

Otizm Spektrum Bozukluğunun Nörobiyolojisi ve Etiyolojisi

Dr. Serkan KIRIK

SBÜ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği



26.

Ulusal
Çocuk Nörolojisi
Kongresi

30 Nisan - 04 Mayıs 2025
Sueno Hotels Deluxe Belek / Antalya



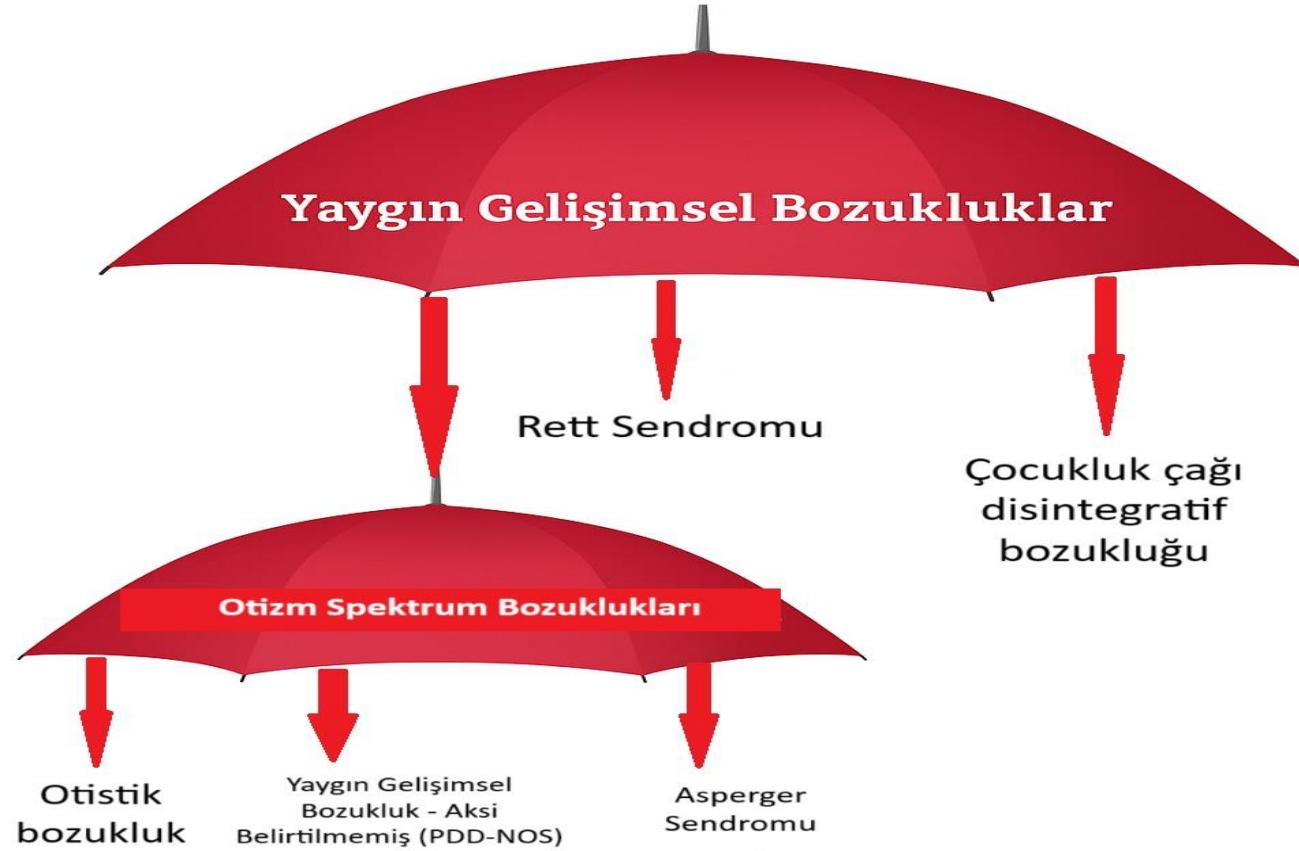
Sunum Planı

- Otizm
 - Tanımı
 - Epidemiyoloji
 - Patofizyoloji
 - Etyolojisi

Otizm Spektrum Bozukluğu - TANIMI

- Otizm spektrum bozukluğu (OSB), bireyin toplumsal anlamda ilişki ve iletişimlerini olumsuz etkileyen, belirtileri yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan, kısıtlı ilgi ve yineleyici davranışları içeren nörogelişimsel bozukluktur
- DSM-5'e göre çekirdek klinik belirtiler:
 - A- Sosyal iletişim ve etkileşimde yetersizlik** (sosyal-duygusal kısıtlılık (A1), sözel olmayan iletişimdeki kısıtlılık (A2), akran ilişkisini başlatma veya sürdürmedeki zorluklar (A3))
 - B- Sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgiler** olmak üzere temel iki kümede ele alınır (nesne kullanımı ya da konuşma (B1), aynılıkta ısrar, rutinler, ritüeller (B2), kısıtlı ilgi alanları (B3), artmış ya da azalmış duyuşal ilgi ya da tepkiler (B4)).
- *Tanı için A ölçütlerinin hepsi, B ölçütlerinin en az 2'si gerekir

- ICD-11 (2022) yürürlüğe girdikten sonra otizm, atipik otizm ve Asperger sendromu ortak bir şemsiye kavram altında otizm spektrum bozukluğu olarak adlandırılmıştır



Otizm Spektrum Bozukluğu



Epidemiyoloji

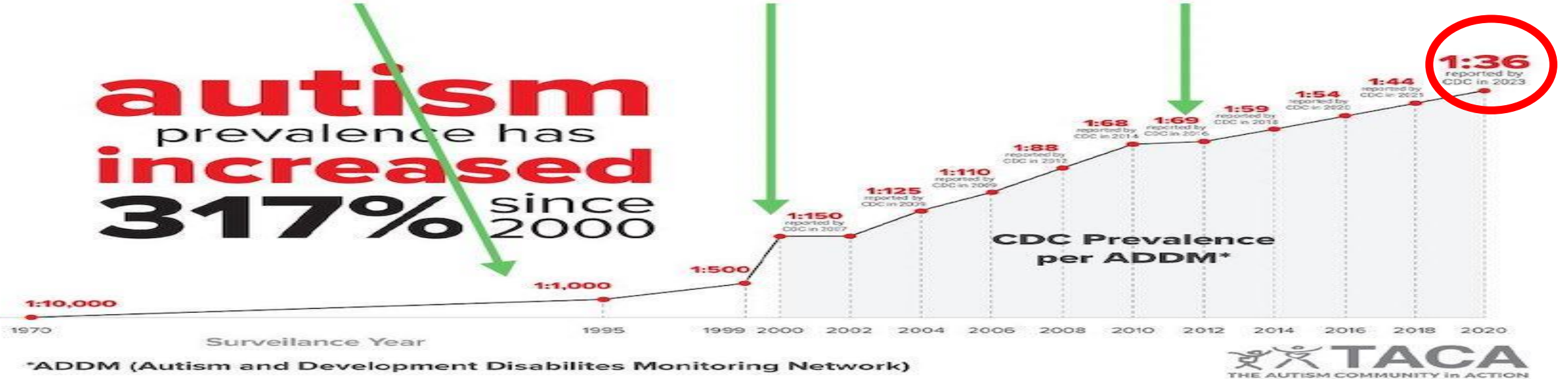
- Covid-19 salgınından önce 2018 CDC verilerinde 44'te 1 olan OSB sıklığının, 2023 mart raporunda 36'da 1'e yaygınlaşması çevresel etkenler ve genetik zemin birlikteliğinin en önemli durum olduğuna işaret etmektedir.
- Tanımın değişmesi ve kapsayıcılığının artması ile tanı alan vaka sayıları arttı

