

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARIN ANNELERİNDE HO-1, NRF2, KEAP1
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr.HATİCE TAKATAK

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi HAMZA AYAYDIN

ŞANLIURFA

2019

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARIN ANNELERİNDE HO-1, NRF2, KEAP1
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr.HATİCE TAKATAK

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi HAMZA AYAYDIN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 11.12.2017 tarih ve 17194 protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA
2019

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Araştırma Görevlisi Dr. Hatice TAKATAK'ın hazırladığı "Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Annelerinde HO-1, NRF-2, KEAP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 22/05/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalında **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

BASKAN

Dr. Öğr. Üyesi **Hamza AYAYDIN**
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları
Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. **Hasan KANDEMİR**
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları
Anabilim Dalı

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi **Tuğba YÜKSEL**
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı
Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 13/06/2019 tarih ve 2019/23/07 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. **ÖNAY**
Dekan Vekili
24/05/2019
DEKAN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bilgi, beceri, hekimlik tecrübelerini büyük bir özveri ile aktarıp; yardımlarını eksik etmeyen, üzerimde emeği fazla olan, tez danışmanım sayın hocam Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN'a,

Asistanlık eğitimime ilk başladığım yıllarda bana mesleğimi sevdiren, teorik ve pratik anlamda bir çocuk psikiyatristi olarak yetişmeme katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, kısa süreli olsa da birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Doç. Dr. Hasan Kandemir'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına ulaştığım, yeni bakış açıları kazanmamı sağlayarak eğitimime büyük katkıları olan sayın psikiyatri hocalarım Doç. Dr. Mehmet Asoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Katı ile çocuk nörolojiden değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Çalık'a,

Tez çalışmam döneminde bilgi ve birikiminden faydalandığım, her türlü desteğini aldığım Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalında Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Dr. Öğr. Üyesi. İsmail KOYUNCU, Dr. Öğr. Üyesi Adnan KİRMİT'e,

Birçok anıyı paylaştığım ve beraber çalışmaktan çok keyif aldığım, asistanlığım boyunca her türlü zorlukları beraber atlattığımız çok değerli asistan arkadaşım, eşkıdemim Dr. Şermin Bilgen ULGAR'ave desteğini esirgemeyen diğer asistan arkadaşlarım, sekreter ve personelimize;

Bugünlere gelmemde şüphesiz en kıymetli yere sahip olan, yaşadığım her iyi ve kötü anda yanımda olan, ihtiyacım olduğunda tüm samimiyetiyle sabrını ve desteğini hiç esirgemeyen, sevgilerini ve güvenlerini her koşulda hissettiğim, hayatını hayatımıza adanmış sevgili annem Türkan TAKATAK, babam Hasan TAKATAK'a ve sahip olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım ablam Dr. Arzu TAKATAK ŞEN ile değerli abim Öğr. Üyesi Hayri ŞEN ve varlığı ile hayatımın en büyük neşesi olan biricik kıymetlim, yeğenim Elif ŞEN'e

İçten teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Hatice TAKATAK

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Tanım, Sınıflama ve Tarihçe	8
2.2. Epidemiyoloji	14
2.3. Etyopatogenez	16
2.3.1. Anatomik Değişiklikler	17
2.3.2. Fonksiyonel Değişiklikler	19
2.3.2.1. Nörofizyolojik Faktörler	19
2.3.2.2. Nörokimyasal Faktörler	21
2.3.3. Nörotransmitter ile İlişkili Faktörler	21
2.3.4. Endokrinolojik Faktörler	23
2.3.5. İmmünolojik Faktörler	24
2.3.6. Diğer Tıbbi Durumlarla İlişkili Faktörler	25
2.4. Genetik Etmenler	26
2.5. Çevresel Etmenler	28
2.6. Otizm Spektrum Bozukluğunda Klinik Özellikler	30
2.6.1. Sosyal Etkileşimde Yetersizlik	30
2.6.2. İletişimde Yetersizlik	30
2.6.3. Kısıtlı, Tekrarlayıcı İlgi Alanı ve Davranışlar	31
2.6.4. Bilişsel Özellikler, Dikkat ve Yürütücü İşlevler	32
2.6.5. Diğer Belirtiler	33
2.7. Dönemsel Belirtiler	33
2.7.1. Sıfır-Bir Yaş Dönemi	33
2.7.2. İki-Üç Yaş Arası Dönem	34

2.7.3. Okul Öncesi (4-5 Yaş) Dönem	34
2.7.4. Okul Çağı Dönemi	35
2.7.5. Ergenlik Dönemi	36
2.8. Klinik Değerlendirme, Tanı ve Tanısal Araçlar	36
2.9. Ayırıcı Tanı	37
2.9.1. Dil Bozuklukları	37
2.9.2. Sosyal-İletişimsel Bozukluklar	38
2.9.3. Mental Retardasyon	38
2.9.4. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu	38
2.9.5. Görme ve İşitme Engelliler	39
2.9.6. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni	39
2.9.7. Selektif Mutizm	39
2.9.8. Landau-Kleffner Sendromu	39
2.10. Komorbidite	40
2.10.1. Tedavi	41
2.11. Prognoz	43
2.12. Oksidatif Stres OSB İlişkisi	44
2.13. Maternal Oksidatif Stres ve OSB İlişkisi	53
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	65
3.1. Örneklem Seçimi	65
3.1.1. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	65
3.1.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar	66
3.2. Ölçekler ve Formlar	67
3.2.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	67
3.2.2. Sosyodemografik Form	68
3.3. Kullanılan Yöntemler	68
3.3.1. Human KEAP1 (kelch-like ECH-associated protein 1) Ölçümü	68
3.3.2. Human NFE2L2 (Nuclear Factor, Erythroid Derived 2 Like 2) Ölçümü	69
3.3.3. Human HO-1 (Heme Oxygenase-1) Ölçümü	70
3.4. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	71
4. BULGULAR	73
4.1. Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Annelerin Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Veriler	73
4.2. Vaka ve Kontrol Grupları Arasında HO-1, Keap1 ve Nrf2 Parametrelerinin	

Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	74
4.3. Vaka Grubundaki Annelerin Otizmlı Çocuklarının Cinsiyetine Göre HO-1, Keap1 ve Nrf2 Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	75
4.4. Vaka Grubundaki Annelerin Otizmlı Çocuklarının CARS Puanlarına Göre Değerlendirilmesi	76
4.5. Spearman'srho Korelasyon Analizi Sonuçları	77
5. TARTIŞMA	78
5.1. Sonuç	88
6. KAYNAKLAR	89
7. EKLER	109
EK-1: Etik Kurul Kararı	109
EK-2: Gönüllü Olur Formu	110
EK-3: Sosyodemografik Veri Formu	112
EK-4: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	113
EK-5: Turnittin Raporu	114

Tablo-1: Sınıflandırmanın Tarihçesi	11
Tablo-2: Vaka ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri	74
Tablo-3: Vaka ve Kontrol Grupları Arasında HO-1, Keap1 ve Nrf2 Seviyelerinin Karşılaştırılması	75
Tablo-4: Vaka Grubundaki Annelerin Otizmlı Çocuklarının Cinsiyetine Göre HO-1, Keap1 ve Nrf2 Parametrelerinin Karşılaştırılması	75
Tablo-5: Vaka Grubundaki Otizmlı Çocuklarda Cinsiyete Göre CARS Puanlarının Semptom Şiddeti Açısından Karşılaştırılması	76



Şekil-1: Heme oksijenaz-1 yolu	50
Şekil-2: Nrf2 düzenleyici sistemde yaşa bağlı değişiklikler	51
Şekil-3: Keap1/Nrf-2/HO-1 mekanizması	52
Şekil-4: Gebelik ortamının fetal beyin yapısı ve işlevi üzerine etkileri sonucu nörogelişimsel venöropsikiyatrik bozukluklara olan yatkınlık	56
Şekil 5: Midgestasyonelmaternal sitokinlerin ve kemokinlerin, zihinsel yetersizliğineşlik ettiği OSB gelişimi riskinde artışa neden olabileceğini gösteren etyolojik yolak	58
Şekil-6: Otizme katkıda bulunabilecek perinatal dönemde önerilen olaylar ve etkileşimlerin şematik gösterimi	60
Şekil-7: Perinatal Stresin anne-plasenta-fetus birimi üzerine rolü	62

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABA	: Applied Behavior Analysis (Uygulamalı Davranış Analizi)
ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
ARE	: Antioksidan Tepki Elemanı
BPD	: Borderline Kişilik Bozukluğu
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CARS	: Çocukluk Çağı Otizmi Değerlendirme Ölçeği
CAT	: Katalaz
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CNS	: Central Nervous System (Santralsinir Sistemi)
CO	: Karbonmonoksit
CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone
CRP	: C-reaktif protein
ÇDB	: Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
EBDM	: Erken Başlangıçlı Denver Modeli
EPR	: Evoked Potential Response (Uyarılmış Potansiyel Cevap)
GCL	: Glutamat-Sistein-Ligaz
GPX	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO	: Hem Oksijenaz
HPA	: Hipotalamo-pitiuter-adrenaleksen
11β-HSD2	: 11β-hidroksisteroiddehidrojenaz tip 2
ICD	: International Classification Of Diseases
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği

Keap1	: Kelch-likeerythroidcell-derived protein with CNC homology [ECH]-associated protein 1
MAO	:MonoaminOksidaz
NO	: Nitrik oksit
NQO1	: NAD(P)H-KinonOksidoredüktaz
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
OB	: Otistik Bozukluk
OKB	: ObsesifKompulsifBozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PS	:PrenatalStres
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAH	: S-Adenozilhomosistein
SAM	: S-Adenozilmetiyonin
SOD	:SüperoksidDismutaz
SRS	:SocialResponsivenessScale (SosyalDuyarlılıkÖlçeği)
TAS	: Toplam Antioksidan Sistem
TNF	:TümörNekrozFaktör
TOS	:ToplamOksidanSistem
Txnrd1	:Tioeredoksinredüktaz 1
TTÖ	: Temel Tepki Öğretimi
XO	: KsantinOksidaz
YGB	:YaygınGelişimselBozukluk
YGB-BTA	:YaygınGelişimselBozuklukBaşkaTürlüAdlandırılmayan

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Annelerinde HO-1, Nrf-2, Keap1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr. Hatice TAKATAK

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB) nörogelişimsel bir bozukluk olup etyolojisinde genetik faktörler önemli olmakla birlikte oksidatif strese karşı artan savunmasızlıktan etkilenen multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres kaynaklı nörolojik hasarın otizm de dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Gebelik ortamı ve prenatal maternal durumlarının fetal beyin yapısını ve işlevini etkileyebildiği ve nörogelişimsel hastalıklara yatkınlığı arttırabildiği bildirilmiştir. Yaptığımız bu çalışmamız ile heterojen klinik ve gidişata sahip olan OSB patogenezinin aydınlatılmasında redoks homeostazını sağlanmasında rolü olan HO-1, Nrf-2, Keap1 düzeylerini OSB'li çocukların annelerinde değerlendirerek otizm şiddeti ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Etik kurul onayının alınmasının ardından 11.12.2017-18.05.2018 tarihleri arasındapolikliniğimize başvuran, çalışma grubu için belirlenen dâhil edilme ölçütlerini karşılayan, 3-12 yaş arası OSB tanılı çocuğu olan 31 otizimli çocuk annesi “vaka grubu” olarakçalışmaya alınmıştır. Sağlıklı çocuk izlem polikliniğine başvuran aynı yaş grubunda sağlıklı çocuğu olan sağlıklı 32 kadın da “kontrol grubu” olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Her iki gruptan da alınan kanlar santrifüj edilip elde edilen serumlarda HO-1, Nrf2, Keap1 düzeyleri araştırılmıştır. Ayrıca sosyodemografik veri formu ve otizimli çocuklara CARS(çocukluk çağı otizm derecelendirme ölçeği) ölçeği doldurtulmuştur.

Bulgular: Çalışmamızda HO-1, Nrf2 ve Keap1 seviyeleri açısından OSB'li çocukların annelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık bulmadık ($p>0,05$). Hastalarda otizm derecesi ile de bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0,05$). Diğer taraftan Çocukluk Çağı Otizmi Değerlendirme Ölçeği puanlarına bakıldığında çocuk sayısı ile pozitif

yönlü anlamlı bir ilişki ($p<0,05$) , anne eğitimi arasında ise negatif yönlü anlamlı bir ilişki ($p<0,05$) saptadık.

Sonuç: Çalışmamız OSB tanılı çocukların annelerinde HO-1, Nrf-2, Keap1 düzeylerinin ölçümü üzerinden oksidatif stresin etiopatogenezdeki rolünü değerlendiren ilk çalışmadır. Literatüre bakıldığında otizmlili çocukların annelerinde antioksidan ve detoksifikasyon kapasitesinde azalma ve oksidatif stres lehine bulgular saptayan çalışmalarla birlikte anlamlı bir ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur. Bizde çalışmamızda HO-1, Nrf2 ve Keap1 seviyeleri açısından OSB'li çocukların annelerinde anlamlı farklılık bulmadık. Bu alanda gebelik döneminin baz alındığı daha geniş bir popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Otizm, oksidatif stres, maternal prenatal stres, HO-1, Nrf2, Keap1

ABSTRACT

Assessment of HO-1, Nrf2 and Keap1 levels in mothers of children with autism spectrum disorder

Hatice TAKATAK, MD

Specialty Thesis, Department of Child and Adolescent Psychiatry

Introduction and objective: The autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder which is considered as multifactorial disease with increased vulnerability against oxidative stress although genetic factors are involved in the etiology. It is known that neurological damage caused by oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of several neuropsychiatric disorders including autism. It has been reported gestational and prenatal maternal complications can influence on fetal brain and its functionality and that may facilitate predisposition to neurodevelopment disorders. In this study, we aimed to assess autism severity and HO-1, Nrf2 and Keap1 levels, which are involved in redox homeostasis, in mothers of children with ASD in attempt to elucidate pathogenesis of ASD that shows heterogeneous clinical characteristics and course.

Method: The study was approved by Ethics Committee. The study included mothers of 31 children who presented to outpatient clinic and diagnosed as ASD between 11.12.2017 and 18.05.2018 by using inclusion criteria. In addition, mothers of 32 age-matched healthy children were included as control group. In both groups, blood samples were drawn and Ho-1, Nrf2 and Keap1 levels were studied in the sera. In addition, sociodemographic data sheet and CARS (Childhood Autism Rating Scale) were completed by participants.

Results: In our study, no significant difference was found in HO-1, Nrf2 and Keap1 levels between mothers of children with ASD and controls ($p>0.05$). No significant relationship was detected between autism severity and these parameters ($p>0.05$). However, it was seen that CARS scores were positively correlated with number of children ($p<0.05$) while negatively correlated with maternal education ($p<0.05$).

Conclusion: This is the first study investigating role of oxidative stress in the etiopathogenesis by measuring HO-1, Nrf2 and Keap1 levels in the mothers of children with ASD. In the literature, although there are studies finding favoring decreased antioxidant and detoxification capacity and oxidative stress, there are also studies implying no such association. In our study, we failed to show significant difference in HO-1, Nrf2 and Keap1 levels between mothers of children with ASD and controls. Larger, prospective studies accounting gestational period are needed in this field.

Keywords: Autism, oxidative stress, maternal prenatal stress, HO-1, Nrf2, Keap1



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) erken çocukluk döneminde başlayan, etkileri yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bozukluklar içinde yer alan, temel belirtileri, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde belirgin yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı (stereotipik) davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur (1).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5. baskıya (DSM-5) kadar yaygın gelişimsel bozukluklar içinde yer alan otizm, DSM-5’de “Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB)” başlığı altına toplanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri’nin (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) verilerine bakıldığında son 10 yılda otizm spektrum bozukluğunun prevalansı %123’den fazla artış göstermiştir ve verdiği bilgilere göre yaygınlığı; 2006:1:150, 2012:1:88, 2014:1:68 ve kadınlara göre erkekler 4 kat daha fazla etkilenmektedir (2).

Otizm bilinen özgün bir nedeni olmayan, genetik, çevresel, immünolojik ve nörolojik faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel (çok etmenli) nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm etiyojisinin altta yatan mekanizmasının büyük olasılıkla poligenik olduğu ve çevresel faktörlerin genetik faktörlerle etkileşime girmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (3). OSB etyolojisi oldukça karmaşık olup olguların yalnızca %15-25’inde etyopatogenezdeki etkenler net olarak ortaya konabilmektedir (4). Rett sendromu, Tuberoz Skleroz ve Fragile X dahil olmak üzere birkaç genetik sendrom, OSB ile ilişkili bulunmuştur ancak genetik defektler OSB hastalarının sadece küçük bir yüzdesini oluşturur (5).

Tek ve bilinen bir nedenle açıklanamayan otizm, genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin yanı sıra oksidatif strese karşı artan savunmasızlıktan etkilenen multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Otizmin altta yatan nedenleri arasında gebelik süresince cıva, kurşun, kızamık, kızamıkçık virüsü, retinoik asit, maternal thalidomid, valproik asit ve alkol kullanımı gibi çevresel etmenlerin rol aldığı düşünülmektedir (6-10). Bağışıklık, otoimmünite ve enfeksiyöz etmenlerin de aynı zamanda etiyojide yer aldığı düşünülmektedir (11-13). Yapılan çalışmalar ışığında artan kanıtlar, otizmin ortaya çıkışında ve klinik belirtilerinin altında oksidatif stresin rolünü düşündürmektedir (14). Otizmin, genetik, çevresel, immünolojik ve nörolojik faktörler gibi multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıktığı ve oksidatif stresin bu risk faktörlerini bağlayan bir mekanizma olarak etiyojide önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Oksidatif stres kaynaklı nörolojik hasarın; Parkinson (15), Alzheimer (16), şizofreni (17), bipolar duygudurum bozukluğu (18), majör depresif bozukluk (19), panik bozukluk gibi anksiyete bozuklukları (20) ve obsesif kompulsif bozukluk (21) dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Reaktif oksijen türleri oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir ve bunlar “antioksidan savunma sistemleri” olarak bilinmektedirler. Normal koşullarda, reaktif oksijen türleri (ROS) ve hücrelerin antioksidan kapasiteleri arasında dinamik bir denge vardır (22). Oksidatif stres reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidan savunma yanıtı arasındaki dengenin bozulması nedeniyle meydana gelir ve inflamasyon, hücre sinyallemesi, gen ekspresyonu ve mitokondriyal metabolizma üzerine dejeneratif etkiler ile membran hasarı, proteinlerin ikincil ve fonksiyonel yapılarının değişmesi, lipid denatürasyonu ve yapısal DNA hasarı gibi olaylarla sonuçlanmaktadır. Bu, beynin morfolojik ve fonksiyonel yapısında değişikliklere ve bilişsel işlev bozukluğu ile retardasyona yol açar (23). Bu nedenle toplam antioksidan sistemi (TAS) ve toplam oksidan sistemi (TOS) arasındaki dengeyi sağlamak son derece önemli olup plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanları olarak bilinen tiyoller (plazma tiyol/disülfid dengesi), oksidatif stresin yönetiminde anahtar bir rol oynar. Yapılan son çalışmalarda, tiyol-disülfid dengesinin bozulması ile kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, diyabet, Friedreich ataksisi, multipl skleroz, AIDS, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Parkinson hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıkların ilişkili olduğu bildirilmektedir (24).

Reaktif oksijen türleri; süperoksit, hidroksil, peroksil, alkoksi ve nitrik oksit (NO) gibi serbest radikalleri kapsamaktadır (25). Hem oksidan hem indirgen bir molekül olan süperoksit, moleküler oksijenin ilk indirgeme ürünü olup önemli bir hidrojen peroksit ve zararlı serbest radikal oluşumuna yol açan en temel etkenlerdendir (26). Hidrojen peroksit (H₂O₂), ortamdaki geçiş metalleriyle indirgendiğinde (Fenton reaksiyonu) ya da süperoksit radikali ile reaksiyonu (Haber-Weiss) sonucunda, hücre için oldukça tehlikeli olan hidroksil iyonunun oluşmasına neden olur ve böylece meydana gelen hidroksil radikali de önemli orandaki toksik etkiden sorumlu olup, protein ve nükleik asitler dahil bir çok biyolojik molekülün peroksidasyonuna yol açar (27).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), depresyon, anksiyete, borderline kişilik bozukluğu (BPD) ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların ele alındığı çalışmalarda, oksidan-antioksidanlar sistemleri arasındaki dengenin

bozulmasına bağılı oluşabilecekleri ortaya konmuştur (28). Bu alanda yapılan birçok sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında da, oksidatif stres ve anormal DNA metilasyonunun, hücre hasarını ve beklenmedik gen ekspresyonunu indükleyerek otizmin gelişiminde ve klinik görünümdeki heterojenitede rol oynadığını öne sürmüşlerdir (29).

Ksantin oksidaz (XO), NO sentaz ve monoamin oksidaz (MAO) gibi bazı endojen enzimler direkt olarak ROS üretimine yol açabilirler (22,25,30). Normal koşullar altında, hücreler içindeki ROS antioksidan savunma mekanizmaları ile nötralize edilir. Superoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx), ROS'un doğrudan nötralize edilmesinde rol alan birincil enzimlerdir, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ise, glutatyonun konsantrasyonunu dengede tutmaya yardımcı olan ikincil antioksidan enzimlerdir. Birincil antioksidan enzimlerin işleyişinin gerçekleşebilmesi için NADPH olması gerekir (31–34).

Bu enzimler en uygun katalitik aktivite ve efektif antioksidatif savunma mekanizması için selenyum, demir, bakır, çinko ve manganez gibi kofaktörlerin varlığını gerekli kılmaktadır (35). Ayrıca anti-ROS savunma sistemleri içersine glutatyon (GSH), demir bağlayıcı transferrin, bakır bağlayıcı seruloplazmin, alfa-tokoferol(Vitamin E), karotenoidler ve askorbik asit (C vitamini) de katılmaktadır (36-37). GSH, çevresel toksinlerin detoksifikasyonu için en önemli antioksidandır. Oksidatif stres oluşumu; ROS seviyeleri bir hücrenin antioksidan kapasitesini aştığı zaman meydana gelir. ROS ileri derecede toksik olup lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girer ve apoptoz veya nekroz ile hücrelerin yıkımıyla sonuçlanır (38).

Beyin dokusu, vücut kütleinin yaklaşık % 2'sini oluşturmasına karşın oksijen tüketimi açısından kıyas edildiğinde metabolik oksijenin % 20'sini tüketmesiyle vücuttaki en yüksek oksijen kullanımına sahip dokudur. Oluşan enerjinin büyük kısmı nöronlar tarafından kullanılmaktadır (39). Beynin, vücuttaki en yüksek oksijen kullanan doku ve yüksek oranlarda serbest oksijen radikali üretim potansiyeli olması, doymamış yağ asitleri yönünden zengin ve uzanan aksonal morfolojisiyle nöron membranlarının oksidasyona hazır substrat sağlamasıyla hem santral hem de periferik oksidatif hasara açık hale gelmesine yol açmaktadır (40). Beyin dokusu, sınırlı antioksidan kapasitesine sahip olup, daha yüksek enerji gereksinimi ve daha yüksek miktarlarda lipid ve demir içermesi, nörotransmitterlerin serbest oksijen radikallerinin yoğun olduğu ortamda oto-oksidasyon özelliklerinin olması ve okside nörotransmitterlerin de daha fazla ROS üretimine yol açma potansiyelleri nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça savunmasızdır (41-43). Nöronların vücuttaki diğer hücrelere nazaran glutatyon üretme kapasitelerindeki sınırlılık,

beynin reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyon kapasitesini kısıtlamaktadır. Aynı zamanda, beyin dokusunun; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalazı (CAT) içeren enzimatik antioksidan savunmaları ve glutatyon, transferrin ve vitamin E gibi non-enzimatik antioksidanları görece daha az bulundurması sebebiyle antioksidan savunma mekanizmaları daha zayıftır (44). Bu belirtilen sebeplerden ötürü, nöronal hücreler, ROS'daki artıştan ve antioksidan parametrelerin eksikliğinden etkilenen ilk hücrelerdir ve sonuç olarak, oksidatif strese en duyarlı olanlardır.

Gelişimin erken kritik dönemlerinde nöronal hücrelerin antioksidanlara karşı korunup sağkalımlarının devamı yaşamsal bir önem arz etmektedir (45). Konsepsiyondan çocukluk dönemine kadar glutatyon seviyelerindeki düşüklük, yetişkinlere göre çocukları oksidatif strese daha savunmasız bir hale getirir (46,47). Bir yaşına kadar olan süreci kapsayan bebeklik döneminde antioksidan kapasitedeki kısıtlılığın oluşturduğu risk oksidatif stresi tetikleyen bir takım çevresel faktörler ile artmaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda oksidatif stres göstergelerinin plasentada birikme eğiliminde olduğu ve geliştirmekte olan fetüste anneden daha yüksek konsantrasyonların bulunduğu saptanmıştır (48,49). Bu çalışmaların hepsi bir arada göz önünde bulundurulduğunda, gelişimin erken dönemlerinde, beynin oksidatif strese karşı oldukça savunmasız olduğu ve bu durumun da özellikle otizm gibi nörogelişimsel hastalıklarla sonuçlanabileceğini göstermektedir. Yeni bulgular da, otizmde artan oksidatif strese işaret etmektedir(14).

Hem oksijenaz (HO) enzim ailesi hem'in karbon monoksit (CO), serbest ferröz demir (Fe++) ve biliverdin katabolizmasına aracılık eder (50). Biliverdin, biliverdin redüktaz ile safra pigmenti ve bilirubine kadar katabolize edilir (51). Bilirubin (biliverdin'in bir indirgeme ürünü) güçlü bir radikal toplayıcı olarak görev yapar ve nöronal hücreleri nanomolar konsantrasyonlarda oksidatif strese karşı korur. Memeli hücreleri, indüklenbilir heme oksijenaz-1 (HO-1) ve yapısal olarak aktif olan HO-2 olmak üzere iki izoformlu hem oksijenaz içerir (52). HO-1 ve ürünleri, oksidatif hasara karşı koruma, apoptozun düzenlenmesine, inflamasyonun düzenlenmesine ve anjiyogenez katkı sağlanmasına karşı faydalı etkiler sağlar. Öte yandan, HO-1 seviyesindeki bozukluklar, nörodejenerasyon, kanser veya maküla dejenerasyonu da dahil olmak üzere bazı yaşa bağlı bozuklukların patogeneziyle ilişkilidir (53). HO-2 proteini, memeli sinir sisteminde yaygın olarak, hipokampal piramidal hücreler, dentat girus, olfaktör epitel ve olfaktor bulbus ile serebellar granül ve Purkinje hücre tabakaları içinde en yüksek konsantrasyonlarda bulunur (52). Bazal HO-1 düzeyleri normal koşullarda beyinde düşük bir seviyede tutulur. Oksidatif stres (OS)

koşullarında, HO-1 indüksiyonu ile pro-oksidan hem ve hemoproteinlerin katabolizması serbest radikal toplayıcıları olan biliverdin ve bilirubin lehine artması hücreler için koruyucu bir mekanizmadır (54,55).

Biliverdin redüktaz aracılığıyla oluşan bilirubin; deneysel otoimmün ensefalomiyelit modellerinde hasar bölgelerinde oksidatif hasarı hafiflettiği ve makrofajlarda lipopolisakkarit ile uyarılan NO üretimini inhibe ettiği bulunmuştur (56,57). Karbon monoksit, karaciğer inflamasyonu ve aeroallerjenler tarafından indüklenen bronşiyal inflamasyonu azaltmada etkindir (58,59). HO aktivitesi tarafından serbest bırakılan ferröz demir (Fe^{+2}) de, serbest sitozolik demiri ayırmak suretiyle oksidatif stres koşulları altında hücreleri koruyan ferritin ekspresyonunu hızla indüklemektedir (60).

NFE2L2 geni tarafından kodlanan Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), memeli hücrelerinde redoks homeostazını sağlama, koruyucu bir antioksidan görevi görme ve faz I- II detoksifikasyon tepkilerinin düzenlenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür (61,62). Nrf2, antioksidan proteinler, faz I ve II detoksifikasyon enzimleri, transport proteinleri, proteazom alt birimleri, bazı transkripsiyon faktörleri, şaperonlar, büyüme faktörleri ve onların reseptörleri dahil 100'den fazla oksidatif stresle ilişkili genin ekspresyonuna aracılık eden, uyarılabilir hücre savunma sisteminin en temel ögesidir (63,64). Bu sitoprotektif genlerin tamamı, promoter düzenleyici bölgelerinde Nrf2'nin bağlanma hedefi olan, cis-düzenleyici eleman sekansı ARE'yi (antioxidant response element: antioksidan tepki elemanı) içerir (65). Antioksidan tepki elementi (ARE); glutamat-sistein ligaz (GCL), tioredoksin redüktaz 1 (Txnrd1), NAD (P) H-kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ve heme oksijenaz-1 (HO-1) gibi genler topluluğu olduğu sonucuna varılan Nrf2'nin bağlanmasıyla düzenlenen bir yapıdır (66).

Keap1 (Kelch-like erythroid cell-derived protein with CNC homology [ECH]-associated protein 1), dimerik bir sitoplazmik protein ve BB2-Kelch proteinlerinin bir grubunu oluşturan Nrf2'nin negatif düzenleyicidir(67). Keap1'in, çok yönlü bir redoks sinyalleme proteini olduğu yapılan çalışmalar ile ispatlanmıştır. Bazal koşullar altında, sitozolik düzenleyici protein Keap1, sitoplazmada Nrf2'ye sıkıca bağlanır. Keap1-Nrf2 sinyal yolağı; Koruyucu genlerin transkripsiyonel indüksiyonu yoluyla redoks dengesini korumakla görevli olup, çevresel ve endojen oksidatif ve elektrofil stresini belirleyen anahtar sinyal yollarından biridir (68). Oksidanlar ve elektrofillerin Nrf2'ye bağlı hücrel savunma mekanizmasını değiştirdiği oksidatif stres koşulları altında Keap1'deki -SH gruplarının modifikasyonu veya Nrf2'nin fosforilasyonu,

Nrf2'nin Keap1'den ayrılmasını ve Nrf2'nin nükleusa translokasyonunu kolaylaştırır, ardından Nrf2 antioksidan tepki elementini (ARE) aktive eder ve Nrf2 ile düzenlenmiş genlerin transkripsiyonunu arttırır (örn., HO-1, GST, NQO-1) (69). HO-1 indüksiyonu da pro-oksidan hem ve hemoproteinlerin katabolizmasını serbest radikal toplayıcılara, biliverdin ve bilirubine arttırarak hücreleri oksidatif hasara karşı koruyabilir (54,55). Keap1; tiyol açısından zengin bir protein olup, Keap1 inaktivasyonuna ve Nrf2 stabilizasyonuna yol açan elektrofillerle modifiye edilebilen en az 27 reaktif sisteme sahiptir. Hem bazal hem de oksidatif stres koşulları altında Nrf2'yi kontrol etmek Keap1'in en önemli görevidir (70).

Yapılan çalışmalarda, ailevi otoimmünite öyküsü (özellikle annelerdeki), artmış OSB riski ile ilişkili bulunmuştur. Otizmlı çocukların annelerinde (otizm yönünden sağlıklı anneler) artan sıklıkta romatoid artrit, lupus eritematozus, diabetes mellitus, multiple skleroz ve çölyak hastalığı gibi çeşitli otoimmün bozukluklar mevcuttur (71).

Araştırma çalışmaları ile, hamilelik dönemindeki annelerde viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ve onların OSB'li çocukları arasında ilişki saptanmıştır (72,73). Maternal antikorların fetüsün gelişmemiş kan beyin bariyerini geçmesiyle (74), fetal nörogelişimsel bozukluk ve uzun süreli nörodejenerasyon, nörodavranışsal ve bilişsel bozukluklar meydana gelir (75). Gebelik dönemindeki maternal enfeksiyonlar veya immun sistem yanıtı, fetal nörogenez, nöronal migrasyon (76), sinaptik plastisite ve kök hücre akıbetini etkileyen sitokinleri içerir (77). Gebelikte artmış serum IFN- γ , IL-4 ve IL-5 seviyelerine sahip kadınların daha sonrasında çocuklarında OSB tanısı alma riski daha fazla bulunmuştur (78). Fetal IL-6 maruziyeti, özellikle hamilelik sonlarında, hipokampusün yapısal ve morfolojik anormalliklerine yol açar ve yetişkinlikte öğrenmenin azalmasına yol açar (75). Gelişen fetal kan beyin bariyerini aşan antikorlardan bazıları beyni tanıyıp saldırabiliyor (74). Braunschweig ve ark.'larının yaptığı bir çalışmaya göre, otizm riski için % 99'dan fazla spesifikliğı olan, klinik olarak anlamlı maternal otoantikor ile ilgili otoantikor biyolojik belirteçlerinden oluşan bir panel geliştirdi (79). Bu panelin, maternal otoantikor ile ilgili otizmi erken teşhis etmesi, fetüslerin bu antikora maruz kalmasını sınırlayan müdahalelere izin vermesi ve erken davranışsal müdahaleye izin vermesi önerilmektedir.

Başka bir çalışma sonuçlarına göre, otizmlı çocukların bazı ebeveynlerinin glutatyon aracılı antioksidan ve detoksifikasyon kapasitesinde (\downarrow GSH / GSSG) ve metilasyon kapasitesinde [\downarrow SAM(S-adenosylmethionine) / SAH (S-adenosylhomocysteine)] önemli metabolik eksiklikler

sergilediğini ilk kez gösteriyor (80). Birçok otistik çocukta son zamanlarda yapılan çalışmalarda benzer bir metabolik dengesizlik saptanmıştır (80,81). Otizm tanısı alan çocuklardaki ön kanıtlar, transmetilasyon ve transsülfürasyon metabolik yollarındaki enzimleri etkileyen genetik polimorfizmlerin kısmen metabolik dengenin bozulmasına katkıda bulunabileceğini önermektedir (81). Hem ebeveynlerin hem de OSB tanısı konan çocukların ortak bir metabolik fenotipi olduğu gözlemi, altta yatan genetik bir bileşen ile tutarlıdır. Yüksek maternal homosistein düzeyleri, plasental membranı geçebilir ve bu durum da fetal homosistein seviyeleri ile korelasyon gösterir (82). Fetal homosistein ve SAH yükselmesi, fetal metilasyon kalıplarını değiştirebilir ve gelişim sırasında, OSB'ye yatkınlığa yol açabilecek uygunsuz gen ekspresyonunu indükleyebilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, gebelik öncesi (fetal nörojenez öncesinde) daha yüksek maternal plazma homosistein seviyelerinin, çocuklarda bilişsel başarı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (83). Bu çalışmalar anne homosistein düzeylerinin dikkatle izlenmesi ve özellikle yüksek riskli gebeliklerde kontrol altına alınması gerektiği düşüncesini artırmaktadır. Bunların kombinasyonu ve diğer bazı faktörler çocukta OSB gelişimi için "maternity risk (annelik riski)" olarak adlandırılan durumları oluşturmaktadır (84).

Yapılan önceki araştırmalarda oksidatif stres otizm ilişkisi, maternity risk olarak adlandırılan annelik riski kapsamında OSB ye yatkınlık oluşturan bazı durumlar, inflamatuvar etkenler ve anormal transmetilasyon/transsülfürasyon metabolizması incelenmiş olsa da otizmi olan çocukların annelerinde HO-1, Nrf2, Keap1 düzeyleri daha öncesinde bakılmamıştır. Biz bu çalışmamızda Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların annelerinde HO-1, Nrf2, Keap1 düzeylerinin değerlendirip otizm şiddeti ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım, Sınıflama ve Tarihçe

Otizm, erken çocukluk döneminde başlayan, etkileri yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bozukluklar içinde yer alan bir klinik tanı grubudur. Temel belirtileri, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde belirgin yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı (stereotipik) davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur (1).

OSB terimi otizm, atipik otizm, Asperger sendromu, Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu (ÇDB) ve Rett Sendromu olarak hem DSM-IV hem de ICD-10' da Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) başlığı altında bir kategori olarak yıllardır kullanılmasına karşın resmi sınıflama sistemlerinde bu tanımın yer alması Mayıs 2013'de Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-5'ten sonra olmuştur ve "Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB)" başlığı altına toplanmıştır. Böylece DSM-5'ten itibaren resmi sınıflama sistemlerinde atipik otizm ve Asperger sendromu tanımı da ayrı kategoriler olarak kullanılmamaktadır. DSM-IV TR'da YGB başlığı kapsamında yer alan Rett Sendromu, genetik altyapısı nedeniyle OSB tanısı içerisine dâhil edilmemiştir (1).

Otizm kelimesi Yunanca autos (kendi) ve ismos (durum veya harekete ait bir ek) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş ve ilk olarak "otistik" kelimesi kullanılmış ve daha sonraları zamanla "otizm" ismine dönüşmüştür (85). Otizm terimi, ilk kez Bleuler (1911) tarafından, şizofreninin temel belirtilerinden biri olarak gözlemlendiği egosantrik-ben merkezci düşünmeyi ifade etmek için kullanılmış olup çevreden gelen herhangi bir uyarının yarattığı dayanılmaz rahatsızlık duygusuna karşılık bireyin fantezilerine otistik çekilmesi olarak bahsedilmiştir (86).

Bir hastalık olarak otizm ilk kez 1943 yılında ABD'li çocuk psikiyatristi Leo Kanner "Duygusal Bağın Otistik Bozukluğu" (Autistic Disturbance of the Affective Contact) adlı ünlü makalesinde, çevrelerindeki diğer insanlara karşı belirgin ilgisizliği olan 11 çocuğun klinik özelliklerini ayrıntılı bir şekilde tarif etmiş, bu çocukların dil işlevlerinde bozukluk ve alışılmadık davranış özellikleri ile değişikliğe direnç olduğundan bahsetmiştir. Burada otizmi 'aşırı yalnızlık' anlamında kullanan Kanner bu tabloyu "erken bebeklik otizmi – early infantil autism" olarak adlandırmıştır. Bu tanımlanan olgularda, insanlarla ilişki kurmada güçlük, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi, değişime direnç ve tekrarlayıcı, amaçsız davranışlar gibi belirtilerden

bahsedilmiştir (87). Kanner'in tanımladığı birçok belirti halen günümüzde güncelliğini korurken; otizmin zeka özürü ile ilişkili olmadığı, diğer hastalıklar ile bir arada görünmediği, uygunsuz bakımverme ile gelişebileceği gibi bazı savları geçerliliğini kaybetmiştir (88). Bir yıl sonra Hans Asperger, Kanner'ın tanımladığı sendroma benzer davranışları olan, yaşlılarıyla sosyal iletişimde zorluk çeken dört çocuk tanımlamıştır. Kanner'dan habersiz olarak, kendi tanımladığı bu tabloya “otistik psikopati” adını vermiştir. Yayınladığı makalesinde sosyal etkileşim bozukluğu gösteren, ancak normal zekâya sahip olguları tanımlanmıştır (89).

Rutter (1978) ise; belirtilerin gelişimin 30. ayından önce ortaya çıkması, sosyal gelişimde bozulma, dil gelişimde gecikme/sapma ve aynılıkta ısrar şeklinde 4 temel davranışsal özellik gösteren “çocukluk çağı otizmi” tanımını yapmıştır. Rutter'ın sınıflamasına göre otistik bozuklukta sorunların doğrudan zeka engeli ile ilişkili olmadığı ve ayrıca hastalığın 30. aydan önce başlama şartı bulunmaktadır (90).

Wing ve Gould (1979) mevcut tanımlamayı biraz daha genişleterek “Otizm Spektrum Bozuklukları” ifadesini kullanmıştır, üç temel alanda yer alan belirtilerin her birinin değişen şiddette ve birçok farklı şekillerde ortaya çıkabileceğini ifade etmişlerdir. Örneğin, sosyal alanda bozulmanın sadece Kanner'in tarif ettiği ‘uzak durma’ olarak değil, ‘pasiflik’ veya ‘aktif ancak uygunsuz’ ile de olabileceğini belirtip ve buna göre ‘soğuk, pasif ve aktif fakat tuhaf’ şeklinde üç alt grup öne sürmüşlerdir (91).

