor for autism spectrum disorder in the Korean population. *Psychiatry Research*, 215(1), 258-259.
- Paşca, S. P., Dronca, E., Nemeş, B., Kaucsár, T., Endreffy, E., Iftene, F., Benga, I., Cornean, R., Banerjee, R., Dronca, M. (2010) Paraoxonase 1 activities and polymorphisms in autism spectrum disorders. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(3), 600-607.
- Peiker, I., Schneider, T. R., Milne, E., Schöttle, D., Vogeley, K., Münchau, A., Schunke, O., Siegel, M., David, N. (2015) Stronger Neural Modulation by Visual Motion Intensity in Autism Spectrum Disorders. *Plos One*, 10(7), 1-17.
- Perkovic, M. N., Strac, D. S., Erjavec, G. N., Uzun, S., Podobnik, J., Kozumplik, O., Vlatkovic, S., Pivac, N. (2016) Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 1-57.
- Persico, A. M., & Napolioni, V. (2013) Autism genetics. *Behavioural Brain Research*, 95-112.

- Pisula, E., & Ziegart-Sadowska, K. (2015) Broader Autism Phenotype in Siblings of Children with ASD—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), 13217-13258.
- Pisula, E., Kawa, R., Danielewicz, D., & Pisula, W. (2015) The Relationship between Temperament and Autistic Traits in a Non-Clinical Students Sample. *Plos One*, 10(4), 1-19.
- Pu, D., Shen, Y., & Wu, J. (2013). Association between MTHFR Gene Polymorphisms and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Autism Research*, 6(5), 384-392.
- Rai, V. (2016) Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism and Alzheimer Disease Risk: a Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, 1-14.
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R. F., Aylett, S. E., Burch, V., Gillberg, C., Scott, R. C., Neville, B. G. (2014) Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: A population-based study. *Epilepsy & Behavior*, 42, 86-92.
- Ro, M., Won, S., Kang, H., Kim, S.-Y., Lee, S., Nam, M., Bang, H. J., Yang, J. W., Choi, K. S., Kim, S. K., Chung, J. H., Kwack, K. (2013) Association of the FGA and SLC6A4 Genes with Autistic Spectrum Disorder in a Korean Population. *Neuropsychobiology*, 68(4), 212-220.
- Rogers, E. J. (2008) Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly Autism prevalence? A closer look at a possible link. *Medical Hypotheses*, 406-410.
- Roy, M., Prox-Vagedes, V., Ohlmeier, M. D., & Dillo, W. (2015) Beyond Childhood: Psychiatric Comorbidities and Social Background of Adults with Asperger Syndrome. *Psychiatria Danubina*, 27(1), 50-59.
- Sasaki, T., Hashimoto, K., Oda, Y., Ishima, T., Kurata, T., Takahashi, J., Kamata, Y., Kimura, H., Niitsu, T., Komatsu, H., Ishikawa, M., Hasegawa, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Iryo, M. (2015) Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Research*, 228(3), 746-751.
- Schaevitz, L., Berger-Sweeney, J., & Ricceri, L. (2014) One-carbon metabolism in neurodevelopmental disorders: Using broad-based nutraceuticals to treat cognitive deficits in complex spectrum disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 270-284.
- Schmidt, R. J., Tancredi, D. J., Ozonoff, S., Hansen, R. L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L. C., Tassone, F., Hertz-Picciotto, I. (2012) Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80-89.
- Sener, E. F., Oztop, D. B., & Ozkul, Y. (2014) MTHFR Gene C677T Polymorphism in Autism Spectrum Disorders. *Genetics Research International*, 2014(698574), 1-5.
- Shawky, R. M., El-baz, F., Kamal, T. M., Elhossiny, R. M., Ahmed, M. A., & El Nady, G. H. (2014) Study of genotype-phenotype correlation of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms in a sample of Egyptian autistic children. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 335-341.
- Shea, T. B., & Rogers, E. (2014) Has Prenatal Folate Supplementation Established an At-Risk Population for Age-Related Cognitive Decline? *Journal of Alzheimer's Disease*, 667-669.
- Shen, W., Zhang, B., Liu, S., Wu, H., Gu, X., Qin, L., Tian, P., Zeng, Y., Ye, L., Ni, Z., Wang, Q. (2015) Association of Blood Lead Levels with Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms among Chinese Pregnant Women in Wuhan City. *Plos One*, 10(2), 1-13.
- Shi, L.-J., Ou, J.-J., Gong, J.-B., Wang, S.-H., Zhou, Y.-Y., Zhu, F.-R., Liu, X. D., Zhao, J. P., Luo, X.-R. (2015) Broad autism phenotype features of Chinese parents with autistic children and their associations with severity of social impairment in probands. *BMC Psychiatry*, 1-9.
- Schmidt, R. J., Hansen, R. L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L. C., Tancredi, D. J., Tassane, F., Hertz-Picciotto, I. (2011) Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*, 22(4), 476-485.
- Shorter, K. R., Felder, M. R., & Vrana, P. B. (2015) Consequences of dietary methyl donor supplements: Is more always better? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1-7.