DSM4

DSM5

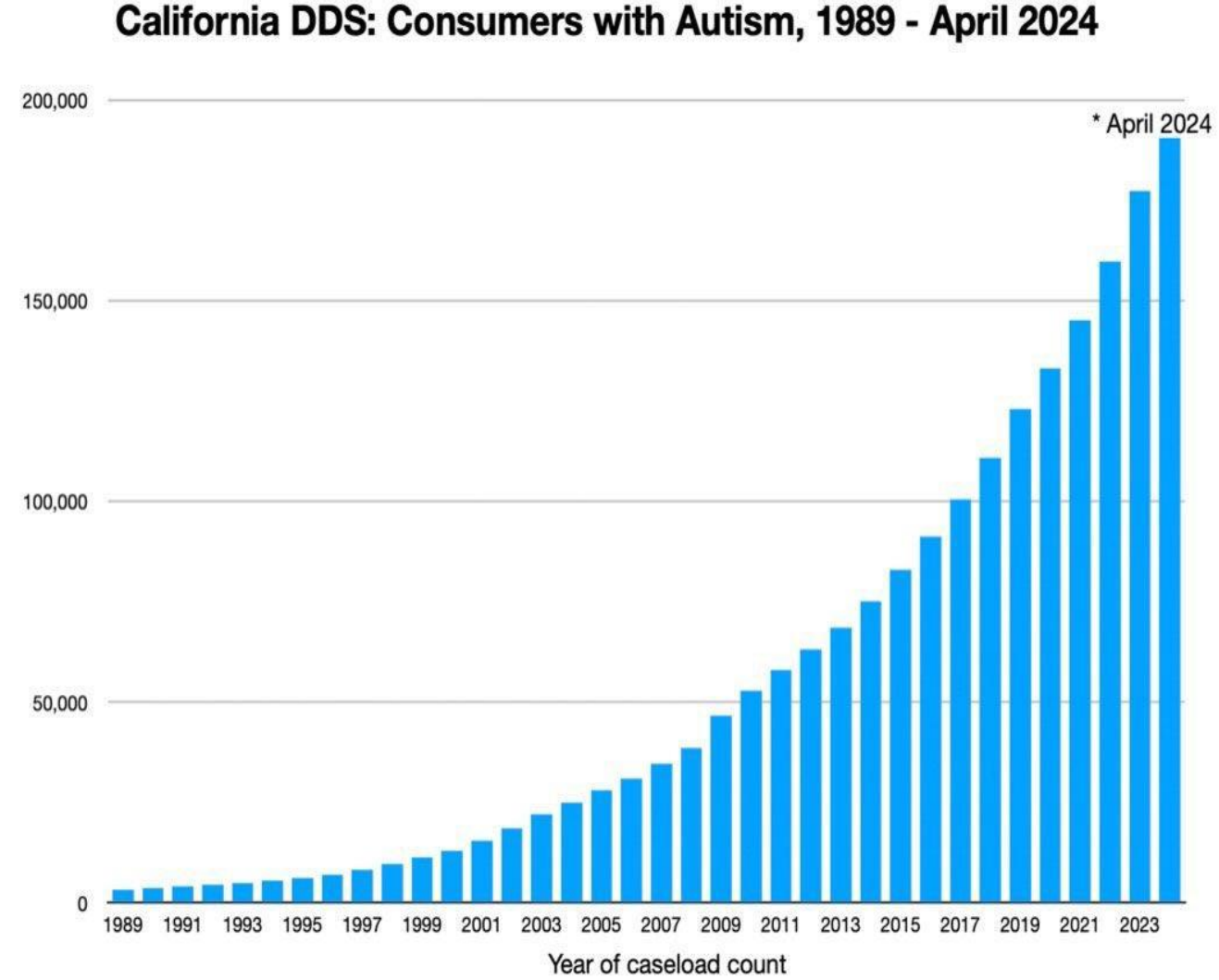
DSM4-TR

autism
prevalence has
increased
317% since
2000



OSB Yaygınlığına İlişkin CDC Verileri (2006–2020 8 yaş çocuklar)

- **CDC 2022** verileri: 16 merkezde yapılan bir analizde, 4 ila 8 yaş arasındaki çocuklar arasında her 31 çocuktan 1'ine otizm tanısı konulduğu saptandı.



Ülkemizde Güncel Veriler Nedir?

- **Mayıs 2024**

- Resmi rakamlara göre “< 18” yaş grubunda **830.822** otizmli çocuk ve genç var.
- Tüm toplumda ~ 2 milyon otizmli birey olduğu tahmin ediliyor
- Etkilenen aile ferdi: >8 milyon

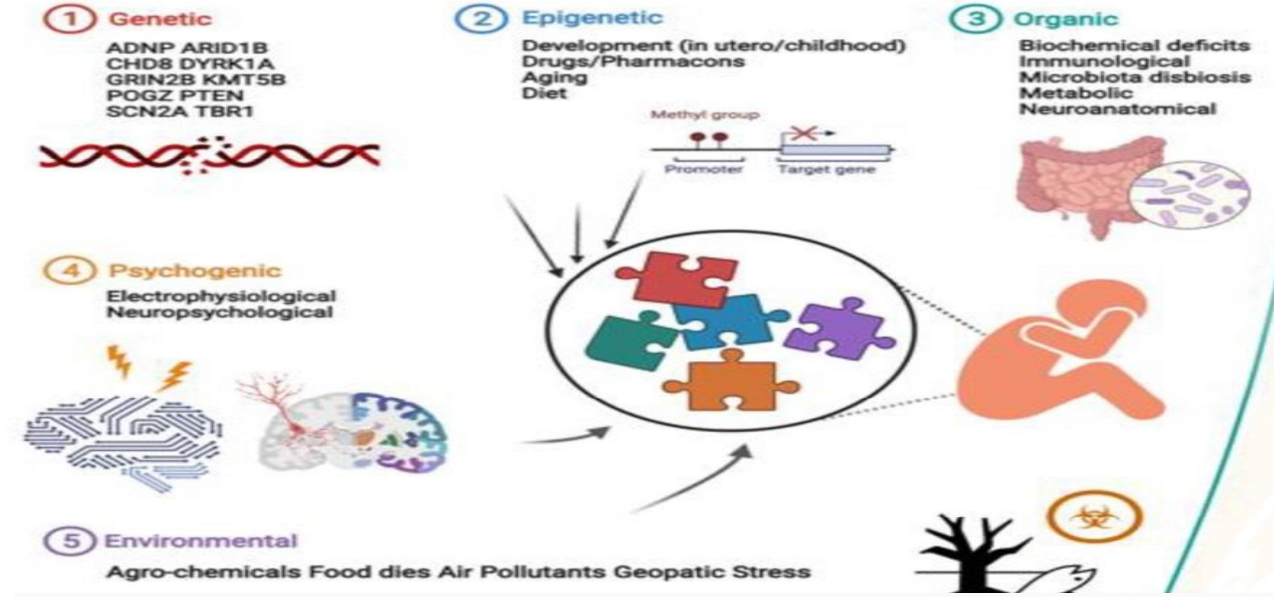
- Cinsiyet: **1/26 E**; 1/93 K (**E ~4x**)