Otizm, uluslararası sınıflandırma sistemlerine ilk olarak 1967'de ICD-8 (International Classification of Diseases –8th edition) ile girmiştir ancak ayrı bir başlık olarak değil şizofreni alt gruplarından biri olarak yer almıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflama sistemi olan ICD'de otizm tanımı zaman içerisinde değişiklik göstermiştir. ICD-9'da bebeklik otizmi; erişkin şizofrenik bozukluğun bir ön görücüsü olarak, çocuklukta başlayan psikozlar grubunda bulunmaktaydı. Daha sonra 1992 yılında yayınlanan ICD-10'da Otistik bozukluk (OB), Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) başlığı adı altında diğer bozukluklarla birlikte yer almıştır (92).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan DSM sistemine ise ilk DSM-III ile 1980 yılında girmiştir. DSM'nin ilk iki basımında (DSM-I ve DSM-II), otizm resmi olarak tanımlanmamış ve çocukluk psikozları dahilinde ele alınmış; bu başlıkta yer alan hastalıklar için yalnızca “Çocukluk Şizofrenisi” olarak bahsedilmiştir. 1970'lerden sonra otizmin şizofreniden farklı bir durum olduğu anlaşılmış ve 1980 yılında yayınlanan DSM-III' te, “Yaygın Gelişimsel

Bozukluklar (YGB)” başlığı altında “Erken Bebeklik Otizmi”, “Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluk” ve “Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluk” şeklinde sınıflanmıştır. Bir dönem tanı kriterlerini karşılayan ancak süre gelen zaman diliminde tümünü karşılamayacak şekilde değişen olguları tanımlayan “rezidüel dönem alt tipi” de DSM-III’e dahil edilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre Erken Bebeklik Otizmi ile Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluk birbirinden, klinik tablonun 30 ay referans alınıp o vakitten önce ya da sonra başlamasına göre ayrılmıştır (93).

DSM-III’de tanının karşılanması için 6 kriterin varlığı gerekmektedir (2’si sosyal yetersizlik ile ilgili, 2’si dille ilgili, biri başlangıç yaşı ve biri de psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulguların olmamasıyla ilgilidir). DSM-III’ün, çok küçük yaşlardaki ve daha yoğun davranış bozukluğu gösteren çocuklara uygulanabilir olması, çoğunlukla da ortaya çıkış yaşı ile ilgili tanımlamalarında büyük sorunlar ortaya çıkmasına nedeniyle, var olan eksiklikleri düzeltmek ve problemleri azaltmak amacı ile 1987’de DSM-III-R geliştirilmiştir. Geliştirilen DSM-III-R’de Yaygın Gelişimsel Bozukluk adı altında iki ayrı grup yer almıştır; OB ve YGB-BTA (Yaygın Gelişimsel Bozukluklar-Başka Türü Adlandırılmayan). Aynı zamanda 30 aydan önce başlaması kriteri ile "çocukluk otizmi" terimi, çoğu otistik bireyin gözlenen davranış özelliklerini yaşamın diğer yıllarından sonra da sürdürdüğü gerçeğinin kabul edilmesiyle kaldırılmıştır. 3 temel alanda (sosyal ilişkide bozukluk, iletişim alanında bozukluk, kısıtlı aktivite örüntüsü) 16 kriter ortaya konularak, ancak bu kriterlerin 8’inin varlığı halinde tanı konabileceği ifade edilmiştir. Bunlara ek olarak “dil bozukluğu” ifadesi yerine “iletişimsel bozukluk” terimi kullanılmaya başlanmıştır(94).

DSM-III-R’den sonra ICD-10 (WHO 1992) ve DSM-IV’te (APA 1994) ise “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” terimi korunmuş ve ilk kez kategorik bir düzenleme yapılmış; otistik bozukluk, Asperger sendromu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu, Rett sendromu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk [YGB-BTA (Atipik otizm bu gruba dahildir)] olmak üzere toplam beş hastalık tanımlanmıştır. Ayrıca DSM-IV ve ICD-10, YGB-BTA hariç diğer alt tipler için işlevsel tanı kriterleri de ortaya koymuştur. DSM-IV’ün Otistik Bozukluk için sunduğu tanı ölçütleri DSM-III-R’dekilere benzemekle birlikte; 3 temel alanda (sosyal etkileşimde belirgin yetersizlik, iletişimde kalitatif yetersizlik ve tekrarlayıcı ilgi alanı ve aşırı uğraş) toplam tanı ölçütü sayısı 16’dan 12’ye azaltılmış ve tanı için karşılanması gereken minimum tanı ölçütü sayısı 8’den 6’ya indirilmiştir. Yapılan bu değişiklikler ile; tanısal geçerlilik ve güvenilirliği en

yüksek düzeyde tutmak ve tanı kriterlerinin klinisyenler tarafından kullanımını kolaylaştırmak hedeflenmiştir (95,96).

Mayıs 2013'te Amerikan Psikiyatri Birliği nörogelişimsel bozukluklar grubunun çalışmaları sonucunda yayınlanan DSM-5'te ise bu tanı kategorisi ciddi bir değişim geçirmiştir. Öncelikle bozukluğun ismi “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” tan “Otizm Spektrum Bozukluğu” na değiştirilmiştir ve Rett bozukluğu, OSB tanımlaması dışında bırakılarak diğer dört kategori (Otizm, Asperger Bozukluğu, BTA YGB ve Dezintegratif Bozukluk) aynı başlık altında “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak isimlendirilmiştir (97).

Tablo-1: Sınıflandırmanın Tarihçesi

1990 Uluslararası İstatistik Enstitüsü Ölüm Nedenlerinin Uluslararası Sınıflandırması (İnternational Classification of Causes of Death)
1948 ICD-6
1952 DSM-I
1968 DSM-II
1978 ICD-9
1980 DSM-III
1987 DSM-III-R
1992 ICD-10
1994 DSM-IV
2000 DSM-IV-R
2013 DSM-5

DSM-5 değişikliğe gidilmesinin başlıca nedeni; OSB tanısı konulurken ortaya çıkan tutarsızlıkları aşmak ve OSB'nin teşhisi konusundaki güvenilirliği arttırmaktı.

DSM-5 ile Meydana Gelen Değişiklikler: 2013 yılında yayınlanan DSM-5 ile birlikte sınıflama sistemlerinde isim değişikliği ile yaygın gelişimsel bozukluklar terimi kaldırılıp onun yerine otizm spektrum bozukluğu ifadesi kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca bu tanı grubundan Rett bozukluğu genetik alt yapısı nedeniyle çıkarılmıştır. Diğer dört kategori (Otizm, Asperger

Bozukluğu, BTA YGB ve Dezintegratif Bozukluk) aynı grup başlığı altında “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak isimlendirilmiştir.

DSM-5 ile otizmle ilişkili bozuklukların kategorik olarak ayrıştırılmasından vazgeçilmiş ve klinik olarak belirtilerin şiddet bakımından değerlendirilmesinin temel alındığı boyutsal bir yaklaşım benimsenmiştir. OSB tanısı alan kişiler arasında, bozukluğun yol açtığı zorluklar sebebiyle ihtiyaç duyulan desteğin düzeyine göre derecelendirme yapılması planlanmıştır. Bu tek bir durumun farklı seviyelerdeki şiddetini daha iyi kavramsallaştırmıştır.

OSB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olduğuna vurgu yapılmıştır.

DSM-IV-TR'nin otizm için belirtilerin kümelendiği temel alanlar 3'ten 2'ye düşürüldü: toplumsal etkileşim ve dil alanları DSM-5'te birleştirilerek “toplumsal etkileşim/iletişim eksiklikleri” olarak tek bir alanda toplanmıştır. “Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” alanı varlığını korumuştur. Böylece DSM-IV-TR'deki üç alan DSM-V ile birlikte ikiye indirilmiştir.

OSB tanısı için “toplumsal etkileşim/iletişim eksiklikleri” alanındaki üç kriterin tamamının; “sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” alanındaki dört kriterden ise en az ikisinin karşılanması gerekliliği getirilmiştir.

Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler alanından eşyaların parçaları ile uğraşma ölçütü kaldırılıp onun yerine duysal girdilere karşı artmış ya da azalmış tepki gösterme ya da çevrenin duysal yanlarına uygun olmayan bir ilgi gösterme ölçütü getirilmiştir.

3 yaşından önce başlama şartı, erken çocukluk döneminde başlama şeklinde revize edilmiştir. Belirtilerin erken çocukluk döneminde ortaya çıkma zorunluluğu hala geçerli olmasına rağmen, çevreden gelen sosyal taleplerin kişinin sınırlı kapasitesini aştığı, daha geç dönemlere kadar belirtilerin tam anlamıyla fark edilemeye ihtimalinin de not edilmesi gerekmektedir. İşlevselliğin bozulması ölçütü konmuştur.

Rett sendromu ve çocukluk çağı dezintegratif bozukluğunun dışlanması gerektiği ölçütü yerine zeka geriliği dışlanmalı kriteri getirilmiştir.

DSM-5 ile yapılan değişikliklerden sonra OSB tanısının istikrarı ve özgülüğü artmış bulunmakta ancak tanı ölçütlerinin DSM-IV-TR'e nazaran daha katı olması nedeniyle, daha önce DSM-IV-TR'e göre asperger sendromu ve BTA-YGB tanısı alan olguların DSM-5 ile birlikte OSB tanısı alamayabileceği, özel eğitim ve tedavi imkanlarından faydalanmalarının güçleşebileceğine dair endişeler dile getirilmiştir (98).

Aşağıda DSM-5'e göre OSB tanı ölçütleri verilmiştir.

DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri:

A. O sırada ya da öyküden alınan geçmişine ait bilgilere göre, aşağıdakilerle kendini gösteren, değişik biçimleriyle toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli eksikliklerin olması;

1. Sözelimi, olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı iletişimi yürütmekte yaşanan zorluğa, ilgilerini, duygularını ya da duygulanımını paylaşmadaki eksikliklerden, toplumsal etkileşimi başlatamamaya ya da toplumsal etkileşimi sürdürmemeye dek değişen aralıkta, toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik.

2. Sözelimi, sözel ve sözel olmayan entegre iletişim yetersizliğinden, göz teması ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta güçlük ve yüz ifadesi ve beden diline kadar belirgin eksikliklerin varlığına dek değişen aralıkta, toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda eksiklikler.

3. Sözelimi, farklı toplumsal ortamlara göre davranışlarını ayarlamadaki zorluklardan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinmekte zorlanma, yaşlılarına ilgi göstermemeye dek değişen aralıkta, ilişkiler kurma, ilişkilerini sürdürme ve ilişkileri anlamakta güçlük.

B. O sırada ya da öyküden alınan geçmişine ait bilgilere göre, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, sınırlı, yineleyici davranış örüntüleri, ilgiler ya da etkinlikler;

1. Basmakalıp veya yineleyici devinsel (motor) eylemler, obje kullanımları veya konuşma (örn. basit devinsel stereotipler, oyuncakları sıraya dizme veya döndürme, yankılama [ekolali], idiyosenkratik deyişler).

2. Aynılık konusunda direnme, rutini dışına çıkmaya esneklik göstermeme veya törensel sözel ya da sözel olmayan davranışlar (örn. Küçük değişiklikler karşısında aşırı stres olma, geçişlerde güçlükler yaşama, katı düşünce tarzı, selamlama ritüelleri, her gün aynı yoldan gitmek veya aynı yemeği yemek isteme).

3. Yoğunluğu ve odak noktası olağandışı olan, ileri derece kısıtlı, sabitlenmiş ilgi alanları (örn. alışılmadık nesnelere aşırı bağlanma ya da bunlarla uğraşıp durma, aşırı düzeyde sınırlı ya da saplantılı ilgi alanları).

4. Duyusal girdilere karşı aşırı ya da düşük düzeyde duyarlılık ya da çevrenin duyuşsal yanlarına olağandışı bir ilgi (örn. Ağrı/ısıya karşı aşırı duyarsızlık, özgül birtakım seslere ya da dokunuşlara karşı beklenmedik tepki gösterme, nesnelere aşırı koklama ya da nesnelere aşırı dokunma, ışık ya da hareketle görsel olarak büyülenme).

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde başlamış olmalıdır (toplumsal beklentiler sınırları aşana kadar tam olarak kendini göstermeyebilir ya da daha sonraki yıllarda öğrenilen yöntemle maskelenmiş olabilir).

D. Belirtiler, toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik olarak belirgin bir bozulmaya neden olmalıdır.

E. Bu bozukluklar anlıksal yeti yitimi (zihinsel yetersizlik) ya da genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz. Anlıksal yeti yitimi ve otizm spektrum bozuklukları sıklıkla bir arada ortaya çıkar. OSB ve anlıksal yeti yitimi eş tanısı koymak için, sosyal iletişimin, genel gelişim düzeyine göre beklenenin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV kriterlerine göre Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ya da BTA-YGB tanısı almış olan kişilere OSB tanısı konmalıdır. Toplumsal iletişimde belirgin eksiklikleri olan, ancak belirtileri, OSB tanısı koymak için tanı ölçütlerini karşılamayan kişiler, sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.

2.2. Epidemiyoloji

1990'lı yıllara kadar çok uzun bir dönem otizmden nadir görülen bir hastalık olarak bahsedilmekteydi. İlk epidemiyolojik araştırmalar 1960'lı yıllarda, Kanner'in tanı kriterleri temel alınarak yapılmıştır. İlk taramalarda prevalans 2,1-4,5/10.000 (2500 ila 5000 çocukta bir) olarak bildirilmiştir (99).

90'lı yılların başlarından itibaren, DSM kriterlerinin de esnetilmesiyle birlikte duyarlılığın artmasıyla hasta sayısında dramatik bir artış izlenmiştir. Son yapılan kapsamlı toplum

tarama çalışmalarında OSB yaygınlığının giderek arttığı gözlenmekte olup otizm gittikçe büyüyen bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) verilerine bakıldığında son 10 yılda otizm spektrum bozukluğunun prevalansı %123'den fazla artış göstermiştir ve verdiği bilgilere göre yaygınlığı; 2006:1:150, 2012:1:88, 2014:1:68 ve kadınlara göre erkekler 4 kat daha fazla etkilenmektedir (2).

Aynı zamanda yapılan başka bir geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre Güney Kore'de 7-12 yaş grubu okul çocuklarından oluşan bir toplum taramasında OSB yaygınlığının 1/38 (%2.64) olduğu tespit edilmiştir [100].

OSB sıklığında günümüze kadar olan süreçteki göze çarpan ciddi artış ile ilgili birçok sebep öne sürülmektedir. Sıklıktaki bu çarpıcı artış tanı ölçütlerinde yapılan değişiklikler, hastalık hakkında toplumsal anlamda farkındalığın artması ve sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşmasıyla çok gelişmemiş bölgelerde bile rahatlıkla servislere ulaşım imkanlarının bulunması, ebeveyn olma yaşının geçmişe nazaran artması gibi birçok olası nedene bağlanmıştır (101). Otizm ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olma ve farkındalığın artması, hem daha fazla etkilenmiş bireylerin kliniklere başvurmasına hem de hekimler tarafından daha kolay ve doğru bir şekilde tanınmasıyla sonuçlanıp, tanı alma yaşının da düşmesine yol açmıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, az gelişmiş ülkeler ile ilgili çok yeterli veri mevcut olmamasıyla birlikte; OSB'nin belli bir etnik, kültürel veya coğrafik bir etmenle ilişkisinin bulunmadığı görülmüştür (102). Birçok çalışmada OSB'nin sosyoekonomik gruplar arasında farklılık göstermediği gösterilmiş olsa bile, yüksek eğitim düzeyi ve yüksek gelire sahip ailelerin çocuklarının daha fazla tanı alıyor olmaları, farkındalık düzeyleri ve sağlık hizmetlerine erişimde çok daha avantaja sahip olmaları ile bağlantılı bulunmuştur (103).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda cinsiyet yönünden bakıldığında OSB'de erkek/kız oranının 4/1 olduğu saptanmıştır (104). Cinsiyetler arası farklılığın erkek olmanın getirdiği risk faktörleri veya kadın olmanın getirdiği koruyucu faktörlere bağlanıp fetal androjene maruz kalma ve beyin zedelenebilirlik eşliğinin erkeklerde düşük olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. 2005 yılında Fombone tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, IQ düzeyi düşükçe aradaki farkın azaldığı gösterilerek normal zekâyaya sahip OSB'li grupta erkek/kız oranının 5,75/1 iken, zekâ engelinin eşlik ettiği OSB'li grup için ise bu oranın 1,9/1 olduğu bildirilmiştir (105). OSB

erkeklerde daha yaygın görülmekle birlikte, OSB'nin kadınlarda daha yüksek oranlarda mental retardasyon ile birlikte olduğu bilinmektedir. Zihinsel geriliğin (IQ skoru ≤ 70) ise OSB hastalarının yaklaşık %30 ila %45'inde tabloya eşlik ettiği saptanmıştır (106).

2.3. Etyopatogenez

Günümüzde OSB etyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmamış olmasına rağmen, pek çok etmenin hastalığın meydana gelmesinde rolü olabileceği ve etyopatogenezde genetik faktörlerin özel bir öneme sahip olduğu kabul edilmektedir. Otizmin ilk tanımlandığı zamanlarda 'soğuk anne' ve yetiştirme biçimi ile ilgili olduğu düşünülse de, günümüzde çocukluk çağının en sık herediter nöropsikiyatrik hastalıklarından birisi olduğu yönünde düşünülmektedir (106). Otizm bilinen özgün bir nedeni olmayan, genetik, çevresel, immünolojik ve nörolojik faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktoriyel (çok etmenli) nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm etiyolojisinin altta yatan mekanizmasının büyük olasılıkla poligenik olduğu ve çevresel faktörlerin genetik faktörlerle etkileşime girmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (3).

Hastalığın genetik temeli kompleks ve heterojen olup gen-çevre etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir. OSB etyolojisi oldukça karmaşık olup olguların yalnızca %15-25''inde etyopatogenezdeki etkenler net olarak ortaya konabilmektedir (4). Rett sendromu, Tuberoz Skleroz ve Fragile X dahil olmak üzere birkaç genetik sendrom, OSB ile ilişkili bulunmuştur ancak genetik defektler OSB hastalarının sadece küçük bir yüzdesini oluşturur (5). OSB ile ilişkilendirilmiş majör genlerin bulunmaması ve kardeşler arasında hastalığın tekrarlama riskinin yaklaşık %4 olarak saptanması, otizmin çok etmenli bir hastalık olduğunu göstermektedir (107,108).

Tek ve bilinen bir nedenle açıklanamayan otizm, genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin yanı sıra oksidatif strese karşı artan savunmasızlıktan etkilenen heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Otizmin, genetik, çevresel, immünolojik ve nörolojik faktörler nedeniyle ortaya çıktığı ve oksidatif stresin bu risk faktörlerini bağlayan bir mekanizma olarak etiyolojide önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Otizmin altta yatan nedenleri arasında gebelik süresince cıva, kurşun, kızamık, kızamıkçık virüsü, retinoik asit, maternal thalidomid, valproik asit ve alkol kullanımı gibi çevresel etmenlerin de rol aldığı düşünülmektedir (6-10). Bağışıklık, otoimmünite ve enfeksiyöz etmenlerin de aynı zamanda etiyolojide yer aldığı düşünülmektedir (11-13). Kısacası etiyolojide birden çok prenatal, perinatal ve postnatal

dönemlerde karşılaşılan travmatik-hipoksik, toksik ve viral, faktörlerin de etken olduğu (109) ve aynı zamanda maternal otoimmünitinin ile ileri baba yaşının da ayrı bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir (110).

Sonuç olarak OSB etyolojisi, tek bir genetik veya çevresel faktöre bağlı olmayıp poligenik kompleks bir kalıtım ve epigenetik süreçler ile gerçekleşir. Birden fazla genin kalıtsal ya da doğuştan olmayan (de nova) mutasyonları, polimorfizmleri ve kromozom hasarları çevresel etmenlerin modülasyonu ile ortak bir nöropatogeneze ilerler. İntrauterin dönem ile başlayan süreç nörolojik gelişimi erken aşamalarından itibaren birçok aşamada etkiler, nöronal sistemi yaygın olarak etkileyen, çeşitli biyokimyasal, fonksiyonel ve morfolojik anormalliklere yol açar (106,111). Otizmde her zaman için nörolojik bozuklukların başlangıcı tüm vakalarda intrauterin süreçte olmayıp bazı vakalarda OSB belirtilerinin postpartum çevresel faktörlerle ilişkili nöronal hücre kaybı veya beyin hasarına bağlı nörobiyolojik etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (112). Fenotipteki çeşitliliğin bu karmaşık mekanizmaların bir sonucu olarak oluştuğu kabul edilmektedir.

2.3.1. Anatomik Değişiklikler

Birçok farklı çalışma sonuçlarına göre, otizmlili bireylerin günlük yaşantılarını etkileyebilecek düzeyde iletişimsel, sosyal ve davranışsal sorunlarının varlığı, çok çeşitli beyin bölgelerinin ve bu bölgelerle bağlantılı olan nöronal devrelerin etkilendiğini düşündürmektedir. İnsan beyninin gelişim dönemleri içerisinde özellikle 6-12 ay ile 3 yaş arası dönem önemli nöronal hücrelerin olgunlaşmaları, beyin bölgeleri arasındaki sinaptik bağlantıların ve nöronal sistemin şekillenmesinin gerçekleştiği dönem olması dolayısıyla insana ait üst düzey becerilerin kazanıldığı dönem olması yönünden insan hayatının en önemli dönemidir. Bu gelişimsel süreçlerin anormal seyretmesi otizm belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (113). Otizmin etyolojisine yönelik nöroanatomik alanda yapılan ilk önemli çalışma; 1998'de Kemper ve Bauman'a ait postmortem bir çalışma olup beyin genel ağırlığının arttığı ve sürecin prenatal başlangıçlı olduğu bildirilmiştir (114). Bu çalışmada sonuçlarına göre özellikle hipokampus, septal nukleuslar, subikulum ve bazı amigdala alt çekirdeklerinde küçük ve yoğunlaşmış nöronlar ile birlikte purkinje hücrelerinin yoğunluğunda bir düşüklük saptanmıştır (114).

Yapılan başka bir çalışmaya göre de OSB'de megalensefali olduğu bildirilmiş olup beyinde meydana gelen aşırı büyümenin yaşamın ilk 3 yıllık döneminde olduğu ve 3 yaş

sonrasında ise bu anormal büyümenin durduğu bildirilmiştir (115). Yine bu çalışmaya göre beyindeki büyümenin en sık 6-14 ay arası dönemde meydana geldiği ve normal ortalamadan +1 standart sapma gösterdiği bildirilmiştir.

Son yıllarda otizm görüntüleme çalışmalarıyla elde edilen sonuçlar ışığında OSB'de beyin büyümesinin yaşamın özellikle ilk yılında görülüp en fazla da frontal lob (dikkat, inhibisyon ve yürütücü işlevler ile ilgili), temporal lob (dil ile ilgili) ve amigdalayı (göz takibi ve yüz tanıma, emosyonel hafıza, tuhaf korkular, sosyal anksiyete ve artmış vijilansla ilişkilidir) etkilediği ve MR tetkiklerinde anormallik olduğu dönem bu erken yaşlar olup sonuçların yaşa bağlı değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (116).

OSB'de serebellar hemisferler büyük; serebellar vermis, pons ve midsagittal mezensefalon ve bulbus hacmi ise olması gerekenden daha küçüktür. Ayrıca erken dönemlerde yaş, cinsiyet ya da bilişsel işlevlerden bağımsız olarak purkinje hücre sayısında azalmaya bağlı serebellar vermis hipoplazisi oluşmaktadır. (116). Diğer yandan glial hücrelerde hiperplazinin olmaması da OSB'de sürecin erken başlangıçlı olduğu görüşünü desteklemektedir (117).

Yapılan diğer magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları sonucuna göre, beynin total boyutunda ve kaudat nukleus hacminde artma, sağ anterior singulat girus boyutlarıyla korpus kallosumun ön, gövde ve arka bölgelerinde ise azalma olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda özellikle sosyal ve duyuşsal işlevlerle ilişkili fonksiyon gösteren limbik sisteme ilişkin nörogelişimsel anormalliklerin incelenmesi sonucunda, hippocampus, amigdala, mamiller cisimcik, mediyal septal çekirdek ve anterior singulatta (118), birim başına düşen hücre sayısının arttığı, hücrelerin normalden daha küçük olduğu ve dentritik dallanmaların ise azaldığına yönelik anormallikler bildirilmiştir (118).

OSB tanılı bireylerde erken dönemlerde başlayan nöronal defekte bağlı olarak neokortekste daralmış nöronal minikolumnların sayısal artışı şeklinde nöral bağlantı bozukluklarının meydana geldiği saptanmıştır (119). Nöronal minikolumnlar kortikal alanın temel işlevsel birimi olarak kabul edilmektedir ve bu birimler birlikte çalışarak beyin örgütlenmesinde rol alırlar. Beyaz maddedeki hacimsel artış nedeni olarak kortikal minikolumnlarda sayısal artışa bağlı hücre yoğunluğundaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili olarak en çok araştırılan bölgeler limbik sistem, bazal ganglionlar ve serebellum olup bazı kortikal alanlarda

aşırı bağlantı, bazılarında ise özellikle subkortikal bölgelerde azalmış nöronal bağlantı olduğu bulunmuştur (120,121).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda otizm etyolojisinde, bu bireylerde frontal ve oksipital bölümler arasındaki iletişimi sağlayan nöronal bandın genişliğindeki azalmadan kaynaklanan, fronto-oksipital senkronizasyonun azalması olarak ifade edilen kortikal az bağlantı (underconnectivity) görüşü öne çıkmaktadır. Bu az bağlantı anormal beyaz madde şeklinde görülmekte olup beynin frontal bölümüne erişim azlığı oksipital beyin bölgelerine daha çok görev yüklemektedir. Bu kuram aynı zamanda, otizmde güçlü görsel ve mekânsal becerileri, karmaşık bilgi edinme süreçlerini, yürütücü işlevlerdeki yetersizlikleri açıklayıp zihin teorisini destekler niteliktedir (122).

2.3.2. Fonksiyonel Değişiklikler

2.3.2.1. Nörofizyolojik Faktörler

OSB’de nörofizyolojik incelemeler büyük bir öneme sahiptir. Bu incelemeler uyarana verilen davranışsal yanıtın nöroanatomik devrelerdeki karşılığını, yanıtla eş zamanlı inceleme imkanı sağlar. Bu alandaki elektrofizyolojik incelemelere bakıldığında; EEG ve EPR (Evoked Potential Response) ile yapılan çalışmalar göze çarpmaktadır. Evoked Potential Response (EPR) ile yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre OSB ve tipik gelişenler arasında sosyal uyarana karşı kortikal yanıt hızının farklı olduğu bulunmuştur (123). Beyin işlevlerini araştırmaya yönelik yapılan PET ve SPECT çalışmalarından elde edilen bilgilere göre, kan dolaşımında global bir bozulma saptanmazken yaygın kortikal metabolizma artışı bildirilmiştir (124) .

OSB’de yapılan fonksiyonel MRG çalışmalarında yüz tanıma, yüz ifadesi ve bakışı anlamlandırma işlevleri sırasında, temporal lobun ventral yüzündeki fuziform girus bölgesinde aktivasyon azalması saptanmış olup, nesne işleme sırasında aktifleşen alt temporal gyrusun daha fazla etkinleştiği görülmüştür ve bu durumun da sosyal alandaki bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. OSB’li bireylerin yüzü nesneye benzer şekilde işlemedikleri, yüzlere yeterince dikkat etmedikleri, yüzü tanıma ve duyguları anlama yetisine sahip olmadıkları kanaatine varılmıştır. Ayrıca fotoğraflardan duyguları anlama, muhakeme etme, sosyal ve duygusal yargı ile ilgili görevler esnasında amigdalada aktivasyon azlığı saptanmıştır (125).

EEG otizm nörobiyolojisini araştırmak için ilk kullanılan tanı yöntemlerinden biri olup bu alanda yapılan ilk araştırmalara göre OSB ile EEG anormalliklerinin %50 oranında birliktelik gösterdiği saptanmıştır ancak otizme özgü bir EEG anormalliğinin olmadığı bildirilmektedir (126). Otizm ve epilepsi ilişkisi oldukça sık araştırılan bir alan olup OSB’li çocuklarda EEG bozukluklarına sık rastlanması ve bu çocuklarda epilepsi oranlarının yüksek olması bozukluğun biyolojik kaynaklı olduğunu göstermektedir. OSB’de epileptik nöbetler %4-32 oranında belirtilmiş ve bu oran normal çocuk ve ergenlerde gözlenen (%0,4–0,6)’lık oranla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir (127, 128). Yapılan farklı araştırmalara göre OSB’de EEG bozukluklarına rastlanma oranı %32-65 olduğu belirtilmiştir (129, 130).

Otizimli bireylerde epileptik bozukluklar her yaşta başlayabilmekle birlikte çoğunlukla erken çocukluk ve erken ergenlik dönemlerinde izlenir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre bu bireylerde kompleks parsiyel nöbet (temporal lob epilepsisi), sekonder jeneralize olan parsiyel epilepsi, jeneralize nöbetler saptanmıştır. Bunlar içerisinde de kompleks parsiyel nöbetlerin otizimli bireylerde sık olduğu ve uygun tedavi ile OSB semptomlarında azalma olduğu bildirilmektedir (129, 130).

Otizimde epilepsinin özelliklerini araştıran başka bir çalışma bulgularına göre, 150 OSB tanımlı bireyin 21 yaşına kadar izlenmesi sonucu OSB’de epilepsi gelişme sıklığının %22 olduğu ve nöbetlerin çoğunlukla 10 yaşından sonra başlayıp sıklıkla generalize tonik-klonik tipte olduğu belirtilmiştir. Çalışmadan elde edilen diğer verilere göre ailede OSB’e yatkınlığın hastada epilepsi riskini arttırdığı, epilepsinin daha çok kadın cinsiyetinde, zekâ geriliğinin eşlik ettiği ve verbal becerilerin zayıf olduğu otizm olgularında gözlemlendiği saptanmış olup EEG anormalliğinin ise kötü gidişle ilişkili olduğu bildirilmiştir (131).

OSB’de saptanan dil ve kognitif işlevlerdeki bozukluğun epileptiform oksipital deşarjların parietotemporal alana yayılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüş olup EEG bozuklukları ve epilepsinin otizmle binişikliğinin, ortak etiyolojik etkenler ile oluşabileceği ya da otizme yol açan beyin işlev bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (129, 130, 132). OSB ve epilepsi arasında güçlü bir genetik altyapı olabileceği düşünülmektedir. Otizm ve çeşitli epileptik sendromlarda 15q11-13 kromozom bölgesinde duplikasyon ve inversiyonlara sıklıkla rastlanmasına rağmen önemli bir bölümünde de saptanabilir bir neden bulunmamaktadır (129). OSB ve epilepsi arasındaki ilişki incelenirken otistik regresyon ve epileptik ensefalopati kavramları arasındaki ilişki dikkat çekmekte olup otistik regresyon

sürecinde tespit edilen epileptik EEG anormalliklerinin eş zamanlı klinik kötüleşme ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (129). Epileptiform aktivite ve nöbetler nedeniyle meydana gelen bilişsel ve davranışsal bozukluklar '*epileptik ensefalopati*' olarak nitelendirilmektedir. İnsan yaşamının ilk 3 yılında gözlenen epilepsilerin %40'ı epileptik ensefalopatiye sebep olmaktadır. İnfantil miyokloni, infantil spazm, Lennoux Gastaut Sendromu ve Landau Kleffner Sendromu en sık görülen epileptik ensefalopatiler olup önemli kısmında otizm belirtileri görülmektedir (133).

2.3.2.2. Nörokimyasal Faktörler

Multifaktöriyel nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB'deki bilişsel ve davranışsal özellikler ile nörotransmitterlerin, hormonların, sitokinlerin ve diğer biyokimyasal etkenlerin ilişkisine yönelik günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır. Nörokimyasal faktörler ile ilgili çalışmalar nörotransmitterlerle ilişkili, endokrinolojik, immünolojik ve metabolik faktörler gibi alt başlıklar altında ele alınacaktır.

2.3.3. Nörotransmitterle İlişkili Faktörler

Elde edilen çalışma verileri serotonin, epinefrin, norepinefrin ve opioid düzeylerinde artış olduğunu gösterirken, azalmış oksitosin, glutamin seviyelerine dikkat çekmektedir. Bu nörotransmitter düzeylerindeki değişikliklerin tipik gelişenlere göre OSB'de beyin gelişimini etkilemiş olabileceği düşünülmekte olup, nörotransmitterlerle ilişkili farmakolojik tedavilerin de klinik iyileşmeyi sağlamada rolü olduğu görülmektedir (134).

Serotonin, nörotrofik etkisi olan ve nöronal farklılaşma, nöroblast bölünmesi, hücre göçü, sinaps oluşumu gibi beyin gelişiminin önemli basamaklarında görev alan bir nörotransmitter olması dolayısıyla OSB gibi nörogelişimsel bozukluklarda en çok araştırılan ajanlardan biridir (128). OSB'li bireylerin %25-33 ünde kan serotonin seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (135). Ancak, bu bulgu yalnızca otizme özgü olmayıp hiperserotoneminin ağır mental retardasyon veya psikoz gibi durumlarda da görülmesinden dolayı en azından OSB'de bir alt grubun karakteristiği olabileceği kanısına varılmıştır (135). Tipik gelişen çocuklarda yaşla birlikte kan serotonin seviyelerinde azalma gözlenirken, otizm tanılı çocuklarda bu değişimin olmadığı görülmektedir (136). OSB tanılı bireylerde bakılan BOS serotonin düzeylerinde kontrollerden farklılık gözlenmezken kan ya da idrar serotonin düzeylerinin yüksek bulunması ve serotonin geri alım inhibitörlerinin stereotipik davranışları azalttığı ve sosyal etkileşimi arttırdığını bildiren

tedavi çalışmalarının olması OSB’de serotonin bozukluklarının patogenezdaki rolünü destekler niteliktedir (118). Serolojik serotonin artışının kaynağının muhtemelen sebebi olarak artmış trombosit serotonin alımı ya da azalmış trombosit 5-HT₂ reseptör bağlanması olduğu düşünülmektedir (137). BOS serotonin düzeyinde anormallikler görülmemesine rağmen beyinle ilgili yapılan PET çalışmalarında frontal korteks, talamus ve serebellumda serotonin sentezinde asimetrik görünüm tespit edilmiştir (138). Yapılan bir çalışmaya göre gebelik sürecinde kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin de fetüste hiperserotonemiye sebep olması ve dolaylı olarak amigdala ve oksitosin seviyelerinin etkilemesinden ötürü OSB riskini arttırdığı bildirilmiştir (139).

Otizm hastalarında yapılan çalışmalardan edinilen bulgulara göre dopamin metabolizmasında da bozukluğun olduğu ve dopamin antagonistlerinin otizm belirtileri üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Otizmde görülen aşırı hareketlilik ve stereotipilerin beyinde dopaminerjik aktivitenin artması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (140). Beyin omurilik sıvısında (BOS) dopaminin başlıca yıkım ürünü olan homovanilik asitin (HVA) yüksek olması, OSB’de içe çekilme ve stereotipik hareketlerde artışla ilişkilendirilmiştir. Diğer yandan dopamin düzeyini arttıran ilaçların (metilfenidat) kullanımının ise OSB’li çocuklarda davranışsal sorunları arttırdığı görülmüştür (118). Aynı zamanda BOS’daki 5-hidroksi-indolasetik asit (5-HIAA; serotonin metaboliti) düzeyinin HVA düzeyine oranının artmasının otizm belirti şiddetini azalttığı tespit edilmiştir (141).

Son yıllarda glutamat sistemlerinin OSB ile ilişkisi üzerine daha fazla yoğunlaşmış olup NMDA, AMPA ve kainat gibi glutamaterjik iyonotropik reseptörler otizmde en çok araştırılmış reseptörlerdendir. Erişkinler ile yapılan çalışmalarda otizm tanısı konan bireylerde normal kontrollere göre daha yüksek glutamat düzeyleri saptanmıştır (142).

OSB’de betaendorfinler de dâhil olmak üzere beyin opiyat peptitlerinin aşırı salgılanmasının etyolojide rolü olabileceği düşünülmekte olup yapılan son çalışmalarda artmış plazma ve BOS seviyeleri bildirilmiştir. Kendine zarar verici davranışlarla endorfin düzeyleri arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir. Bir opiyat antagonisti olan naltreksonun etkinliğine yönelik çelişkili bulgular bildiren çalışmalar mevcut olsa bile OSB’li bireylerde bu self mutilatif davranışları, hiperaktivite ve dikkat bozukluğunu düzelttiği öne sürülmüştür (143).

OSB patogeneğinde adrenerjik ve noradrenerjik işlevleri araştıran pek çok çalışma mevcut olsa da sonuçları çelişkilidir. Tipik gelişenlerle kıyaslandığında OSB’de daha yüksek kan noradrenalin düzeyleri ve noradrenerjik sistemin aşırı uyarılması sonucu artmış kalp atım hızı ve kan basıncı gibi klinik göstergelerle birlikte beyin sapında aşırı uyarılmışlık haline bağlı bu çocuklarda duysal aşırı uyarılmışlığın, tekrarlayıcı davranışların, ekolalinin ve sosyal ilişki kurmadaki bozuklukların olduğu ileri sürülse de noradrenerjik ve adrenerjik sistemleri araştıran çalışmalarda fikir birliği sağlanmamıştır (118).

2.3.4. Endokrinolojik Faktörler

Multifaktöriyel OSB etyolojisinde gen-çevre etkileşiminde endokrin sistemi etkileyen faktörlerin de otizm gelişimine katkısı olduğu düşünülmekte olup son zamanlarda endokrin bazı çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Oksitosinin davranışlar ve sosyal ilişkileri düzenleme üzerine etkilerine yönelik ilk çalışmalar hayvan deneylerine dayanmaktadır ve yapılan bu deneyler ışığında oksitosin ve vazopressinin birçok sosyal davranış, ebeveynlik tutumu, sosyal farkındalık ve agresyonda rolü olduğu bulunmuştur (144).

OSBlı çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla plazma oksitosin düzeyleri anlamlı derecede daha düşük bulunurken oksitosin öncülleri ise daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda pek çok çalışmada OSB’de oksitosin reseptör geninde polimorfizm olduğu gösterilmiştir (145). Tipik gelişen çocuklarda plazma oksitosin düzeyleri yaşla birlikte artarken otizmlı çocuklarda yaşa bağlı artışın olmadığı saptanmıştır (144).

Oksitosinin sınırlı ve tekrarlayıcı ilgi alanı ve davranışlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda oksitosin tedavisi sonrası OSB tanılı olguların sosyal uyaranlara daha duyarlı hale geldiğine, sosyal ilgide artış sağladığına ve nazal sprey şeklinde oksitosin uygulamasının hem stereotipik davranışları anlamlı derecede azaltması hem de duygu tanıma işlevinde olumlu değişimlere sebep olduğuna yönelik kanıtlar oksitosinin otizmde teröpatik etkilerine yönelik çalışmaların sürdürülmesine yol açmıştır (146,147).

Yapılan diğer çalışmalardan elde edilen bilgilere göre testosteronun intrasellüler glutatyon miktarında düşüklüğe yol açması nedeniyle androjenlerin de otizm etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (148).

Baron Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmaya göre; “Aşırı erkek beyni” (Extreme male brain) kuramı ile fetal androjen maruziyetinin OSB’de görülen göz teması, empati yoksunluğu, dikkatle ilişkili nörobilişsel problemler, sosyal-iletişimsel ve davranışsal bozukluklar arasında bağlantı olabileceğini, bu durumun da otizmde erkek/kız dağılımını açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir (149). Etiyolojiye yönelik diğer durumlarda olduğu gibi fetal androjen düzeyinin de OSB’deki rolünün araştırılmasına olan gereksinim devam etmektedir.