- Sinha, S., McGovern, R. A., & Sheth, S. A. (2015) Deep brain stimulation for severe autism: from pathophysiology to procedure. *Neurosurgical Focus*, 38(6), 1-13.
- Stoner, R., Chow, M. L., Boyle, M. P., Sunkin, S. M., Mouton, P. R., Roy, S., Wynshaw-Boris, A., Colamarino, S. A., Lein, E. S., Courchesne, E. (2014) Patches of Disorganization in the Neocortex of Children with Autism. *The New England Journal of Medicine*, 370, 1209-1219.
- Thapar, A., & Cooper, M. (2015) Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 1-11.
- Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2014) Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, 138, 179-187.
- Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Coulon, N., Cohen, D., Bronsard, G., Bonnot, O., Weismann-Arcache, C., Botbol, M., Lauth, B., Ginchat, V., Roubertoux, P., Barbuoth, M., Kovess, V., Geoffray, M. M., Xavier, J. (2014) Gene \times environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 1-17.
- Trachtman, J. N. (2008). Background and history of autism in relation to vision care. *Optometry*, 79(7), 391-396.
- Ulucan, K., Karahan, M., & Sağlam, E. (2013) Folik asit metabolizmasının biyokimyasal ve moleküler açıdan Parkinson, Alzheimer, bipolar ve Çizofrenik bozukluklara etkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 378-382.
- Vanilla, S., Dayanand, C. D., Kotur, P. F., Kuttu, M. A., & Vegi, P. K. (2015) Evidence of Paternal N5, N10 - Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Gene Polymorphism in Couples with Recurrent Spontaneous Abortions (RSAs) in Kolar District- A South West of India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(2), 15-18.
- Vilas Boas, W., Gonçalves, R. O., Costa, O. L., & Goncalves, M. S. (2014) Metabolism and gene polymorphisms of the folate pathway in Brazilian women with history of recurrent abortion. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 37(2), 71-76.
- Vlassakova, B. G., & Emmanouil, D. E. (2016) Perioperative considerations in children with autism spectrum disorder. *Current Opinion in Anesthesiology*, 29(3), 1-8.
- Volkmar, F. R., & Reichow, B. (2013) Autism in DSM-5: progress and challenges. *Molecular Autism*, 1-6.
- Volkmar, F. R., Reichow, B., & McPartland, J. (2012) Classification of autism and related conditions: progress, challenges, and opportunities. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(3), 229-237.
- Warrier, V., Baron-Cohen, S., & Chakrabarti, B. (2013) Genetic variation in GABRB3 is associated with Asperger syndrome and multiple endophenotypes relevant to autism. *Molecular Autism*, 4(1), 1-11.
- Wassink, T. H., Hazlett, H. C., Davis, L. K., Reiss, A. L., & Piven, J. (2014) Testing for association of the monoamine oxidase A promoter polymorphism with brain structure volumes in both autism and the fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1), 1-9.
- Wei, L. K., Au, A., Menon, S., Gan, S. H., & Griffiths, L. R. (2015) Clinical Relevance of MTHFR, eNOS, ACE, and ApoE Gene Polymorphisms and Serum Vitamin Profile among Malay Patients with Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 1-9.
- Wing, L. (1997) The History of Ideas on Autism : Legends, Myths and Reality. *Autism*, 13-23.
- Yoo, H. J., Cho, I. H., Park, M., Yang, S. Y., & Kim, S. A. (2013) Association of the Catechol-o-Methyltransferase Gene Polymorphisms with Korean Autism Spectrum Disorders. *Journal of Korean Medical Science*, 28(9), 1403-1406.