- Monozigot ikizlerde oran %60-90; dizogot ikizlerde ise %20, kardeşlerde %10

Patofizyoloji

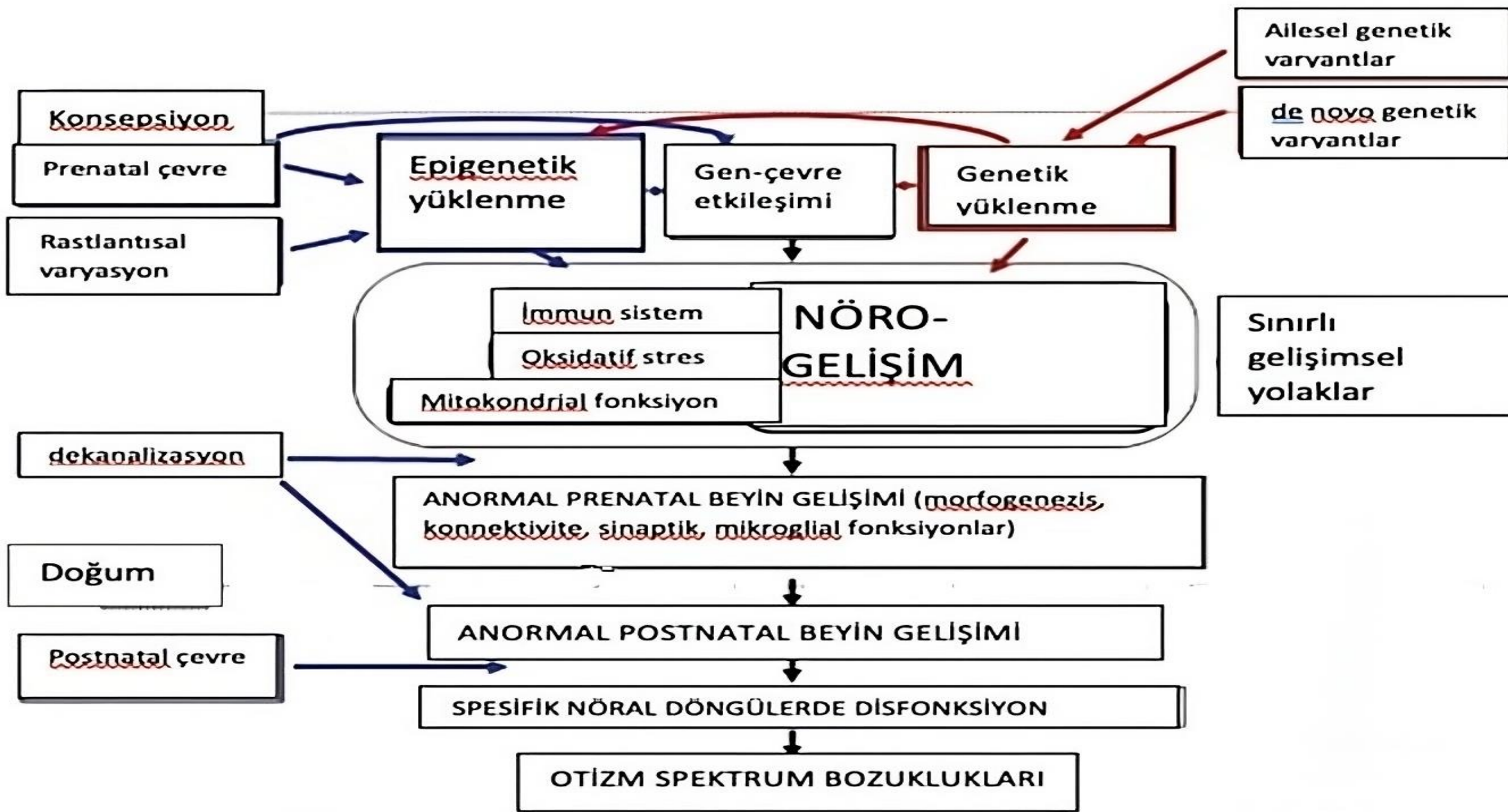
- Etiyopatogenezi heterojendir
- Geçmişte çevresel etkenler ön planda iken son yıllarda genetik nedenler ön plana çıkmıştır.
- Gelişimsel psikiyatrik sendromlar içinde en yüksek genetik geçiş oranına sahip bozukluk

Etiology of Autism spectrum disorders (ASD)



Otizm Etiyolojisi





Genetik Nedenler

- 100'den fazla gen ve genomik bölge otizm ile doğrudan ilişkili
- Vakaların %20 kadarı doğrudan genetik nedenlerle ilişkili (OSB'nin kalıtılabilirliğinin %50-90 arasında olduğu tahmin edilmektedir)
- Genel fikir birliği, Otizmde beyin gelişimini, özellikle nöral bağlantıyı değiştiren genetik faktörlerin sorumlu olduğu yönündedir.

Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., et al. (2010). Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics*, 86(5), 749–764.

Sun, F., Oristaglio, J., Levy, S. E., Hakonarson, H., Sullivan, N., Fontanarosa, J., et al. (2015). Genetic testing for developmental disabilities, intellectual disability, and autism spectrum disorder. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US).