2.3.5. İmmunolojik Faktörler

OSB etiolojisinde immün sistem değişikliklerinin rolü uzun zamandır araştırılmakta olup otizm tanılı bireylerde immün sistem disfonksiyonu ve otoimmün hastalık sıklığındaki artış, beyin dokusu proteinlerine karşı oluşmuş anti-brain antikolar, sitokin anormallikleri, postmortem otistik bireylerin beyin dokularında ve BOS’da immün aktivasyon ve inflamatuvar sitokinler ile kemokin üretimindeki (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12p40, TNF- α ve kemokin C-C motif ligand) artış çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (150-152). İmmunolojik aktivitenin birincil mediyatörleri olan sitokinler, nöronal gelişimde önemli role sahiptir ve uygunsuz aktivasyon veya mevcut düzensizlikleri nörogelişimsel bozuklukların patogeneğinde rol alabilmektedir. OSB etiolojisinde rolü olabilecek toksin, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel etkenlere karşı immün yanıt olarak ortaya çıkan sitokin düzensizliklerinin nörotoksik etkilerine aracılık ettiği ve süregelen aktif nöroinflamasyonun, serum ve BOS’da proinflamatuvar sitokinlerde artış ile hücrel immün fonksiyonlarda bozulmaya sebep olarak OSB’de nörogenez, proliferasyon, apoptozis, sinaptogenez ve sinaptik budanma gibi temel nörogelişimsel süreçleri etkilediği düşünülmektedir (153).

OSB’de T hücrelerinin aracılık ettiği immünitede eksiklikler ve T lenfositlerin mitojenlere olan proliferatif cevabında düşüklük tespit edilmiştir (128,141). Ayrıca otizmlili grupta total lenfosit, total T hücresi, total CD4+ sayılarında düşüklük bulunmasına rağmen Th CD4+, B hücresi ve NK hücresi sayılarında bir anormallik olmadığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (118). İmmunolojik bozukluklara yönelik yapılan diğer çalışmalarda özellikle azalmış Th₁/Th₂ oranının OSB etiolojisinde rol oynayabileceğine dikkat çekilmektedir, azalmış Th₁/Th₂ oranı ve artmış Th₂ düzeyini destekleyecek şekilde azalmış IL-2 ile artmış IL-4 düzeyleri saptanmıştır (154).

OSB’de sistemik immüitenin değeriendirilmesinde; sağlıklı kontrol grubuna kıyasla proinflatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p40), makrofaj migrasyonunu inhibe edici faktör(MIF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF) artmış olarak bildirilmiştir (155,156). IL-1, IL-6 ve IFN- γ gibi sitokinlerde artış olmasının uyku sorunları, sosyal içe kapanma, araştırıcı ve girişimsel davranışların baskılanması ve anhedoni gibi belirtilerle bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca plazma sitokinlerindeki artış sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde bozulma ile ilişkili olduğu düşünölmüştür. Bu bulgulardan yola çıkarak OSB’de inflamatuvar yanıtın bir sonucu olan proinflatuvar sitokinlerdeki artış ile dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth faktör-beta) (TGF- β) ve plazma anti-inflatuvar sitokinlerindeki azalmanın otizmle ilişkili davranışsal belirtilerle bağlantılı olabileceği düşünölmüştür (157).

OSBlı çocukların annelerinde romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıkların sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık bulunması ve otoimmün hastalığı olan annelerin çocuklarında da OSB tanısının daha sık saptanması gibi bulgular otizmde otoimmüniteye dair çalışmalarını destekler niteliktedir (158). OSB tanılı çocukların %55-70’inde ‘myelin basic protein’ ve ‘neuron axon filament protein’ otoantikörleri tespit edilmiştir ve aynı zamanda serotonin reseptörü, α_2 adrenerjik reseptör bağlanma bölgesine, serebellar nörofilamentlere, kaudat çekirdek, beyin endotelyal hücrelerine ve nöron büyüme faktörüne karşı otoantikörlerin olduğu bulunmuştur (159). Fakat her OSB vakasında bu otoantikörlerin saptanmayışı, saptanan vakalarda otoantikörlerin otizme sebep olan primer bir santral sinir sistemi patolojisine sekonder bir süreç olabileceği ihtimalini düşünörmektedir (159).

2.3.6. Diğer Tıbbi Durumlarla İlişkili Faktörler

OSB’de etiolojinin belirsiz olduğu durumlar ‘idiyopatik otizm’ veya ‘non-sendromik otizm’ olarak adlandırılmakta olup tüm otizmliler arasında idiyopatik otizm oranını %70 iken kompleks otizm’ olarak adlandırılan mikrosefali ve yapısal beyin malformasyonları gibi dismorfik özelliklere sahip otizmlilerin oranını %30’dur (160,161).

Otizm ile birçok genetik, metabolik ve nörolojik bozukluğun çok daha sık birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (162). Bu durumlar arasında Konjenital Rubella, Tüberoskleroz, Frajil-X Sendromu ve Fenilketonüri en fazla rastlanılanlardır. Diğer genetik sendromların (Angelman Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Williams Sendromu, 22q Delesyon Sendromu, Sotos Sendromu, Moebius Sendromu), nörokutan hastalıklarının (Nörofibromatozis, Cornelia de Lange,

İto'nun Hipomelanozu), lipidozlar ve diğer dejeneratif hastalıkların (İnfantil Nöronal Seroid Lipofusinoz), metabolik hastalıkların ve çeşitli santral sinir sistemini tutan enfeksiyonların (Herpes Simplex Virus, Sitomegalo Virus, Varisella Zoster Virus) da otizm ile etyolojik bağlantısına yönelik araştırmalar bulunmaktadır (163)

OSB ile tanı konulabilir tıbbi durumların bağlantısı sıklıkla bildirilmiş olsa da, vakaların yalnızca küçük bir kısmında (%10) bu hastalıklar klinik tabloya eşlik ettiği bilinmektedir (164).

2.4. Genetik Etmenler

OSB etiyolojisinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcut olup son yıllarda buna yönelik araştırmalarda ciddi bir artış görülmektedir. Otizmde yapılan kardeş çalışmaları ailesel genetik kalıtımı desteklemekte olup, kardeşine OSB tanısı konan çocuklarda OSB riski 22 kat artmaktadır (165). Cinsiyete göre ayrı analiz yapılan bir çalışmada, otizmlili bireyin erkek kardeşinin %7, kız kardeşinin ise sadece %1 OSB riski taşıdığı gösterilmiştir (161). OSB'li bireylerin kardeşlerinde otizm sıklığı %5-10 arasında değişmektedir, iki veya daha fazla çocuğu etkilenmiş ailelerde konkordans hızı %35 gibi değerlere yükselmektedir (165, 166). Bu bilgilerden yola çıkarak, genel popülasyona göre otizmlili bireylerin kardeşlerindeki OSB riskinin 50-150 kat daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerindeki OSB birlikteliğinin fazla olduğunu gösteren ikiz çalışmaları, otizmin yüksek genetik kalıtımına yönelik teoriyi desteklemekte olup konkordans oranları, monozigot ikizlerde %36–91 arasında, dizigot ikizler arasında ise %5 bulunmuştur (167). Aynı zamanda ikizlerden birinin tam OSB tanısını karşılamadan 'geniş otizm fenotipi' (sosyal ve iletişimsel defisiti olup retarde olmayan ve epilepsisi olmayan) olması halinde konkordansın tek yumurta ikizleri için %92'ye, çift yumurta ikizleri için ise %10'a yükseldiği belirtilmiştir [168]. Bu bulgular güçlü genetik kalıtımı desteklemekle birlikte monozigot ikizler arası konkordans olduğu zaman dahi belirti şiddeti ve işlev düzeyi (IQ) açısından farklı olabileceği ve OSB'nin genetik temellerine rağmen heterojen bir klinik tablosu olduğu savunulmaktadır (113).

OSB'lilerde %10-37 kromozomal anomali bildirilmiştir ve yapılan çalışmalarında 8 kromozom bölgesi öne çıkmakla birlikte (2, 3, 7, 11, 15, 17, 22, X kromozomları) otizme duyarlı aday genlerin olduğu 25'ten fazla farklı lokus kabul görmüştür (169). OSB'e genetik yatkınlıkta,

MECP2, 5-HTT, 5-HTR7, GABRA3, UBE3A/E6-AP, HRAS1, HOXA-1, ST7, WNT2, RELN, EN2, ALDH5A1, HLA, ASL, FMR-1 gibi farklı aday genler araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre CNTCNP2, CDH10, SHANK3, NRXN1, NLGN4 ve neuroligin genleri gibi postsinaptik yoğunluk, hücre adezyonu ve glutamerjik sinaptogenezde rolü olan genlerdeki varyasyonların otizme yatkınlık ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (170). OSB etyolojisinde nöropeptid, nörotransmitter, nörotropin, sinaptik plastisite ve nöroimmünite ile bağlantılı olan genlerin büyük rolü olduğu bildirilmiştir. Neuroligin 3 ve 4: NLGN3-NLGN4/Neurexin:NRXN1-CNTN3/Protocadherin 10: PCDH10 (nöronal hücre yapışma molekülleri); Na⁺/H⁺ Exchanger 9: NHE9 (endosomal alışveriş ve protein devir hızını ayarlayan molekül); ve Deleted in Autism1: DIA1 veya c3orf58 (protein yapımında önemli role sahip golgi kompleksinde lokalize olan bir molekül kodlayan bir gen) gibi genlerin hatalı ekspresyonunun olduğu saptanmıştır (171). İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen) (HLA) genlerinin araştırıldığı çalışmalarda ise HLA -B44, -B57, -DR4, -DR14 ile OSB arasında bağlantı olduğu belirtilmiştir (172).

Yapılan genom analiz çalışmalarına göre otizm tanılı bireylerin gen kopya sayısındaki varyasyonların kontrol grubuna göre birkaç kez daha sık olduğu saptanmıştır olup PTCHD1 geni de bunlardan biridir(173). PTCHD1 geninin mikrodelesyonu maternal olarak kalıtsaldır, erkekler XY kromozomlarına sahip oldukları için bu mikrodelesyon erkeklerde baskın hale gelir ki bu da OSB'nin erkeklerde daha sık görülmesinin bilinen nedenleri arasındadır (174).

OSB'e eşlik eden kromozomal anomalilerinin genellikle delesyon olduğu belirtilmişse de, duplikasyonun eşlik ettiği OSB vakaları da bulunmaktadır (118). OSB'in bilinen genetik nedenleri arasında sitogenetik olarak gözlenebilen kromozom anomalileri (~%5), kopya sayısı değişiklikleri (örn, submikroskopik delesyonlar ve duplikasyonlar) (%10-20) ve nörolojik bulguları OSB ile ilişkili olan tek gen hastalıkları (~%5) olarak bildirilmektedir (175,176,177). Tek gen mutasyonlarının yol açtığı genetik sendromlarında önemli bir kısmında OSB bulguları görülebilmektedir. Tek gen mutasyonlarının neden olduğu başlıca genetik sendromlar arasında Frajil X sendromu, Rett sendromu, Tüberoskleroz, Nörofibromatozis tip I, PTEN, Sotos sendromu, Timothy sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu, WAGR sendromu ve Duchenne musküler distrofisi en sık görülenlerdir. Tek gen mutasyonlarının yol açtığı metabolik hastalıklardan fenilketonüri, adenilosuksinat liyaz eksikliği, kreatin eksikliği sendromları, Smith-Lemli-Opitz sendromu ve mitokondriyal hastalıkların bir bölümünde de OSB bulguları görülebilmektedir.

Tek bir gende saptanan mutasyon farklı ailelerde farklı fenotiplere yol açabilir. Bu nedenle genetik mutasyonların etyolojideki etkileri incelenirken, “gen”lerden ziyade “beyin”in önemli olduğunu, çünkü davranışların biyolojik temellerinin nöronal yapı ve fonksiyonlar kaynaklı olup beyinde olduğunu unutmamak gerekir (169). Özetle, OSB çoğul gen ile geçen bazen gen-gen etkileşimi, bazen gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkan, bazen güçlü etkisi olan major nadir kopya sayısı değişkenliği olan oligogenik geçiş gösteren, bazen de tek genle geçen bozukluklar ile birlikte gözlenebilen multifaktöriyel nörogelişimsel bir hastalıktır.

2.5. Çevresel Etmenler

Çevresel faktörler, prenatal gelişim döneminde fetal programlama üzerine etki ederek ya da çevresel risk etkeninin ortamda varlığı, gen ekspresyonu üzerinde değişiklikler yaparak, kendinden sonraki birçok hücre neslinde ortaya çıkabilecek etkiler meydana getirebilmektedir (178).

Çevresel faktörler ve genetik yapı arasındaki köprü olarak anlaşılmaya çalışılan epigenetik mekanizmalar otizmde en çok dikkati çeken alanlardan biri olup araştırılması gereken bir konudur. DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtılabilen, gen fonksiyonundaki değişiklikler olarak ifade edilen epigenetik faktörler, nöral bağlantıların gelişim ve işlevlerinde önemlidir.

Çevresel etmenlerin OSB’de hem doğrudan hem de epigenetik olarak etkili olabileceği düşünülmektedir düşünülmektedir. OSB ile ilgili olarak bugüne kadar en çok araştırılmış, beyin üzerine etkili çevresel etkenler; ilaçlar, toksik ajanlar (civa, kurşun, manganez, pestisidler, tiriod bezi hasarına neden olduğu düşünülen polibromine difenil eterler, polisiklik aromatik hidrokarbonlardır, hava kirliliği, eksoz dumanı vb.), malnutrisyon, aşırı kusma, D-vitamini eksikliği, annenin genel emosyonel yük ve stres altında olması gibi gebelikte maruz kalınan bazı sorunlar suçlanmıştır (178). Yapılan araştırmalar eşliğinde gebelik ve doğuma ait sorunlar (ileri anne yaşı (>35), ileri baba yaşı (>35), gestasyonel diyabet, gebelikte kanama, travma, ilaç (talidomit, valproat) kullanımı, viral enfeksiyonlar, kısa gebelik süresi (önceki düşük ve 20 hafta öncesinde görülen düşük tehdidi), düşük doğum tartısı, çoklu doğum, postmatürite, anormal geliş şekilleri, mekonyum aspirasyonu ve postnatal dönemde görülebilen sorunların (düşük apgar skoru, ağlamada gecikme, apne, solunumsal distres sendromu, hiperbilirubinemi) OSB semptomları olan çocuklarda daha sık olduğu bildirilmiştir (141, 179). Doğrudan etkileyen çevresel faktörlere ilişkin

yapılan çalışmalar içerisinde en tutarlı veriler ‘ileri baba yaşı’ üzerinde elde edilmiştir ve ileri baba yaşı otizm için tek başına bir sebep olmamakla birlikte, biyolojik sürecin belirleyicisi olarak etki göstermekte olup bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (113). Hatta bazı araştırmalarda anne ve baba yaş farkının bile bir risk etmeni olduğunu bildirilmektedir (180).

Çalışmalar gebelikte annenin geçirmiş olduğu enfeksiyonun OSB ile olan etiyolojik bağlantısının, enfeksiyöz ajanın fetüse doğrudan etkilerinden ziyade, annenin verdiği enflamatuvar yanıtın dolaylı olarak fetusun beyin gelişimini etkileyebileceğini bildirmektedir. Civa ile ilgili yapılan araştırmalarda da, perinatal ve postnatal dönemde civaya maruziyetin OSB ile bağlantısı bulunamamıştır. Yapılan çalışmalara göre, inutero valproat (VPA) maruziyetinde antiepileptik ilaca maruz kalmayan olgulara göre 7 kat daha yüksek OSB riski tespit edilmiştir (181). Valproatın gen ekspresyonunu değiştirerek, oksidatif stresi artırarak ve aynı zamanda nöroligin gibi postsinaptik adezyon moleküllerinin yapısını ve transkripsiyonunu değiştirerek OSB patogenezinde etkili olduğu kabul edilmektedir (182).

Hamilelik dönemindeki diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi ve obezite gibi metabolik sorunların OSB ve gelişimsel gerilik ile bağlantılı olabileceği vurgulanmaktadır. Obez annelerin otizmlili çocuğa sahip olma riski 1,6 kat; gelişimsel geriliği olan çocuğa sahip olma riski ise 2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (183).

Bir dönem aşılardaki civa içeriğinin beyin gelişimini olumsuz etkilediği ve ayrıca canlı virus aşılarının barsak enfeksiyonuna yol açıp, barsak geçirgenliğini olumsuz etkilediği ve peptitlerin barsak ve kan dolaşımı ile beyne ulaştığı düşünülse de aşılara ilişkin yapılan araştırmalarda, aşilar ile OSB riski arasında hiçbir ilişki saptanamamıştır (184). Aşıların OSB riskini arttırdığına yönelik eski varsayım nedeniyle aşı uygulamasına ara verilen ülkelerde o dönemde OSB sıklığında belirgin artış olduğu saptanmıştır (113). Yaklaşık %50 koruyucu thimerosal içeren organik civanın kullanıldığı bazı aşilar ve hiç civa içermeyen kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR) gibi aşilar o dönemlerde çalışılmıştır ancak bugün, birçok çalışmanın ortak olarak gösterdiği sonuçlarla kesin olarak denilebilir ki, aşilar OSB’e yol açmamaktadır (185).

D vitamininin beyin ve genler üzerindeki etkisi, oksidatif strese karşı DNA’yı koruması, DNA tamiri yapması ve otizmde de nova mutasyonların sık görülmesi sebebiyle D vitamini eksikliğinin OSB’de rolü üzerine son dönemlerde önemli araştırmalar yapılmıştır. Nöronal dokuda

biyokimyasal ve fonksiyonel homeostazisin sağlanması, bağışıklık sistemi ve nörogelişimsel süreçleri etkileyerek beyne doğrudan etkileri olması, epigenetik mekanizmalar üzerinden de dolaylı etkileri olmasıyla erken prenatal ve postnatal dönemde D vitamini eksikliğinin OSB etiyojisindeki yerinden bahsedilmektedir (186).

OSB’de çevresel etmenlerin etyolojik rolüne ilişkin birçok bildirim yapılmasına rağmen, ilişkili bulunan hiçbir çevresel risk faktörünün OSB’e özgül olmadığı ve belirteç olarak da kullanılamayacağı, doğrudan bir sebep değil biyolojik sürecin bir parçası olduğu kabul edilmektedir(187).

2.6. Otizm Spektrum Bozukluğunda Klinik Özellikler

2.6.1.Sosyal Etkileşimde Yetersizlik

Sosyal etkileşimde yetersizlik, OSB’de en önemli sorunlardan biridir. Göz temasında kısıtlılık ya da hiç göz teması kurmamak, jest ve mimikleri anormal kullanmak, bunlara karşılık oluşturamamak, çocuğun gelişim seviyesine uygun arkadaşlık ve sosyal ilişkiler kuramaması, ses kullanımında olağan dışılık, konuşurken alışılmadık ses kalitesi ve vurgu özellikleri göstermek, duygularını ve başarılarını başkaları ile kendiliğinden paylaşma arayışında eksiklik olması gibi özelliklere rastlanır. Sosyal gülümseme ve kucak memnuniyeti göstermede anormallikler ile mecaz, mizah, iğneleme, alay duygularını anlamada yetersizlikler mevcuttur. Akranlarının aksine bir isteği ifade etmede ya da işaret etme yolunu kullanmada yetersizdirler. Etraflarındaki bireylere karşı belirgin derecede ilgisizlik, başka insanlarla kurulan ilişkilerde kuralları anlayamama, arkadaşları ile oyunlara katılamama, taklide dayalı oyunların gelişmemesi, sosyal olarak garip ve uygunsuz davranışlar ile özellikle pragmatik beceriler ile empati yeteneklerinde yetersizlik görülür (188,189).

2.6.2. İletişimde Yetersizlik

Sözel ve sözel olmayan becerileri kapsayan iletişimsel becerilerdeki yetersizlik OSB’de ailelerin en sıklıkla dile getirdikleri belirti olup konuşmada gecikme olduğu kadar konuşmanın olağan dışılığı da mevcuttur. Tipik gelişenlerden farklı olarak otizmde konuşma dilinin gecikmesi ya da hiç gelişmemesi, karşılıklı konuşma başlatmada, sürdürmede ve sonlandırmada önemli sorunlar görülebilmekte, kendi ilgi konuları dışındaki konularda çok zor ve isteksiz olarak

konusmak, melodik konuşma, başkalarının kendisine söylediklerini yinelemek, kendisinin uydurduğu ya da yalnızca kendisine anlam ifade eden sözleri yinelemek, aşırı resmîlik ve didaktik konuşma özellikleri göstermek şeklinde olabilmektedir. Ayrıca ilişkisiz zamanlarda ve bağlam dışı olarak garip konuşmak, dilin basmakalıp ve tekrarlayan bir biçimde kullanımı, konuşma sesinin ton, ritim, hızını düzenlemede anormallikler, zamirleri ters kullanma, kendilerinden üçüncü tekil kişi olarak söz etme görülebilir. Gramer sorunları, edatların uygun yer ve zamanda kullanılmaması, soru cümleleri kurmakta ve soruları anlamakta güçlük, soyut sözcükleri anlamakta yetersizlik, zaman kavramını kazanmada güçlük ve telaffuz bozuklukları da eşlik edebilmektedir (189). OSB'li bireyler konuşmayı akıcı öğrendiklerinde bile, sosyal iletişimdeki kısıtlılıklar nedeniyle konuşmaları karşılıklı konuşmalar biçiminde olmaz ve pragmatik, soyut kavramlar ile figüratif dilde kısıtlılıklar vardır (190). Göz temasıyla ilgili sorunlar, yüz ifadesi, jest, mimik kullanımı ve diğer sözel olmayan iletişim becerilerinde güçlükler yaygındır.

2.6.3. Kısıtlı, Tekrarlayıcı İlgi Alanı ve Davranışlar

OSB'de sınırlı, törensel (ritüalistik) ilgiler ve basmakalıp davranışlar ana semptomlardandır. Belirli alanlara karşı aşırı ilgi duymak ve başka konuları dışlayarak sürekli o konularla ilgili konuşup ilgilenerek günlük rutinleri bozulduğunda da tahammülsüzlük ve kaygı yaşayabilirler. Otizmde tekrarlayıcı davranışların ilk 5 yaşta arttığı gösterilmiş olup kendi çevresinde dönme, eşyaları döndürme, dönen eşyalara uzun süre bakma, sallanma, zıplama, kollarını kanat çırpma gibi çırpma, parmak ucunda yürüme, eşyaları arka arkaya dizme, eşyaları gözüne çok yakın tutarak seyretme, farklı bir beden duruşuna sahip olmak, parmaklarını gözlerinin önünde hareket ettirmek, ellerini farklı biçimlerde tutmak, bazı nesnelere elinden bırakmamak, tipik oyuncuğa ve oyuna ilgi göstermeme gibi durumlar sık gözlenen davranış sorunlarıdır (191).

OSB'li çocuklar günlük işleri hep aynı şekilde yapma, aynı yoldan eve gitme, aynı yemeği yeme gibi aynıcılıkta ısrarcılık ve değişimlere direnç gösterme, ışıklı, renkli, parlak cansız nesnelere aşırı duyarlılık gösterebilirler. Ancak daha yüksek fonksiyonlu olan OSB'li çocuklar da, hava durumunu takip etme, haritaları okuma, gezegenlerin yörüngelerini hesaplama gibi daha karmaşık tekrarlayan davranışlar ve ilgiler görülebilir (140).

Bazı otizm tanılı çocuklar müziğe karşı aşırı ilgilidirler. OSB'li bireylerde duyuşal az (hiposensivite) ve aşırı duyarlılık (hipersensivite) söz konusudur ve işlevsel olmayan davranışlar

da sıkça görülen belirtilerdendir. Nesnelere dokunma, onları koklama ve sürtünme biçiminde dokunsal, tat ve koku gibi duyarlılıklar gözlemlenebilir (141).

Otizimli çocukların oyunları tekrarlayan ve basmakalıp biçimde olup sembolik oyun ya yoktur ya da çok belirgin geridir tipik gelişen çocuklardan. Oyunlarında aynı konuyu tekrar tekrar defalarca oynayabilirler ve alışmış oldukları çevrenin ve eşyaların değişmesine aşırı ve uygunsuz tepki göstererek aynılığı koruma isteklerine çok sık rastlanır (192).

2.6.4. Bilişsel Özellikler, Dikkat ve Yürütücü İşlevler

OSB tanılı çocukların zeka bölümü puanları yaklaşık %40'ında 55 puanın altında, %30'unda 50-70 puan arasında ve %30'unda 70 ve daha fazla olarak görülmekte olup yaklaşık beşte birinde ise zeka düzeyinin normal olduğu saptanmıştır (193). OSB erkeklerde daha yaygın görülmekle birlikte, OSB'nin kadınlarda daha yüksek oranlarda mental retardasyon ile birlikte olduğu bilinmektedir. Otizimli çocukların önemli bir kısmının işlevsel konuşmalarının olmaması uygulanan zeka testlerini gerçek zeka düzeylerini tespit etmekte olumsuz etkilemekte olup sonuçlar genellikle gerçek düzeyin altında tespit edilmektedir. Zeka düzeyinin düşük olması kötü prognoz göstergesi olup mental retarde olan otizimli çocukların çoğunda nöbetler eşlik etmektedir (128).

Sözcük dizimi ve soyutlama becerilerinde yetersizlik olan otizimli çocukların sözel zeka puanlarının performanstan düşük olduğu, görsel uzaysal bellek becerilerinin ise iyi olduğu gösterilmiştir. Bazı yüksek işlevli OSB tanılı çocuklarda görülen tek veya çok, sınırlı bir alanda ileri derecede yetenekleri ile genellikle soyutlama yetisi gerektirmeyen ve belleğe dayalı becerilerden olan matematik, müzik, resim konularında başarılı oldukları tespit edilip bir kısmında beş yaşından önce herhangi bir eğitim veya yetişkin yardımı almaksızın okumanın öğrenildiği (hiperleksi) görülmüştür (193).

OSB'de dikkat ve yürütücü işlevlerde de çok sık sorunlar görülmektedir. Dikkat değişimi (attention shift) tipik gelişenlere göre OSB'li grupta problemlidir ve dikkat sürdürümünün de daha kısa süreli olduğu gösterilmiştir (194). Yapılan araştırmalarda OSB'de, planlama, inhibisyon ve çalışan bellekte yetersizlik olduğu tespit edilerek görülen davranışsal sorunlarda bu yetersizliklerin rolü olabileceği bildirilmiştir. Yaş arttıkça tipik gelişenlere göre otizimli grupta yürütücü

işlevlerdeki yetersizlik artmakta olup bu durumda OSB’de birincil defisitten ziyade temel belirtilere sekonder geliştiği ihtimalini ortaya koymuştur (195).

2.6.5. Diğer Belirtiler

OSB’de uyku, yeme bozuklukları gibi günlük ritimde bozukluklar; öfke nöbetleri, kendine ve çevreye karşı saldırganlık gibi çeşitli davranım sorunları ile sakar yürüyüş, yürürken kolları anormal şekilde sallama, parmak ucunda yürüme, katı vücut durusu gibi motor beceriksizlikler de görülebilir (88).

Ayrıca otizmlili bireyler ağrı eşikleri yüksek olmasına karşın dokunmaya aşırı tepki göstermek, hafif bir sese ve ışığa uygunsuz tepki vermek gibi duyuşal uyarılara uygunsuz ve farklı yanıtlar sergileyebilirler. Tipik gelişen bireylerden farklı olarak etraflarındaki kişilerin ve nesnelere bütünü yerine, ayrıntılarına veya küçük parçalarına dikkat etme, yalnızca belli yiyecekleri yeme veya pika gibi yeme bozuklukları eşlik edebilir (88).

2.7. Dönemsel Belirtiler

2.7.1. Sıfır-1 Yaş Dönemi

Bir yaşa kadar olan dönemde önemli derecedeki pasiflikten aşırı iritabl mizaca kadar olabilen uç mizaçlar, kısıtlı göz teması, ismine tepki vermeme, karşılıklı sosyal gülümsemenin az olması ya da hiç olmayışı, bakım verenin sesine ve davranışlarına azalmış yanıt, jest ve mimiklerde azlık, işaret etmenin yetersiz olması, anormal kas tonusu, duruş bozuklukları, motor taklidin az olması gibi otistik belirtiler görülebilmektedir (196).

Bu yaş grubunda tipik gelişen yaşlıtlarına göre ilk 6 ayda gözlenen babıldamanın, 7-10 ay arasında beklenen ses taklitlerinin olmaması ya da az olması, ses çeşidinin az olması, anormal yüksek ses ile ağlama, konuşanın yüzüne bakmama, huzursuzlandığında zor sakinleşme, nötr duygulanım, pasif olma, kucağa alınma ve başka kişilerle oynama beklentisinin zayıf oluşu, beslenme sorunları (seçici yeme gibi), objeleri keşfetmeme veya tuhaf biçimde inceleme şeklinde belirtiler görülebilir (197). Ayrıca 6. aydan sonra görülmeye başlanan yabancı korkusunun olmaması, motor becerilerde gecikme, ellerin koordinasyonunda zayıflık, konuşulanların

anlaşılmasında, ortak dikkatin olmaması ve hipotonisite, hipertelorizm, kulak, parmak anomalileri gibi fiziksel sorunlara da rastlanılabilir (118).

2.7.2. İki-3 Yaş Arası Dönem

2-3 yaş arası dönem en sık başvuru zamanı olup ailelerin çoğunlukla çocukları kliniklere getirme nedenleri konuşma gecikmesi, başka çocuklarla ilgilenmeme, seslenildiğinde bakmama, göz kontağının azlığı/yokluğu / tuhafılığı, görsel takipte anormallik, taklit becerilerinde belirgin yetersizlik, oyuncaklara ilgi göstermeme, onları değişik biçimde inceleme, amacına uygun oynamama, anlamsız gülmeler, erişkinlerin ilgisini çekmede isteksizlik, yalnız kalmaya eğilim gibi durumların mevcut olmasıdır. OSB'li grupta dokunsal, tat koku, ses duyarlılıklarının tipik gelişen yaşlarla göre farklı olması (parlak ışıklara karşı veya dokunmaya karşı abartılı tepkiler ve öfke gibi, elektrikli süpürge veya motor sesi gibi seslerde abartılı korkma, ağrıya ve fiziksel yaralanmaya karşı normalden az duyarsızlık), stereotipik hareketler ve işlevsel olmayan nesnelere ilgi görülmektedir (113).

Aynı zamanda 2 yaşında beklenen yaşla paralel oyun oynama, basit taklide dayalı beceriler (bay-bay, öpücük, saklambaç), 3 yaşından beklenen yaşla karşılıklı oyun kurma ve yürütebilme becerileri gelişmemiş olup basit kurallı oyunlar ile kısa senaryolu oyunlar da yaşlarından farklı olarak henüz başlamamıştır (113).

2.7.3. Okul Öncesi (4-5 Yaş) Dönem

Bu dönem, tipik belirtilerin yoğunlaştığı ve OSB tanımlamalarında bahsedilen tüm belirtilerin görülebileceği dönemdir. Yaşlarına nazaran kısıtlı jest mimikler, duygu çeşitliliği oluşturamama, sosyal etkileşim başlatmada isteksizlik, başlatsa bile bu etkileşimi sürdürememe çok belirginleşmiştir. Değişime direnç OSB tanılı çocuklarda sık görülen bir belirtilerden olup günlük rutinlerine aşırı bağlılık ve onlar bozulduğunda yüksek düzeyde kaygı ve irritabilite gösterebilirler. Hep aynı şarkıyı dinleme, aynı yoldan yürüme, aynı oyuncakla oynama, aynı tarz yemek seçimi, hep aynı kıyafetin seçilmesi ve küçük çevresel değişimlere öfke ile yanıt verebilirler (198).

Bu dönemde tipik gelişen çocuklarda empati kapasitesi erişkin seviyesine yaklaşmaktayken, OSB'li çocuklarda önemli noktalardan biri de duygularını anlamlandırma ya da

diğer insanların duygularını anlama yetilerinin yani empati yetilerinin olmamasıdır. Bu da karşı tarafın duygularını, isteklerini, niyetini anlamada zorluğa neden olmakta ve başkalarının toplumsal davranışlarını yorumlamada zorlanmaya ve toplumsal karşılıklılığın eksikliğine neden olmaktadır (199).

Dil gelişimi ve iletişim sorunları otizmlili hastalarda en temel sorunlardan olup sözel iletişim yönünden bu yaşlarda OSB olgularının yarısında dil becerileri kısmen gelişmiş olsa da yaşlarına göre büyük farklılıklar söz konusudur. Stereotipik ve yineleyici dil kullanımı, kısa cümleler, monoton ses tonu, idiosenkratik dil, şahıs zamirlerini karıştırma, normal prozodinin kaybı, bozulmuş semantik gelişim, garip sesler çıkarma, yeni kelime uydurma (neolojizm) gibi durumlar göze çarpar (200).

Aynı zamanda bu dönemde yine kendi etrafında dönme, sallanma, parmak ucunda yürüme, garip el hareketleri, kanat çırpma gibi motor stereotipiler sık görülmektedir. Sembolik, paralel ve hayali oyun becerileri yoktur, amaca uygun oyun ve oyuncak kullanımı olmayıp oyuncak dizme, oyuncakların belli parçaları ile oynama gibi törensel davranışlar da söz konusu olmaktadır (201).

2.7.4. Okul Çağı Dönemi

OSB'nin temel semptomları bu dönemde de devam edebilmekte; zeka puanı normal ve ağır düzeyde otizm belirtileri olmayan çocuklar yaşlarıyla birlikte normal okula gidebilseler de gerek akademik gerek sosyal uyum açısından zorluk yaşayabilmektedirler. Dış çevrenin bu yaş döneminden beklentilerinin yüksek olması ve daha fazla sosyal beceri gereksinimi olması dolayısıyla OSB'li çocuklar bu süreçte zorlanabilirler. Otizm tanılı çocuklar okul döneminde sosyal beceriler ve ilgiler açısından birbirinden farklılıklar göstermekte olup Wing ve Atwood bu çocukları üç gruba ayırmıştır:

a) Soğuk-mesafeli grup: klasik OSB tanılı bireylerdir, çoğunlukla kaçınan tavır sergileyip, kendileri sosyal ilişki başlatmaz, zamanının çoğunu yineleyici davranışlarla geçirirler ve sosyal ilişkiye yanıtsızdırlar. Söylenilenleri duymuyormuş gibi davranıp engellendiklerinde öfkelenebilirler.

b) Pasif grup: çevrelerindekiilerin yaklaşımına izin verir ancak uygun yanıt veremez. Birinci gruba göre daha iyi işlevleri vardır, sosyal izole değildirler fakat etkileşime istekli de davranmazlar.

c) Aktif ancak tuhaf grup: yüksek fonksiyonlu otizmliler ve Asperger bozukluğu tanısı alanlardır. Etraflarındakiler ile iletişim başlatabilseler de ilişki biçimleri normal değildir. Çoğunlukla tekrarlayıcı sorular sorarlar ve uygunsuz dokunmaları mevcuttur (201). Bu gruptaki çocukların bir bölümünde iç görü kısmidir ve “farklı” olduklarının bilincindedirler. Akranları ile birlikte olma çabaları olsa da beceriksizlik ve tuhaflıkları nedeniyle küçümsemeye maruz kalırlar, bunu fark ettiklerinde depresif belirtiler meydana gelebilir. Bir bölümü ise sosyal kısıtlılık sebebiyle dışlanmışlığı tam anlamayabilirler (202).

2.7.5 Ergenlik Dönemi

Ergenlik dönemine bakıldığında fizyolojik değişimlerle birlikte, eşlik eden nörogelişimsel ve ek psikiyatrik sorunların varlığı da olası risk faktörlerinden olup bu dönemdeki psikiyatrik başvuları arttırmaktadır. Bu yaş dilimi OSB belirtilerine bakıldığında, mental retardasyonun eşlik ettiği durumlarda otizmin temel semptomlarının devam ettiği görülmekte olup çoğunlukla öfke, dürtü kontrol sorunları, öz bakımda kısıtlılıklar, değişime direnç ve yıkıcı davranışlar görülmektedir. İyi zeka düzeyine sahip OSB tanılı çocuklarda ve Asperger bozukluğu tanısı almış çocuklarda akran etkileşimindeki başarısızlıklar, karşı cinsle ilişkilerde sorun yaşama, farklı olduğunu hissetme ve bu konuda iç görünün mevcut olması, depresif belirtilere neden olabilmektedir (202). Yapılan bir çalışma verilerine göre 11-20 yaş arası normal zekaya sahip OSB tanısı alan grubun %40'ında suicid düşüncesi veya girişimi olduğu bildirilmiştir (203). Aynı zamanda bu dönemde dürtüsel davranışlar, cinsel sorunlar, sıklığı artan mastürbasyon ve topluluk içinde uygunsuz görülen cinsel davranışlar, bu bireylerin ve çevresindekilerin yaşantısını güçleştirmektedir (204).

2.8. Klinik Değerlendirme, Tanı ve Tanısal Araçlar

OSB'de tanı; psikiyatrik muayene, çocuğu gözlemlemek ve aileden kapsamlı bilgi alarak gereken tıbbi incelemelerin yapılması ile konulmaktadır. Ayrıntılı prenatal, perinatal, postnatal risk faktörleri ve gelişimsel öykünün alınması, fizik değerlendirme ve çocuğun görünüşü, davranışları, sosyal/motor becerileri, konuşmasının ve oyunun gözlemi, çocuğun günlük aktivitelerinin ve sosyal etkileşiminin öğrenilmesi, oyun sırasında sosyal etkileşiminin

değerlendirmesi için var ise videolarının izlenmesi ve aile öyküsü kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bilişsel düzeyin belirlenmesi ve özel eğitiminin planlanması için bu alanda geliştirilmiş Denver II ya da AGTE (Ankara Gelişim Tarama Envanteri) gelişim testleri; sosyal, özbakım, dil-bilişsel becerisi, ince ve kaba motor yetisi alanlarını değerlendirmek üzere 0-6 yaş arasındaki çocuklarda uygulanabilmektedir.

Dismorfi ve cilt lekeleri gözlenmesi, regresif belirtiler, mental/motor gerilik veya nöbet öyküsü saptanan olgular ayrıntılı nörolojik değerlendirme ve genetik konsültasyon için yönlendirilip aynı zamanda doğumsal metabolik hastalık taraması istenmelidir. Olası işitme sorunlarının dışlanması için hasta kulak burun boğaz bölümü ve görmenin değerlendirilmesi için de göz bölümüne yönlendirilmelidir. Tanı için özel bir laboratuvar yöntemi olmayıp altın standart ayrıntılı öykü, muayene ve klinik gözlem olmaktadır. Çeşitli yardımcı tarama ve derecelendirme ölçekleri mevcut olup ülkemizde geçerlik güvenilirlik çalışmasının yapıldığı 18-36 ay aralığı otizm tarama ölçeği olarak Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) kullanılmaktadır (119). Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇADÖ) ve Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi ve Sosyal İletişim Ölçeği de diğer kullanılabilen ölçeklerdendir.

Tek görüşme ile çocuğun bütün gelişimsel özelliklerini gözlemek mümkün olmayabilir bu nedenle çocuk ve ailesi gerekirse bir kaç kez görüşmeye çağrılıp DSM-V tanı ölçütleri doğrultusunda tanı netleştirilebilir.

2.9. Ayırıcı Tanı

2.9.1 Dil Bozuklukları

Dil gelişim geriliği olan çocuklarda da, otizmde olduğu gibi sosyal yetersizlikler ve tekrarlayıcı hareketler görülebilir fakat bu yaşlarda bile işaret etme ve geleneksel jest-mimik kullanımı gibi sözel olmayan iletişim alanında ve algılamada OSB'lilerden daha iyi oldukları tespit edilmekle birlikte yaş artıka sosyal becerilerdeki artış ile otizmden ayırt edildiği saptanmıştır (94).