EK 3. ANKET

OTİZM AİLE ÖYKÜSÜ DEĞERLENDİRME ANKET FORMU

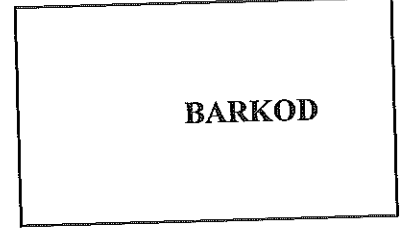
Cocuğun:

Adı Soyadı:

Cinsiyeti:

Okul/yuva:

Sınıfı:



Doğum tarihi:

Formu Dolduran:

Tel No:

E-mail:

Adres:

Annenin:

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Eğitim Durumu:

Mesleği/İşi:

Memleketi:

Babanın:

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Eğitim Durumu:

Mesleği/İşi:

Memleketi:

Akrabalık: Var Yok

Aile Durumu: Birlikte Ayrı Boşanmış Vefat

Cocuk sahibi olduğunuzda sizin ve esinizin yaşı? Anne ... Baba ...

Kardeşler (isim, yaş ve cinsiyetleri)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

Otizm ya da başka hastalığı olan çocuğunuz var mı?

Hayır Evet

Evetse:

Hastalığın Adı:

Ailede / akrabalarda başka otizmlı birey var mı?

Hayır Evet

Evetse:

Akrabalık Derecesi:

Ailenizde son birkaç yıl içerisinde önemli bulduğunuz, olumlu veya olumsuz değişiklikler oldu mu?

Hayır Ölüm Kaza Boşanma Taşınma
Ağır Hastalık Maddi Kayıp Diğer:

Doğum ve hamilelik dönemi

Doğumda morarma / Oksijensiz kalma

Doğum sonrası yoğun bakım / kuvöz gereksinimi

Sarılık

Diğer:

36 haftadan küçük doğum

Doğum Ağırlığı:

Hamilelikte alkol / sigara kullanımı:

Hamileyken kızamıkçık geçirdiniz mi? Hayır Evet

Cocuğunuz:

Kaç aylıkken başını tuttu:

Kaç aylıkken destekli oturdu:

Kaç aylıkken yürüdü:

İlk kelimelerini kaç aylıkken söyledi:

Kaç yaşındayken tam cümle kurdu:

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı oldu mu? Hayır Evet

Evetse:

Ne zaman:

Cocuğunuzun varsa geçirilmiş veya tedavisi devam eden önemli rahatsızlıkları:

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Duygu Durum Bozukluğu

Epilepsi Şeker Hastalığı Kalp Hastalıkları

Diğer:

İlaç tedavisi kullanıyor mu? Hayır Evet

Evetse:

Prozac (Fluoksetin) Cipralax (Essitalopram) Abilify (Aripiprozal)

Risperdal (Risperidon) Diğer:

Geçirilmiş ameliyat: Yok Var Varsa açıklayınız:

Geçirilmiş kaza: Yok Var Varsa açıklayınız:

Cocuğunuza herhangi bir diyet uyguladınız mı?

Hayır Evet

Evetse:

Gluten-Kazein Diyeti GAPS Diyeti

Diğer:

Cocuğunuz divete cevap verdi mi?

Hayır Evet

Cocuğunuzun siddete eğilimi var mı?

Hayır Evet

Sizce sebebi genetik olabilir mi?

Hayır Evet

Araştırmacı tarafından hazırlanmıştır.

EK 4. ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Öznur Yılmaz

2. Doğum Tarihi: 28.08.1991

3. Öğrenim durumu:

Derece	Alan	Kurum	Yıl
Lise	Fen Bilimleri	Üsküdar Cumhuriyet Lisesi	2005 - 2009
Lisans	Biyoloji	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2009 - 2013
Yüksek Lisans	Moleküler Biyoloji	Üsküdar Üniversitesi	2014 -2016