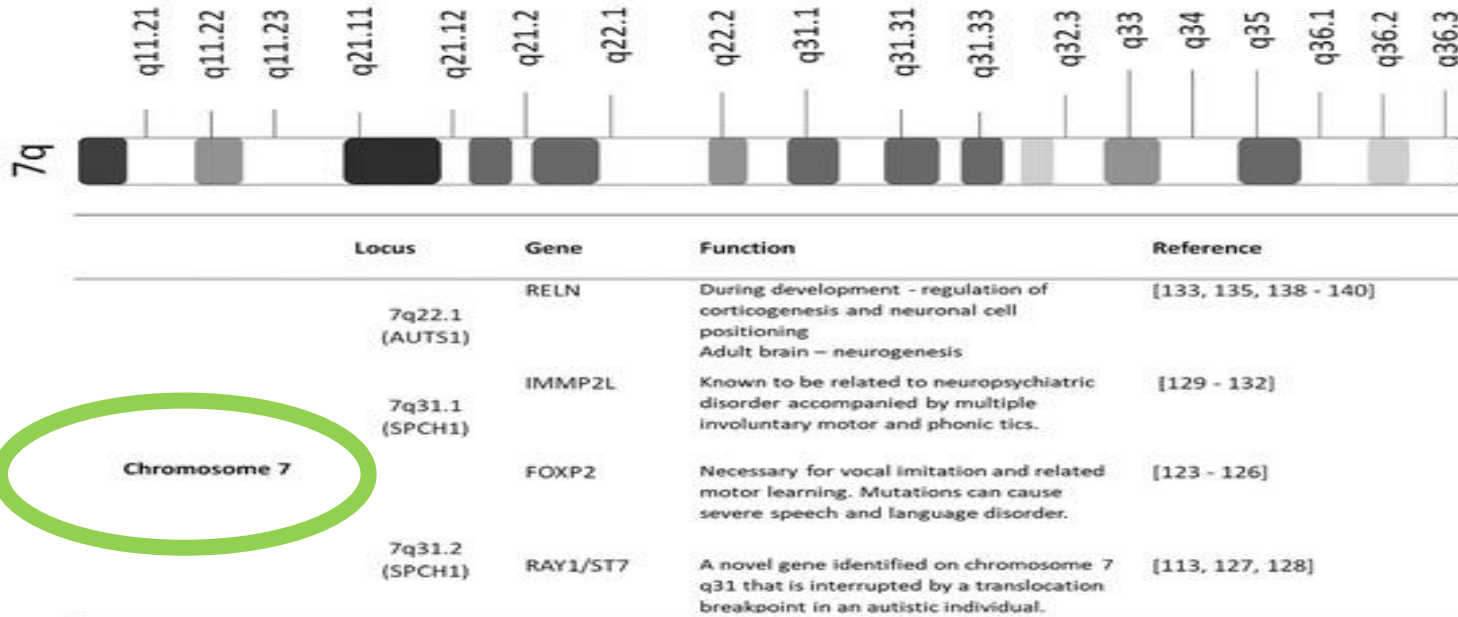
Beaudet, A. L. (2013). The utility of chromosomal microarray analysis in developmental and behavioral pediatrics. *Child Development*, 84(1), 121–132.

Nature reviews Genetics. 2008 May;9(5):341-55.

Nat Rev Dis Primers. PMC 2022 March 07; 6(1): 5. doi:10.1038/s41572-019-0138-4.

- Hem nadir görülen **monogenik mutasyonlar** (örneğin, *Fragile X sendromu*, *Tuberous Sclerosis*, *Rett sendromu*) hem de **poligenik risk faktörleri** Otizm gelişiminde rol oynamaktadır.
- **De novo mutasyonlar**, özellikle ileri paternal yaş ile ilişkili olarak Otizm riskini artırmaktadır.

- En güçlü ve güvenilir risk: Genetik değişikliklerin protein kodlayan bölgelerdeki fonksiyonel etkisi
- Sorumlu tutulan genlerin çoğu X kromozomunda yer almakta



Dil ve konuşma

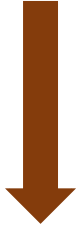


OPEN

Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes

- de Novo heterozigot mutasyonlar (özellikle LoF) her ne kadar seyrek olsa da (~%3) otizm için yüksek risk barındırır ve sıklığı artmaktadır.
- Güncel çalışmalar %10-20 oranında de Novo nokta mutasyonların OSB'na yol açtığını tahmin etmektedir.

- Kız cinsiyet (X kromozomunda nokta mutasyonlar daha sık)
- Mental retardasyon
- Birden fazla etkilenmemiş kardeş
- Nöbetlerin varlığı



Bunların kombinasyonuna sahip Otizm tanılı bireylerde ~% 20-30'unda **de Novo mutasyon** olma olasılığı vardır.

- Genetik yatkınlık: a) Kromozomal düzensizlikler b) Tek gen mutasyonlar
c) Kopya sayısı değişiklikleri (CNV) ile ilişkilidir.
- Whole Exome sequencing (WES) ve whole-genome sequencing (WGS) ile yeni genetik varyantlar keşfedilmiştir.

Otizm tanılı bireylerde ilk aşamada önerilen genetik testler

- **Mikroarray inceleme ve Karyotipleme**
- **Frajl X analizi**

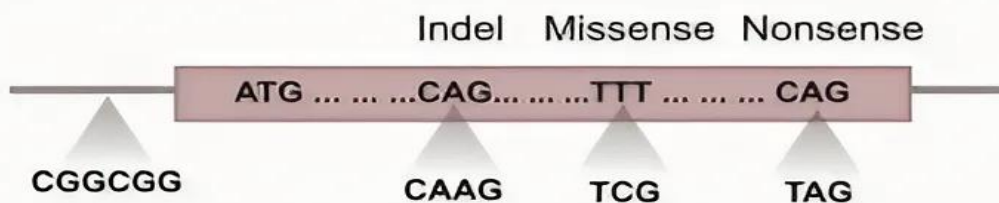
(MA:%7-10, Frajl X: %0.5, Karyotip: %2, WES analizi: %8)

a. Kalıtım Paterni

Autosomal recessive	Autosomal dominant	X-linked
- Phelan-McDermid syndrome - Timothy syndrome - Tuberous sclerosis complex - Angelman syndrome - Pitt-Hopkins syndrome - Smith-Magenis Syndrome - Cornelia de Lange Syndrome <i>CHD8, DYRK1A, SCN2A, ARID1B, ANK2, GRIN2B, SYNGAP1, EHMT1, ADNP, TBR1, POGZ, KATNAL2, MBD5</i>	- Smith-Lemli-Opitz syndrome - Cohen syndrome <i>AMT, PEX7, SYNE1, BCKDK</i>	- Male child with Fragile X syndrome - Female child with Rett syndrome - Christianson Syndrome <i>NLGN3, NLGN4, CLCN4, DDX3X</i>

b. Varyasyon Tipi

SNP



Fragile X syndrome

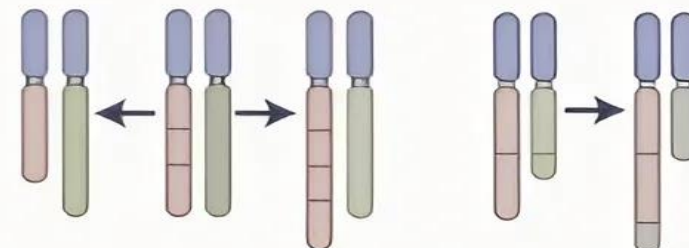
- *MECP2* (Rett syndrome)
- *UBE3A* (Angelman syndrome)
- *CACN1C* (Timothy syndrome)
- *FMR1* (Fragile X syndrome)
- *TSC1/2* (Tuberous sclerosis)

Single gene mutation

De novo mutation

- *CHD8, SCN2A, SYN-GAP1, ARID1B, GRIN2B, DSCAM, TBR1*

CNVs



Deletion and duplication

- Phelan-McDermid
- Velo-cardial facial
- Potocki-Lupski
- 16p11.2 deletion
- 16p11.2 duplication
- 15q13.3 deletion
- 15q11.2q13 duplication

Translocation

- Phelan-McDermid syndrome
- Tuberous sclerosis complex

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi
CNV: Kopya sayısı varyasyonu.