2.9.2. Sosyal-İletişimsel Bozukluk

DSM-5'te nörogelişimsel bozukluklar grubu içinde iletişimsel bozukluklardan sosyal iletişim bozukluğu tanımlanmış olup kriterleri de “Sözel ve sözel olmayan iletişimde süregiden zorluklar, iletişimi sosyal içeriğe uygun biçimde değiştirmede ya da dinleyicinin ihtiyacını anlamakta zorluk, diyalogda kuralları takip etmede ve hikâye anlatmada güçlük, açık ifade edilmeyen şeyi kavramada güçlük,” şeklindedir. Aynı zamanda bu bozukluk nedeniyle sosyal akademik, mesleki yetersizlik oluşmasının tanı için şart olduğu belirtilmekle birlikte OSB tanısı alanlar, zihinsel engellilik veya genel gelişimsel gerilik gösterenler ve tıbbi-nörolojik sebeple bu sorunları olan bireylerde bu tanı konulamamaktadır (1).

2.9.3. Mental Retardasyon

OSB'e çoğunlukla zihinsel yetersizliğin eşlik etmesinden ya da ağır zihinsel yetersizliklerde sosyal becerilerde defisit ve tekrarlayıcı davranışlarının sık eşlik etmesi ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir (94). Sıfır bir yaş arası dönemde otizmlilerin diğer gelişimsel bozukluklardan en önemli farkı “ismi çağırılınca bakmaması” şeklinde iken 3 yaş döneminde ise otistiklerin çevreden izole görünmeleri, erişkinlerin ilgisini çekmekteki isteksizlikleri, başka çocuklar gibi oynamamaları, boş bakışlarının olması ve sese garip duyarlılıkları olarak belirtilebilir (206).

Mental retardasyonda çocuklar çevresindekilerle iletişim kurma amacı ile konuşmayı kullanırken, OSB'li çocuklarda dilin işlevsel kullanımı olmayıp çevreden soyutlanma söz konusudur.

2.9.4. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu

DSM sınıflaması bu tanı kategorisini çoğunlukla çocuğun fiziksel, duygusal ihmali ve çocuğa uygunsuz bakım verilmesi sonucu olarak görülen sosyal gelişmede aksamalar için geliştirmiştir. İyi olmayan bir bakıma maruz kalan ya da uyarıcı eksikliği yaşamış kurum çocuklarında, OSB benzeri belirtiler saptansa da bu grupta uygunsuz bakımın tespit edilmesi ve sürecin ona bağlı olması, uygun bakım, ilgi ile olumsuz koşullar düzeltilince tedaviye hızlı yanıt vermesi ayırıcı tanıda önemlidir (113).

2.9.5. Görme ve İşitme Engelliler

Hem görme engeli olan çocuklarda hem de işitme engellilerde dil gelişiminde aksama, sosyal becerilerde kısıtlılık ve tekrarlayıcı davranışlar gibi otizm belirtiri görülebilmektedir. Sosyal becerilerde yetersizlik ve dil gecikmesi ile gelen her çocukta ilk psikiyatrik görüşmede mutlaka işitme testi istenmelidir. Bu gruptaki çocuklarda duysal yetersizlik giderildikten sonra iletişimi yürütebilmekte, sosyal becerilerde gelişim gösterme ve çevreye uygun duygusal yanıt verebilmektedirler (94).

2.9.6. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni

Erken başlangıçlı şizofreni vakaları nadir görülmekte olup, normal bir gelişim döneminden sonra ortaya çıkar ve klinik tabloda varsanılar ve sanrıların eşlik etmektedir. Ayırıcı tanıda kapsamlı bir gelişimsel öykü ve belirtilerin başlama öyküsü önemlidir çünkü eğer erken gelişim evrelerinde sosyal iletişimsel alanda ağır defisit yoksa sonradan gerileme ve pozitif psikotik belirtiler eklenmişse, bu psikotik bir süreçtir fakat erken yaşlardan itibaren gelişimsel aksamalar varsa öncelikli tanı OSB'dir (113). Bununla birlikte erken başlangıçlı şizofrenilerin %25'inin yaşam boyu "Yaygın Gelişimsel Bozukluk" ek tanılı oldukları da ortaya konmuştur (207).

2.9.7. Selektif Mutizm

Sosyal iletişimsel açıdan normal gelişim gösteren selektif mutizimli çocuklar sonradan tanımadıkları kişilerin yanında sözel ve sözel olmayan bütün iletişim yollarını kapatsalar da, davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı basmakalıp örüntünün bulunmaması veya tanıdık bireylerle sözel ve sözel olmayan iletişimde problem olmadan yalnızca seçili alanlarda konuşmama ile otizmden ayrılmaktadır (94).

2.9.8. Landau-Kleffner Sendromu

OSB belirtileri geç başlamışsa, başlangıçta normal bir gelişim dönemi gösterip daha sonra algılayıcı ve ifade edici dil gerilemişse, sosyal duyarsızlık ve davranışsal sorunlar bir nöbet sonrası görülmüşse LKS düşünülmelidir. Genellikle hastalık 3-7 yaşları arasında başlamakta ve tipik EEG bulgusu ile karakterizedir (113).

2.10. Komorbidite

OSB heterojen bir kliniğe sahip olup yapılan çalışmalarla, otizmliler çocukların çoğunluğunda, eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk rapor edilmiştir (208). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, impulsivite, duygu durum bozuklukları, karşı olma davranışları, fobiler, depresyon, yeme ve uyku problemleri, tik bozukluğu, uygunsuz cinsel davranışlar, dışa atım bozuklukları, bilişsel gerilik, psikotik bozukluklar ve anksiyete gibi durumlarla birliktelik gösterebilmektedir (209). OSB olan çocuklarda komorbidite, belirgin klinik bozulmaya yol açmakta ve hem çocukların hem de ailelerin hastalık yükünü artırmaktadır bu nedenle eşlik eden psikiyatrik hastalıkların saptanması daha özgün tedaviyi mümkün kılmakla birlikte bu bireylerin eğitsel programlarına, öğrenmelerine ve yaşam kalitelerine önemli düzeyde katkı sağlamaktadır (210).

Psikiyatrik komorbidite sıklığının araştırıldığı çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, daha büyük yaşta olmak, Asperger Sendromu tanısına sahip olmak, otistik regresyonun olmaması, beyaz olmamak, mental retardasyon varlığı, psikiyatrist tarafından değerlendirilmiş olmak ve annede psikiyatrik hastalık öyküsü olması artmış oranda eşlik eden psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (211). Otizmliler çocukların komorbid psikiyatrik bozukluğa sahip olma oranları, psikiyatri kliniklerine başvuran otizmi olmayan çocuklara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (208).

10-14 yaş arası otizmliler çocuklarla yapılan başka bir çalışmada %71'inde en az bir, %41'inde iki ve daha fazla, %24'ünde üç ve daha fazla eşlik eden psikiyatrik bozukluk tespit edilmekle birlikte en sık görülen komorbid hastalıklar sosyal anksiyete bozukluğu (%29), DEHB (%28), ve karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) (%28,1) olarak bildirilmiştir (212). Otizmliler beş-17 yaş arası 109 çocukla yapılan bir araştırma verilerine göre ise en sık saptanan komorbid durumlar sırasıyla özgül fobi, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), DEHB ve majör depresyon olarak belirtilmiştir (210). % 30'unun Asperger Sendromu olduğu 414 OSB tanılı olgunun dahil olduğu diğer bir çalışma sonuçlarına göre DEHB, depresyon, bipolar bozukluk, Tourette sendromu ve OKB en sık eşlik eden tanımlar olarak saptanmıştır (213).

Dönemsel olarak tespit edilen komorbid bozukluklar farklılık gösterebilmektedir, çocukluk çağında en sık DEHB eşlik ederken, ergen ve erişkinlerde ise en sık Majör Depresif Bozukluk olduğu belirtilmiştir (214). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 10-17 yaş arası

entelektüel kısıtlılığı olmayan 35 OSB'li K-SADS kaynak alınarak oluşturulan Otizm Komorbidite Görüşmesi ile değerlendirildiğinde %77'sinde en az bir psikiyatrik bozukluk, %60'ında iki veya daha fazla psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu bildirilmiştir (208).

2.10.1.Tedavi

Tedavi her bir OSB tanılı çocuk için bireysel ve çok yönlü kombine müdahaleler ile olmakla birlikte temel tedavi; eğitsel yaklaşımlardır. Tedavi hedefleri, çeşitli davranışsal müdahaleler ile sosyal etkileşim ve iletişimlerini geliştirmek, öz bakım becerilerinin öğretilmesi, taklit becerisi, okula uyumu ve anlamlı akran ilişkileri geliştirmelerini sağlamak, istenmeyen davranışları azaltmak, yeni beceriler kazandırmak ve bağımsız yaşamlarını sağlayacak uzun vadeli becerilerini arttırmayı sağlamaktır (199). OSB'de tedavinin temeli yoğun davranışsal ve eğitimsel müdahaleler olup çocukların 3 yaşından önce tedavi programlarına başlamaları önerilmektedir (215).

Uygulanan eğitim programları ortalama saati değişmekle birlikte haftada en az 25 saat, yılın 12 ayı boyunca sistematik ve planlı bir şekilde bireyin gelişimsel olarak uyabileceği şekilde olmalıdır (216). Uygulamalı Davranış Analizi (Applied Behavior Analysis-ABA) etkinliğine dair en çok kanıt bulunan eğitsel yaklaşımdır ve günümüzde bu programdan "Erken Yoğun Davranış Analizi (Early Intensive Behavioral Analysis) olarak bahsedilmektedir (216). ABA, haftada 20-40 saat olarak, 2-5 yaş arası çocuklarda, birebir seanslar şeklinde uygulanan, özellikle erken dönemlerde; taklit becerisi ve sosyal iletişimi artırma, söylenenleri anlama, konuşmaya başlama ve ifade edici dilin karmaşıklığını anlama, çocuğun öğrenmesi ve hayatını olumsuz etkileyen davranışları azaltılma konularında etkin olan kapsamlı bir paket programdır (216,217).

Son zamanlarda davranışçı temelli yaklaşımlarla etkin çalışmalar yapılmış, Erken Başlangıçlı Denver Modeli (EBDM) ve Temel Tepki Öğretimi (TTÖ) gibi davranışçı yaklaşımlar da uygulanmaya başlanmıştır. EBDM, daha çok 2 yaşından küçük çocuklarda uygulanmış ve olumlu etkileri bildirilmiş, Temel Tepki Öğretimi programı da çocuğu daha fazla motive etmek için uygulanan naturalistik bir yaklaşım olup OSB belirtileri üzerine olumlu etkileri ortaya konmuştur (113,218).

Konuşma ve dil terapisi ise çocuğun hangi iletişimsel becerilere sahip olduğunu tespit ettikten sonra en önemli temel aşaması ortak dikkati olan, göz ve işaretlemeyi takip eden, dikkati nesnelere ve insanlar arasında koordine olan vakalarda uygulanabilmektedir.

OSB’de kullanılan farmakolojik tedaviler, hastalığın temel belirtilerinden ziyade, hastalıkla ilişkili davranışsal bozuklukların iyileştirilmesine yönelik olup hedef belirtilerin tedavisi yaşa göre farklılık gösterebilmekle birlikte; irritabilite, öfke patlamaları, kendine zarar verme, içe çekilme, dikkat eksikliği, hiperaktivite, kaygı, depresyon, obsesif kompulsif davranışlardır (199). Yaşa bağlı ilaç kullanım ihtiyacını arttıran en sık belirti motor hareketlilik olarak bildirilmektedir, erken çocuklukta hiperaktivite, irritabilite ve öfke nöbetleri belirginken, daha ileri dönemlerde saldırganlık ve kendine zarar verme davranışları ön plana çıkmaktadır.

En sık kullanılan ilaç grupları antipsikotik, SSRI ve psikostümlanlardır. Atipik antipsikotiklerden en sık tercih edilen ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı olan risperidon ve aripiprazol özellikle irritabilite, tik, öfke nöbetleri, saldırganlık ve kendine zarar vermede kullanılmaktadır. Risperidon ile görülen en önemli yan etkiler kilo artışı, sedasyon ve prolaktin düzeyinde artışa yol açmasıdır ancak bu yan etkiler aripiprazol kullanımında daha az olarak bildirilmektedir. Tipik antipsikotiklerden en çok plasebo kontrollü çalışma yapılmış olan ilaçlar haloperidol ve pimoziddir fakat eşlik eden sorunları azaltmada olumlu etkileri olmasına rağmen extrapiramidial sistem (EPS) yan etkileri fazla olduğundan ilk seçenek değildir (219).

SSRI grubu ilaçlar OSB’nin çekirdek belirtilerinden olan tekrarlayıcı davranışları azaltmada, kaygı veya depresif bozuklukların ve irritabilitenin tedavisinde kullanılmakta olup birbirine üstünlükleri bildirilmemiştir (219,220).

Metilfenidat ve atomoksetin gibi psikostümlan ilaçları ile ilgili olarak da daha düşük dozlarda daha iyi tolere edilebildiği ve eşlik eden DEHB tanısı ve belirtilerini kontrol altına almak amacıyla kullanıldıkları belirtilmektedir. OSB tanılı çocuklarda atomoksetin ile DEHB belirtilerinde orta düzey etkinliğin yanında irritabilite, tekrarlayıcı konuşmalar ve sosyal çekilme gibi belirtilerin azalmasında da etkili olabileceği bildirilmiştir (219,221).

Bir diğer tedavi ajanlarından alfa 2 agonistler de OSB’de prefrontal korteksteki alfa 2 adrenerjik agonizma işlevi ile DEHB belirtilerinde azalmaya yol açmaktadırlar (219,220).

Son yıllarda alternatif ve tamamlayıcı tedavilere olan ilgi giderek artmaktadır, uyku sorunu olanlar için melatonin, eğitimi engellemediği takdirde masaj ve beslenmesi kötü olanlarda multivitamin tavsiye edilebilir yöntemler arasındadır. Bunlardan B12, C vitamini, nörofeedback tavsiye edilmeyen yaklaşımlar iken folik asit, omega 3, spor, müzik, hayvanlarla etkileşim ve akupunktur kabul edilebilir yöntemler olarak bildirilmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisi, diyet, sekretin, işitsel entegrasyon gibi çeşitli alternatif tedavilerin etkisiz oldukları ile ilgili çalışmalar mevcut olup duyu bütünleme, şelasyon gibi yöntemlerin otizm tedavisinde yeri olmadığı saptanmıştır (222).

2.11. Prognoz

Ailelerle yapılan görüşmelerde çocuğun OSB yelpazesinde yer aldığı, özellikle erken tanı ve tedavi başlanıldığında farklı klinik sonuçları gösterebileceği ve belirtilerin hafiften ağıra değişen ölçülerde ve değişik sıklıklarla tekrarlayabileceği, bu belirtilerin bazılarının zaman içinde kaybolup, bazılarının da zaman içinde ortaya çıkabileceğinden bahsedilmelidir. Eğer çocukta çok belirgin bir gerilik bulunmakta ise aileye başlangıçta durumla ilgili bazı bilgiler verilmeli, takipleri sırasında da aşamalı olarak durumun ciddiyetinden bahsedilmelidir.

OSB'li hastaların çoğunluğunda ciddi ölçüde yeti kaybına bağlı bağımlı bir yaşam sürmekte oldukları, yalnızca %1-2'sinin bağımsız bir yaşantısı, %5-10'unun ise sınırlı derecede bağımlı yaşantısı olduğu bildirilmektedir (193). Otizm gidişatında, zeka düzeyinin düşük olması, belirtilerin şiddeti, eşlik eden diğer nörogelişimsel ve psikiyatrik hastalıkların olması, dil ve iletişim becerilerinin 6 yaşından önce başlamaması, sosyal entegrasyon, çocukluk çağındaki komorbid bozukluklar, erken yaşta tedaviye başlanması, tedaviye devam edilme süresi, aile özellikleri, biyolojik faktörler (dismorfoloji, baş çevresi, nöbet, regresyon öyküsü, uyku problemleri) gibi faktörler önemli role sahiptir (223).

Yapılan bir izlem çalışmasında araştırmaya dahil edilen 88 otizmlili hasta ortalama 7 yaştan 19 yaşa kadar izlendiğinde % 80'inin yetişkinlikte ailelerine ve diğer destek hizmetlerine bağımlı olmaya devam ettiği, % 20'sinin yetişkinlikte yakın arkadaşları, kalıcı bir işi ve tek başına yaşama kabiliyetinin olduğu bulunmuştur ancak kısıtlı ilgi alanları ve davranışlarının devam ettiği belirlenmiştir. Çalışma kapsamındaki olguların %20'sinin orta, % 46'sının kötü ve %12'sinin çok kötü derecede yaşam koşullarına sahip olduğu belirtilmiştir (224).

Başka bir çalışma verilerine göre ise, 24 yıllık izlem çalışmasında, 41 normal zekâlı OSB'li bireyler değerlendirilmiş; %39'nun üniversite bitirebildiğini, %27'sinin tam zamanlı, %27'sinin yarı zamanlı işi olduğunu, sadece %10'unun işsiz kaldığını, %7'sinin evlendiğini, %33'ünün flört ilişkisi olduğunu, %27'sinin ehliyet alabildiğini ve araba kullandığını, %22'sinin kendi başına yaşadığını, %56'sının ebeveyni ile yaşadığını, az bir kesiminin grup evinde (%10) yaşamını sürdürdüğünü ve %8'inin sosyal kurumlar desteği ile kendi evinde yaşadığı tespit edilmiştir (225).

Yapılan son yıllardaki çalışma sonuçlarına göre otizm tanısını kaybeden vakaların olduğu bildirilmiştir. Normal zeka bölümü puanına sahip olmak ve normal okula devam edebilmek "Otizmde iyileşme" olarak kabul edilmemektedir ve asıl iyileşme sadece tanı kaybı ile mümkündür. Tanı kaybı durumunu araştırmayı amaçlayan çalışmalarda, optimum düzelme (tanıyı kaybeden), özel eğitim ihtiyacının kalmaması, otizm tanısı almaması ve zekanın normal olması olarak belirtilmiştir. Tanıyı kaybeden grup genellikle erken yaşta başvuran, potansiyel zekaları yüksek, erken yaşta dil-iletişimsel becerilerini kazanan ve çeşitli eğitsel tedavi programlarına (ABA, Temel Tepki Öğretimi vs) dahil edilen gruplar olarak bildirilmiştir (226). Başka bir derleme yazısına göre de vakaların artık %25 inde tanı kaybı olduğu bildirilmiştir (227).

2.12. Oksidatif Stres OSB İlişkisi

Otizmin etyolojisinde genetik etmenler önemli olup ayrıca, çevresel, immünolojik ve nörolojik faktörler gibi multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıktığı ve oksidatif stresin bu risk faktörlerini bağlayan bir mekanizma olarak etiyolojide önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (3-14). Bu bağlamda genetik etmenler oksidatif hasar olasılığını artırıyor olabilir ya da genetik ve çevresel faktörler arası etkileşim OSB'de oksidatif stresin artmasını potansiyalize ediyor olabilir. Başka bir söyleyişle genetik faktörler çevresel etmenlere duyarlılıkta farklılık oluşturuyor olabilir ya da çevresel risk faktörleri ve ilişkili biyolojik mekanizmalar var olan genetik duyarlılığı artırıyor veya bastırıyor olabilir.

Reaktif oksijen türevleri (ROS) yüklü veya yüksüz yapıda kararsız ve kısa ömürlü atomlar olup dış orbitallerinde bir ya da daha çok sayıda eşleşmemiş elektrona sahip olmakla birlikte amino asitler, proteinler, serbest yağ asitleri, lipidler, karbonhidratlar ve nükleotidler gibi tüm hücre bileşenleriyle etkileşebilmek yapılarından bir elektron çalıp molekül yapısını bozdukları için hücrelerin işlevleri ve bütünlüğünü koruması bakımından tehlikelidirler. Fiziyojik şartlarda

gerçekleşen pek çok hücrel aktivite ROS oluşumuna yol açmakta olup bunlarında önemli bir kısmı mitokondrial elektron transport sisteminde oksijenin 4 elektron alarak suya indirgenmesi sırasında meydana gelmektedir. Oksijen molekülü bir elektron alarak süper oksit radikaline, iki elektronla hidrojen peroksit, üç elektronla hidroksil radikaline ve son olarak 4 elektronla su molekülüne (H₂O) indirgenir ve böylece moleküler oksijenin büyük bir kısmı bu yolla suya indirgenirken çok az bir kısmı reaktif oksijen türlerine dönüşür (228). Vücutta ROS üretimini artıran risk faktörleri arasında; yaşlanma, aşırı kalori alımı, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, çevresel toksinler, farmakolojik tedaviler, duygusal ya da psikolojik stres, iyonize radyasyon, sigara ve alkol kullanımı sayılabilir (229).

Reaktif oksijen türleri oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir ve bunlar “antioksidan savunma sistemleri” olarak bilinmektedirler. Normal koşullarda, ROS ve hücrelerin antioksidan kapasiteleri arasında dinamik bir denge vardır (22). Oksidatif stres ROS ve antioksidan savunma yanıtı arasındaki dengenin bozulması nedeniyle meydana gelir ve inflamasyon, hücre sinyalleme, gen ekspresyonu ve mitokondriyal metabolizma üzerine dejeneratif etkiler ile membran hasarı, proteinlerin ikincil ve fonksiyonel yapılarının değişmesi, lipid denatürasyonu ve yapısal DNA hasarı gibi olaylarla sonuçlanmaktadır. Bu, beynin morfolojik ve fonksiyonel yapısında değişikliklere ve bilişsel işlev bozukluğu ile retardasyona yol açar (23). Bu nedenle, Toplam antioksidan sistemi (TAS) ve toplam oksidan sistemi (TOS) arasındaki dengeyi sağlamak son derece önemli olup plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanları olarak bilinen tiyoller (plazma tiyol/disülfid dengesi), oksidatif stresin yönetiminde anahtar bir rol oynar. Yapılan son çalışmalarda, tiyol-disülfid dengesinin bozulması ile kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, diyabet, Friedreich ataksisi, multipl skleroz, AIDS, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Parkinson hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıkların ilişkili olduğu bildirilmektedir (24).

Reaktif oksijen türleri; süperoksit, hidroksil, peroksil, alkoksi ve nitrik oksit (NO) gibi serbest radikalleri kapsamaktadır (25). Hem oksidan hem indirgen bir molekül olan süperoksit, moleküler oksijenin ilk indirgeme ürünü olup önemli bir hidrojen peroksit ve zararlı serbest radikal oluşumuna yol açan en temel etkenlerdendir (26). Hidrojen peroksit molekülü yapısındaki su molekülünden dolayı hücre membranından rahatlıkla geçebilirken süper oksit radikali lipid membranın geçirgenliğini azaltsada üretildiği yerde kalmaktadır. Hidrojen peroksit (H₂O₂), ortamdaki geçiş metalleriyle indirgendiğinde (Fenton reaksiyonu) ya da süperoksit radikali ile

reaksiyonu (Haber-Weiss) sonucunda, hücre için oldukça tehlikeli olan hidroksil iyonunun oluşmasına neden olur ve böylece meydana gelen hidroksil radikali de önemli orandaki toksik etkiden sorumlu olup, protein ve nükleik asitler dahil bir çok biyolojik molekülün peroksidasyonuna yol açar (27).

Ksantin oksidaz (XO), NO sentaz ve monoamin oksidaz (MAO) gibi bazı endojen enzimler direkt olarak ROS üretimine yol açabilirler (22,25,30). Normal koşullar altında, hücreler içindeki ROS antioksidan savunma mekanizmaları ile nötralize edilir ve antioksidan savunma sistemleri de enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki gruba ayrılır. Enzimatik olanlar süperoksit dismutaz (SOD), GPx, glutatyon s-transferazlar, katalaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidaz ve paraoksanaz iken albümin, melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, laktoferrin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin ve diğer tiyol grupları, vitamin E, β -karoten, askorbik asit (vitamin C), folik asit gibi vitaminler ile bakır, çinko, selenyum ise enzimatik olmayan antioksidanları oluşturmaktadır. Superoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx), ROS'un doğrudan nötralize edilmesinde rol alan birincil enzimlerdir, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ise, glutatyonun konsantrasyonunu dengede tutmaya yardımcı olan ikincil antioksidan enzimlerdir. Birincil antioksidan enzimlerin işleyişinin gerçekleşebilmesi için NADPH olması gerekir (31–34). Bu enzimler en uygun katalitik aktivite ve efektif antioksidatif savunma mekanizması için selenyum, demir, bakır, çinko ve manganez gibi kofaktörlerin varlığını gerekli kılmaktadır (35). GSH, çevresel toksinlerin detoksifikasyonu için en önemli antioksidandır.

SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dönüşümünü katalizlerken katalaz ise hidrojen peroksitin suya dönüşümünü sağlayarak ortamdan uzaklaşmasını sağlar. GPx, hidrojen peroksidlerin indirgenmesinden sorumludur, tetramerik yapıdadır ve 4 selenyum atomu içerip sitozolde bulunmaktadır. GPx 'ın hidrojen peroksitleri indirgemesiyle meydana gelen okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enzimi ile yeniden redükte glutatyona (GSH) dönüşür. GPx'in, fagositik hücrelerde önemli işlevleri olup diğer antioksidan mekanizmalar ile birlikte, solunum sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerine engel olurlar. Eritrositlerde de GPx oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır ve GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olmaktadır. Bu alanda yapılan bazı çalışmalarda otizmli bireylerde GPx aktivitesinin arttığı veya değişmediği bulunduysa bile, 2012 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında düşük aktivite gösterdiği bildirilmiştir (29).

Beyin dokusu, vücut kütlesinin yaklaşık% 2'sini oluşturmasına karşın oksijen tüketimi açısından kıyas edildiğinde metabolik oksijenin% 20'sini tüketmesiyle vücuttaki en yüksek oksijen kullanımına sahip dokudur. Oluşan enerjinin büyük kısmı nöronlar tarafından kullanılmaktadır (39). Beynin, vücuttaki en yüksek oksijen kullanan doku ve yüksek oranlarda serbest oksijen radikali üretim potansiyeli olması, doymamış yağ asitleri yönünden zengin ve uzanan aksonal morfolojisiyle nöron membranlarının oksidasyona hazır substrat sağlamasıyla hem santral hem de periferik oksidatif hasara açık hale gelmesine yol açmaktadır (40). Beyin dokusu, sınırlı antioksidan kapasitesine sahip olup, daha yüksek enerji gereksinimi ve daha yüksek miktarlarda lipid ve demir içermesi, nörotransmitterlerin (serotonin, dopamin, L-dopa prekürsörü ve nörepinefrin gibi) serbest oksijen radikallerinin yoğun olduğu ortamda oto-oksidasyon özelliklerinin olması ve okside nörotransmitterlerin de daha fazla ROS üretimine yol açma potansiyelleri nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça savunmasızdır (41-43). Nöronların vücuttaki diğer hücrelere nazaran glutasyon üretme kapasitelerindeki sınırlılık, beyin reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyon kapasitesini kısıtlamaktadır. Aynı zamanda, beyin dokusunun; süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ı içeren enzimatik antioksidan savunmaları ve glutasyon, transferrin ve vitamin E gibi non-enzimatik antioksidanları görece daha az bulundurması sebebiyle antioksidan savunma mekanizmaları daha zayıftır (44). Bu belirtilen sebeplerden ötürü, nöronal hücreler, ROS'daki artıştan ve antioksidan parametrelerin eksikliğinden etkilenen ilk hücrelerdir ve sonuç olarak, oksidatif strese en duyarlı olanlardır.

Reaktif oksijen türleri makro seviyede beyinde kan-beyin bariyeri fonksiyonunu bozup enflamasyon ile hem sitotoksik hem vazojenik ödemi başlatır, mikro seviyede ise oksidan kaynaklı nöronal hasara yol açarak nörogelişimsel hastalıkların etyolojisinde önemli rol oynamaktadır (230). Oksidatif stres kaynaklı nörolojik hasarın; Parkinson (15), Alzheimer (16), şizofreni (17), bipolar duygudurum bozukluğu (18), majör depresif bozukluk (19), panik bozukluk gibi anksiyete bozuklukları (20) ve obsesif kompulsif bozukluk (21) dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), depresyon, anksiyete, borderline kişilik bozukluğu (BPD) ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların ele alındığı çalışmalarda, oksidan-antioksidanlar sistemleri arasındaki dengenin bozulmasına bağlı oluşabilecekleri ortaya konmuştur (28). Bu alanda yapılan birçok sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında da, oksidatif stres ve anormal DNA metilasyonunun, hücre hasarını ve beklenmedik gen ekspresyonunu indükleyerek otizmin gelişiminde ve klinik görünümdeki heterojenitede rol oynadığını öne sürmüşlerdir (29).

Biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı koruyan, suda çözünebilen bir tiyol olan ve pek çok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutasyon hücre içi redoks homeostazisi ve hücre detoksifikasyon/antioksidan kapasitesinin belirleyici faktörüdür. Glutasyon eksikliğinden etkilenen hücre fonksiyonları arasında hücre proliferasyonu (örn. İmmün fonksiyon, DNA sentezi ve onarımı), gerekli hücrel metilasyon reaksiyonları (örn. DNA, RNA, protein, fosfolipit, nörotransmitterler, kreatin metilasyonu gibi) ve redoks homeostazisi (örn. Hücre sinyalleme, detoksifikasyon, stres yanıtı, hücre döngüsü ilerlemesi ve apoptoz) yer alır. Hücre içinde düşük moleküler ağırlıklı sülfidril/disülfid havuzunu temelde GSH/GSSG oluşturmaktadır. GSH (redükte form) hücre içinde baskın bulunan form olup dinlenme durumundayken hücredeki GSH/GSSG oranı 100'ü aşmış halde bulunurken oksidatif strese maruziyette ise bu oran 1 ile 10 arasında bir değere kadar inebilmektedir (231). Yapılan çalışmalar glutasyon reaksiyonlarının birçok hastalığın etyolojisinde rol aldığını desteklemekte ve çeşitli hastalıklarda düşük glutasyon ve yüksek GSSG/GSH oranı bildirmektedirler. Bunlara örnek olarak; HIV enfeksiyonu, siroz, solunum yolu hastalıkları, gastrointestinal ve pankreatik inflamasyon, diyabet, sinirsel hastalıklar, yaşlanma, preeklampsi, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği gibi hastalıklarla birlikte şizofreni, bipolar bozukluk, Alzheimer ve Parkinson gibi beyin hastalıklarının da etyolojisinde ve progresinde glutasyonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir (232,233).

OSB'li bireylerle yapılan birçok çalışmada glutasyon bağımlı redox metabolizmasında dengesizlik olduğu görülmekte, glutasyonun kandaki seviyesinin hastalığın şiddeti ile paralel olarak düştüğü, GSSG seviyesinin arttığı ve GSH/GSSG oranının ise beyin dokusunda, plazmada ve lenfoblastoid hücrelerde azaldığı bildirilmiştir (48,80,81,234,235).

Oksidatif stres ve OSB arasındaki ilişki değişik biyobelirteçler kullanılarak pek çok çalışmada araştırılmıştır. Bunlar arasında glutasyon ve prekürsörleri, aminoasitler, vitaminler, tiyobarbitürik asit reaktif türevleri ve oksidoredüktazlar gibi hem oksidatif stres hem de sistemik antioksidan kapasite belirteçleri ve ilişkili genetik polimorfizmler en çok çalışılan alanlardandır (29). Oksidatif stres ilişkili plazma biyobelirteçleri ve OSB arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılmış olan bir meta-analiz çalışması verilerine göre; azalmış glutasyon (%27), glutasyon peroksidaz (%18), metyonin (%13) ve sistein (%14) seviyeleri ve artmış okside glutasyon (%45) seviyeleri bildirilirken; SOD, homosistein ve sistatyonin seviyeleri ile otizm arasında ilişki bulunmamıştır (29). Aynı zamanda OSB'li çocuklarda idrarla atılan antioksidanların seviyesi normalden anlamlı derecede düşük bulunup bu bulguların otizm şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir. Bu alanda yapılan kan vitamin seviyelerine yönelik vaka-kontrol çalışmalarında ise

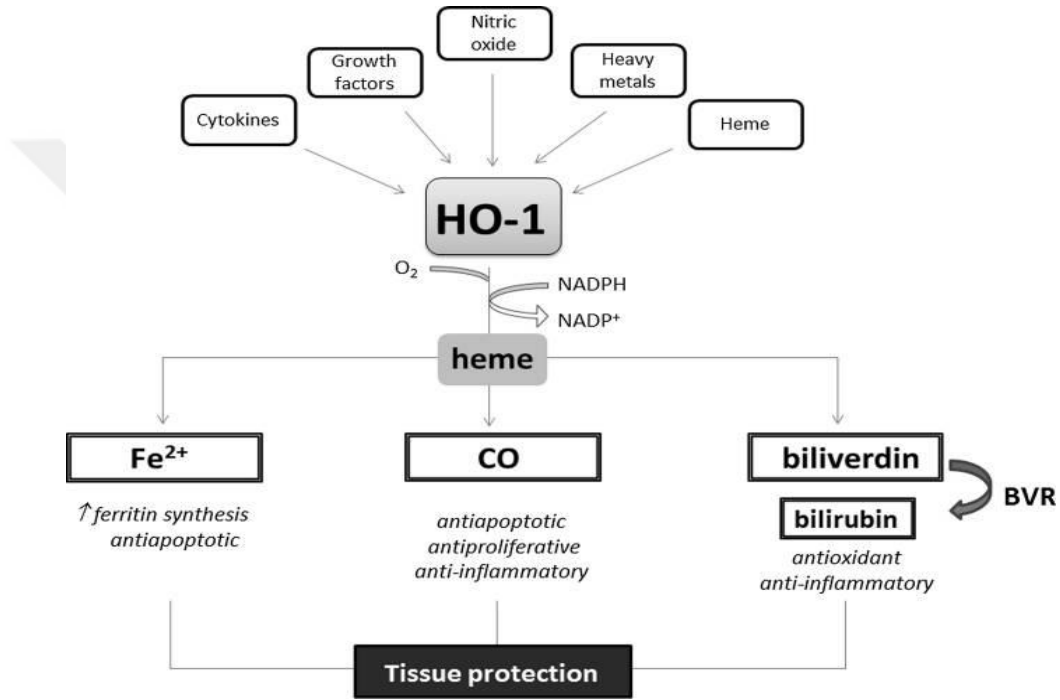
folik asit ve vitamin B12 ile ilişki bulunmazken, A, B6, C, D ve E vitaminleri ile nadir ilişki bildirilmiştir. Aynı zamanda seruloplazmin, katalaz, sisteinilglisin, tiyobarbitürik asit-reaktif türevleri, nitrik-oksit gibi diğer biyobelirteçler ile de nadir veri bulunmaktadır [29].

Hem oksijenaz (HO) enzim ailesi hem'in karbon monoksit (CO), serbest ferröz demir (Fe++) ve biliverdin katabolizmasına aracılık eder (50). Biliverdin, biliverdin redüktaz ile safra pigmenti ve bilirubine kadar katabolize edilir (51). Bilirubin (biliverdin'in bir indirgeme ürünü) güçlü bir radikal toplayıcı olarak görev yapar ve nöronal hücreleri nanomolar konsantrasyonlarda oksidatif strese karşı korur. Memeli hücreleri, indüklenebilir heme oksijenaz-1 (HO-1) ve yapısal olarak aktif olan HO-2 olmak üzere iki izoformlu hem oksijenaz içerir (52). HO-1 ve ürünleri, oksidatif hasara karşı koruma, apoptozun düzenlenmesine, inflamasyonun düzenlenmesine ve anjiyogenez katkı sağlanmasına karşı faydalı etkiler sağlar. Öte yandan, HO-1 seviyesindeki bozukluklar, nörodejenerasyon, kanser veya maküla dejenerasyonu da dahil olmak üzere bazı yaşa bağlı bozuklukların patogeneziyle ilişkilidir (53). HO-2 proteini, memeli sinir sisteminde yaygın olarak, hipokampal piramidal hücreler, dentat girus, olfaktor epitel ve olfaktor bulbus ile serebellar granül ve Purkinje hücre tabakaları içinde en yüksek konsantrasyonlarda bulunur (52). Bazal HO-1 düzeyleri normal koşullarda beyinde düşük bir seviyede tutulur. Oksidatif stres (OS) koşullarında, HO-1 indüksiyonu ile pro-oksidan hem ve hemoproteinlerin katabolizması serbest radikal toplayıcıları olan biliverdin ve bilirubin lehine artması hücreler için koruyucu bir mekanizmadır (54,55).

Biliverdin redüktaz aracılığıyla oluşan bilirubin; deneysel otoimmün ensefalomyelit modellerinde hasar bölgelerinde oksidatif hasarı hafiflettiği ve makrofajlarda lipopolisakkarit ile uyarılan NO üretimini inhibe ettiği bulunmuştur (56,57). Karbon monoksit, karaciğer inflamasyonu ve aeroallerjenler tarafından indüklene bronşiyal inflamasyonu azaltmada etkindir (58,59). HO aktivitesi tarafından serbest bırakılan ferröz demir (fe+2) de, serbest sitozolik demiri ayırmak suretiyle oksidatif stres koşulları altında hücreleri koruyan ferritin ekspresyonunu hızla indüklemektedir (60).

Embriyogenez ve gebelik sürecinde de HO-1 önemli bir role sahip olup HO-1 eksikliğinin embriyonik ölümle sonuçlandığı ve bazı çalışmaların HO-1'in embriyonik sağkalımdaki rolünü değerlendirdiği iyi bilinmektedir. HO-1 plasentada, gebelik uterusunda ve trofoblastlarda eksprese edilerek hamilelik sırasında, hamileliği destekleyen ve abortusu azaltan bir faktör olarak yüksek oranda uyarılır (236). Ayrıca, azaltılmış HO-1 seviyesinin preeklampsi

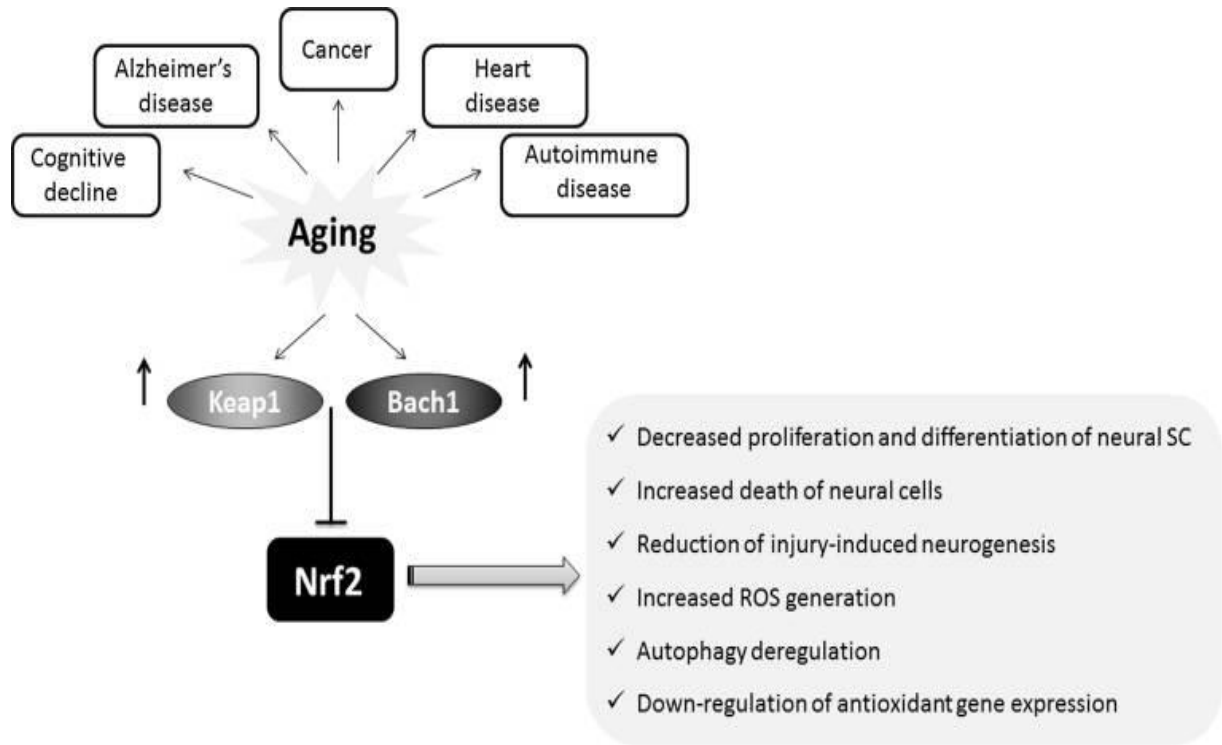
dahil olmak üzere gebelik komplikasyonları ve düşük riskiyle ilgili olduğu gösterilirken (237) diğer yandan ise, HO-1 aşırı ekspresyonunun farelerde gebelik sonucunu iyileştirdiği gösterilmiştir (238). Zenclussen tarafından yapılan son gözden geçirmede, ovulasyon, fertilizasyon, implantasyon ve plasentasyona HO-1 katkısından sorumlu olan ayrıntılı mekanizmalar güzelce belirtilmiştir (237). Aynı zamanda HO-1 pluripotent kök hücrelerin farklılaşmasını doğrudan etkileyebilmekte olup yapılan uzun süreli hücre kültüründen sonra, HO-1'in azalmış ekspresyonunun, oksidan kaynaklı hücre ölümüne karşı artan duyarlılığa yol açtığı saptanmıştır (239).