Zihinsel yetersizlik ve OSB ilişkili tek gen mutasyonlarından en yaygın olanları

Gen	Sendrom/Hastalık	Başlıca Klinik Özellikler	Kalıtım
FMR1	Frajl X Sendromu	Zihinsel yetersizlik, otizm, makrosefali, makroorşidizm	X'e bağlı resesif
MECP2	Rett Sendromu	Gelişim geriliği, el stereotipileri, konuşma kaybı	X'e bağlı dominant
TSC1/2	Tüberoz Skleroz Kompleksi	Epilepsi, kortikal tüberler, otizm	Otozomal dominant
SHANK3	Phelan-McDermid Sendromu	Otizm, hipotonik bebeklik, konuşma gecikmesi	Otozomal dominant
PTEN	Makrosefali ile ilişkili OSB	Makrosefali, otizm, kanser riski	Otozomal dominant
SCN2A	SCN2A ile ilişkili ensefalopati	Epilepsi, otizm, gelişimsel gerilik	Otozomal dominant
CHD8	CHD8 ile ilişkili otizm	Makrosefali, gastrointestinal problemler, otizm	Otozomal dominant
SYNGAP1	Gelişimsel ve epileptik ensefalopati	Zihinsel yetersizlik, otizm, epilepsi	Otozomal dominant

Copy Number Variants

17 total CNV loci

Database updated on April 3, 2025

gene.sfari.org

Search this table

17 rows in table

Download this dataset

STATUS	CNV LOCUS	CNV TYPE	DELETION VS. DUPLICATION	REPORTS	# OF CASE POPULATIONS	# OF CASE INDIVIDUALS	ANIMAL MODEL
	1q21.1	Deletion-Duplication	-435 513	64	99	951	
	15q13.3	Deletion-Duplication	-97 351	80	117	452	m7qC
	16p11.2	Deletion-Duplication	-871 815	150	217	1695	m7qF3
	16p12.2	Deletion-Duplication	-61 40	25	36	101	
	16p13.11	Deletion-Duplication	-230 495	77	111	738	
	16p13.3	Deletion-Duplication	-334 206	73	103	544	
	17p11.2	Deletion-Duplication	-181 159	67	87	341	m11qB1.3-qB2
	17q11.2	Deletion-Duplication	-69 51	30	45	121	
	17q12	Deletion-Duplication	-259 251	78	118	512	
	2p16.3	Deletion-Duplication	-521 25	89	132	546	
	2q11.2	Deletion-Duplication	-68 96	24	43	164	
	22q11.2	Duplication	-3 8	7	8	11	
	22q13.3	Deletion	-14 0	2	2	14	
	3q29	Deletion-Duplication	-265 234	72	107	499	
	5q35	Duplication	-0 1	1	2	1	
	7q11.23	Deletion-Duplication	-253 208	86	116	461	m5qG2
	8p23.1	Deletion-Duplication	-246 199	49	72	445	

Önemli Genler ve Fonksiyonları

- **Sinyal İletimi:**
- **TSC1/TSC2 (mTOR)** ve **PTEN**: Protein sentezini ve hücre büyüklüğünü kontrol eden sinyal yollarını düzenlerler. Bu genlerdeki mutasyonlar otizm ve makrosefaliye neden olabilir.
- **Protein Translasyonu:**
- **Frajl X Sendromu (FMR1)**: Sinaptik işlev ve yapıyı değiştiren protein sentezi bozulmuştur
- **Sinaptik Oluşum ve İşlev:**
- **Neurologinler (NLGN3, NLGN4)**: Sinaps oluşumunu ve spesifik sinaptik bağlantıları düzenler.
- **Neurexin 1 (NRXN1)**: Otizmde en sık gözlenen delesyon olaylarından biri
- **SHANK1-2-3**: Postsinaptik yoğunluğu düzenleyerek sinaptik olgunlaşmayı destekler. (Sinaptik iletinin verimliliğini düzenler)

Önemli Genler ve Fonksiyonları

- **İyon Kanalları:**
- **Kalsiyum (CACNA1C (L tipi), CACNA1H (T tipi)) ve Sodyum (SCN1A, SCN2A) Kanalları:** Nöral uyarıların iletiminde kritik rol oynarlar; mutasyonları **sinaptik disfonksiyona, nöronal hiperaktiviteye** yani epilepsi ve otizme neden olur
- **Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi:**
- **Rett Sendromu (MECP2):** Epigenetik olarak gen ifadesini baskılar ve **sitokin metilasyonu veya histon metilasyonu/asetilasyonu** bozulur.
- **Metabolik Genler:**
- **Fenilalanin Hidroksilaz:** Fenilketonüri (PKU) ile ilişkili, otizm ile bağlantılı bir metabolik bozukluk ortaya çıkar.
- **D7-Dehidrokolesterol Redüktaz (Smith-Lemli-Opitz sendromu):** Kolesterol metabolizmasını etkiler böylece nöral membranın stabilizasyonu bozulur.

- **Epigenetik Faktörler (Genetiğin çevreyle etkileşimi)**
- DNA metilasyonu, histon modifikasyonları gen ekspresyonunu düzenler.
- mTORpati, sinaptik plastisite, anormal fonksiyonel bağlantı, nöroinflamasyon
- Aynı genetik bozukluk farklı fenotiplerle prezente olabilir **(pleiotropi)**

- ***Mitokondriyal bozukluklar;*** bilişsel gerilik, nöbetler, miyopati ve OSB bulgularına sebep olmaktadır
- Bununla beraber şu an için mitokondriyal bozuklukların *tek başına OSB'a yol açabileceği ile ilgili yeterli kanıt yoktur*

Otizm Spektrum Bozukluęuna (OSB) Genetik Yaklaşım

ÖYKÜ VE KAYITLARIN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Komorbiditelerin değerlendirilmesi ve FM

Temel OSB (dismorfik olmayan)

AÇIKLANAMAYAN OSB OLAN HERKES

- Mikroarray
- FRAJİL X TESTİ

Kız Hasta: MECP2

BÇ > 3 P : PTEN

Açıklanamayan olgularda WES ve / veya WGS göz önünde bulundurulmalı

Karmaşık OSB (çok sayıda minor fiziksel anomali +/- major konjenital anomaliler)

SPESİFİK SENDROML ŞÜPHELENİ- YORSA

Hedeflenmiş genomik testler
(Trizomi 21, NF1, TSC, 22q11.2)

SPESİFİK SENDROM ŞÜPHEİ YOKSA

MIKROARRAY

Sonuçlar açıklayıcı değilse WES düşünülmeli.

Eğer Sonuç elde edilemediyse WGS düşünülmeli

Nörobiyoloji ve Epigenetik Faktörler

- Çalışmalar OSB'deki nöronal organizasyonun birçok alanda bozulduğunu destekler (etkilenen alanın fazlalığı= klinik heterojenite)
- Çoğu birey özellikle erkeklerde makrosefali (total beyin hacminde ve ağırlığında %5 ila %10 oranında artış) söz konusu.
- Doğum BÇ normal hatta mikrosefalik iken 1 yaşından sonra makrosefali gelişmekte.
- Artmış nörogenez (mTOR), azalmış apoptozis ve sinaptik ayrışma/budanmanın yetersiz kalması bu durumdan sorumlu tutulmaktadır

OSB Gelişiminde Beyin ve Davranış Değişikliklerinin Etkisi

Ara basamaktaki nöral progenitör hücrelerin çoğalması



Kortikal yüzey alanının aşırı genişlemesi (6-12 ay)



Duyusal-motor/dikkat deneyiminde bozulma



Deneyime bağlı nöronal gelişimde bozulma



Nöronal süreçlerin eliminasyonunda (budanmasında) azalma



Beyin hacminde aşırı büyüme (12-24 ay)