Şekil-1: Heme oksijenaz-1 yolu (Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism makalesinden alınmıştır.)

Nfe2l2 geni tarafından kodlanan Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), memeli hücrelerinde redoks homeostazını sağlama, koruyucu bir antioksidan görevi görme ve faz I- II detoksifikasyon tepkilerinin düzenlenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür (61,62). Nrf2, antioksidan proteinler, faz I ve II detoksifikasyon enzimleri, transport proteinleri, proteazom alt birimleri, bazı transkripsiyon faktörleri, şaperonlar, büyüme faktörleri ve onların reseptörleri dahil 100'den fazla oksidatif stresle ilişkili genin ekspresyonuna aracılık eden, uyarılabilir hücre savunma sisteminin en temel ögesidir (63,64). Nrf2 sadece anti-oksidan, anti-inflamatuar ve detoksifiye edici proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir sitoprotektif faktör olarak değil, aynı zamanda türlerin uzun ömürlü bir modülatörüdür. Bu sitoprotektif genlerin

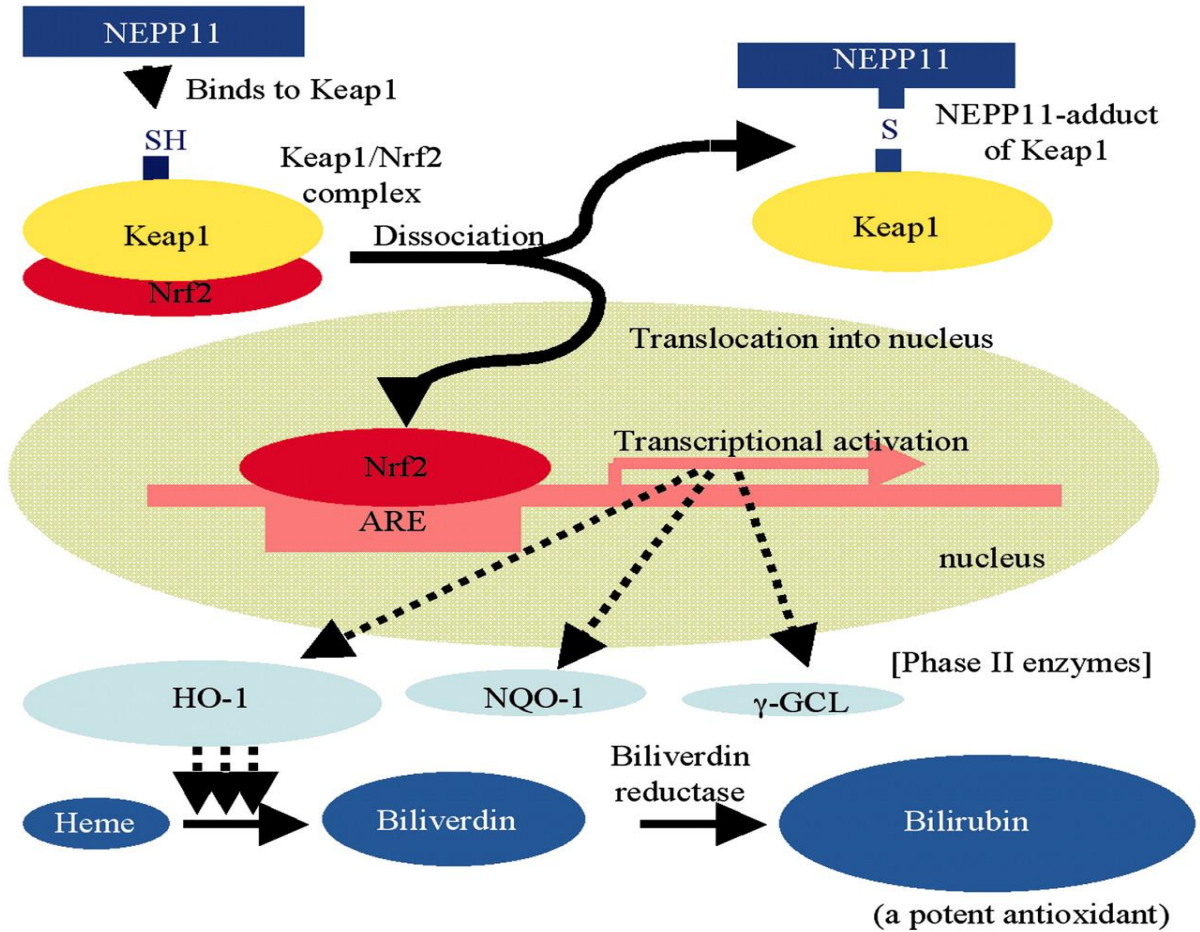
tamamı, promoter düzenleyici bölgelerinde Nrf2'nin bağlanma hedefi olan, cis-düzenleyici eleman sekansı ARE'yi (antioxidant response element: antioksidan tepki elemanı) içerir (65). Antioksidan tepki elementi (ARE); glutamat-sistein ligaz (GCL), tioredoksin redüktaz 1 (Txnrd1), NAD (P) H-kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ve heme oksijenaz-1 (HO-1) gibi genler topluluğu olduğu sonucuna varılan Nrf2'nin bağlanmasıyla düzenlenen bir yapıdır (66). Nrf2 aktivitesi yaşlanma ile azalır.



Şekil-2: Nrf2 düzenleyici sistemde yaşa bağlı değişiklikler (Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism makalesinden alınmıştır.)

Keap1 (Kelch-like erythroid cell-derived protein with CNC homology [ECH]-associated protein 1), dimerik bir sitoplazmik protein ve BB2-Kelch proteinlerinin bir grubunu oluşturan Nrf2'nin negatif düzenleyicidir (67). Keap1'in, çok yönlü bir redoks sinyalleme proteini olduğu yapılan çalışmalar ile ispatlanmıştır. Bazal koşullar altında, sitozolik düzenleyici protein Keap1, sitoplazmada Nrf2'ye sıkıca bağlanır. Keap1-Nrf2 sinyal yolağı; Koruyucu genlerin transkripsiyonel indüksiyonu yoluyla redoks dengesini korumakla görevli olup, çevresel ve endojen oksidatif ve elektrofil stresini belirleyen anahtar sinyal yollarından biridir (68).

Oksidanlar ve elektrofillerin Nrf2'ye bağılı hüresel savunma mekanizmasını değiştirdiği oksidatif stres koşulları altında Keap1'deki -SH gruplarının modifikasyonu veya Nrf2'nin fosforilasyonu, Nrf2'nin Keap1'den ayrılmasını ve Nrf2'nin nükleusa translokasyonunu kolaylaştırır, ardından Nrf2 antioksidan tepki elementini (ARE) aktive eder ve Nrf2 ile düzenlenmiş genlerin transkripsiyonunu artırır (örn., HO-1, GST, NQO-1) (69). HO-1 indüksiyonu da pro-oksidan hem ve hemoproteinlerin katabolizmasını serbest radikal toplayıcılara, biliverdin ve bilirubine artırarak hücreleri oksidatif hasara karşı koruyabilir (54,55). Keap1; tiyol açısından zengin bir protein olup, Keap1 inaktivasyonuna ve Nrf2 stabilizasyonuna yol açan elektrofillerle modifiye edilebilen en az 27 reaktif sisteine sahiptir. Hem bazal hem de oksidatif stres koşulları altında Nrf2'yi kontrol etmek Keap1'in en önemli görevidir (70).



şekil-3: Keap1/Nrf-2/HO-1 mekanizması (Activation of the Keap1/Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic phase II inducers makalesinden alınmıştır.)

2.13. Maternal Oksidatif Stres ve OSB İlişkisi

Gelişimin erken kritik dönemlerinde nöronal hücrelerin antioksidanlara karşı korunup sağkalımlarının devamı yaşamsal bir önem arz etmektedir (45). Konsepsiyondan çocukluk dönemine kadar glutasyon seviyelerindeki düşüklük, yetişkinlere göre çocukları oksidatif strese daha savunmasız bir hale getirir (46,47). Bir yaşına kadar olan süreci kapsayan bebeklik döneminde antioksidan kapasitedeki kısıtlılığın oluşturduğu risk oksidatif stresi tetikleyen bir takım çevresel faktörler ile artmaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda oksidatif stres göstergelerinin plasentada birikme eğiliminde olduğu ve gelişmekte olan fetüste anneden daha yüksek konsantrasyonların bulunduğu saptanmıştır (48,49). Bu çalışmaların hepsi bir arada göz önünde bulundurulduğunda, gelişimin erken dönemlerinde, beynin oksidatif strese karşı oldukça savunmasız olduğu ve bu durumun da özellikle otizm gibi nörogelişimsel hastalıklarla sonuçlanabileceğini göstermektedir. Yeni bulgular da, otizmde artan oksidatif strese işaret etmektedir (14,29,80,81).

Oksidatif hasarın ana hedeflerinden birisi de proteinler olup birçok doku, hücre ve plazmanın temel yapıtaşlarıdır ve birçok oksidanla hızlı reaksiyona girme kapasitelerine sahiptirler. Bu okside proteinler yapı ve fonksiyonlarını kaybederek birçok fizyolojik hastalığa sebep olmakla birlikte aminoasit dizisinde veya yapısında oluşan değişiklikler protein yapısında neo-epitopların oluşmasına ve agresif bir otoimmün saldırısına neden olabilmektedir (240). Yapılan çalışmalarda, ailevi otoimmünite öyküsü (özellikle annelerdeki), artmış OSB riski ile ilişkili bulunmuştur. Otizmlili çocukların annelerinde (otizm yönünden sağlıklı anneler) artan sıklıkta romatoid artrit, lupus eritematozus, diabetes mellitus, astım, multiple skleroz ve çölyak hastalığı gibi çeşitli otoimmün bozukluklar mevcuttur (71).

Gebelik döneminde annenin immün aktivasyonunun fetüsün beyin gelişimindeki sapmalara yol açtığı düşünülmekte ve enfeksiyon hastalıkları da gebelik sırasında annenin immün sistem aktivasyonunun en yaygın yoludur. Araştırma çalışmalarıyla, hamilelik dönemindeki annelerde viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ve onların OSB'li çocukları arasında ilişki saptanmıştır (72,73). Yapılan bir çalışmaya göre ilk trimesterde geçirilen bir viral enfeksiyonun, muhtemelen geçirilen influenza virüsü ile ilişkili olabilir, OSB riskini neredeyse üç kat arttırdığı bildirilirken sonradan yapılan başka bir çalışmada da, trimester belirtilmemiş olup gebelikte influenza virüsü ile bildirilen enfeksiyon sonrası çocukta iki kat artan infantil otizm riski tespit edilmiştir. Bu durum da influenza virüsü ile prenatal enfeksiyonun, çocuklarda OSB gelişimi ile

ilişkili olduğu endişesini dile getirmiştir (241). Yine aynı çalışma verilerine göre annenin 32 gebelik haftasından önce > 1 hafta süren ateşli bir atak geçirmesi halinde yaklaşık üç kat artmış infantil otizm riski saptanmıştır. Maternal antikörlerin fetüsün gelişmemiş kan beyin bariyerini geçmesiyle (74), fetal nörogelişimsel bozukluk ve uzun süreli nörodejenerasyon, nörodavranışsal ve bilişsel bozukluklar meydana gelir (75). Gebelik dönemindeki maternal enfeksiyonlar veya immun sistem yanıtı, fetal nörogenез, nöronal migrasyon (76), sinaptik plastisite ve kök hücre akıbetini etkileyen sitokinleri içerir (77). Gebelikte artmış serum IFN- γ , IL-4 ve IL-5 seviyelerine sahip kadınların daha sonrasında çocuklarında OSB tanısı alma riski daha fazla bulunmuştur (78). Fetal IL-6 maruziyeti, özellikle hamilelik sonlarında, hipokampusün yapısal ve morfolojik anormalliklerine yol açar ve yetişkinlikte öğrenmenin azalmasına yol açar (75). Gelişen fetal kan beyin bariyerini aşan antikörlerden bazıları beyni tanıyıp saldırabiliyor (74). Braunschweig ve ark.'larının yaptığı bir çalışmaya göre, otizm riski için % 99'dan fazla spesifikliğı olan, klinik olarak anlamlı maternal otoantikör ile ilgili otoantikör biyolojik belirteçlerinden oluşan bir panel geliştirdi (79). Bu panelin, maternal otoantikör ile ilgili otizmi erken teşhis etmesi, fetüslerin bu antikörlere maruz kalmasını sınırlayan müdahalelere izin vermesi ve erken davranışsal müdahaleye izin vermesi önerilmektedir.

Başka bir çalışma sonuçlarına göre, otizmlı çocukların bazı ebeveynlerinin glutatyon aracılı antioksidan ve detoksifikasyon kapasitesinde (\downarrow GSH / GSSG) ve metilasyon kapasitesinde [\downarrow SAM(S-adenosylmethionine) /SAH (S-adenosylhomocysteine)] önemli metabolik eksiklikler sergilediğini ilk kez gösteriyor (80). Birçok otistik çocukta son zamanlarda yapılan çalışmalarda benzer bir metabolik dengesizlik saptanmıştır (80,81). Otizm tanısı alan çocuklardaki ön kanıtlar, transmetilasyon ve transsülfürasyon metabolik yollarındaki enzimleri etkileyen genetik polimorfizmlerin kısmen metabolik dengenin bozulmasına katkıda bulunabileceğini önermektedir (81). Hem ebeveynlerin hem de OSB tanısı konan çocukların ortak bir metabolik fenotipi olduğu gözlemi, altta yatan genetik bir bileşen ile tutarlıdır.

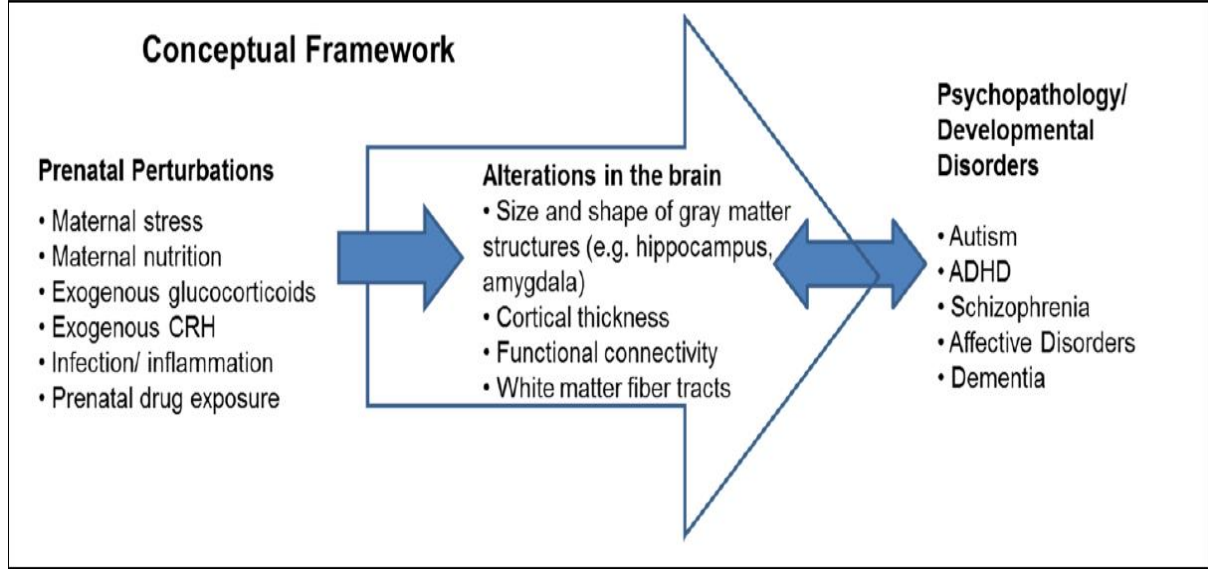
Yapılan pek çok çalışmada, plazma homosistein düzeylerindeki artışın, SAH düzeylerinde de eşzamanlı bir yükselmeye yol açması ve aynı zamanda DNA metiltransferazın da büyük olasılıkla artan SAH tarafından inhibisyonuna bağlı olarak genom boyu DNA hipometilasyonu arasında pozitif ilişkili olduğunu gösterilmiştir (242). Yüksek plazma homosistein-SAH düzeyleri ve DNA hipometilasyonu, otoimmün hastalıkların ortak özelliklerinden olup bu da OSB'li çocukların ebeveynlerinde otoimmün hastalığın artan sıklığını açıklamaya katkı sağlayabilecek durumlardan biridir (243). Ayrıca, hem etkilenen gen

ekspresyonundaki düzensizliklerde hem de maternal valproik asid maruziyeti durumunda, artmış SAH ve DNA hipometilasyonu saptanmış olup her ikisi de OSB için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (244). Yüksek maternal homosistein düzeyleri, plasental membranı geçebilir ve bu durum da fetal homosistein seviyeleri ile korelasyon gösterir (82). Fetal homosistein ve SAH yükselmesi, fetal metilasyon kalıplarını değiştirebilir ve gelişim sırasında, OSB'ye yatkınlığa yol açabilecek uygunsuz gen ekspresyonunu indükleyebilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, gebelik öncesi (fetal nörojenez öncesinde) daha yüksek maternal plazma homosistein seviyelerinin, çocuklarda bilişsel başarı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (83). Ve yine bu çalışma verilerine göre; otistik çocuğu olan sağlıklı annelerin % 54 (25/46)'ünde SAH düzeyleri > 30 µmol / L olması ile 7.3 kat artan ya da SAM / SAH oranı <2.5 olması sonucu da 10.7 kat artan otizmli çocuk annesi olma riskine sahip olduğu saptanmıştır. GSH / GSSG oranı <20 olan annelerin ise otizmli bir çocuğun annesi olma ihtimalinde 15.2 kat artışa sahip oldukları bildirilmiştir. Annelerin% 41'inde (19/46) hem SAM / SAH hem de GSH / GSSG oranlarında eşzamanlı bir azalma görülmüş ve otistik bir çocuğun annesi olma olasılığında 46 kat artış olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmalar anne homosistein düzeylerinin dikkatle izlenmesi ve özellikle yüksek riskli gebeliklerde kontrol altına alınması gerektiği düşüncesini artırmaktadır. Bunların kombinasyonu ve diğer bazı faktörler çocukta OSB gelişimi için "maternity risk (annelik riski)" olarak adlandırılan durumları oluşturmaktadır. B vitaminleri ile beslenme desteğinin homosistein ve SAH seviyelerini düşürdüğünü ve antioksidan desteğinin glutatyon düzeylerini artırabildiğini göstermiştir (245). Bundan sonra yapılacak çalışmalar, benzer bir metabolik dengesizliği (örn, bizim araştırma konumuz olan OSB'li çocukların annelerindeki HO-1, Nrf2, Keap1 düzeyleri gibi) bir otizm gebeliği öncesinde ve / veya sırasında mevcut olduğunu tespit ederse, maternal metabolik profili normalize etmeye yönelik benzer müdahale stratejileri, anormal metabolit düzeylerine karşı plasental transferi ve fetal maruziyeti önleyebilirler.

Prenatal Faktörler: OSB etyolojisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalara göre, gebelik ortamı ve prenatal maternal stres durumlarının fetal beyin yapısını ve işlevini etkileyebildiği ve nörogelişimsel hastalıklara uzun süreli yatkınlığı arttırabildiği bildirilmiştir (bkz. Şekil 4) (246,247). Bazı nedenlerden dolayı, fetal gelişim sırasında maternal, çevresel etkiler özellikle beyinde güçlü etkilere sahiptir. Birincisi gebelikte majör beyin yapılarının farklılaşması meydana gelirken, böylece yaşam süresi boyunca diğer zamanlara göre çevresel koşullara daha fazla duyarlılık söz konusudur. İkincisi, beyin gelişimi çevreyle etkileşimler dizisini içerir,

böylece fetal yaşam boyunca normal gelişimsel yörüngeden gelen küçük sapmalar bile zamanla aşamalı olarak büyüyebilir ve uzun süreli veya kalıcı sonuçlar doğurabilir. Üçüncüsü, olgunlaşmamış fetal kan-beyin bariyeri nörolojik hasara karşı sınırlı koruma sağlar (248).



Şekil-4: Gebelik ortamının fetal beyin yapısı ve işlevi üzerine etkileri sonucu nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklara olan yatkınlık (The Role of Stress in Brain Development: The Gestational Environment's Long-Term Effects on the Brain makalesinden alınmıştır.)

Stresle ilgili biyolojik süreçler sinir hücrelerinin büyüdüğü, hayatta kaldığı, farklılaştığı ve birbirleriyle bağlantı yollarını, nörotransmitter seviyelerini, miyelinasyon süreçlerini etkileyebilir ve hatta yetişkin nöron üretiminin varlığını da değiştirebilirler. Araştırmacılar maternal stresin sonuçlarının stresin nedenine, zamanlamasına, süresine ve yoğunluğuna, ayrıca anne stres reaktivitesine ve fetusun genetik yatkınlığına bağlı olduğunu bulmuşlardır.

Birçok çalışma, aşırı anne stresine veya diğer olumsuz intrauterin koşullara maruz kalma sonucu ortaya çıkabilecek biyolojik stres araçlarının uygunsuz düzeylerine fetal maruziyet sonucu zararlı etkiler ortaya çıkabileceğini ve gri ve beyaz madde gelişiminin uzun dönemli seyrini etkilediğini göstermektedir (249). Hayvanlardaki sonuçlarla uyumlu olarak, yapılan insan çalışmalarında da yüksek plasental kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve maternal kortizol ile fetal olgunlaşma, bebeklerin zihinsel/motor gelişimleri ve mizaç özelliklerinin bozulduğu bulunmuştur (250-252). Dahası, araştırmacılar gebelik sırasında sentetik glukokortikoidlerin

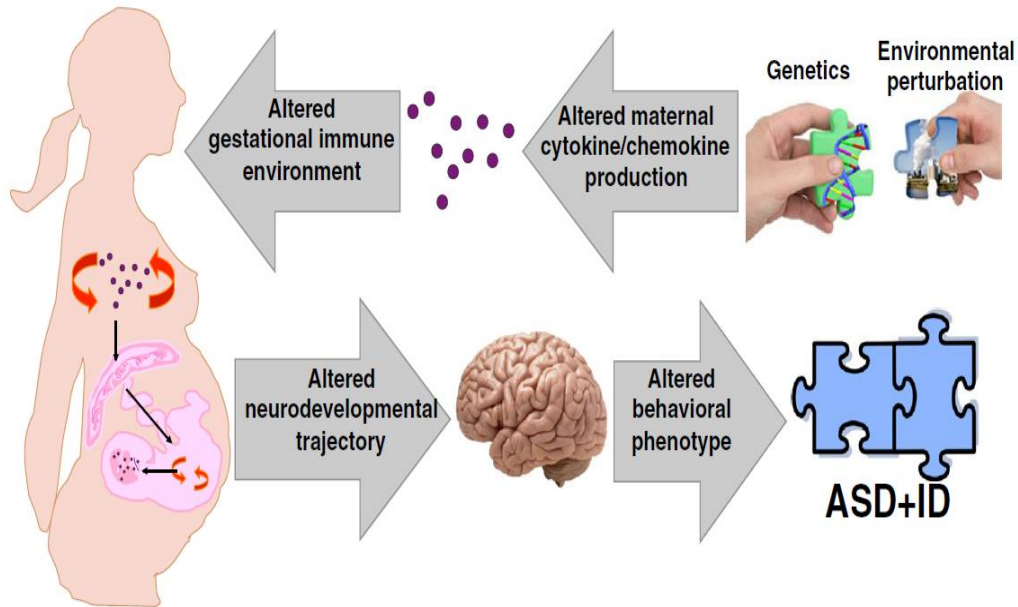
uygulanmasını (fetal akciğer matürasyonu için bir tedavi olarak), çocuklarda nöroendokrin disregülasyon, içselleştirici davranış ve sosyal anksiyeteye ilişkilendirmiştir (253-255). Araştırmacılar ayrıca, beyinde inflamatuvar sitokin IL-8'in yükselmiş gestasyonel seviyelerini, çocuklarda ve erişkin yaşlarda şizofreni gelişme riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (256). Gebeliğin ikinci trimesterinde yüksek düzeyde kaygı yaşayan annelerden doğan çocuklar, orta çocukluk döneminde gri madde hacminde bölgeye özgü azalma ve yürütücü işlevlerde bozulma göstermiştir (257,258). Yüksek kortizol, vücuttaki artmış enflamatuvar süreçlerin bir sonucu olduğu için, diğer çalışmalarda gebe kadınlarda yüksek psikososyal stresin; dolaşımdaki inflamasyonun sistemik bir belirteci olan C-reaktif protein (CRP) değerlerinde ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-1b, IL-6, TNFa düzeylerindeki artış ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un daha düşük dolaşım seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (259, 260).

Pro-ve anti-inflamatuvar sitokinlerdeki dengesizlikler, yüksek kortizol ile birlikte, yaşam boyu problemlerle sonuçlanan fetal beyin ve vücut gelişiminde anormalliklere yol açabilir. Sitokin üretimi, enfeksiyona yanıtla ilişkili önemli bir faktör olup ayrıca sitokinler bağışıklık ve sinir sistemleri arasındaki sinyallere aracılık etmede ve gelişimin erken döneminde beyin gelişimiyle birlikte nöronal tepkileri ve sonraki davranışları şekillendirmeye yardımcı olabilirler. Sitokinler ve kemokinler, nöral ve glial hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması, nöronal migrasyon, dendritik dallanma ve sinaps oluşumu dahil olmak üzere tipik nörogelişimin çeşitli yönlerinde rol oynarlar (261, 262). Erkeklerin plasentası, prenatal stres sonrası sitokinlere ve diğer değişikliklere daha fazla duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (263). Sitokin ve kemokin seviyelerindeki dalgalanmalar normal nörogelişimsel yörüngeleri değiştirebilir, muhtemelen fetüs üzerinde değişmiş beyin morfolojisi ve davranışına neden olabilir. Ayrıca fetal beyin proteinlerine karşı reaktif olan maternal otoantikolar, etkilenmemiş çocukların annelerinde sadece% 1'e iken OSB'li çocukların annelerinde ise yaklaşık dörtte bir oranında gözlenmiştir (79,264).

İnsanlarda, maternal IgG antikoları, hamilelik sırasında immünolojik olarak naif fetusu enfeksiyöz ajanlara karşı korunmak için antikolarla donatılması için kolayca plasentayı geçer; bu maternal IgG antikoları doğum sonrası 6 aya kadar devam eder (265). Ayrıca, immünoprotektif olan IgG antikoları ile birlikte, fetüsün kendi proteinlerine karşı reaktif olan otoantikolar da plasentayı geçebilir ve bir dizi neonatal otoimmün hastalığın bu patojenik maternal IgG transferinden kaynaklandığı bilinmektedir (266,267). Bu otoantikoların, etkilenen çocuğun doğumunu takiben 18 yaşına kadar annelerinde mevcut olduğu doğrulanmıştır (268). OSB gelişen çocukların annelerinde beyin proteinlerine karşı bir dizi otoantikoların geliştiği bildirilmiştir

(269). Bu maternal oto-antikorların gebelik sırasında gelişmekte olan fetüse aktarılması, çocuklarda immün düzensizlik ve anormal nörogelişmeye katkıda bulunabilir bu da muhtemelen OSB gelişimine zemin hazırlar (268-271). Yeni bir çalışmaya göre, bazı fetal beyin proteinlerine maternal IgG reaktivitesi, otizm tanısıyla ($p = 0.0005$) güçlü korelasyon gösterirken, en az bir veya daha fazla proteine karşı reaktivite, daha geniş bir “OSB” teşhisi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (272).

Ayrıca, bu OSB'ye özgü maternal otoantikorların, hayvan modellerinde OSB ile ilişkili davranışları ortaya çıkardığı gösterilmiştir (273). İnsan olmayan bir primat araştırmasında, otizmlili çocukların annelerinden IgG izole edilip gebelik boyunca rhesus maymunlarına bu otoantikorlar uygulandığında takip edilen 15 ay boyunca yavrularında tüm vücut stereotipleri ve motor aktivitelerinde artış meydana gelmiştir (274). Böylece en azından bazı otizm vakaları için bu maternal otoantikorların patojenik rolünü desteklenmiştir. Otizmlili çocuklarda nöroglial (örn., Mikroglial) aktivasyon ve CNS(Central Nervous System: santral sinir sistemi) inflamasyonu (275, 276) ve nöronal dokuya reaktif plazma antikorları (271) dahil olmak üzere immün düzensizlik görülür.

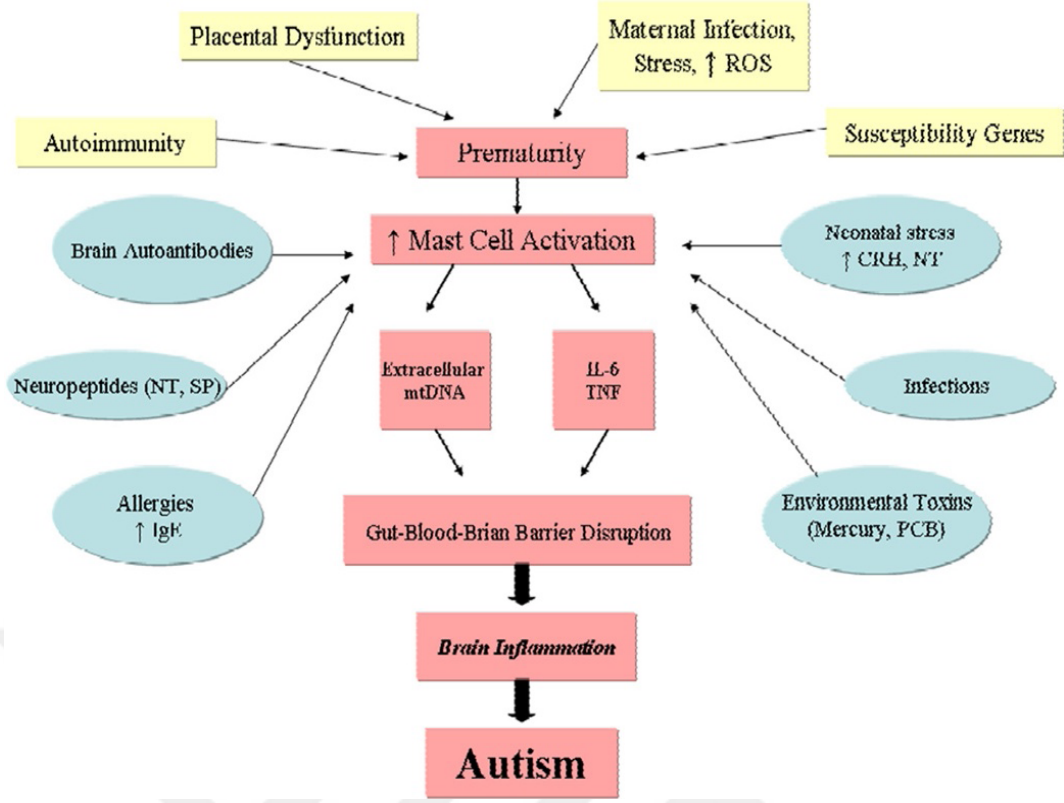


Şekil-5: Midgestasyonel maternal sitokinlerin ve kemokinlerin, zihinsel yetersizliğin (intellectual disability: ID) eşlik ettiği OSB gelişimi riskinde artışa neden olabileceğini gösteren etyolojik yolak. (Prenatal Stress, Maternal Immune Dysregulation, and Their Association With Autism Spectrum Disorders makalesinden alınmıştır.)

OSB etyolojisinde prematürite üzerinde durulan alanlardan olup plasental disfonksiyon, prematüritenin ana nedenidir, intra-uterin enfeksiyonlar ve otoimmünite ile birlikte, anoksi çocuklarda OSB'e yatkınlık oluşturabilir (277). Bir çalışmada, preterm doğum yapan annelerin kanında ve prematüre yenidoğanların kordon kanında, oksidatif stresin bir işareti olan plazma malondialdehit düzeylerinin, term doğumlardan alınan örneklerle göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (278). Preterm doğum, artan ROS ile ilişkilendirilmiştir (279). Ayrıca yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 24-32. haftalar arasında, 168 preterm yenidoğanın kord kanındaki, oksidatif stres belirleyici protein-olmayan demir (NPBI) artışını tanımlamıştır (280).

Maternal obezitede leptin daha yüksektir (281,282) ve gebelik sırasında plazma leptin düzeylerinin yükselmesi plasental disfonksiyonun göstergesidir (283). Leptin reseptörleri, insanlarda korteks, hipokampus, amigdala, talamus ve hipotalamus gibi davranışsal düzenlemede merkezi bir rol oynayan bazı beyin bölgesi arasında dağılmıştır. Tipik olarak gelişen kontrollerle (n = 50) karşılaştırıldığında, regresif otizmlili çocuklarda (n = 37) artmış plazma leptin düzeyleri bildirilmiştir (284). Sıçanlarda, gelişimsel plastisite fazında geç neonatal leptin uygulaması gelişimsel programlamayı tersine çevirebilmiştir (285).

Artan plazma CRH(corticotropin-releasing hormone) seviyeleri de preterm eylemle ilişkilendirilmiştir (286-287). CRH sadece preterm bebeği olan annelerin serumunda artmakla kalmayıp (287), aynı zamanda annenin gebelik dönemindeki anksiyete seviyesi ile de koreledir (288). CRH plasenta tarafından, dış veya intrauterin strese yanıt olarak üretilebilir (289,290). IL-1 ve IL-6 dahil olmak üzere bir dizi sitokin, insan kültürü yapılan plasental trofoblastlardan CRH salgılanmasını tetikleyebilir (291). Buna karşılık CRH, intrauterin enfeksiyon sırasında fetal membranları ve plasentayı geçerek mast hücrelerinin aktivasyonu ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına aracılık eder (292). Akut stres durumlarında IL-6 gibi mast hücre kaynaklı sitokinlerinde CRH düzeyleriyle birlikte artması sonucu kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulması (293,294) nörotoksik moleküllerin beyne girmesine ve beyin iltihabına yol açabilir(295), böylelikle OSB patogenezine katkıda bulunurlar.



Şekil-6: Otizme katkıda bulunabilecek perinatal dönemde önerilen olaylar ve etkileşimlerin şematik gösterimi. (Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-Review and proposal makalesinden alınmıştır.)

Yapılan farklı çalışmalarda obez annelerin çocuklarında, nörogelişimde değişikliğe neden olan hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör üretiminde (BDNF) bir düşüş olduğu gösterilmiştir (296). Maternal yüksek yağlı diyetin, fetal hipokampüste mikroglial aktivasyon ve protoinflamatuar sitokinlerle birlikte inflamatuvar belirteçlerin yükselmesine neden olduğu bilinmektedir (297). Bununla birlikte, maternal obezitede aynı zamanda yağ asitleri, glikoz, trigliseritler ve leptin gibi nöroendokrin ajanlar da daha yüksek değerlerdedir. Burda en önemli durum fetal hiperglisemidir. Glikoz, kan-plasenta bariyerini geçebilirken maternal insülin geçemez ve fetus, beyin gelişiminde rol oynayan bir büyüme faktörü olan kendi insülinini salgılar. Bu nedenle, prenatal dönemde hiperinsülineminin beyin gelişimi ve regülasyonunda bir değişime yol açabileceği varsayılmıştır (298).

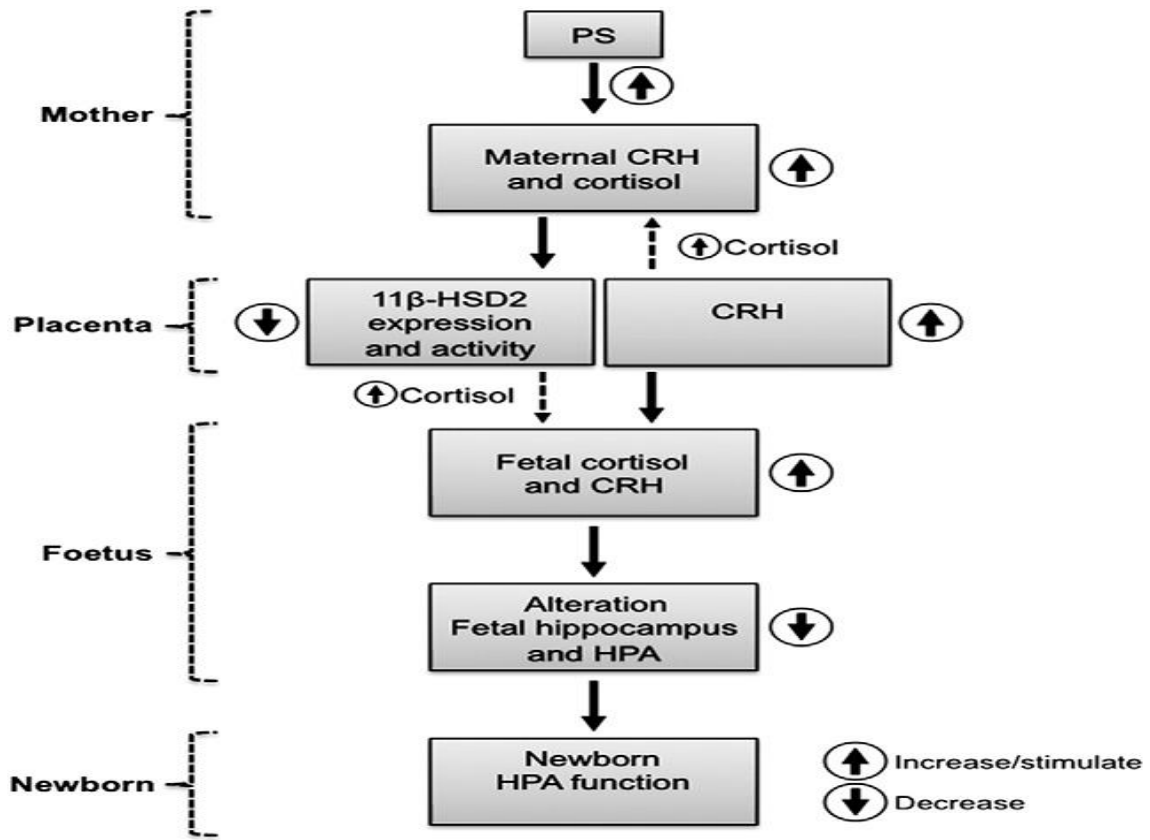
Perinatal stres ve fetal beyin gelişimi üzerine yapılan araştırmalarda kortizol kilit rol oynamaktadır. Kortizol, bir glukokortikoiddir ve hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenin birincil son ürünü, insanlarda stres sisteminin önemli bir bileşenidir. Hamilelik sırasında, kadınlar doğal olarak yüksek kortizol seviyelerine sahiptir. Bu glukokortikoid, fetal büyüme ve pulmoner

sürfaktan gibi belirli enzimlerin indüksiyonu için esastır (299,300), bu nedenle ekstrauterin yaşam için fetusun hazırlanması için gereklidir. İnsan gebeliğinde plasental CRH aktivitesi maternal HPA eksenini tarafından modüle edilir (301) ve plasental CRH konsantrasyonunun spontan preterm doğumun ve intrauterin büyüme kısıtlamasının (IUGR) anlamlı bir yordayıcısı olduğunu göstermiştir (302-304). Perinatal stres (PS), maternal HPA eksenini aktive eder ve bu da plasental CRH'nin kan dolaşımına daha fazla üretim ve salımı ile sonuçlanır. Stresle indüklenen kortizol tarafından baskılanan hipotalamik CRH üretiminin aksine, plasental CRH glukokortikoidlerle artar, böylece PS giderek artan fetal plazma CRH seviyelerine yol açar. Bu plasental CRH, fetal beynine ulaşır (305) ve muhtemelen CRH reseptörlerini aktive ederek fetal hipokampusu etkileyebilir (306,307). CRH reseptörleri açısından zengin olan diğer parahipokampal ve limbik bölgeler, orta ve geç gestasyon sırasında plasental CRH'den de etkilenebilir (306). Hamilelik sırasında annede stres sadece kendi dolaşımdaki kortizolünü arttırmaz, aynı zamanda plasentadaki glukokortikoid bariyer enziminin 11 β -HSD2 (11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2)'nin ekspresyonunu ve aktivitesini azaltır, böylece fetusu daha korunaksız hale getirir (308-310). Plasental 11 β -HSD2 aktivitesinin azaltılması plasenta ve fetüsün glukokortikoid maruziyetini artırır. Ayrıca, PS ile 11 β -HSD2'nin inhibisyonu, düşük doğum ağırlığına, IUGR (Intrauterin Gelişme Geriliği)'ye ve preterm doğum ve preeklampsi gibi hamilelik bozukluklarına katkıda bulunabilir (311,312).