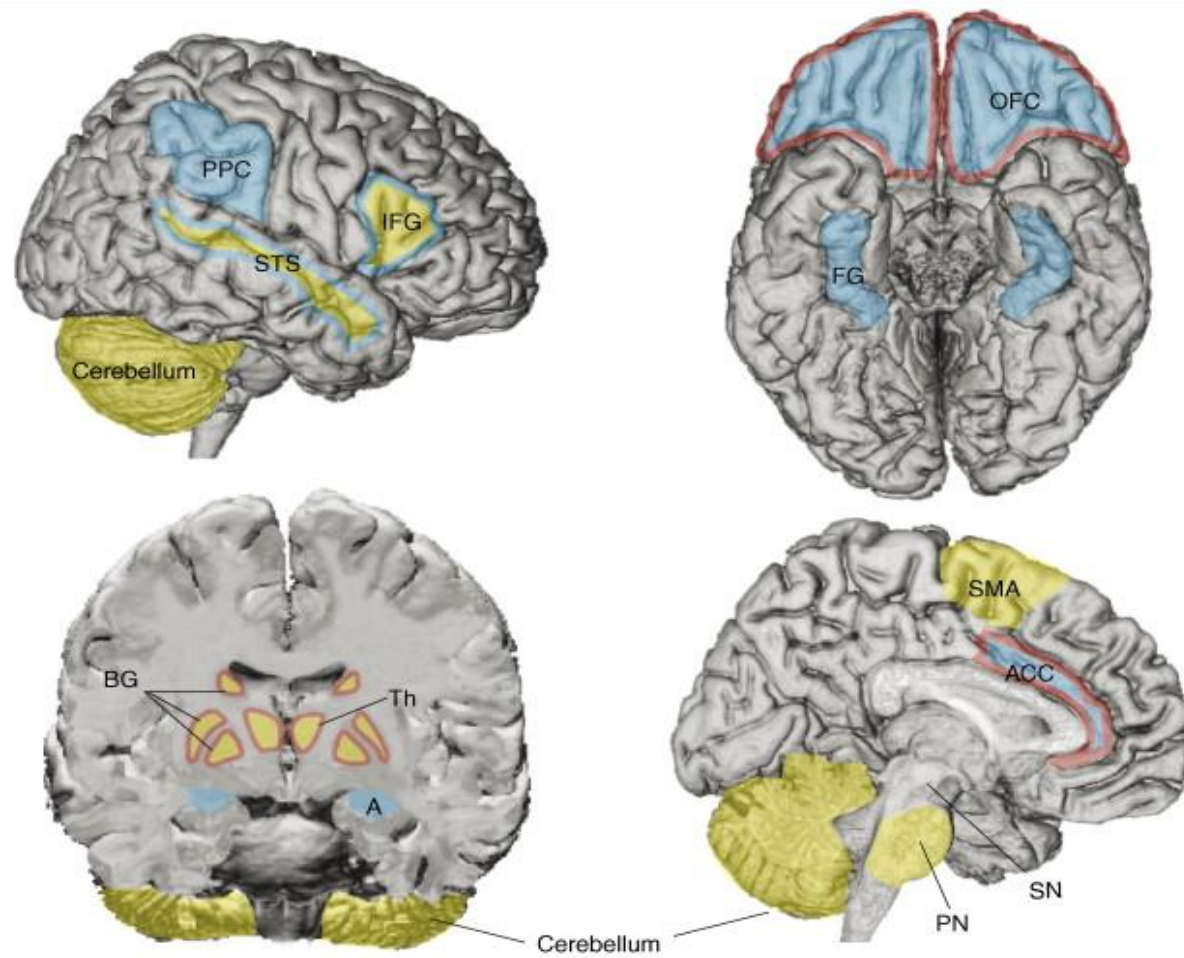


Bağlantısallıkta (konnektivitede) bozulma ve otistik sosyal kusurların ortaya çıkarak yerleşmesi (12-36 ay)

NÖROANATOMİ

- Anterior insula - sensorimotor alanlar - amigdala arasındaki bağlantının artması, sese ve dokunmaya karşı daha fazla hassasiyetle ilişkilendirilmiştir.

- AMİGDALA: Otizmli çocuklarda amigdala volümü normalden daha büyük, nöronlar ise küçük. Bunun, yaygın korkunun sorumlusu olduğu düşünülüyor.
- Ayrıca erken dönem beyin gelişiminde nöronal göçü sağlayan maddelerden biri olan reelinin miktarında azalma görülmüştür.
- Serebellumda ise lobül boyutlarında değişkenlik, **Purkinje hücrelerinde azalma**, ve **serebellar derin çekirdeklerde patolojik değişiklikler** gözlenmiştir

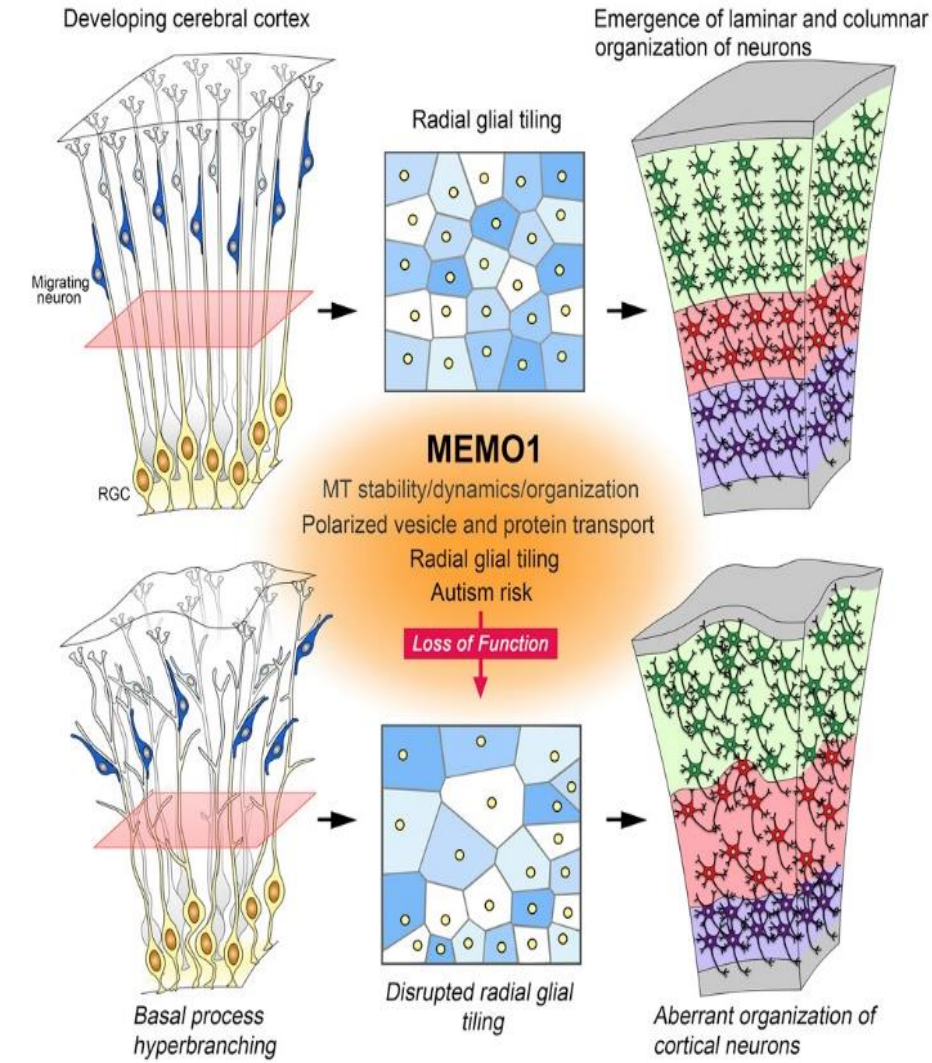


Social impairment	Communication deficits	Repetitive behaviors
OFC – Orbitofrontal cortex ACC – Anterior cingulate cortex FG – Fusiform gyrus STS – Superior temporal sulcus A – Amygdala mirror neuron regions IFG – Inferior frontal gyrus PPC – Posterior parietal cortex	IFG- Inferior frontal gyrus (Broca's area) STS – Superior temporal sulcus SMA – Supplementary motor area BG – Basal ganglia SN – Substantia nigra Th – Thalamus PN – Pontine nuclei cerebellum	OFC – Orbitofrontal cortex ACC – Anterior cingulate cortex BG – Basal ganglia Th – Thalamus

Otizmde Anatomik Farklılıklar ve Atipik Beyin Fonksiyonu

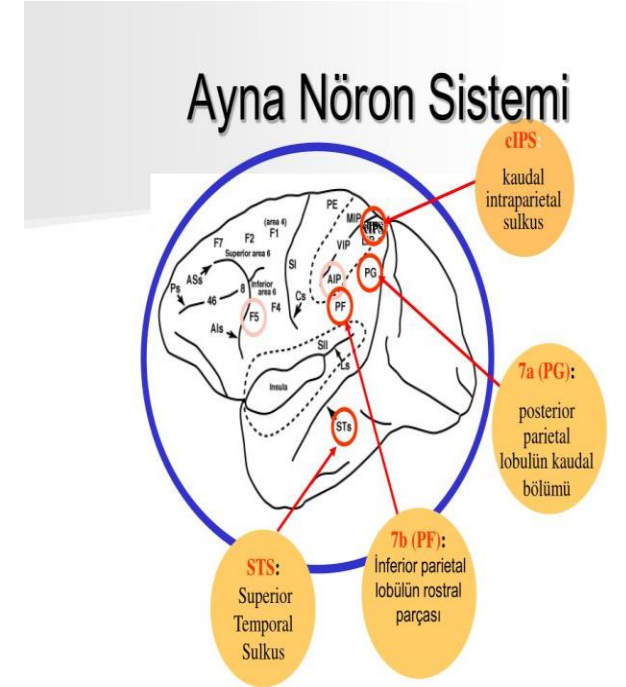
- 1.Sosyal Bilişsel Fonksiyonel Bozukluklar:** Yüz tanıma, duyguyu tanıma ve bakış takibi. Amigdala, fusiform yüz alanı (FFA) ve temporo-parietal kavşak (TPJ) sorumlu.
- 2.Varsayılan Mod Ağının (Empati ve içgörü) Disfonksiyonu:** Medial prefrontal korteks ve posterior singulat kortekste bağlantılarda azalma saptanmıştır.
- 3. Fonksiyonel Bağlantısal Anormallikler:** OSB' de uzun menzilli bağlantılarda azalma, buna karşın lokal (yakın) bağlantılarda artış söz konusu. Bu da tekrarlayıcı düşünme biçimi ile ilişkili bulunmuştur.

- **Radyal glial progenitor (RGP) hücreler**, beyin korteksindeki bütün nöronların üretilmesinden sorumlu olan öncü hücrelerdir. Yenidoğan döneminde RGP' in düzensiz dizilimi nöronların hatalı iletişimine ve Otizme sebep olur (Beattie R 2017)
- miRNA'lar sosyal davranış ve anksiyete ilişkili davranışın düzenlenmesinde rol almakta (PTEN ve MECP2) (Binici 2023)
- Kodlama yapmayan RNA'ların (ncRNA) gen ekspresyonları ve hastalığın seyri ile ilişkili olması nedeniyle yeni ilaç geliştirme çalışmalarının hedef moleküllerinden biri olabileceği düşünülmektedir.