Aslında, hayvan çalışmalarında elde edilen veriler; yüksek kortizol seviyelerine fetal maruz kalmanın, beyindeki nöronların gelişimini değiştirdiğini ve daha küçük hipokampal boyutlara yol açtığını açıkça göstermiştir (308,313-315)

Plasental fonksiyonun ve fetal büyümenin kritik bir belirleyicisi olan kan akımı da stres gibi çevresel faktörlerden etkilenir. Örneğin, katekolaminler vasküler direnci artırarak plasentaya kan akışını etkiler. Oksijenasyondaki dalgalanmalar, pro / anti-inflamatuar sitokinler gibi stresle aktive olan yolların aktivasyonuna yol açan plasental oksidatif stresin güçlü bir indükleyicisidir. PS'nin, nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu tespit edilen plasental dokularda proinflammatuar sitokinleri ve oksidatif stresi artırdığına dair kanıtlar vardır (316). HPA eksenini ve hipokampus arasındaki bu etkileşim önemlidir çünkü hipokampusun kolinerjik sistem ile öğrenme ve bellek üzerine ve de serotonerjik sistemle de duygudurum bozuklukları, anksiyete, saldırganlık ve dürtüsellik bozukluklarında önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Bazı araştırmacılar, özellikle 3. Trimesterde olan PS'in obstetrik komplikasyonlar (317), otizm (318,319) ve 4-6 yaşındaki erkek çocuklardaki DEHB üzerine etkilerini bulmuşlardır. PS, hipokampus dahil olmak üzere birçok

beyin bölgesini etkiler, amigdala, korpus kallozum, neokorteks, serebellum ve hipotalamus gibi ve çoğu zaman sonuç olarak doku hacmini azaltır. Bu değişiklikler hem makroskopik hem de mikroskopik seviyede görülebilir. Yapılan bir çalışmaya göre, PS'nin yaşam boyunca sıçanlarda hipokampal hücre proliferasyonunu azalttığı bulunmuştur (320). PS ile Amigdaladaki değişiklikler sonucu, sıklıkla otizmlilerde strese karşı artan bir tepki, artan korku ve azalan sosyal etkileşimler gibi semptomlarla görülür (321-323). Stres cevabının bir parçası olan glukokortikoidlere (324) prenatal maruziyetin ardından sıçanlarda serebellar granül hücrelerinde zarar görme riski artar.



Şekil-7: Perinatal Stresin anne-plasenta-fetus birimi üzerine rolü (Prenatal stress and brain development makalesinden alınmıştır.)

Anne depresyonunun veya anksiyetesinin de çocukta nörogelişimsel bozukluklara katkıda bulunduğu bilinmektedir; bu durum fetüsün aşırı kortizole maruz kalmasıyla ilişkili olabilir (325). Gestasyon sırasında fazla kortizolün, HPA aksının patolojik hiperaktivasyonuna ve ayrıca fetüste de stres hormonlarının yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir (326). Otizmlilerde, kortizolde daha değişken bir sirkadiyen ritim ile istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler gösteren benzer etkiler bildirilmiştir. Bununla birlikte, sabah açlık kortizol düzeyleri IQ ve yaş eşleştirilmiş

çocuklardan daha düşük görünmektedir (327). Genel görüş, kortizol üretimindeki sirkadiyen bozukluklar OSB'nin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. OSB için listelenen prenatal risk faktörlerinin birçoğu, annelerdeki kortizol fazlalığının bir sonucudur. Annede gestasyonel diyabet ve hipertansiyonu içeren durumlar, OSB ve diğer gelişimsel bozukluklar için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (179) ve fazla kortizolün neden olabileceği koşulları temsil etmektedir. İleri anne ve baba yaşı, obezite gibi prenatal faktörler OSB riski ile ilişkili bulunmuştur. Kilo alımı ve obezite olmadığında bile ilerleyen yaşla ilişkili artan bel çevresi, artmış kortizol üretimi ile ilişkilidir (328). Gebelik sırasında vajinal kanama, gebelik sırasında fazla kortizole bağlanan OSB (329) ile ilişkili bir risk faktörüdür. OSB için tanımlanmış bir diğer risk faktörü de maternal astımdır, çalışmalarda astımın gestasyonel diyabet, preeklampsi, hipertansif bozukluklar ve düşük doğum ağırlığı gibi sonuçlara neden olduğu bulunmuştur (330). İndirgenmiş plasental 11 β -HSD2 aktivitesi ile ilişkili kontrolsüz astım, fetal kortizol seviyelerini önemli ölçüde artırır (331). Enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar da OSB ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir. İlk ya da ikinci trimesterde hastaneye yatışı gerektiren bir enfeksiyonun yaşanması, artan otizm riski ile ilişkilidir (72). Enfeksiyonların daha önce tartışıldığı gibi kortizölü artırdığı bildirilmiştir (332).

Nörogelişimsel hastalıklara katkıda bulunmada enfeksiyonun rolü, enfeksiyöz ajanın doğrudan bir eyleminden ziyade enfeksiyona maternal bağışıklık yanıtının büyüklüğüne bağlanabilir. OSB'li bireylerin ailelerinde daha yüksek oranda otoimmün hastalıklar bulunmuş olup spesifik olarak HPA aksının sitokin ile indüklenen disregülasyonundan dolayı bağışıklık fonksiyonu ile ilgili problemler OSB gelişiminde bir faktör olabilir. Demir eksikliğinin artmış CRH sentezi ile gebe kadınlarda kortizol seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir, bu da preterm eylem, hipertansiyon ve preeklampsi riskinin artmasına neden olmuştur (333). Stres, depresyon ve anksiyete ile ilgili ebeveyn psikiyatrik öyküsünün de OSB etyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir (179). Prenatal depresyon ve psikolojik stres; yüksek kortizol düzeyleri, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve çocuklarda bilişsel ve davranışsal sorunların artması ile ilişkilidir (325). Gebeliği sırasında aşırı kortizölün, çocuklarda nörogelişimsel bozukluklara neden olduğu iyi bilinmektedir. Eğer kortizol, OSB gelişimine çevresel katkıda bulunuyorsa gebelik sırasında kortizol yükselmesi ile sonuçlanan risk faktörlerinin çoğu (stres, demir eksikliği ve kontrolsüz astım gibi) tedavi edilebilir ve böyle yüksek bir farkındalık, yüksek kortizol düzeylerinin yüksek glikoz seviyeleri gibi gestasyon sırasında aynı endişeleri artırması gerektiğini anlamak için uygulayıcılar tarafından gereklidir.

Yapılan önceki araştırmalarda oksidatif stres otizm ilişkisi, maternity risk olarak adlandırılan annelik riski kapsamında OSB ye yatkınlık oluşturan bazı durumlar, prenatal risk faktörleri, inflamatuvar etkenler ve anormal transmetilasyon/transsülfürasyon metabolizması, aminoasitler, vitaminler, tiyobarbitürik asit reaktif türevleri ve oksidoredüktazlar gibi hem oksidatif stres hem de sistemik antioksidan kapasite belirteçleri ve ilişkili genetik polimorfizmler gibi durumlar incelenmiş olsa da otizmi olan çocukların annelerinde HO-1, Nrf2, Keap1 düzeyleri daha öncesinde bakılmamıştır. Gebelik ortamı ve prenatal maternal durumlarının fetal beyin yapısını ve işlevini etkileyebildiği ve nörogelişimsel hastalıklara yatkınlığı arttırabildiği bildirilmiştir. Bazı nedenlerden dolayı, fetal gelişim sırasında maternal, çevresel etkiler özellikle beyinde güçlü etkilere sahip olduğu ya da otizmi olan bazı çocukların doğumdan bir süre sonra çeşitli sebeplerle (ör. glutatyon seviyelerindeki düşüklük gibi antioksidan kapasitedeki kısıtlılığın oksidatif strese olan maruriziyeti attırması) nöronal hücre ölümünden veya beyin hasarından dolayı otistik olabileceği araştırılıp toksisitenin ve oksidatif stresin otizmde erken dönem nöronal hasara neden olabileceği hipotezlerini ele almaktadır (334). Yaptığımız bu çalışmamız ile multifaktöriyel etmenler sonucu gelişen, heterojen klinik ve gidişata sahip nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB patogenezinin aydınlatılmasında öne sürülen “maternity risk ve erken dönem nöronal oksidatif hasar hipotezini”, redoks homeostazını sağlanmasında ve koruyucu bir antioksidan görevi gören, detoksifikasyon tepkilerinin düzenlenmesinde rolü olan HO-1, Nrf-2, Keap1 düzeylerini OSB’li çocukların annelerinde değerlendirerek otizm şiddeti ile ilişkisini araştırmayı ve alanyazına katkı sağlamayı hedefledik. Böylelikle OSB semptomlarının altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasıyla yeni teröpatik hedeflere ve müdahalelere katkı sağlayabilecek öncü çalışmalara ışık tutabileceği düşünölmüştür.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Örneklem Seçimi

Etik kurul onayının alınmasının ardından 11.12.2017-18.05.2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, çalışma grubu için belirlenen dâhil edilme ölçütlerini karşılayan, 3-12 yaş arası OSB tanılı çocuğu olan 31 otizimli çocuk annesi “vaka grubu” olarak çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı çocuk izlem polikliniğine başvuran aynı yaş grubunda sağlıklı çocuğu olan sağlıklı 32 kadın da “kontrol grubu” olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul komitesinde 12.09.2017 tarihinde, 07 nolu oturum ve 06 sayılı karar ile onaylanmıştır (EK-1). Çalışmanın finansal kaynağı Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri İdari Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından sağlanmıştır (11.12.2017/ 17194). Tüm olguların anne ve/veya babaları, çalışmaya katılmadan önce Onam Formu'nu imzalamışlardır (EK-2).

3.1.1. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Vaka Grubu Olarak Çalışmaya Dâhil Edilme Ölçütleri

DSM-5 tanı kriterlerine göre “Otizm Spektrum Bozukluğu” tanılı çocuğu olan anneler

3-12 yaş arasında OSB tanılı çocuk sahibi olmak

Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Bilinin ruhsal ve fiziksel hastalığı olmamak

Vaka Grubu Olarak Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak

Bilinen akut veya kronik dahili, nörolojik, genetik, metabolik, onkolojik, hematolojik, infektif ve diğer medikal hastalıkları olanlar (kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık, enfeksiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, malignensi)

Fetal alkol sendromu ve gebelikte annenin madde kullanım öyküsü olanlar
Antioksidan kullanımı olanlar
Son iki hafta içinde ilaç kullanımı olanlar
Atopik egzema ve/veya allerji öyküsü olanlar
Sigara, alkol ve madde kullananlar (gebelik dönemi ve çalışmanın yapıldığı dönem)
Yardımcı üreme tekniği kullananlar

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
3-12 yaş arasında sağlıklı çocuğu olmak
DSM-5 kriterlerine göre “Otizm Yelpazesi Bozukluğu” tanısı almamış çocuğu olması
Hiç bir çocuğunda bilinen ruhsal ve fiziksel hastalığı olmayan anne olmak

Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
Bilinen akut veya kronik dahili, nörolojik, genetik, metabolik, onkolojik, hematolojik, infektif ve diğer medikal hastalıkları olanlar (kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık, enfeksiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, malignensi)

Fetal alkol sendromu ve gebelikte annenin madde kullanım öyküsü olanlar
Antioksidan kullanımı olanlar
Son iki hafta içinde ilaç kullanımı olanlar
Atopik egzema ve/veya allerji öyküsü olanlar
Sigara, alkol ve madde kullananlar (gebelik dönemi ve çalışmanın yapıldığı dönem)
Yardımcı üreme tekniği kullananlar
Nöropsikiyatrik hastalığı olanlar

3.1.2 Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar

Poliklinik doktorları tarafından seçilen gruptan, sorumlu hemşireler aracılığıyla 8 saatlik gece açlığından sonra 5 ml venöz kan alınmıştır ve alınan kanlar sınıflandırılarak Harran Üniversitesi Fizyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'na gönderilmiştir. Kanlar 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip ardından serumlar eppendorf tüplerine konularak çalışma

zamanına kadar -86°C derin dondurucuda muhafaza edilmiştir. Alınan kanlarda HO-1, Nrf2, Keap1 düzeyleri araştırılmıştır. Ayrıca gruba sosyodemografik veri formu (EK-3) ve otizmlili çocuklara CARS(çocukluk çağı otizm derecelendirme ölçeği) (EK-4) ölçeği doldurtulmuştur.

3.2. Ölçekler ve Formlar

3.2.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (Childhood Autism Rating Scale (CARS))

Pek çok ülkede OSB tanısında ve otistik çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde yaygın kullanımı olan ve otizm şiddetinin “hafif- orta” ve “ağır” olarak derecelendirilmesine olanak sağlayan DSM-IV ile uyumlu, geçerli ve güvenilir bir çocukluk çağı otizmi için tanı standardı olarak kabul edilen ölçektir (335, 336). Bu ölçek 2 yaş ve üzeri için kullanılmakta olup öznel klinik yargı yerine aile ile yapılan görüşme ve çocuğun gözlenmesi sonucunda nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirme imkanı sunmaktadır.

CARS ile OSB’de bozulmanın sık gözlemlendiği 15 alan değerlendirilir ve ölçeğin doldurulmasıyla otizmin derecesi belirlenebilmektedir. CARS’ta yer alan maddeler; “İnsanlarla İlişki”, “Taklit”, “Duygusal Tepkiler”, “Bedenin Kullanımı”, “Nesne Kullanımı”, “Değişikliğe Uyum”, “Görsel Tepki”, “Dinleme Tepkisi”, “Tatma, Koklama ve Dokunma Tepkileri ve Kullanımı”, “Korku ya da sinirlilik”, “Sözel İletişim”, “Sözel Olmayan İletişim”, “Etkinlik Düzeyi”, “Zihinsel Yanıtın Düzeyi ve Tutarlılığı” ve en son davranışları otizm tanısı açısından genel olarak değerlendiren “Genel İzlenimler” şeklindedir. Her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmekte olup 1; o maddede ifade edilen davranışların çocuğun yaşı için normal sınırlar içinde olduğunu, 4 ise yaşı için normalden en çok sapan davranışları göstermektedir. 15. madde diğer maddelerden farklı olup bu maddede çocuğun davranışları genel olarak derecelendirilir; 1 otizmin olmadığını, 2 hafif otistik, 3 orta derecede otistik, 4 ise ağır derecede otistik olduğunu ifade etmektedir. Toplam puan 15 ve 60 arasında değişim gösterebilir; 15-29,5: otizm yok, 30-36,5: hafif-orta şiddette otizm, 37-60: şiddetli otizm olduğunu göstermektedir (337).

Ölçeğin Türkçe’ye uyarlanması ilk olarak Sucuoğlu ve ark. (1996) tarafından yapılmış olup (338), ardından Gassaloğlu, Baykara ve ark. (2016) tarafından geçerlilik ve güvenilirlik analizi genişletilerek otizm tanısı için kesim puanı 29,5 olarak belirtilmiştir (339).

3.2.2. Sosyodemografik Form

Yarı-yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak otizmlı çocukların annelerinin ve sağlıklı çocukların annelerinin adı, soyadı, yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim düzeyi, mesleği, sosyoekonomik düzeyi, herhangi bir ruhsal ya da fiziksel hastalığı olup olmadığı, ailede(1. ve 2. derece) herhangi bir ruhsal hastalık olup olmadığı, diğer çocuklarında herhangi bir hastalık olup olmadığı, gebelik süreçlerinde herhangi bir komplikasyon olup olmadığı, sigara ya da alkol/madde kullanımının olup olmadığı, sahip olduğu çocuk sayısı gibi sosyodemografik verileri değerlendirilmiştir (ek 3).

3.3.Kullanılan Yöntemler

3.3.1. Human KEAP1 (kelch-like ECH-associated protein 1) Ölçümü

Human KEAP1 ELISA kit(Fine Test CN:EH4240) yöntemine göre çalışıldı. (Thermo, Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific) cihazı kullanılarak 450nm'de okutuldu.

Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı.

Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (1500pg/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample &Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri Dilüsyon Yöntemi ile Standartlar Hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (1500, 750, 375, 187.5, 93.75, 46.88, 23.44 pg/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunun 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Konsantre Biyotin solüsyonu 1:100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre SABC Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1:100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi. (karanlık ortamda)
8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Assay range: 23.438-1500 pg/ml

Sensitivity: <14.063pg/ml

3.3.2. Human NFE2L2 (Nuclear Factor, Erthroid Derived 2 Like 2) Ölçümü

Human NFE2L2 ELISA kit (Fine Test CN:EH3417) yöntemine göre çalışıldı. (Thermo, Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific) cihazı kullanılarak 450nm'de okutuldu.

Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (10 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Reference Sample & Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri Dilüsyon Yöntemi ile Standartlar Hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (5,2.5,1.25,0.625,0.313, 0.1560 ng/mL) 300µl Reference Sample & Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Konsantre Biyotin solüsyonu 1:100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre SABC Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1:100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C’de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biyotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C’de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash + 750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30 dk 37°C’de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash + 750ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15-30 dk 37°C’de inkübe edildi. (karanlık ortamda)
8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutuldu.

Assay range: 0.156-10ng/ml

Sensitivity: <0.094ng/ml

3.3.3. Human HO-1 (Heme Oxygenase-1) Ölçümü

HO1 ELISA kit (Fine Test CN: EH3234) yöntemine göre çalışıldı. (Thermo, Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific) cihazı kullanılarak 450nm’de okutuldu.

Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (20 ng/mL stok) 10,000 g’de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample & Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri Dilüsyon Yöntemi ile Standartlar Hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0 ng/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Konsantre Biyotin solüsyonu 1:100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre SABC Çalışma Solüsyonu Hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1 :100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü:

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C’de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biyotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C’de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H2O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C’de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H2O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C’de inkübe edildi. (karanlık ortamda)
8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Assay range: 0.313-20ng/ml

Sensitivity: <0.188ng/ml

3.4. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 yazılımı üzerinde yapılmıştır (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). Normal dağılımı test etmek için Shapiro-Wilktesti kullanılmıştır. Normal dağılan verilerde parametrik, normal dağılmayanlarda ise non-parametrik testler kullanılmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (Interquartile range (IQR)) olarak ifade edilmiştir. Kategorik

değişkenler için Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sürekli ve iki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U ve Student t-test kullanılmıştır. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. p değerleri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Örneklem grubu, 3-12 yaş arası OSB'li çocuğu olan 31 sağlıklı anne ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubu sağlıklı çocuğu olan 32 sağlıklı anne olmak üzere toplam 63 bireyden oluşmaktadır. Otizmlili çocuk anneleri verilerinden ‘vaka grubu’ olarak bahsedilecektir.

4.1. Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Annelerin Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmamıza dâhil edilen 3-12 yaş aralığındaki otizmlili çocuğu olan annelerin (n=31) yaş ortalaması (min-max) 33.00 ± 6.55 (22-48) yıldır. Kontrol grubu annelerin (n=32) yaş ortalaması (min-max) ise 34.50 ± 6.44 (22-49) yıldır. Vaka grubu ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya alınan vaka grubunun VKİ ortalaması 24.70 ± 3.21 ; kontrol grubunun VKİ ortalaması ise 25.23 ± 2.96 olup, iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya alınan vaka grubu ile kontrol grubu arasında eğitim düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2). Vaka grubunun eğitim yılı ortanca (IQR); 5(12), iken kontrol grubunda ortanca (IQR); 5(6.75) olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grupları, sosyoekonomik düzey açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Vaka grubundaki 31 annenin 9'u (%29) kötü, 14'ü (%45,16) orta ve geriye kalan 8'i (%25,8) ise iyi sosyoekonomik duruma sahip olduklarını belirtmişlerdir. Kontrol grubundaki 32 annenin 10'u (%31,25) kötü, 16'sı (%50) orta ve geriye kalan 6'sı (%18,75) ise iyi sosyoekonomik duruma sahip olduklarını belirtmişlerdir (Tablo 2).

Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grupları, çocuklarının sayısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2). Çocuk sayısı açısından vaka grubunun ortanca (IQR); 3(0), iken kontrol grubunda ortanca (IQR); 2(2) olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grupları arasında kronik hastalık, psikiyatrik hastalık, ailede herhangi bir ruhsal hastalık ve diğer çocuklarında hastalık bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo-2: Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Parametreler	Vaka Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=32)	<i>p</i>
Yaş ^a (yıl) (ortalama ± ss) (min-max)	33.00±6.55 22-48	34.50±6.44 22-49	0.363
VKİ ^a (ortalama ± ss)	24.70±3.21	25.23±2.96	0.493
Eğitim ^b (yıl) (ortanca) (IQR)	5(12)	5(6.75)	0.755
SED ^c kötü orta iyi	9(%29) 14(%45) 8(%26)	10(%31) 16(%50) 6(%19)	0.796
Çocuk sayısı ^b (ortanca) (IQR)	3(0)	2(2)	0,142

^aStudent t-test, ^bMann–Whitney U p, ^cPearson chi-square, IQR: interquartile range, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.2. Vaka ve Kontrol Grupları Arasında HO-1, Keap1 ve Nrf2 Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Hem Oksijenaz-1 (HO-1) seviyesi açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0,106$) (Tablo 3).

Keap1 seviyesi açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0,075$) (Tablo 3).

Nrf2 seviyesi açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0,984$) (Tablo 3).

Tablo-3: Vaka ve kontrol grupları arasında HO-1, Keap1 ve Nrf2 seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Vaka grubu (n=31)	Kontrol grubu(n=32)	<i>p</i>
HO-1 (ortanca) (IQR)	0,71 (0.55)	0,49 (0.27)	0,106
Keap1 (ortanca) (IQR)	55.28(34.55)	46.78(28.57)	0.075
Nrf2 (ortanca) (IQR)	1.13(0.25)	1.15(0.21)	0.984

Mann–Whitney U p, IQR: interquartile range.

4.3. Vaka Grubundaki Annelerin Otizmlı Çocuklarının Cinsiyetine Göre HO-1, Keap1 ve Nrf2 Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Hem Oksijenaz-1 (HO-1) seviyesi açısından, vaka grubundaki annelerin otizmlı çocuklarının cinsiyetleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0,438$) (Tablo 4).

Keap1 seviyesi açısından, vaka grubunda annelerin otizmlı çocuklarının cinsiyetleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0,305$) (Tablo 4).

Nrf2 seviyesi açısından vaka grubunda annelerin otizmlı çocuklarının cinsiyetleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0,960$) (Tablo 4).

Tablo-4: Vaka Grubundaki Annelerin Otizmlı Çocuklarının Cinsiyetine Göre HO-1, Keap1 ve Nrf2 düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Erkek Hasta (n=25)	Kız Hasta (n=6)	<i>p</i>
HO-1 (ortanca) (IQR)	0,59(0,5)	1,08(1,23)	0,438
Keap1 (ortanca) (IQR)	55.28(34,29)	55,91(45,29)	0,305
Nrf2 (ortanca) (IQR)	1,13(0,2)	1,23(0,44)	0,960

Mann–Whitney U p, IQR: interquartile range.

4.4. Vaka Grubundaki Annelerin OSB'li Çocuklarının CARS Puanlarına Göre Değerlendirilmesi

Vaka grubundaki annelerin OSB'li çocuklarının CARS puan ortanca (IQR); 41(13) olarak saptanmıştır. CARS puanlarına göre OSB semptom şiddeti açısından değerlendirildiğinde; 13 hastanın (%41.93) hafif-orta, 18 hastanın (%58.07) şiddetli düzeyde otizm spektrum bozukluğu olduğu saptanmıştır.

Vaka grubundaki annelerin OSB'li çocukları arasında cinsiyete göre (erkek:25, kız:6) CARS şiddeti karşılaştırıldığında erkeklerin (n=25) 15'inde şiddetli, 10'unda hafif-orta şiddette CARS puanına sahipken kızların (n=6) 3 ünde şiddetli, 3 ünde hafif-orta şiddette CARS puanları gelmiştir. OSB'li çocuklarda cinsiyete göre CARS şiddetleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

Aynı zamanda vaka grubunda CARS puanları ile sosyodemografik veriler Spearman's rho korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Anne yaşı ($r = -0.026$, $p=0.887$), VKİ ($r = -0.002$, $p=0.991$), sosyoekonomik durum ($r = 0.204$, $p=0.272$) ile CARS puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

CARS puanları ile HO-1, Keap-1, Nrf2 parametreleri Spearman's rho korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (HO-1; $r = -0.100$, $p=0.594$, Keap1; $r = -0.177$, $p=0.340$, Nrf2; $r = -0.229$, $p=0.216$).

Tablo-5: Vaka Grubunda Otizmlili Çocuklarda Cinsiyete Göre CARS Puanlarının Semptom Şiddeti Açısından Karşılaştırılması

CARS puan şiddeti	Erkek Hasta (n=25)	Kız Hasta (n=6)	<i>p</i>
Hafif-orta (n=13, %41,93)	10(%40)	3(%50)	0,656
Şiddetli (n=18, %58,07)	15(%60)	3(%50)	

Pearson chi-square

4.5. Spearman'srho Korelasyon Analizi Sonuçları

Vaka grubunda, yaş, VKİ, eğitim durumu, çocuk sayısı, CARS puanı, HO-1, Keap1 ve Nrf2 arasında Spearman's rho korelasyon analizi uygulanmıştır.

CARS puanı ile çocuk sayısı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0.370, p = 0.041$).

CARS puanı ile anne eğitimi arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0.440, p = 0.013$).

Çocuk sayısı ile anne yaşı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0.394, p = 0.028$).

Çocuk sayısı ile annenin eğitim durumu arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0.462, p = 0.009$).

5. TARTIŞMA

Otizm Spektrum Bozuklukları prevalansı gün geçtikçe artan, erken çocukluk döneminde başlayan, etkileri yaşam boyu devam eden bir nörogelişimsel bozukluktur. Otizmin etyolojisinde genetik etmenler önemli olup ayrıca, çevresel, immünolojik ve nörolojik faktörler gibi multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıktığı ve oksidatif stresin bu risk faktörlerini bağlayan bir mekanizma olarak etiyolojide önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (3-14). Bu bağlamda genetik etmenler oksidatif hasar olasılığını artırıyor olabilir ya da genetik ve çevresel faktörler arası etkileşim OSB’de oksidatif stresin artmasını potansiyalize ediyor olabilir.

Çalışmamızda 3-12 yaş arası OSB’li çocuğu olan sağlıklı annelerin yaş bakımından eşitlenmiş OSB’li çocuğu olmayan sağlıklı annelerden oluşan kontrol grubuna kıyasla HO-1, Keap1 ve Nrf2 parametreleri bakımından değerlendirilmesine yer verilmiştir. Yaptığımız bu çalışmamız ile multifaktöriyel etmenler sonucu gelişen, heterojen klinik ve gidişata sahip nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB patogenezinin aydınlatılmasında öne sürülen “maternity risk (84) ve erken dönem nöronal oksidatif hasar hipotezini (334)”, redoks homeostazını sağlanmasında ve koruyucu bir antioksidan görevi gören, detoksifikasyon tepkilerinin düzenlenmesinde rolü olan HO-1,Nrf-2,Keap1 düzeylerini OSB’li çocukların annelerinde değerlendirerek otizm şiddeti ile ilişkisini araştırmayı ve alanyazına katkı sağlamayı hedefledik.

Vaka ve kontrol gruplarındaki anneler sosyodemografik özellikler, HO-1, Keap1 ve Nrf2 parametreleri açısından karşılaştırılmıştır, vaka grubundaki annelerin osb’li çocukları cinsiyete göre HO-1, Keap1 ve Nrf2 parametreleri ve CARS puanları açısından kıyaslanmış olup vaka grubunda, yaş, VKİ, eğitim durumu, çocuk sayısı, CARS puanı, HO-1, Keap1 ve Nrf2 arasında Spearman’r rho korelasyon analizi sonuçları incelenmiştir.

OSB’li çocuğu olan sağlıklı anneler ve kontrol grubu annelerin sosyodemografik ve klinik verileri incelendiğinde; yaş eşleştirmesi yapılmış olup, akut veya kronik tıbbi, nörolojik bir hastalığın bulunmaması, plazma oksidatif stress düzeylerini akut veya kronik aşamada etkileyebilecek ilaç, vitamin veya antioksidan diyet kullanımının olmaması, egzema ve/veya allerji öyküsü olmaması ve yardımcı üreme tekniği kullanılmaması gibi faktörler gözetilmiştir. Böylelikle sosyodemografik ve klinik veriler bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Literatüre bakıldığında yapılan bazı çalışmalarda ileri anne yaşının (>35 yaş) artmış otizm riski ile ilişkili olduğu belirtilirken, bazı araştırmalarda da >35 yaş üzeri anne yaşı ile OSB gelişme riski arasında bir ilişki saptanmasına rağmen anlamlı olmadığı belirtilmiştir (340,341). İleri anne yaşının istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı OSB ve Down Sendromu tanılı olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada da annenin doğum yaptığı yaşın otizm için anlamlı bir değişken olmadığı belirtilmiştir (342). Bizim çalışmamızda da otizmlili çocuğu olan annelerin yaş ortalaması ile kontrol grubu annelerin yaş ortalaması arasında anlamlı fark olmaması nedeniyle değerlendirilen parametrelerde annelerin yaş etkisi dışlanmıştır.

Hamilelik dönemindeki diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi ve obezite gibi metabolik sorunların OSB ve gelişimsel gerilik ile bağlantılı olabileceği vurgulanmaktadır. Obez annelerin otizmlili çocuğa sahip olma riski 1,6 kat; gelişimsel geriliği olan çocuğa sahip olma riski ise 2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (183). Maternal obezitede leptin daha yüksektir (281,282) ve gebelik sırasında plazma leptin düzeylerinin yükselmesi plasental disfonksiyonun göstergesidir (283). Leptin reseptörleri, insanlarda korteks, hipokampus, amigdala, talamus ve hipotalamus gibi davranışsal düzenlemede merkezi bir rol oynayan bazı beyin bölgesi arasında dağılmıştır. Tipik olarak gelişen kontrollerle (n = 50) karşılaştırıldığında, regresif otizmlili çocuklarda (n = 37) artmış plazma leptin düzeyleri bildirilmiştir (284). Yapılan farklı çalışmalarda obez annelerin çocuklarında, nörogelişimde değişikliğe neden olan hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör üretiminde (BDNF) bir düşüş olduğu gösterilmiştir (296). Maternal yüksek yağlı diyetin, fetal hipokampüste mikrogliyal aktivasyon ve protoinflamatuvar sitokinlerle birlikte inflamatuvar belirteçlerin yükselmesine neden olduğu bilinmektedir (297). Bununla birlikte, maternal obezitede aynı zamanda yağ asitleri, glikoz, trigliseritler gibi nöroendokrin ajanlar da daha yüksek değerlerdedir. Burda en önemli durum fetal hiperglisemidir. Glikoz, kan-plasenta bariyerini geçebilirken maternal insülin geçemez ve fetus, beyin gelişiminde rol oynayan bir büyüme faktörü olan kendi insülinini salgılar. Bu nedenle, prenatal dönemde hiperinsülineminin beyin gelişimi ve regülasyonunda bir değişime yol açabileceği varsayılmıştır (298). Çalışmamızda obeziteli katılımcı olmaması ve VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması nedeniyle yukarıdaki makalelerde belirtilen obeziteye bağlı riskler dışlanmıştır.

Yapılan çalışmalar doğrultusunda cinsiyet yönünden bakıldığında OSB'de erkek/kız oranının 4/1 olduğu saptanmıştır (104). Cinsiyetler arası farklılığın erkek olmanın getirdiği risk faktörleri veya kadın olmanın getirdiği koruyucu faktörlere bağlanıp fetal androjene maruz kalma ve beyin zedelenebilirlik eşliğinin erkeklerde düşük olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir

(105). 2005 yılında Fombone tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, IQ düzeyi düştükçe aradaki farkın azaldığı gösterilerek normal zekâyâ sahip OSB'li grupta erkek/kız oranının 5,75/1 iken, zekâ engelinin eşlik ettiği OSB'li grup için ise bu oranın 1,9/1 olduğu bildirilmiştir (105). OSB erkeklerde daha yaygın görülmekle birlikte, OSB'nin kadınlarda daha yüksek oranlarda mental retardasyon ile birlikte olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda literatürü destekler nitelikte olup vaka grubundaki annelerin OSB'li çocukları cinsiyete göre karşılaştırıldığında 31 in 25'inin (%80,64) erkek 6'sının (%19,36) kız olduğu tespit edilip erkek oranı kızlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Birçok çalışmada OSB sıklığının sosyoekonomik gruplar arasında farklılık göstermediği gösterilmiş olsa bile, yüksek eğitim düzeyi ve yüksek gelire sahip ailelerin çocuklarının daha fazla tanı alıyor olmaları, farkındalık düzeyleri ve sağlık hizmetlerine erişimde çok daha avantaja sahip olmaları ile bağlantılı bulunmuştur (103). Diğer taraftan bu alanda yapılan bir anket çalışması verilerine göre ise, 12 yıldan az eğitim gören ebeveynlerin çocuklarında, 12 yıldan fazla eğitim gören ebeveynlerin çocuklarına kıyasla CARS puanlarına göre %68 oranla daha fazla orta şiddetli OSB ve % 43,5 oranla daha fazla şiddetli OSB gözlemlendiği saptanmıştır (343).

Ancak başka bir çalışmada ebeveyn eğitim ve gelir düzeyi ile OSB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (344). Yaptığımız çalışmada vaka grubu ile kontrol grubu arasında eğitim düzeyleri ve sosyoekonomik düzey açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.-Sosyoekonomik durum ve eğitim durumu çalışmamızda parametrelerimizin yorumlanmasında karıştırıcı bir faktör olarak saptanmamıştır.

Stres, depresyon ve anksiyete ile ilgili ebeveyn psikiyatrik öyküsünün de OSB etyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir (179). Anne depresyonunun veya anksiyetesinin fetüsün aşırı kortizole maruz kalması sonucu ilerleyen süreçlerde çocukta nörogelişimsel bozukluklara katkıda bulunduğu bilinmektedir (325). Bizim çalışma verilerimize göre vaka ve kontrol grupları arasında, kronik hastalık, psikiyatrik hastalık, ailede herhangi bir ruhsal hastalık ve diğer çocuklarında hastalık bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda, OSB annelerinin aktif psikiyatrik ve fiziksel hastalığının olmaması avantaj bir işleme kriteri olsada gebelik dönemine ait retrospektif psikiyatrik değerlendirme yapılmamıştır. Bu nedenle bu kısıtlılığında dikkate alarak yeni çalışmalar yapılmasının önemli olduğu kanısındayız.

Oksidatif stres, makro seviyede beyinde kan-beyin bariyeri fonksiyonunu bozup enflamasyon ile hem sitotoksik hem vazojenik ödem başlatır, mikro seviyede ise oksidan kaynaklı nöronal hasara yol açarak nörogelişimsel hastalıkların etyolojisinde önemli rol oynamaktadır (230). Oksidatif stres kaynaklı nörolojik hasarın; Parkinson (15), Alzheimer (16), şizofreni (17), bipolar duygudurum bozukluğu (18), majör depresif bozukluk (19), panik bozukluk gibi anksiyete bozuklukları (20), obsesif kompulsif bozukluk (21) ve borderline kişilik bozukluğu (BPD) dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı ve bu hastalıkların oksidan-antioksidanlar sistemleri arasındaki dengenin bozulmasına bağlı oluşabilecekleri ortaya konmuştur (28). Yapılan birçok sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında, oksidatif stres ve anormal DNA metilasyonunun, hücre hasarını ve beklenmedik gen ekspresyonunu indükleyerek otizmin gelişiminde ve klinik görünümdeki heterojenitede rol oynadığını öne sürülmüştür(29) ve ayrıca OSB'li çocukların beyinlerinin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin meydana getirdiği hasara dikkat çekmektedir (29,345-347).

OSB etyolojisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalara göre, gebelik ortamı ve prenatal maternal stres durumlarının fetal beyin yapısını ve işlevini etkileyebildiği ve nörogelişimsel hastalıklara uzun süreli yatkınlığı arttırabildiği bildirilmiştir (246,247). Bazı nedenlerden dolayı, fetal gelişim sırasında maternal, çevresel etkiler özellikle beyinde güçlü etkilere sahiptir. Birincisi gebelikte majör beyin yapılarının farklılaşması meydana gelirken, böylece yaşam süresi boyunca diğer zamanlara göre çevresel koşullara daha fazla duyarlılık söz konusudur. İkincisi, beyin gelişimi çevreyle etkileşimler dizisini içerir, böylece fetal yaşam boyunca normal gelişimsel yörüngeden gelen küçük sapmalar bile zamanla aşamalı olarak büyüyebilir ve uzun süreli veya kalıcı sonuçlar doğurabilir. Üçüncüsü, olgunlaşmamış fetal kan-beyin bariyeri nörolojik hasara karşı sınırlı koruma sağlar (248).

Gelişimin erken kritik dönemlerinde nöronal hücrelerin antioksidanlara karşı korunup sağkalımlarının devamı yaşamsal bir önem arz etmektedir (45). Konsepsiyondan çocukluk dönemine kadar glutatyon seviyelerindeki düşüklük, yetişkinlere göre çocukları oksidatif strese daha savunmasız bir hale getirir (46,47). Bir yaşına kadar olan süreci kapsayan bebeklik döneminde antioksidan kapasitedeki kısıtlılığın oluşturduğu risk oksidatif stresi tetikleyen bir takım çevresel faktörler ile artmaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda oksidatif stres göstergelerinin plasentada birikme eğiliminde olduğu ve gelişmekte olan fetüste anneden daha yüksek konsantrasyonların bulunduğu saptanmıştır (48,49). Bu çalışmaların hepsi bir arada göz önünde bulundurulduğunda, gelişimin erken dönemlerinde, beynin oksidatif strese karşı oldukça

savunmasız olduğu ve bu durumun da özellikle otizm gibi nörogelişimsel hastalıklarla sonuçlanabileceğini düşündürmektedir. Yeni bulgular da, otizmde artan oksidatif strese işaret etmektedir (14).

Konu ile ilgili literatür taramasında, oksidatif stres otizm ilişkisi, maternity risk olarak adlandırılan annelik riski kapsamında OSB ye yatkınlık oluşturan durumlar incelendiğinde;

Yapılan bir çalışma sonuçlarına göre, otizmlı çocukların bazı ebeveynlerinin glutatyon aracılı antioksidan ve detoksifikasyon kapasitesinde (\downarrow GSH / GSSG) ve metilasyon kapasitesinde [\downarrow SAM(S-adenosylmethionine) / SAH (S-adenosylhomocysteine)] önemli metabolik eksiklikler sergilediğini ilk kez gösteriyor (80). Birçok otistik çocukta son zamanlarda yapılan çalışmalarda benzer bir metabolik dengesizlik saptanmıştır (80,81). Otizm tanısı alan çocuklardaki ön kanıtlar, transmetilasyon ve transsülfürasyon metabolik yollarındaki enzimleri etkileyen genetik polimorfizmlerin kısmen metabolik dengenin bozulmasına katkıda bulunabileceğini önermektedir (81). Hem ebeveynlerin hem de OSB tanısı konan çocukların ortak bir metabolik fenotipi olduğu gözlemi, altta yatan genetik bir bileşen ile tutarlıdır.

Yapılan pek çok çalışmada, plazma homosistein düzeylerindeki artışın, SAH düzeylerinde de eşzamanlı bir yükselmeye yol açması ve aynı zamanda DNA metiltransferazın da büyük olasılıkla artan SAH tarafından inhibisyonuna bağlı olarak genom boyu DNA hipometilasyonu arasında pozitif ilişkili olduğunu gösterilmiştir (242). Yüksek plazma homosistein-SAH düzeyleri ve DNA hipometilasyonu, otoimmün hastalıkların ortak özelliklerinden olup bu da OSB’li çocukların ebeveynlerinde otoimmün hastalığın artan sıklığını açıklamaya katkı sağlayabilecek durumlardan biridir (243). Ayrıca, hem etkilenen gen ekspresyonundaki düzensizliklerde hem de maternal valproik asid maruziyeti durumunda, artmış SAH ve DNA hipometilasyonu saptanmış olup her ikisi de OSB için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (244). Yüksek maternal homosistein düzeyleri, plasental membranı geçebilir ve bu durum da fetal homosistein seviyeleri ile korelasyon gösterir (82). Fetal homosistein ve SAH yükselmesi, fetal metilasyon kalıplarını değiştirebilir ve gelişim sırasında, OSB’ye yatkınlığa yol açabilecek uygunsuz gen ekspresyonunu indükleyebilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, gebelik öncesi (fetal nörojenez öncesinde) daha yüksek maternal plazma homosistein seviyelerinin, çocuklarda bilişsel başarı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (83). Ve yine bu çalışma verilerine göre; otistik çocuğu olan sağlıklı annelerin % 54 (25/46)’ünde SAH düzeyleri > 30 μ mol / L olması ile 7.3 kat artan ya da SAM / SAH oranı <2.5 olması sonucu da 10.7 kat artan

otizmlı çocuk annesi olma riskine sahip olduğu saptanmıştır. GSH / GSSG oranı <20 olan annelerin ise otizmlı bir çocuğun annesi olma ihtimalinde 15.2 kat artışa sahip oldukları bildirilmiştir. Annelerin% 41'inde (19/46) hem SAM / SAH hem de GSH / GSSG oranlarında eşzamanlı bir azalma görülmüş ve otistik bir çocuğun annesi olma olasılığında 46 kat artış olduğu saptanmıştır.

Bu alışmalar anne homosistein düzeylerinin dikkatle izlenmesi ve özellikle yüksek riskli gebeliklerde kontrol altına alınması gerektiği düşüncesini artırmaktadır. Bunların kombinasyonu ve diğer bazı faktörler ocukta OSB gelişimi için " "maternity risk (annelik riski)" olarak adlandırılan durumları oluşturmaktadır. B vitaminleri ile beslenme desteğinin homosistein ve SAH seviyelerini düşürdüğünü ve antioksidan desteğinin glutatyon düzeylerini artırabildiğini göstermiştir (245). Bundan sonra yapılacak çalışmalar, benzer bir metabolik dengesizliği (rn, bizim araştırma konumuz olan OSB'li çocukların annelerindeki HO-1, Keap1 ve Nrf2 düzeyleri gibi) bir otizm gebeliği öncesinde ve / veya sırasında mevcut olduğunu tespit ederse, maternal metabolik profili normalize etmeye yönelik benzer müdahale stratejileri, anormal metabolit düzeylerine karşı plasental transferi ve fetal maruziyeti önleyebilirler.

Diğer yandan stresle ilgili biyolojik süreçler sinir hücrelerinin büyüdüğü, hayatta kaldığı, farklılaştığı ve birbirleriyle bağlantı yollarını, nörotransmitter seviyelerini, miyelinasyon süreçlerini etkileyebilir ve hatta yetişkin nöron üretimini varlığını da değiştirebilirler. Birçok alışma, aşırı anne stresine veya diğer olumsuz intrauterin koşullara maruz kalma sonucu ortaya çıkabilecek biyolojik stres aracılarının uygunsuz düzeylerine fetal maruziyet sonucu zararlı etkiler ortaya çıkabileceğini ve gri ve beyaz madde gelişiminin uzun dönemli seyrini etkilediğini göstermektedir (249). Perinatal stres ve fetal beyin gelişimi üzerine yapılan araştırmalarda kortizol kilit rol oynamaktadır. İnsan çalışmalarında da yüksek plasental kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve maternal kortizol ile fetal olgunlaşma, bebeklerin zihinsel/motor gelişimleri ve mizaç özelliklerinin bozulduğu bulunmuştur (250-252). Dahası, araştırmacılar gebelik sırasında sentetik glukokortikoidlerin uygulanmasını (fetal akciğer matürasyonu için bir tedavi olarak), çocuklarda nöroendokrin disregülasyon, içselleştirici davranış ve sosyal anksiyeteye ilişkilendirmiştir (253-255). Araştırmacılar ayrıca, beyinde inflamatuvar sitokin IL-8'in yükselmiş gestasyonel seviyelerini, çocuklarda ve erişkin yaşlarda şizofreni gelişme riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (256). Gebeliğin ikinci trimesterinde yüksek düzeyde kayđı yaşayan annelerden doğan çocuklar, orta çocukluk döneminde gri madde hacminde bölgeye özgü azalma ve yürütücü işlevlerde bozulma göstermiştir (257,258). Akut stres durumlarında IL-6 gibi mast hücre kaynaklı

sitokinlerinde CRH düzeyleriyle birlikte artması sonucu kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulması (293,294) nörotoksik moleküllerin beyne girmesine ve beyin iltihabına yol açabilir(295), böylelikle OSB patogeneze katkıda bulunurlar. Aslında, hayvan çalışmalarında elde edilen veriler; yüksek kortizol seviyelerine fetal maruz kalmanın, beyindeki nöronların gelişimini değiştirdiğini ve daha küçük hipokampal boyutlara yol açtığını açıkça göstermiştir (308,313-315). PS'nin, nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu tespit edilen plasental dokularda proinflamatuvar sitokinleri ve oksidatif stresi artırdığına dair kanıtlar vardır (316). Bazı araştırmacılar, özellikle 3. Trimesterde olan PS'in obstetrik komplikasyonlar (317), otizm (318,319) ve 4-6 yaşındaki erkek çocuklardaki DEHB üzerine etkilerini bulmuşlardır. PS, hipokampus dahil olmak üzere birçok beyin bölgesini etkiler, amigdala, korpus kallozum, neokorteks, serebellum ve hipotalamus gibi ve çoğu zaman sonuç olarak doku hacmini azaltır. Bu değişiklikler hem makroskopik hem de mikroskopik seviyede görülebilir. Yapılan bir çalışmaya göre, PS'nin yaşam boyunca sıçanlarda hipokampal hücre proliferasyonunu azalttığı bulunmuştur (320). PS ile Amigdaladaki değişiklikler sonucu, sıklıkla otizmlili kişilerde strese karşı artan bir tepki, artan korku ve azalan sosyal etkileşimler gibi semptomlarla görülür (321-323). Stres cevabının bir parçası olan glukokortikoidlere (324) prenatal maruziyetin ardından sıçanlarda serebellar granül hücrelerinde zarar görme riski artar.

OSB etyolojisinde prematürite üzerinde durulan alanlardan olup plasental disfonksiyon, prematüritenin ana nedenidir, intra-uterin enfeksiyonlar ve otoimmünite ile birlikte, anoksi çocuklarda OSB'e yatkınlık oluşturabilir (277). Bir çalışmada, preterm doğum yapan annelerin kanında ve prematüre yenidoğanların kordon kanında, oksidatif stresin bir işareti olan plazma malondialdehit düzeylerinin, term doğumlardan alınan örneklerle göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (278). Preterm doğum, artan reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkilendirilmiştir (279). Ayrıca yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 24-32. haftalar arasında, 168 preterm yenidoğanın kord kanındaki, oksidatif stres belirleyici protein-olmayan demir (NPBI) artışını tanımlamıştır (280).

Çalışmamızda; oksidatif stresin önemli bir göstergesi olarak kabul edilen Keap1-Nrf2-HO-1 sinyal yolağı parametrelerinin OSB tanısı alan çocukların annelerinde bakılarak çocuklarında OSB ile ilişkisinin belirlenmesi ve otizm şiddetinin değerlendirilmesinde destekleyici bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını anlamayı amaçladık.

Embriyogenez ve gebelik sürecinde de HO-1 önemli bir role sahip olup HO-1 eksikliğinin embriyonik ölümle sonuçlandığı ve bazı çalışmaların HO-1'in embriyonik sağkalımdaki rolünü değerlendirdiği iyi bilinmektedir. HO-1 plasentada, gebelik uterusunda ve trofoblastlarda eksprese edilerek hamilelik sırasında, hamileliği destekleyen ve abortusu azaltan bir faktör olarak yüksek oranda uyarılır (236). Ayrıca, azaltılmış HO-1 seviyesinin preeklampsi dahil olmak üzere gebelik komplikasyonları ve düşük riskiyle ilişkili olduğu gösterilirken (237) diğer yandan ise, HO-1 aşırı ekspresyonunun farelerde gebelik sonucunu iyileştirdiği gösterilmiştir (238).

HO-1'in azalmış ekspresyonunun, oksidan kaynaklı hücre ölümüne karşı artan duyarlılığa yol açtığı saptanmıştır (239). Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu HO-1 seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda gebelik döneminde bunu değerlendirmememiz bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Gebelik döneminde HO-1 seviyeleri ve bunun otizmle ilişkisini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), memeli hücrelerinde redoks homeostazını sağlama, koruyucu bir antioksidan görevi görme ve faz I- II detoksifikasyon tepkilerinin düzenlenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür olup 100'den fazla oksidatif stresle ilişkili genin ekspresyonuna aracılık eden, uyarılabilir hücre savunma sisteminin en temel ögesidir (61-64). Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu Nrf-2 seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca Nrf-2 seviyelerinin gebelik döneminde değerlendirmemesi bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Gebelik döneminde Nrf-2 seviyeleri ve bunun otizmle ilişkisini değerlendiren gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Keap1, dimerik bir sitoplazmik protein ve Nrf2'nin negatif düzenleyicidir (67). Keap1-Nrf2 sinyal yolağı; Koruyucu genlerin transkripsiyonel indüksiyonu yoluyla redoks dengesini korumakla görevli olup, çevresel ve endojen oksidatif ve elektrofil stresini belirleyen anahtar sinyal yollarından biridir (68). Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu Keap-1 seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Keap1 seviyelerinin gebelik döneminde değerlendirmemesi ve az sayıda katılımcı ile çalışılması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Gebelik döneminde Keap1 seviyeleri ve bunun otizmle ilişkisini değerlendiren gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Aynı zamanda vaka grubunda otizmlı çocuklarının cinsiyete göre Keap1, Nrf2, HO-1 seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durumun Şanlıurfa ilinde küçük bir popülasyon için geçerli olduğu, genelleme yapmak için daha geniş bir örnekleme ihtiyaç olduğu göz ardı edilmemelidir.

Vaka grubundaki annelerin OSB'li çocuklarının CARS puanları; cinsiyet ve Keap1, Nrf2, HO-1 seviyeleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Alanyazında OSB tanılı çocuğu olan annelerle yapılan çalışmalarda etyolojiye yönelik annelerde oksidatif stres bakılmış olsa da çocuklarındaki otizm belirti şiddeti ile annelerindeki oksidatif biyobelirteçler arasındaki ilişkiye yönelik değerlendirmeye rastlanmamıştır. Ancak bu alanda çocuklarla ilgili yapılan oksidatif biyobelirteç ve otizm şiddet ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışma göre, otistik çocuklarda deve sütü tüketiminin oksidatif stres biyobelirteçleri üzerindeki etkisini, plazma glutatyon, süperoksit dismutaz ve miyeloperoksidaz seviyeleri ölçülerek değerlendirilmiştir (348). Deve sütü tüketiminden sonra GSH, SOD ve MPO düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (348). Deve sütünün ASD'nin klinik sonuçlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (349). CARS, deve sütü tüketiminden sonra öncekinden anlamlı derecede düşük saptanmıştır (348). Yapılan bir diğer çalışmada ise oksidatif stresin (8-izoprostan seviyeleri ile belirtilen) ve inflamasyonun [CysLT (sisteinil lökotrienler) seviyeleri ile belirtilen] otizm etiopatolojisindeki rolünü netleştirmek için 8-izoprostan, CysLT'ler, yaş ve otizm şiddeti ölçekleri arasındaki biyokimyasal korelasyonun belirlemesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya göre otistik çocuklarda kontrollere kıyasla 8 izoprostan ve CysLT düzeyleri anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen yaş, CARS veya SRS (Social responsiveness scale: Sosyal duyarlılık ölçeği) ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (350). Bizde bu son çalışma ile uyumlu olarak annelerde bakılan oksidatif biyobelirteçler ile çocuklarındaki otizm şiddeti açısından anlamlı bir fark bulmadık. CARS şiddeti ve oksidatif göstergeler arasındaki ilişkinin tanımlanması için daha geniş ve heterojen örneklemlerle yapılacak gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın korelasyon analizi sonuçlarına göre CARS puanı ile çocuk sayısı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki ve CARS puanı ile anne eğitimi arasında ise negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum da bize çocuk sayısı arttıkça ailelerin OSB'li çocuk ile ilgilenme düzeylerindeki azalmaya bağlı otizm şiddetinin artmış olabileceğini düşündürdü. Çünkü otizmde erken tanı ve müdahale ile ebeveyn tutumu da çok önemlidir. OSB'li bir çocuğun ebeveyni olmak demek, çocuğun gelişimi için çokça çabalamak, sabırla vakit ayırmak ve daha fazla bilgi arayışına

girmeyi gerektirir. Annelerin eğitim düzeyi arttıkça hastalığa karşı olan farkındalık ve tedavi arayışına yönelik girişimlerde artmış olacağından otizm semptom şiddetinde de azalma beklenir ki bulgularımızda bunu destekler niteliktedir. Literatüre bakıldığında bu alanda yapılan bazı çalışmalarda çocuklarındaki otizm şiddeti ile anne eğitimi istatistiksel olarak ilişkili değildi (351-353). Diğer taraftan bu alanda yapılan başka bir çalışma verilerine göre ise, eğitim düzeyi düşük olan(<12 yıl) ebeveynlerin otistik çocuklarının CARS puanlarının eğitim düzeyi daha fazla olan ebeveynlerin çocuklarının CARS puanlarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (343). Bizim çalışmamızda da bu son çalışma ile uyumlu olarak CARS puanı ile anne eğitimi arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızın Önemli ve Güçlü Tarafı;

OSB'li hastaların annelerinde, daha önce çalışılmamış olan HO-1, Keap1 ve Nrf2 parametrelerinin değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır. Kontrol grubunun olması diğer güçlü yanındır. Aynı zamanda çalışmaya alınan vaka ve kontrol grupları yaş bakımından eşitlenmiş, çocuklarının yaşları 3-12 yaş arası ile sınırlı tutulmuş, olguların herhangi bir psikotropik ilaç veya antioksidan ajan kullanmamış olması ve nörolojik, genetik veya kronik tıbbi bir hastalıklarının olmaması gözeticilerle oksidatif sistemi etkileyen faktörler devre dışı bırakılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları;

Çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışma olup polikliniğimize başvuruda bulunan OSB tanılı hastaların annelerinin çalışmaya alınmış olması bir kısıtlılıktır. Bu nedenle daha geniş bir popülasyon üzerinde analizlerin tekrarlanması önerilir.

Örneklem büyüklüğünün az sayıda olması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Çalışmamızda HO-1, Keap1 ve Nrf2 belirteçleri, olguların serum seviyelerinden bakılarak incelenmiştir. Çalışmamızın doğumdan en erken 3 yıl sonrası döneminde annelerde yapılmış olması kısıtlılık olup gebelik döneminin kapsayan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.1. Sonuç ve Öneriler

OSB tedavisinde erken tanılama hayati öneme sahiptir. Çünkü OSB’de tedavinin temeli yoğun davranışsal ve eğitimsel müdahaleler ile bireyselleştirilmiş özel eğitim olup çocukların erken tanı ile 3 yaşından önce tedavi programlarına başlamaları önerilmektedir. OSB’de oksidatif stres mekanizmalarının anlaşılması, bu biyobelirteçler sayesinde erken tanı şansı doğurabilir ve bir otizm gebeliği öncesinde ve / veya sırasında mevcut olduğu tespit edilirse, maternal metabolik profili normalize etmeye yönelik stratejiler, anormal metabolit düzeylerine karşı plasental transfer ve fetal maruziyet önlenmeye çalışılabilir. Literatüre bakıldığında otizmlı çocukların annelerinde antioksidan ve detoksifikasyon kapasitesinde azalma ve oksidatif stres lehine bulgular saptanmıştır. Bizlerde bu çalışmamızda OSB’li çocukların annelerinin serumlarında daha önce bakılmamış olan HO-1, Nrf2 ve Keap1 seviyelerini değerlendirdik. Yapılan çalışmalarla otizmlı çocukların ebeveynlerinde önemli metabolik eksikliklerin olduğu gösterilmesine rağmen biz çalışmamızda HO-1, Nrf2 ve Keap1 seviyeleri açısından OSB’li çocukların annelerinde anlamlı farklılık bulmadık. Ancak biz 3-12 yaş arası OSB’li çocuğu olan annelerin serumlarında bakmış olup değerlendirmemiz gebelik dönemine ait olmadığı için bu alanda gebelik döneminin baz alındığı daha geniş bir popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Association, A.P., Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 2013: American Psychiatric Pub.
2. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year Principal, I., C. Centers for Disease, and Prevention, Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*, 2014; 63(2):1-21.
3. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344-55.
4. Gurrieri F. Working up autism: The practical role of medical genetics. *Am J Med Genet*. 2012; 160(104):10-1.
5. Schaefer,G.B, Mendelsohn,N.J.,Professional,P, andGuidelines,C. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: guideline revisions. *Genet. Med.* 2013; 15: 399–407.
6. E.A. London, The environment as an etiologic factor in autism: a new direction for research, *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 401–4.
7. J. Mutter, J. Naumann, R. Schneider, H. Walach, B. Haley, Mercury and autism: accelerating evidence? *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2005; 26: 439–46.
8. A.J. Wakefield, S.M. Montgomery, Autism, viral infection and measles-mumps-rubella-vaccination, *Isr. Med. Assoc. J.* 1999; 1:183–7.
9. E. Fombonne, Are measles infections or measles immunizations linked to autism? *J. Autism Dev. Disord.* 1999; 29: 349–50.
10. S.B. Edelson, D.S. Cantor, Autism: xenobiotic influences, *Toxicol. Ind. Health* 1998; 14: 799–811.
11. C.D. Pardo, D.L. Vargas, A.W. Zimmerman, Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism, *Int. Rev. Psych.* 2005; 17: 485–95.
12. P. Ashwood, J. Van de Water, Is autism an autoimmune disease? *Autoimmunity Rev.* 2004; 3: 557–62.
13. Y. Yamashita, C. Fujimoto, E. Nakajima, T. Isagai, T. Matsuishi, Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder, *J. Autism Dev. Disord.* 2003; 33: 455–9.
14. A. Chauhan, V. Chauhan, W.T. Brown, I.L. Cohen, Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins, *Life Sci.* 2004; 75: 2539–49.
15. Martin, H.L. and P. Teismann, Glutathione--a review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB J*, 2009; 23(10): 3263-72.
16. Bermejo, P., et al., Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from Mild Cognitive Impairment. *Free Radic Res*, 2008; 42(2): 162-70.
17. Gysin, R., et al., Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104(42): 16621-6.

18. Andrezza, A.C., et al., Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*, 2008; 111(2-3): 135-44.
19. M. Bilici, H. Efe, M.A. Koroglu, H.A. Uydu, M. Bekaroglu, O. Deger, Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments, *J. Affect. Disord.* 2001; 64: 43–51.
20. M. Kuloglu, M. Atmaca, E. Tezcan, B. Ustundag, S. Bulut, Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder, *Neuropsychobiology* 2002; 46: 186–9.
21. M. Kuloglu, M. Atmaca, E. Tezcan, O. Gecici, H. Tunckol, B. Ustundag, Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder, *Neuropsychobiology* 2002; 46: 27–32.
22. E. Granot, R. Kohen, Oxidative stress in childhood - in health and disease states, *Clin. Nutr.* 2004; 23: 3–11.
23. Michael M, Marta Kubera, Jean-Claude Leunis. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29(1):117-124.
24. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47(18):326-332.
25. S.J. Stohs, The role of free radicals in toxicity and disease, *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 1995; 6: 205–28.
26. I. Fridovich, Biological effects of the superoxide radical, *Arch. Biochem. Biophys.* 1986; 247: 1–11.
27. J.M. McCord, E.D. Day, Superoxide dependent production of hydroxyl radical catalyzed by iron-EDTA complex, *FEBS Lett.* 1978; 86: 139–42.
28. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przegalinski E, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacol Rep* 2015; 67(3):569-80.
29. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardia B, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: Systematic review and meta-analyses. *Free Radical Biol Med* 2010; 52: 2128-41.
30. E.W. Kellogg, I. Fridovich, Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system, *J. Biol. Chem.* 1975; 250: 8812–7.
31. J.M.C. Gutteridge, The protective action of superoxide dismutase on metal-ion catalysed peroxidation of phospholipids, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1977; 77: 379–86.
32. B. Chance, Catalases and peroxidases, part II. Special methods, *Methods Biochem. Anal.* 1954; 1: 408–24.
33. K.R. Maddipati, L.J. Marnett, Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase, *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 17398–403.
34. G. Vendemiale, I. Grattagliano, E. Altomare, An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease, *J. Clin. Lab. Res.* 1999; 29: 49–55.
35. B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease and an overview, *Brain Inj.* 1992; 6: 203–12.

36. J.M.C. Gutteridge, R. Richmond, B. Halliwell, Oxygen freeradicals and lipid peroxidation. Inhibition by the protein ceruloplasmin, *FEBS Lett.* 1980; 112: 269–72.
37. D.A. Loeffler, J.R. Connor, P.L. Juneau, B.O.S. Snyder, L. Kanaley, A.J. DeMaggio, H. Nguyen, C.M. Brickman, P.A. Lewitt, Transferrin and iron in normal, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease brain regions, *J. Neurochem.* 1995; 65: 710–24.
38. K. Kannan, S.K. Jain, Oxidative stress and apoptosis, *Pathophysiology* 2000; 7: 153–63.
39. R.G. Shulman, D.L. Rothman, K.L. Behar, F. Hyder, Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging, *Trends Neurosci.* 2004; 27: 489–95.
40. Chen, C.T., et al., Regulation of brain polyunsaturated fatty acid uptake and turnover. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2008; 79(3-5): 85-91.
41. Hermida-Ameijeiras, A., et al., Autoxidation and MAO-mediated metabolism of dopamine as a potential cause of oxidative stress: role of ferrous and ferric ions. *Neurochem Int*, 2004; 45(1): 103-16.
42. Spencer, J.P., et al., Conjugates of catecholamines with cysteine and GSH in Parkinson's disease: possible mechanisms of formation involving reactive oxygen species. *J Neurochem*, 1998; 71(5): 2112-22.
43. B.H. Juurlink, P.G. Paterson, Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies, *J. Spinal Cord Med.* 1998; 21: 309– 34.
44. Valko, M., et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007; 39(1): 44-84.
45. S.W. Perry, J.P. Norman, A. Litzburg, H.A. Gelbard, Antioxidants are required during the early critical period, but not later, for neuronal survival, *J. Neurosci. Res.* 2004; 78: 485–92.
46. M. Erden-Inal, E. Sunal, G. Kanbak, Age-related changes in the glutathione redox system, *Cell. Biochem. Funct* 2002; 20: 61–6.
47. H. Ono, A. Sakamoto, N. Sakura, Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects, *Clin. Chim. Acta* 2001; 312: 227–9.
48. Geier, D.A., et al., A prospective study of transsulfuration biomarkers in autistic disorders. *Neurochem Res*, 2009; 34(2): 386-93.
49. Geier, D.A., J.K. Kern, and M.R. Geier, A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2009; 69(2): 189-97.
50. Prawan A, Kundu JK, Surh YJ. Molecular basis of heme oxygenase-1 induction: Implications for chemoprevention and chemoprotection. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1688–703.
51. Ewing JF, Maines MD. Immunohistochemical localization of biliverdin reductase in rat brain: Age related expression of protein and transcript. *Brain Res* 1995; 672: 29–41.
52. Dwyer BE, Nishimura RN, Lu SY. Differential localization of heme oxygenase and NADPH-diaphorase in spinal cord neurons. *Neuroreport* 1995; 6:973– 76.
53. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism Agnieszka Loboda^{1,2} • Milena Damulewicz³ • Elzbieta Pyza³ • Alicja Jozkowicz¹ • Jozef Dulak¹,
54. Baranano DE, Snyder SH. Neural roles for heme oxygenase: Contrasts to nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10996–1002.

55. Dore S, Takahashi M, Ferris CD, Hester LD, Guastella D, Snyder SH. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2445–50.
56. Liu Y, Zhu B, Wang X, Luo L, Li P, Paty DW, Cynader MS Bilirubin as a potent antioxidant suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for the role of oxidative stress in the development of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 139: 27–35.
57. Wang WW, Smith DL, Zucker SD Bilirubin inhibits iNOS expression and NO production in response to endotoxin in rats. *Hepatology* 2004; 40: 424–33.
58. Chapman JT, Otterbein LE, Elias JA, Choi AM Carbon monoxide attenuates aeroallergen-induced inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001; 281:209–16.
59. Ott MC, Scott JR, Bihari A, Badhwar A, Otterbein LE, Gray DK, Harris KA, Potter RF Inhalation of carbon monoxide prevents liver injury and inflammation following hind limb ischemia/reperfusion. *FASEB J* 2005; 19:106–8.
60. Ward RJ, Kuhn LC, Kaldy P, Florence A, Peters TJ, Crichton RR Control of cellular iron homeostasis by iron-responsive elements in vivo. *Eur J Biochem* 1994; 220: 927–31.
61. Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 89–116.
62. Mitsuishi Y, Motohashi H, Yamamoto M The Keap1- Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. *Front Oncol* 2012; 2: 200-1
63. Stepkowski TM, Kruszewski MK. Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2011;50(9):1186–95.
64. Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells* 2011;16(2):123–40.
65. Hur W, Gray NS. Small molecule modulators of antioxidant response pathway. *Curr Opin Chem Biol* 2011;15(1):162–73.
66. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen AL The Keap1-Nrf2 pathway: mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol* 2013; 1: 45–9.
67. A.-L. Levonen, B.G. Hill, E. Kansanen, J. Zhang, V.M. Darley-Usmar, Redox regulation of antioxidants, autophagy, and the response to stress: implications for electrophile therapeutics, *Free Radic. Biol. Med.* Jun. 2014; 71: 196-207.
68. R. Gacesa, W.C. Dunlap, D.J. Barlow, R.A. Laskowski, P.F. Long, H.D. Holland, et al. Rising levels of atmospheric oxygen and evolution of Nrf2. *Sci. Rep.* Jun. 2016; 6: 27740-1.
69. Baird L, Dinkova-Kostova AT The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. *Arch Toxicol* 2011; 85: 241–72.
70. Kobayashi A, Kang MI, Watai Y, Tong KI, Shibata T, Uchida K, Yamamoto M Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 221–9.
71. Porokhovnik LN, Kostyuka SV, Ershovaa ES, Stukalova SM, Veikoa NN, Korovinab N. Yu, et al. The Maternal Effect in Infantile Autism: Elevated DNA Damage Degree in Patients and Their Mothers. *Biomed Khim.* 2016 May;62(4):466-70.
72. Atladottir HO, Thorsen P, Ostergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 1423–30.

73. Atladottir HO, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics* 2012; 130:1447–54.
74. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 449–56.
75. Samuelsson AM, Jennische E, Hansson HA, Holmang A. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA(A) dysregulation and impaired spatial learning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: 1345–56.
76. Zhu Y, Yu T, Zhang XC, Nagasawa T, Wu JY, Rao Y. Role of the chemokine SDF1 as the meningeal attractant for embryonic cerebellar neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 719–20.
77. Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 221–32.
78. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, et al. Increased midgestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study. *Mol Autism* 2011; 2:13-4.
79. Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, Boyce R, Hansen RL, Ashwood P, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry* 2013; 3:277-8.
80. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Hubanks A, Rose S, Gaylor DW. Abnormal transmethylation/transsulfuration metabolism and DNA hypomethylation among parents of children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2008; 38(10): 1966–75.
81. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, Cutler P, Bock K, Boris M, Bradstreet JJ, Baker SM, Gaylor DW. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet* 2006;141:947–56.
82. Murphy MM, Scott JM, Arija V, Molloy AM, Fernandez-Ballart JD. Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight. *Clin. Chem* 2004;50:1406–12.
83. Murphy, MM.; Fernandez-Ballart, JD.; Arija, V.; Scott, JM.; Molloy, AM.; Canals, J. Maternal homocysteine at preconception is negatively correlated with cognitive achievement in children at 4 months and 6 years of age. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Conference Proceedings, 6th International Conference on Homocysteine Metabolism; 2007; 23-4.*
84. Porokhovnik LN, Kostyuk SV, Ershova ES, Stukalov SM, Veiko NN, Korovina NY, Gorbachevskaya NL, Sorokin AB, Lyapunova NA. The maternal effect in infantile autism: elevated DNA damage degree in patients and their mothers. *Biomed Khim.* 2016 May; 62(4):466-70.
85. Bettelheim, B. Feral children and autistic children. *Am. J. Sociol.* 1959;64:455–67.
86. Kuhn, R., Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *Hist Psychiatry*, 2004; 15(59 Pt 3): 361-6.
87. Kanner, L., Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*, 1968; 35(4): 100-36.

88. Fred R. Volkmar, M.D. and Ami Klin, Ph.D., Pervasive Developmental Disorders Chapter 38, Aydın H(çev. Ed.), Bozkurt E(çev. Ed.), Türkçe Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, sekizinci baskı, Günes Kitabevi 2007.
89. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev. Disord.* 1993, Vols. 23:572-5.
90. Rutter, M., Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr*, 1978; 8(2): 139-61.
91. Wing, L. and J. Gould, Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*, 1979; 9(1): 11-29.
92. Volkmar, Fred R. (Editor) Paul, Rhea (Editor) Klin, Ami (Editor), Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Volume 1: Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior (3rd Edition), John Wiley & Sons, Incorporated, 2005;
93. Tsai LY, Ghaziuddin M. DSM-5 ASD moves forward into the past. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(2): 321-30.
94. Mukaddes NM. Otistik Bozukluk. [book auth.] Ed: Çuhadaroğlu ve ark. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı Ankara: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, 2008.
95. Amerikan Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington, DC: APA Press, 1994.
96. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization. 1992;
97. Swedo SE, Baird G, Cook EH Jr ve ark. Commentary from DSM-5 Work group on Neurodevelopmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Vols. Apr 2012;; 51(4):347-9.
98. Faroy M, Meiri G, Arbelle S. DSM-5 and autism: Diagnostic changes and clinical implications in early childhood. *Harefuah.* 2016;155(5):291-322.
99. Lotter, V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social Psychiatry*, 1966; 1(3), 124–35.
100. Kim, Y.S., et al., Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*, 2011; 168(9): 904-12.
101. Troyb E, Knoch K, Barton M Phenomenology of ASD: Definition, Syndrome and Major Features. (The Neuropsychology of Autism, ed: Deborah Fein) Oxford University Press. 2011; sayfa no
102. Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Fombonne, E. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Research*, 2012; 5(3): 160–79.
103. Durkin, M. S., Maenner, M. J., Meaney, F. J., Levy, S. E., DiGuseppi, C., Nicholas, J. S., Schieve, L. A. Socioeconomic Inequality in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder: Evidence from a U.S. Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 2010; 5(7): 11551-2.
104. Chakrabarti, S. and E. Fombonne, Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(6): 1133-41.
105. Fombonne, E., Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66(10): 3-8.
106. Lai, M.-C., Lombardo, M. V, & Baron-Cohen, S. Autism. *The Lancet*, 2014; 383(9920): 896–910.

107. Chakrabarti, S. and E. Fombonne, Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*, 2001; 285(24): 3093-9.
108. Gillberg, C., et al., The Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI): a preliminary study of a new structured clinical interview. *Autism*, 2001; 5(1): 57-66.
109. London, E., & Etzel, R. A. The environment as an etiologic factor in autism: A new direction for research. *Environmental Health Perspectives*, 2000; 108(3): 401-4.
110. Nelson, P. G., Kuddo, T., Song, E. Y., Dambrosia, J. M., Kohler, S., Satyanarayana, G., Nelson, K. B. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: Developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome *International Journal of Developmental Neuroscience* 2006; sayfa no
111. Packer, A. Neocortical neurogenesis and the etiology of autism spectrum disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016; 64: 185-95.
112. Rice, D. and S. Barone, Jr., Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 2000; 108(3): 511-33.
113. Mukaddes NM. Otizm Spektrum Bozuklukları: Tanı ve Takip İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013; sayfa no
114. Kemper, T.L. and M. Bauman, Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998; 57(7): 645-52.
115. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*. 2011;1380:138-45.
116. Courchesne, E., S. Webb, and C. Schumann, From toddlers to adults: the changing landscape of the brain in autism. *Autism spectrum disorders*, 2011; 611-31.
117. Bauman, M.L. and T.L. Kemper, Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci*, 2005; 23(2-3): 183-7.
118. Gillberg, C. and M. Coleman, *The biology of the autistic syndromes*. Cambridge University Press 2000; 330.
119. Casanova, M.F., et al., Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*, 2006; 112(3): 287-303.
120. Geschwind, D.H. and P. Levitt, Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol*, 2007; 17(1): 103-11.
121. Minshew, N.J. and D.L. Williams, The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*, 2007; 64(7): 945-50.
122. Kana, R.K., L.E. Libero, and M.S. Moore, Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev*, 2011; 8(4): 410-37.
123. Allely CS, Gilberg C, Wilson P. Neurobiological abnormalities in the first few years of life in individuals later diagnosed with autism spectrum disorder: a review of recent data *Behav Neurol*. 2014;210780.
124. Ulay H, Ertuğrul A. Otizmde beyin görüntüleme bulguları. *Türk Psikiyatr Derg*. 2009;20(2): 164-74.
125. Schultz, R.T., Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*, 2005; 23(2-3): 125-41.
126. Minshew, N.J., Indices of neural function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics*, 1991; 87(5 Pt 2): 774-80.

127. Volkmar, F.R., et al., Autism and the Pervasive Developmental Disorders, in Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. A. Martin, F.R. Volkmar, and M. Lewis, Editors. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2007.
128. Volkmar, F.R., et al., Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of child psychology and psychiatry*, 2004; 45(1): 135-70.
129. Canitano, R., A. Luchetti, and M. Zappella, Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol*, 2005; 20(1): 27-31.
130. Volkmar, F.R. and D.S. Nelson, Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29(1): 127-9.
131. Bolton, P.F., et al., Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry*, 2011; 198(4): 289-94.
132. Nass, R., A. Gross, and O. Devinsky, Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol*, 1998; 40(7): 453-8.
133. Anguiano, A., et al., Gene expression profiles of tumor biology provide a novel approach to prognosis and may guide the selection of therapeutic targets in multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2009; 27(25): 4197-203.
134. Chugani D. Neurotransmitters. In: Amaral D, Dawson G, Geschwind D ed. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2011; 567-89.
135. Cook E, Lenenthal B. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr*. 1996;(348):354-5.
136. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry*. 1999;45(158):163-4.
137. Rolf L, Haarmann F, Grotemeyer K. Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87(312):316-7.
138. Chugani, D.C., et al., Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol*, 1997; 42(4): 666-9.
139. Hadjikhani, N., Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link? *Med Hypotheses*, 2010; 74(5): 880-3.
140. Ghaziuddin, M., *Mental health aspects of autism and Asperger syndrome*. Jessica Kingsley Publishers. 2005;
141. Lord, C. and A. Bailey, *Autism Spectrum Disorders*, in *Child and Adolescent Psychiatry*, M.J. Rutter and E.A. Taylor, Editors. Blackwell Publishing: Oxford. 2002; 636-63.
142. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(1472):1477-8.
143. Gillberg, C., Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Dev Med Child Neurol*, 1995; 37(3): 239-45.
144. Young, L.J., Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: lessons from animal models. *Am J Med Genet*, 2001; 105(1): 53-4.
145. Lerer E, Levi S, Salomon S ve ark. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol Psychiatry*. 2008;13(980):988-9.
146. Andari, E., et al., Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010; 107(9): 4389-94.
147. Guastella, A.J., et al., Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 2010; 67(7): 692-4.

148. Prudova, A., et al., Testosterone regulation of homocysteine metabolism modulates redox status in human prostate cancer cells. *Antioxid Redox Signal*, 2007; 9(11): 1875-81.
149. Baron-Cohen, S., A. B., and A. E., The extreme male brain theory of autism, the role of fetal androgen, in *Autism spectrum disorders*, D. Amaral, D. Geschwind, and G. Dawson, Editors. Oxford University Press 2011.
150. Onore C, Careaga M, Ashwood P The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 383-92.
151. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(5): 464-8.
152. Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., Van de Water, J., Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25: 40–5.
153. Goines, P.E. and P. Ashwood, Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*, 2013; 36: 67-81.
154. Gupta, S., et al., Th1-and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *Journal of neuroimmunology*, 1998; 85(1): 106-9.
155. Grigorenko E.L., Han S.S., et al. Macrophage migration inhibitory factor and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 2008; 122(2): 438-45.
156. Kajizuka, M., Miyachi, T., Matsuzaki, H., Iwata, K., Shinmura, C., Suzuki, K., Suda, S., Tsuchiya, K.J., Matsumoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Sugiyama, T., Takei, Mori, N., Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34: 154–8.
157. Croonenberghs, J., et al., Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology*, 2002; 45(1): 1-6.
158. Comi, A.M., et al., Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *Journal of child neurology*, 1999; 14(6): 388-94.
159. Ashwood, P. and J. Van de Water, Is autism an autoimmune disease? *Autoimmunity Reviews*, 2004; 3(7): 557-62.
160. Boddaert, N., et al., MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS One*, 2009; 4(2): 4415-6.
161. Miles, J.H., et al., Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A*, 2005; 135(2):171-80.
162. Volkmar FR. Klin A. *Pervasive Developmental Disorders Chapter 38*, Aydın H(çev. ed.), Bozkurt E(çev. ed.), Türkçe Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, sekizinci baskı. Güneş Kitabevi 2007.
163. Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna S-L, Moilanen I. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder. *Autism* 2004;8: 49-60.
164. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 1561-9.
165. Lauritsen, M.B., C.B. Pedersen, and P.B. Mortensen, Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2005; 46(9): 963-71.

166. Selkirk, C.G., et al., Parents' perceptions of autism spectrum disorder etiology and recurrence risk and effects of their perceptions on family planning: Recommendations for genetic counselors. *J Genet Couns*, 2009; 18(5): 507-19
167. Rutter M: Genetic influences and autism, in handbook of autism and pervasive developmental disorders, vol. 1. Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ. (eds): Hoboken, Wiley, 2005; 425-53,
168. Bailey, A., et al., Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*, 1995; 25(1): 63-77.
169. Abrahams, B.S. and D.H. Geschwind, Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 2008; 9(5): 341-55.
170. Lamb, J., et al., Whole genome linkage and association analyses. *Autism spectrum disorders*, 2011; 669-89.
171. Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, Kim TK, Lin Y, Hill RS, et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science*. 2008; 11;321(5886):218-23.
172. Behiye A ve ark Otistik bozuklukta doku uyumu antijenleri (HLA) dağılımı ile klinik bulguların ilişkisinin araştırılması. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 65(1): 18-23.
173. Rybakowski F, Chojnicka I, Dziechciarz P, Horvath A, Janas-Kozik M, Jeziorek A, Pisula E. et al. The role of genetic factors and pre and perinatal influences in the etiology of autism spectrum disorders- indications for genetic referral. *Psychiatr Pol*. 2016;50(3):543-54
174. Noor A. Whibley A. Marshall C.R. Gianakopoulos K. Disruption at the PTCHD1 locus on Xp22.11 in autism spectrum disorder and intellectual disability. *Sci. Transl Med*. 2008;50(3):543-54.
175. Stefanatos, G.A., Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev*, 2008; 18(4): 305-19.
176. Fombonne, E., *Epidemiological Studies of Pervasive Developmental Disorders*, in *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, N. Hoboken, Editor. Wiley. 2005; 42-69.
177. Spence, S.J. and M.T. Schneider, The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res*, 2009; 65(6): 599-606.
178. Dietert, R. R., Dietert, J. M., & DeWitt, J. C. Environmental risk factors for autism. *Emerging health threats journal*, 2011; 4-5.
179. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2009; 195(1): 7-14.
180. Sandin S, Schendel D, Magnusson P ve ark. Autism risk associated with parental age with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2015;(1):8-9.
181. Bromley, R.L., et al., Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*, 2008; 71(23): 1923-4.
182. Chomiak, T. and B. Hu, Alterations of neocortical development and maturation in autism: insight from valproic acid exposure and animal models of autism. *Neurotoxicol Teratol*, 2013; 36: 57-66.
183. Krakowiak P, Walker CK, Bremer A ve ark. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(1121):1128-9.
184. Solt, I., & Bornstein, J. [Childhood vaccines and autism--much ado about nothing?]. *Harefuah*, 2010; 149(4): 251-5.

185. Committee, I.S., *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism* Washington, DC: Institute of Medicine, National Research Council. National Academies Press, Executive Summary 2004;
186. Kočovská, E., et al., Vitamin D and autism: clinical review. *Research in developmental disabilities*, 2012; 33(5): 1541-50.
187. Juul-Dam, N., J. Townsend, and E. Courchesne, Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics*, 2001; 107(4): 63-4.
188. South M. Social cognition in ASD. In: Fain D, ed. *The Neuropsychology of Autism*. Oxford University Press; 2010;345-55.
189. Landa J. Development features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infant and toddlers. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011;
190. Kelly E. Language in ASD. *The Neuropsychology of Autism* (ed: Deborah Fein) Oxford University Press 2011;
191. Korkmaz B. Otizm: Başlıca Davranış Sorunları ve Pratik Yaklaşım. *Yeni Symp*. 2001;39:26-34.
192. Fred R. Volkmar, Catherine Lord, Ami Klin, and Ed Cook, Jr., Autism and the Pervasive Developmental Disorders Chapter 46, *Child and adolescent psychiatry, a comprehensive textbook*, editor Lewis M, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2002;
193. Sadock BJ, Sadock V. Yaygın gelişimsel bozukluklar. Kaplan- Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012; 65-78.
194. Kılınçarslan A, Motavallı Mukaddes N, Sözen Küçük yazıcı G ve ark. Assessment of executive/attentional performance in Asperger's disorder *Türk Psikiyatri Derg*. Winter; 2010; 21(4):289-99
195. Yerys BE, Hepburn SL, Pennington BF, Rogers SJ(2007) Executive function in preschoolers with autism: evidence consistent with a secondary deficit. *J Autism Dev Disord* 2007 Jul; 37(6):1068-79.
196. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):143-52.
197. Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52(1):13-21
198. Matelski L, Van de Water J. Risk factors in autism: Thinking outside the brain. *J Autoimmun*. 2016; 67: 1-7.
199. Pickett J, Xiu E, Tuchman R, Dawson G, Lajonchere C. Mortality in individuals with autism, with and without epilepsy. *J Child Neurol*. 2011;26(8):932-9.
200. Tager-Flusberg H, Paul R, Lord C. Language and communication in autism and pervasive developmental disorders. [book auth.] Klin A, Paul R, Cohen D (eds): Volkmar FR. *Handbook of autism and developmental disorders vol 1*. New York: Wiley, 2005;
201. Volkmar F, Cohen D. An Examination of Social Typologies in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;28(1): 82-6.
202. De-la-Iglesia M, Olivar JS. Risk Factors for Depression in Children and Adolescents with High Functioning Autism Spectrum Disorders. *Scientific World Journal*. 2015;127853.

203. Tutkunkardaş D, Karakoç S, Mukaddes NM. Suicidal behaviors in Individuals with diagnosis of High Functioning Autism Spectrum Disorders. Beijing China: IACAPAP, 2010.
204. J. Dewinter, R. Vermeiren, I. Vanwesenbeeck, and Ch. Van Nieuwenhuizen Adolescent boys with autism spectrum disorder growing up: follow-up of self-reported sexual experience *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 25: 969–78.
205. Kara B, Mukaddes NM, Altinkaya I. Using the modified checklist for autism in toddlers in a well-child clinic in Turkey: adapting the screening method based on culture and setting. *Autism Res*. 2014;18(3): 331-8.
206. Gillberg, C Medical work-up in children with autism and Asperger syndrome. *Brain Dysfunction*, 1990; 3(5-6): 249-60.
207. Sporn AL, Addington AM, Gogtay N. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry*. Vols. May 2004; 15; 55(10):989-94.
208. Mazefksky C, Oswald D, Day T, Eack S, Minshew N, Lainhart J. ASD, a Psychiatric Disorder, or Both? *Psychiatric Diagnoses in Adolescents with High Functioning ASD*. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. Vols. 2012; 41(4): 516-23.
209. Bryson SA, Corrigan SK, McDonald TP, Holmes C. Characteristics of children with autism spectrum disorders who received services through community mental health centers. *Autism*. 2008;12(1):65-82
210. Leyfer O, Folstein S, Bacalman S, Davis N, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart J. Comorbid Psychiatric Disorders in Children with Autism: Interview Development and Rates of Disorders. *J Autism Dev Disord*. Vols. 2006; 36:849-61.
211. Rosenberg RE, Kaufmann WE, Law JK, Law PA. Parent Report of Community Psychiatric Comorbid Diagnoses in Autism Spectrum Disorders. *Autism Research and Treatment*. Vols. 2011; Article ID 405849, 10 pages.
212. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(8):921-9.
213. Abdallah MW, Greaves-Lord K, Grove J, et al. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: findings from a Danish Historic Birth Cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:599-601
214. Ghaziuddin M, Weidmer-Mikhail E, Ghaziuddin N. Comorbidity of Asperger Syndrome; a preliminary report. *J of Intellectual Disability Research*,. Vols. 1998; 42:279-83.
215. Geoffroy MM, Thevenet M, Georgieff N. News in early intervention in autism. *Psychiatr Danub*. 2016; 28: 66-70.
216. Smith T, Eikeseth S. O. Ivar Iovaas: pioneer of applied behavior analysis and intervention for children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(3):375-8.
217. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125(1):17-23.
218. Sarah E Fitzpatrick, Laura Srivorakiat, Logan K Wink, Ernest V Pedapati, and Craig A Erickson Aggression in autism spectrum disorder: presentation and treatment options *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12: 1525–38.

219. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(7):937-52.
220. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*, 1995; 41(10):1403–9.
221. Hafterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa R. Long Term Treatment with Atomoxetine for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: An open label Extension Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013; sayfa no
222. Loufthouse N, Hendren R, Hurt E ve ark. A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*. 2012;2012:870391.
223. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioral outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(1)(73):86-7.
224. Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45(2):212-29.
225. Farley MA, McMahon WM, Fombonne E. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities *Autism Res*. Vols. 2009; 2(2):109-18.
226. Mukaddes NM, Tutkunkardaş D, Sarı O ve ark. Characteristics of children who lost the diagnosis of autism: a sample from Istanbul Turkey. *Autism Res and Treatment*. 2014: Article ID 472120, 10 pages.
227. Helt M, Kelly E, Kinsbourne M ve ark. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology Review* 2008 18: 339-66.
228. Wickens AP. Ageing And Free Radical Theory. *Respiration Physiology*, 2001;128:379–91.
229. Siwek M, Sowa-Kucma M, Dudek D, et al. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1558-71.
230. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM., ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*, 2013;2013: 963520.
231. Chai YC, Ashraf SS, Rokutan K, Johnston RB Jr, Thomas JA. S-thiolation of individual human neutrophil proteins including actin by stimulation of the respiratory burst: evidence against a role for glutathione disulfide. *Arch Biochem Biophys* 1994;310:273-81.
232. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *Journal of Nutrition* 2004;134: 489-92.
233. Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18: 89-95.
234. Al-Yafee, Y.A., et al., Novel metabolic biomarkers related to sulfur-dependent detoxification pathways in autistic patients of Saudi Arabia. *BMC Neurol*, 2011; 11:139-40.
235. James, S.J., et al., Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *FASEB J*, 2009; 23(8): 2374-83.
236. Watanabe S, Akagi R, Mori M, Tsuchiya T, Sassa S. Marked developmental changes in heme oxygenase-1 (HO-1) expression in the mouse placenta: correlation between HO-1 expression and placental development. *Placenta*. 2004;25:387–95.
237. Zenclussen ML, Linzke N, Schumacher A, Fest S, Meyer N, Casalis PA, Zenclussen AC. Heme oxygenase-1 is critically involved in placentation, spiral artery remodeling, and blood pressure regulation during murine pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5:291-2.

238. Zenclussen ML, Anegón I, Bertoja AZ, Chauveau C, Vogt K, Gerlof K, Sollwedel A, Volk HD, Ritter T, Zenclussen AC. Over-expression of heme oxygenase-1 by adenoviral gene transfer improves pregnancy outcome in a murine model of abortion. *J Reprod Immunol.* 2006; 69: 35–52.
239. Lin CY, Peng CY, Huang TT, Wu ML, Lai YL, Peng DH, Chen PF, Chen HF, Yen BL, Wu KK, Yet SF. Exacerbation of oxidative stress-induced cell death and differentiation in induced pluripotent stem cells lacking heme oxygenase-1. *Stem Cells Dev.* 2012; 21: 1675–87.
240. Dean, R.T., et al., Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*, 1997; 324 (Pt 1): 1-18.
241. Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci.* 2003; 23(1):297–302.
242. James SJ, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Caudill MA. Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: Potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology. *Journal of Nutrition* 2002;132:2361–6.
243. Richardson B. DNA methylation and autoimmune disease *Clin Immunol* 2003;109:72–9.
244. Alonso-Aperte E, Ubeda N, Achon M, Perez-Miguelsanz J, Varela-Moreiras G. Impaired methionine synthesis and hypomethylation in rats exposed to valproate during gestation. *Neurology* 1999;52: 750–6.
245. Zaidi SM, Al Qirim TM, Banu N. Effects of antioxidant vitamins on glutathione depletion and lipid peroxidation induced by restraint stress in the rat liver. *Drugs R.D* 2005;6: 157–65.
246. Andersen, S. L. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2003; 27(1-2): 3–18.
247. Swanson, J. M., & Wadhwa, P. D. Developmental origins of child mental health disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 2008; 49(10): 1009–19.
248. Adinolfi, M. The development of the human blood-CSF-brain barrier. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1985; 27(4): 532–7.
249. Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O., & Holden, J. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Hormones and Behavior*, 1994; 28(4): 336–48.
250. Davis, E. P., Glynn, L. M., Schetter, C. D., Hobel, C., Chicz-Demet, A., & Sandman, C. A. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46(6): 737–46.
251. Davis, E. P., & Sandman, C. A. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*, 2010; 81(1): 131–48.
252. Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., & O'Connor, T. G. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: Moderation by infant-mother attachment. *Biological Psychiatry*, 2010; 67(11): 1026–32.
253. Davis, E. P., Waffarn, F., & Sandman, C. A. Prenatal treatment with glucocorticoids sensitizes the hpa axis response to stress among full-term infants. *Developmental Psychobiology*, 2011; 53(2): 175–83.

254. Davis, E. P., Townsend, E. L., Gunnar, M. R., Guiang, S. F., Lussky, R. C., Cifuentes, R. F., & Georgieff, M. K. Antenatal betamethasone treatment has a persisting influence on infant HPA axis regulation. *Journal of Perinatology*, 2006; 26(3): 147–53.
255. Trautman, P. D., Meyer-Bahlburg, H. F., Postelnek, J., & New, M. I. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: Results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 1995; 20(4): 439–49.
256. Ellman, L. M., Deicken, R. F., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Kern, D. M., Brown, A. S. Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophrenia Research*, 2010; 121(1-3): 46–54
257. Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K., & Sandman, C. A. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 2010; 35(1): 141–53.
258. Buss, C., Davis, E. P., Hobel, C. J., & Sandman, C. A. Maternal pregnancy-specific anxiety is associated with child executive function at 6-9 years age. *Stress*, 2011; 14(6): 665–76.
259. Christian, L. M., Franco, A., Glaser, R., & Iams, J. D. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2009; 23(6): 750–4.
260. Coussons-Read, M. E., Okun, M. L., Schmitt, M. P., & Giese, S. Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosomatic Medicine*, 2005; 67(4): 625–31.
261. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. *Neuron*. 2009;64:61–78.
262. Mehler MF, Kessler JA. Cytokines in brain development and function. *Adv Protein Chem*. 1998;52:223–51.
263. Bale TL. Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:332–44.
264. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2008;23: 64–74.
265. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365–9.
266. Tincani A, Bompane D, Danieli E, Doria A. Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus*. 2006;15: 156–60.
267. Fu J, Jiang Y, Liang L, Zhu H. Risk factors of primary thyroid dysfunction in early infants born to mothers with autoimmune thyroid disease. *Acta Paediatr*. 2006;94:1043–8.
268. Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ, Li L-C, Singer HS, Castaneda JA, et al. Maternal antibrain antibodies in autism. *Brain Behav Immun*. 2007; 21: 351–7
269. Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, Yoshida CK, Fireman B, Grether JK, Kharrazi M, Hansen RL, Ashwood P, Van de WJ: Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 583–8.
270. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J: Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *NeuroToxicol* 2008; 29:226–31.
271. Singer HS, Morris CM, Gause CD, Gillin PK, Crawford S, Zimmerman AW: Antibodies against fetal brain in sera of mothers with autistic children. *J Neuroimmunol* 2008; 194:165–72.

272. Braunschweig D, Duncanson P, Boyce R, Hansen R, Ashwood P, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Van de Water J: Behavioral correlates of maternal antibody status among children with autism. *J Autism Dev Disord* 2012, 42(7):1435–45.
273. Brimberg L, Mader S, Jeganathan V, Berlin R, Coleman TR, Gregersen PK, et al. Caspr2-reactive antibody cloned from a mother of an ASD child mediates an ASD-like phenotype in mice. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1663–71.
274. Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, Cabanlit M, Van de Water J, Amaral DG. (2008). Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain Behav Immun* 2008;22:806–16.
275. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57:67–81.
276. Campbell DB, D’Oronzio R, Garbett K, Ebert PJ, Mimics K, Levitt P, et al. Disruption of cerebral cortex MET signaling in autism spectrum disorder. *Ann Neurol*. 2007;62:243–50.
277. Vojdani A: Antibodies as predictors of complex autoimmune diseases and cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008, 21(3):553–66.
278. Joshi SR, Mehendale SS, Dangat KD, Kilari AS, Yadav HR, Taralekar VS: High maternal plasma antioxidant concentrations associated with preterm delivery. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:276–82.
279. Davis JM, Auten RL: Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15:191–5.
280. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, Iaconi F, Capitani S, Buonocore G: Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2010; 86:241–4.
281. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292–5.
282. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS: Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31:377–93.
283. Hauguel-de MS, Lepercq J, Catalano P: The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1537–45.
284. Ashwood P, Kwong C, Hansen R, Hertz-Picciotto I, Croen L, Krakowiak P, Walker W, Pessah IN, Van de Water JV: Brief Report: Plasma leptin levels are elevated in autism: Association with early onset phenotype? *J Autism Dev Disord* 2007; 38:169–75.
285. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, Breier BH, Harris M: Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146:4211–6.
286. Mancuso RA, Schetter CD, Rini CM, Roesch SC, Hobel CJ: Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormone associated with timing of delivery. *Psychosom Med* 2004; 66:762–9.
287. Warren WB, Patrick SL, Goland RS: Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1198–204.
288. Makrigiannakis A, Semmler M, Briese V, Eckerle H, Minas V, Mylonas I, Friese K, Jeschke U: Maternal serum corticotropin-releasing hormone and ACTH levels as predictive markers of premature labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97: 115–9.

- 289.**Grammatopoulos DK: Placental corticotrophin-releasing hormone and its receptors in human pregnancy and labour: still a scientific enigma. *J Neuroendocrinol* 2008; 20:432–8.
- 290.**Torricelli M, Novembri R, Bloise E, De BM, Challis JR, Petraglia F: Changes in placental CRH, urocortins, and CRH-receptor mRNA expression associated with preterm delivery and chorioamnionitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:534–40.
- 291.**Petraglia F, Garuti GC, De RB, Angioni S, Genazzani AR, Bilezikjian LM: Mechanism of action of interleukin-1 beta in increasing corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin hormone release from cultured human placental cells. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1307–12.
- 292.**Angioni S, Petraglia F, Gallinelli A, Cossarizza A, Franceschi C, Muscettola M, Genazzani AD, Surico N, Genazzani AR: Corticotropin-releasing hormone modulates cytokines release in cultured human peripheral blood mononuclear cells. *Life Sci* 1993; 53:1735–42.
- 293.**Theoharides TC, Konstantinidou A: Corticotropin-releasing hormone and the blood–brain-barrier. *Front Biosci* 2007; 12:1615–28.
- 294.**Abbott NJ: Inflammatory mediators and modulation of blood–brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20:131–47.
- 295.**Theoharides TC, Doyle R, Francis K, Conti P, Kalogeromitros D: Novel therapeutic targets for autism. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 375–82.
- 296.**Y. Tozuka, M. Kumon, E. Wada, M. Onodera, H. Mochizuki, and K. Wada, “Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring,” *Neurochemistry International*, 2010; 57(3): 235–47.
- 297.**E. L. Sullivan, K. M. Riper, R. Lockard, and J. C. Valteau, “Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior,” *Hormones and Behavior*, 2015; 76: 153–61.
- 298.**R. B. Simerly, “Hypothalamic substrates of metabolic imprinting,” *Physiology & Behavior*, 2008;94(1): 79–89.
- 299.**Garbrecht, M.R., Klein, J.M., Schmidt, T.J., Snyder, J.M., Glucocorticoid metabolism in the human fetal lung: implications for lung development and the pulmonary surfactant system. *Biol. Neonate* 2006; 89: 109–19.
- 300.**Seckl, J.R., Holmes, M.C., Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3: 479–88.
- 301.**Wadhwa, P.D., Porto, M., Chicz-DeMet, A., Sandman, C.A., Maternal CRH levels in early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179: 1079–85.
- 302.**Glynn, L.M., Schetter, C.D., Wadhwa, P.D., Sandman, C.A., Pregnancy affects appraisal of negative life events. *J. Psychosom. Res.* 2004;56: 47–52.
- 303.**Sandman, C.A., Glynn, L., Schetter, C.D., Wadhwa, P., Garite, T., Chicz-DeMet, A., Hobel, C., Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): Priming the placental clock. *Peptides* 2006; 27: 1457–63.
- 304.**Wadhwa, P.D., Garite, T.J., Porto, M., Glynn, L., Chicz-DeMet, A., Dunkel-Schetter, C., Sandman, C.A., Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;191: 1063–9.

- 305.**Kastin, A.J., Akerstrom, V., Differential interactions of urocortin/corticotropin-releasing hormone peptides with the blood–brain barrier. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 367–74.
- 306.**Sandman, C.A.,Wadhwa, P.D., Glynn, L., Chicz-Demet, A., Porto, M., Garite, T.J., Corticotrophin-releasing hormone and fetal responses in human pregnancy.*Ann.NYAcad. Sci.* 1999; 897: 66–75.
- 307.**Wadhwa, P.D., Sandman, C.A., Garite, T.J., The neurobiology of stress in human pregnancy: implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Prog. Brain Res.* 2001;133: 131–42.
- 308.**Avishai-Eliner, S., Brunson, K.L., Sandman, C.A., Baram, T.Z., Stressed-out or in (utero)? *Trends Neurosci.* 2002; 25: 518–24.
- 309.**Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Breant, B., Hahn, T., Darnaudery, M., Dickson, S.L., Seckl, J., Blondeau, B., Vieau, D., Maccari, S., Viltart, O., Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 1526–33.
- 310.**Welberg, L.A.M., Thirivikraman, K.V., Plotsky, P.M., Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11{beta}-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *J. Endocrinol.* 2005; 186:7–12.
- 311.**Causevic, M., Mohaupt, M., 11[beta]-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia. *Mol. Aspects Med.* 2007; 28: 220–6.
- 312.**Michael, A.E., Papageorghiou, A.T., Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Hum. Reprod. Update* 2008;14: 497–517.
- 313.**Coe, C.L., Kramer, M., Czéh, B., Gould, E., Reeves, A.J., Kirschbaum, C., Fuchs, E., Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol. Psychiatry* 200; 54: 1025–34.
- 314.**Schmitz, C., Rhodes, M.E., Bludau, M., Kaplan, S., Ong, P., Ueffing, I., Vehoff, J., Korr, H., Frye, C.A., Depression: reduced number of granule cells in the hippocampus of female, but not male, rats due to prenatal restraint stress. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 810–3.
- 315.**Szuran, T., Zimmermann, E., Welzl, H., Water maze performance and hippocampal weight of prenatally stressed rats. *Behav. Brain Res.* 1994; 65: 153–5.
- 316.**Crocker, I., Cytokines, growth factors, placental insufficiency and infection. In: Baker, P., Sibley, C. (Eds.), *The placenta and neurodisability*. Mc Keith Press, London, 2006; 44–57.
- 317.**Crandon, A.J., Maternal anxiety and obstetric complications. *J. Psychosom. Res.* 1979; 23: 109–11.
- 318.**Kinney, D.K., Miller, A.M., Crowley, D.J., Huang, E., Gerber, E., Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J. Autism Dev. Disord.* 2008; 38:, 481–8.
- 319.**Kinney, D.K., Munir, K.M., Crowley, D.J., Miller, A.M., Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32: 1519–32.
- 320.**Lemaire, V., Lamarque, S., Le Moal, M., Piazza, P.-V., Abrous, D.N., Postnatal stimulation of the pups counteracts prenatal stress-induced deficits in hippocampal neurogenesis. *Biol. Psychiatry* 2006; 59: 786–92.
- 321.**Takahashi, L. K., Baker, E. W., & Kalin, N. H. Ontogeny of behavioral and hormonal responses to stress in prenatally stressed male rat pups. *Physiology and Behavior*, 1990; 47: 357–64.

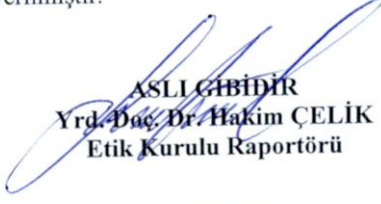
322. Takahashi, L. K., Haglin, C., & Kalin, N. H. Prenatal stress potentiates stress-induced behavior and reduces the propensity to play in juvenile rats. *Physiology and Behavior*, 1992; 51: 319–23.
323. Takahashi, L. K., & Kalin, N. H. Early developmental and temporal characteristics of stress-induced secretion of pituitary– adrenal hormones in prenatally stressed rat pups. *Brain Research*, 1991; 558: 75–8.
324. Ahlbom, E., Gogvadze, V., Chen, M., Celsi, G., & Ceccatelli, S. Prenatal exposure to high levels of glucocorticoids increases the susceptibility of cerebellar granule cells to oxidative stress-induced cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000; 97: 14726–30.
325. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Jan;28(1):25–35.
326. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid “programming” and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul;1071:351–78.
327. Corbett BA, Mendoza S, Abdullah M, Wegelin JA, Levine S. Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jan;31(1):59–68.
328. Rosemeyer R. A review of the serotonin transporter and prenatal cortisol in the development of autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2013 Oct;4(1):37-8.
329. Hamlyn J, Duhig M, McGrath J, Scott J. Modifiable risk factors for schizophrenia and autism—shared risk factors impacting on brain development. *Neurobiol Dis*. 2013 May; 53: 3–9.
330. Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol (Elmsford, NY)*. 2011 Sep;32(2): 189–97.
331. Murphy VE, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2002 Apr;87(4): 1660–8.
332. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003 Feb;348(8):727–34.
333. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron’s effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S–2):581–9.
334. Kern JK, Jones AM. Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2006 Nov-Dec;9(6):485-99.
335. Schopler, E., R.J. Reichler, and B.R. Renner, *The childhood autism rating scale (CARS)*. Western Psychological Services Los Angeles, CA. 2002.
336. Hergüner, S. and B. Özbaran, *Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar Yıkıcı Davranım Bozuklukları*, 2010; 37-40.
337. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980;10: 91-103.
338. Sucuoğlu, B., et al., A study of the scales for the assessment of the children with autism. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji (3P)*, 1996; 4: 116-21.
339. Gassaloğlu, S., et al., *Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması*. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2016; 27(4): 266-74.

- 340.** Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:618-27.
- 341.** Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:667-77.
- 342.** Bolton, P.F., et al., Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36(2): 272-81.
- 343.** Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 2009;124:1395-403.
- 344.** Bishop DV, Maybery M, Maley A, Wong D, Hill W, Hallmayer J. Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of child psychology and psychiatry* 2004;45:1431-1436.
- 345.** Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* 2006;13:171-81.
- 346.** Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* 2012;17:389-401.
- 347.** Villagonzalo K-A, Dodd S, Dean O, Gray K, Tonge B, Berk M. Oxidative pathways as a drug target for the treatment of autism. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:1301-10.
- 348.** AL-Ayadhi LY, Elamin NE. Camel Milk as a Potential Therapy as an Antioxidant in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 602834.
- 349.** Yagil R. Camel milk and autoimmune diseases: historical medicine. 2004; <http://www.camelmilkforhealth.com>.
- 350.** Qasem H, Al-Ayadhi L, El-Ansary A. Cysteinyl leukotriene correlated with 8- isoprostane levels as predictive biomarkers for sensory dysfunction in autism. *Lipids Health Dis*. 2016; 15: 130-1.
- 351.** Gotham K, Pickles A, Lord C. Trajectories of autism severity in children using standardized ADOS scores. *Pediatrics*. 2012; 130(5):1278–84.
- 352.** Lord C, Luyster R, Guthrie W, Pickles A. Patterns of developmental trajectories in toddlers with autism spectrum disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2012; 80(3):477–89.
- 353.** Venker CE, Ray-Subramanian CE, Bolt DM, Weismer SE. Trajectories of Autism Severity in Early Childhood. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(3): 546–63.

7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurulu Kararı	
TARİH	: 13.07.2017
OTURUM	: 07
SAAT	: 15:00

17/07/10	<p>Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hamza AYAYDIN'ın yürütücüsü olduğu "Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Annelerinde HO-1, NRF-2, KEAP-1, Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine,</p> <p>Oybirliğiyle karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GIBİDİR Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK Etik Kurulu Raportörü</p>
----------	---

EK-2: Gönüllü Bilgilendirilmiş Onam Formu

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: : Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuğu Olan Annelerde HO-1, Nrf2, Keap1 düzeylerinin Değerlendirilmesi

GÖNÜLLÜNÜN ADI: _____

Bu çalışmada Otizm Spektrum Bozukluğu tanılı çocuğu olan annelerde HO-1, Nrf2, Keap1 düzeyleri değerlendirilip, otizmin şiddeti ile ilişkisinin araştırılması için, polikliniğimizde istenen rutin kan tetkiki için alınan venöz kan örneğinden bu değerlere bakılacaktır. Bu değerlendirme dahilinde sizin için sosyodemografik veri formu ve çocuğunuz için CARS (Çocukluk çağı otizm derecelendirme ölçeği) ölçeği doldurulacaktır. Alınan kan serumlarında HO-1, Nrf2, Keap1 düzeylerine bakılacaktır. Çalışma tahminen 2 yıl sürecektir ve bu çalışmaya yaklaşık 80 (40 OSB tanılı çocuğu olan anne ve 40 sağlıklı çocuğu olan anne) kişinin katılması planlanmıştır.

Yukarıda açıklanan çalışma esnasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin şahsıma aşağıda belirtilen risk ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma için benden kan alınmasına gönüllü olarak izin vermekteyim. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, kabul görmüş olduğum tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu araştırmacı veya destekleyen kuruluş, almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan şahsımı çalışma kapsamından çıkarabilir. Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir gönüllü katılımcı olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde Yrd.Doç. Dr. Hamza AYAYDIN (Tel No 04143444444-4778) ile bağlantı kurmam yeterli olacaktır:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Yrd.Doç. Dr. Hamza AYAYDIN'a ulaştırılacaktır. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katıldığım için zarar görürsem, ihtiyaç duyacağım tıbbi bakım, sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirilecektir. Masraflarım Yrd.Doç. Dr. Hamza AYAYDIN tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Helsinki Deklarasyonuna uygunluk onayı bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana

açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularına tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Hastanın Adı-İmzası
(Veli veya vasisinin)

Tarih

Sorumlu Araştırmacı Adı-İmzası

Tarih

Yrd. Doç. Dr. Hamza AYAYDIN _____

Tanığın Adı-İmzası

Tarih

EK-3: Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı:

Tel.No:

Kilo/Boy:

Yaşı:

Eğitimi:

Meslek:

Sosyoekonomik düzey: 1. <3000 TL 2. 3000-6000 TL 3. >6000 TL

Hastalık: 1.Geçici 2.Süreğen

Psikiyatrik hastalık: 1.Var 2.Yok Varsa ne?

Ailede ruhsal hastalık (1. Ve 2. Derece):

Diğer çocuklarda herhangi bir hastalık:

Düşük-Kürtaj: 1. Var 2. Yok

Diğer gebeliklerinde herhangi bir problem: 1.Var 2.Yok Varsa Ne?

Sigara: 1.Var 2.Yok

Alkol: 1.Var 2.Yok

Kaç çocuk var?

Çocuklarının her birinin yaşı:

EK-4: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Çocuk Psikiyatrisinde Ölçütler / Ölçekler

ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇODÖ)

Adı Soyadı :

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Değerlendirme Tarihi:

Değerlendiren:

Yönerge: Her bir kategori için, ölçeğin her maddesinin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, ölçeğin maddelerinde yer alan davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1,5; 2,5 ya da 3,5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her madde için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir.

Kategorileri Dereceleme Puanları

Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.

I.	İnsanlarla İlişki	
II.	Taklit	
III.	Duygusal Tepkiler	
IV.	Bedenin Kullanımı	
V.	Nesne Kullanımı	
VI.	Değişikliğe Uyum	
VII.	Görsel Tepki	
VIII.	Dinleme Tepkisi	
IX.	Tatma, Koklama, Dokunma Tepkisi ve Kullanımı	
X.	Korku ya da Sınırlılık	
XI.	Sözel İletişim	
XII.	Sözel Olmayan İletişim	
XIII.	Etkinlik Düzeyi	
XIV.	Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı	
XV.	Genel İzlenimler	
	TOPLAM	

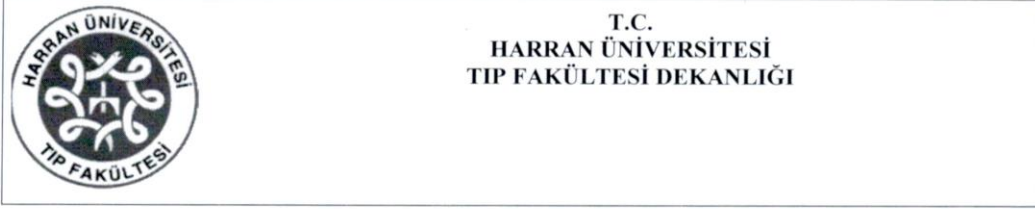
15-29: Otizm yok

30-36: Hafif-Orta Derecede Otistik

37-60: Aşırı Derecede Otistik

Bu ölçeğin araştırma amacıyla tercüme ve kullanım hakkı, yazarı Western Psychological Services tarafından Nisim Akkık'a verilmiştir.

EK-5: Turnitin Raporu



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin	
T.C.	: 22453740838
Adı, Soyadı	: Hatice TAKATAK
Anabilim Dalı	: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Tezin Adı	: Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Annelerinde HO-1, NRF-2, KEAP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Annelerinde HO-1, NRF-2, KEAP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 102 sayfalık kısmına ilişkin, 09.04.2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %15'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 09.04/2019...

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Dr. Hatice TAKATAK

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 09/04/2019...

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı:

İmzası:

Dr. Sp. Dr. Hürma AYAYDIN
Yrd. Doç. Dr. Hürma AYAYDIN
H.R.U. Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Çocuk Psikiyatrisi AD
Dip. Tes. No: 34720

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

OTİZM SPEKTRUM
BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARIN ANNELERİNDE
HO-1, NRF2, KEAP1
DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Hatice Takatak

Gönderim Tarihi: 09-Nis-2019 02:08PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1108883943

Dosya adı: erik-hatice_tez.doc (2.15M)

Kelime sayısı: 24465

Karakter sayısı: 176762

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARIN ANNELERİNDE HO-1, NRF2, KEAP1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **15**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **9**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%5
2	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	egitimvaktim.com İnternet Kaynağı	<%1
5	issuu.com İnternet Kaynağı	<%1
6	duyucocuk.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Hasan Kalyoncu Üniversitesi	<%1
8	eyh.aile.gov.tr	<%1

9	www.labonze.org	<% 1
10	mebk12.meb.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.cocukozelgelisim.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.cocukergen2018.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
15	evinozelegitim.com İnternet Kaynağı	<% 1
16	limanadm.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	Submitted to Cyprus International University Öğrenci Ödevi	<% 1
18	www.ardimdanismanlik.com	<% 1
19	Submitted to Ege Üniversitesi	<% 1
	Submitted to Istanbul Gelisim University	

20		<% 1
21	readgur.com İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.ankemdernegi.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	ÜNVER, Hatice, MEMİK ÇAKIN, Nursu and TAMER SÖNMEZ, Gülden. "Otistik spektrum bozuklukları ile Lyme hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi", Esform Ofset, 2018. Yayın	<% 1
25	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
26	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	slideplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	submission.turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	<% 1
29	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

		<% 1
31	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<% 1
32	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<% 1
33	www.journals.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	www.tjrms.org İnternet Kaynağı	<% 1
35	Cubukcu, Nida, and Sezgi Cinar. "Can oral mucositis be prevented in patients receiving chemotherapy", Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 2012. Yayın	<% 1
36	www.firattipdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.physiology.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	ogrenbilgi.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
39	odulozelegitim.com İnternet Kaynağı	<% 1

		<% 1
41	tohumotizm.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
42	EYÜBOĞLU, Murat, BAYKARA, Burak and EYÜBOĞLU, Damla. "Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların sağlıklı kardeşlerinin fiziksel morfolojik özellikler açısından değerlendirilmesi", Esform Ofset, 2016. Yayın	<% 1
43	pdfs.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<% 1
44	cevre.club.fatih.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
46	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Odası	<% 1
47	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Odası	<% 1
48	Submitted to Marmara University	<% 1
49	acikerisim.aku.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

50	WIKIÖZETLER	<% 1
51	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1
52	Submitted to iGroup Öğrenci Ödevi	<% 1
53	Karaman, Dursun, Ibrahim Durukan, and Koray Kara. "Family Functions and Levels of Anxiety-Depressive Symptoms in Mothers of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder", TAF Preventive Medicine Bulletin, 2012. Yayın	<% 1
54	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry. 2015 Yayın	<% 1
55	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
56	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
57	ŞENER, Elif Funda and ÖZKUL, Yusuf. "Otizmin genetik temellleri", Fırat Üniversitesi, 2013.	<% 1
58	uludagtipdergisi.org	<% 1

- 59 SOYLU, Nusret, TANELİ, Yeşim and TANELİ, Suna. "Depresyonu Olan Ergenlerde İntihar Davranışını Etkileyen Sosyal, Emosyonel ve Kognitif Faktörlerin Araştırılması", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2013.
Yayın <% 1
- 60 engelsiztekn.wordpress.com
İnternet Kaynağı <% 1
- 61 www.psikofarmakoloji.org
İnternet Kaynağı <% 1
- 62 Submitted to Üsküdar Üniversitesi
Öğrenci Ödevi <% 1
- 63 Submitted to Bursa Teknik Üniversitesi
Yayın <% 1
- 64 Submitted to Halic Üniversitesi
Öğrenci Ödevi <% 1
- 65 biologie.polytechnice.fr
İnternet Kaynağı <% 1
- 66 otizmrehberi.net
İnternet Kaynağı <% 1
- 67 www.cgrsder.org.tr <% 1
- 68 es.scribd.com <% 1

69	psikiyatri.org.tr	<% 1
70	www.acikerisim.aku.edu.tr Akademi Kaynağı	<% 1
71	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
72	Submitted to (school name not available) Öğrenci Ödevi	<% 1
73	Çağlar ÖDEK, Gülsan YAVUZ, Handan DİNÇASLAN, Derya ÖZYÖRÜK et al. "The Importance of Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 Levels in Pediatric Patients with Acute Leukemia and Malignant Lymphoma", Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2016 Yayın	<% 1
74	SAY, Gökçe Nur and MÜJDECI, Mahmut. "Oksitosin ve Psikiyatrik Bozukluklar", Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2016. Yayın	<% 1
75	ALANBAY, İbrahim, ÇOKSÜER, Hakan, ERCAN, Cihangir Mutlu, KESKİN, Uğur, ÖZTÜRK, Mustafa, KARAŞAHİN, K. Emre, TAPAN, Serkan and BAŞER, İskender. "Gestasyonel diyabetes mellitus olgularında maternal vücut kitle indeksi ve kilo alımı ile maternal biyokimyasal değerler ve fetal doğum	<% 1

ağırlığının karşılaştırılması", TUBITAK, 2011.

- 76 toad.istanbul.com.tr <% 1
Yayın
- 77 www.turkpsikiyatri.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 78 ÇELİK, Hakim, KOYUNCU, İsmail, KARAKILÇIK, Ali Ziya, GÖNEL, Ataman and MUSA, Davud. "Radyasyonlu Ortamlarda Çalışan İnsanlarda İyonize ve Non-İyonize Radyasyonun Oksidatif Stres ve Antioksidan Seviye Üzerindeki Etkileri". AVES Yayıncılık, 2016.
Yayın <% 1
- 79 ÖZCAN, Oğuzhan, ERDAL, Hüseyin, ÇAKIRCA, Gökhan and YÖNDEN, Zafer. "Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri", Medisan Yayınevi, 2015.
Yayın <% 1
- 80 academic.oup.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 81 Submitted to Anadolu University <% 1
- 82 FİŞ, Neşe Perdahlı and BERKEM, Meral. "Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve <% 1

psikopatolojiye yansımaları", Küre İletişim Grubu Vakfı, 2009.

83 Ozturk, Ahmet, and Saliha Akturk. "Obesity prevalence and associated risk factors in school-aged children", TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011. <% 1

Yayın

84 ÖZBARAN, Burcu, AKGÜN, Bilçağ, KAÇAMAK, Duygu, KÖSE, Sezen, KAVASOĞLU, Ayşenur and ONAY, Hüseyin. "Otizmlili Olgularda Moleküler Karyotipleme Yöntemi ile Genetik Etiyolojinin Aydınlatılması", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2017. <% 1

Yayın

85 ÖZDEMİR, Dilşad Foto, KARABACAK, Neşe Ilgın, AKKAŞ, Burcu, AKDEMİR, Özgür, ÜNAL, Fatih and ŞENOL, Selahattin. "Otistik bozukluğu olan çocuklarda risperidon tedavisinin beyin kan akımı ile değerlendirilmesi", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2009. <% 1

Yayın

86 "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders". Encyclopedia of Applied Psychology, 2004. <% 1