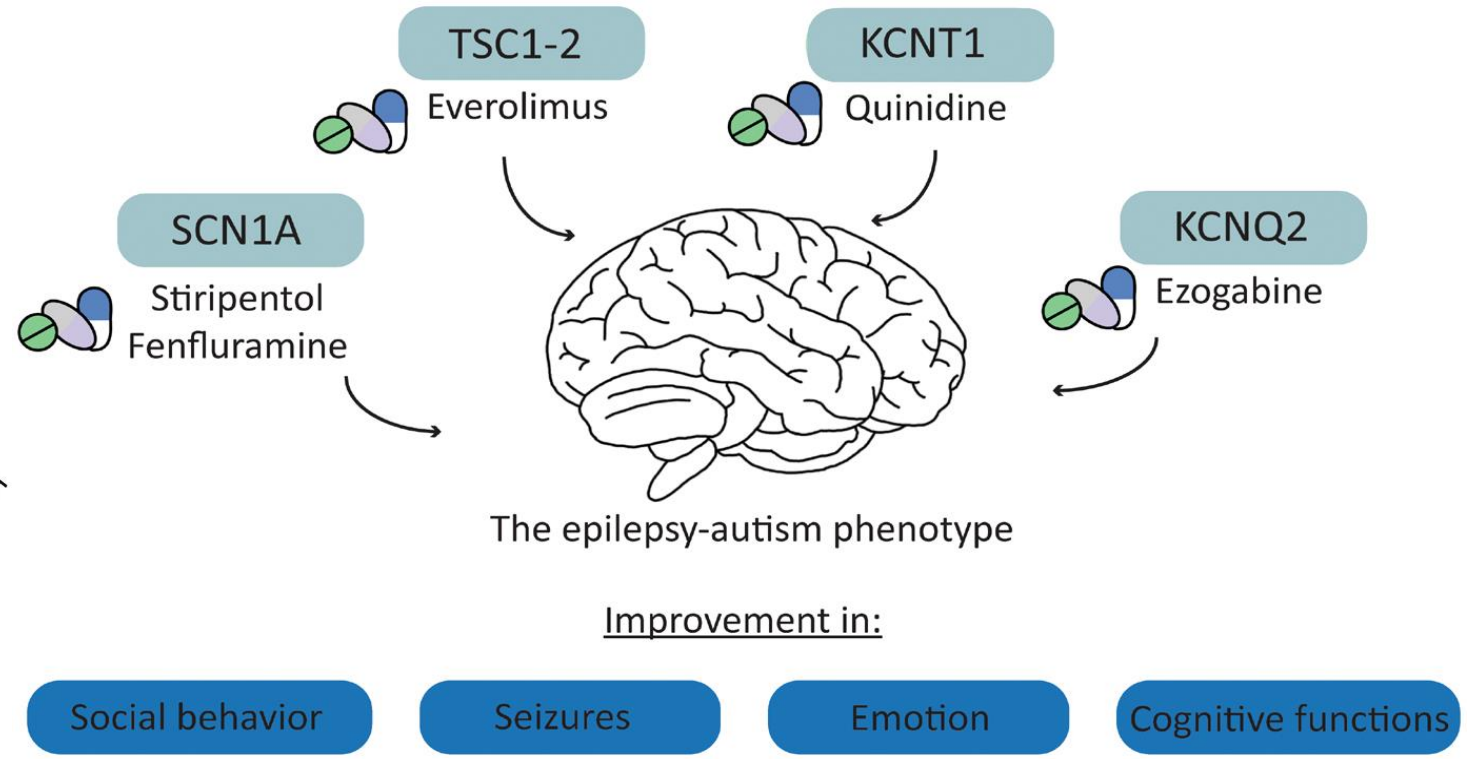
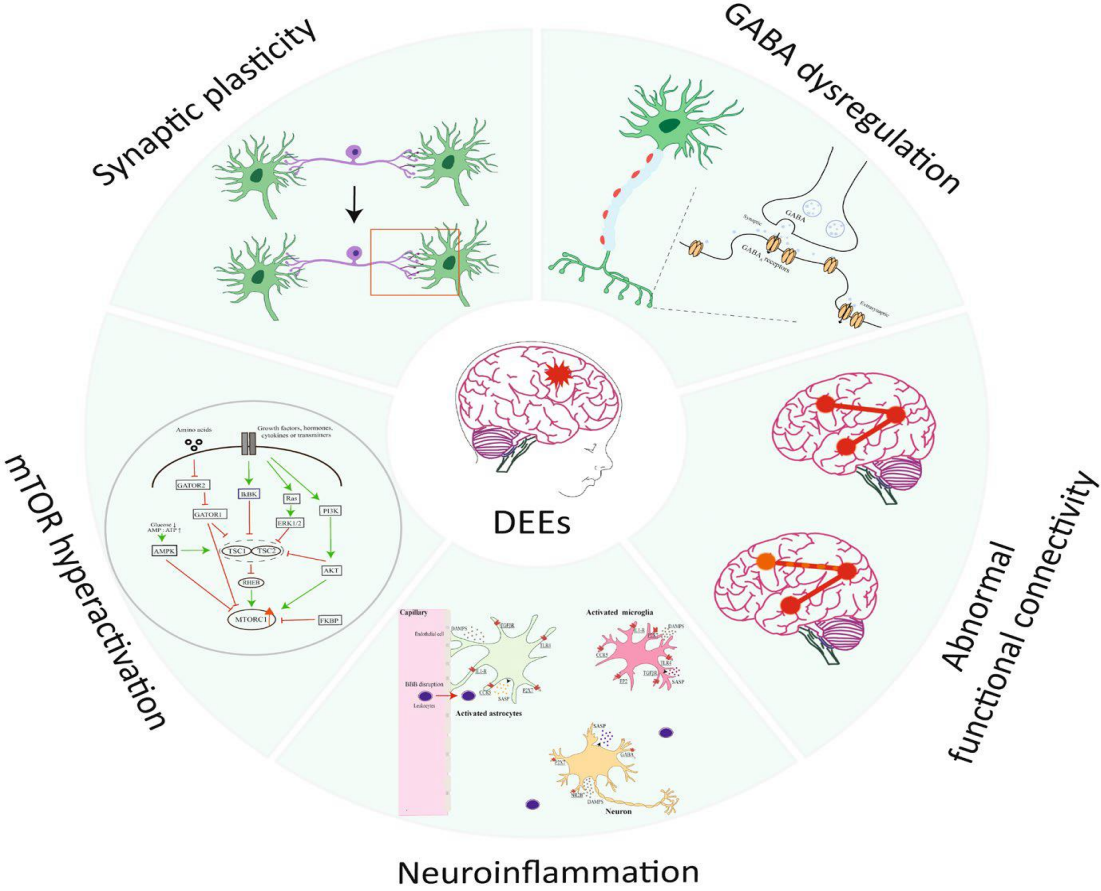
Epilepsi ve Anormal Elektriksel Aktivite

- Epilepsi OSB birlikteliği kimi çalışmalarda %50'lerde (risk 48x)
- Kortiko-kortikal liflerin eksikliğinin üzerinde durulmakta.
(Nöbetsiz anormal EEG' den sorumlu tutulmakta)
- EEG anormallikleri özellikle premotor alandaki (Sosyal davranımların harekete dönüşmesi) **ayna nöronların** işlev bozukluğu ile ilişkili olarak, **kortikal disfonksiyonun** belirteci olabileceği bu görüşü önem kazanmakta



Epilepsi ve Anormal Elektriksel Aktivite

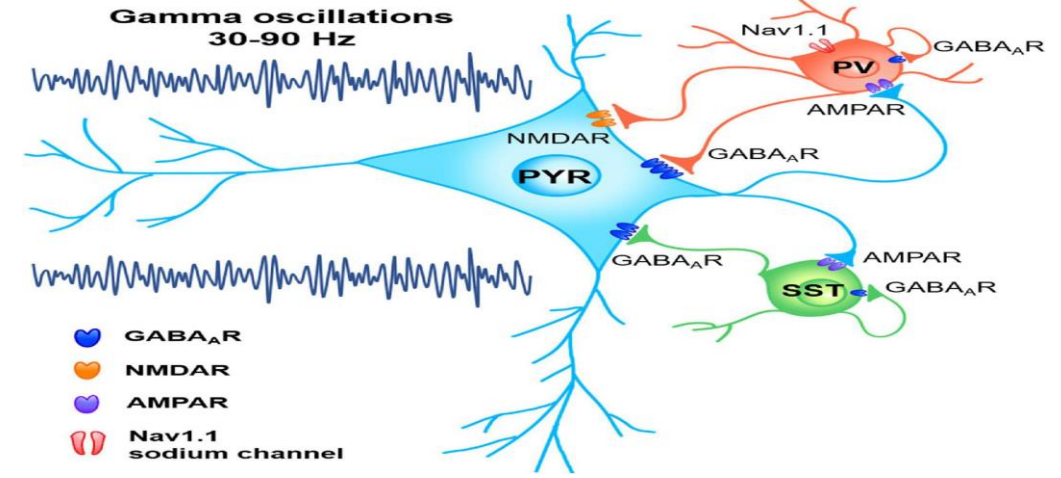
- Otizmde interiktal EEG anormalliği insidansı %6–64
- Paroksizmal bozukluklar oldukça sık
- Nöbete neden olmayan epileptik aktivitelerin tedavisi tartışmalı ([ANİ yan etkisi !!!](#))
- Çünkü bu aktivitelerin nöbete dönüşmesi şüpheli olduğu gibi deşarjlar spontan kaybolabilir
- EEG anormalliği saptanan hastaların EEG takibine alınması ortak görüş



New mechanism-based therapeutic options

- 3 yaş öncesi müdahale hem epilepsi hem de OSB bulgularının gerilemesine sebep olmakta
- Bu sebeple erken tanı ve nedene yönelik tedavi en önemli yaklaşım (Specchio 2025)

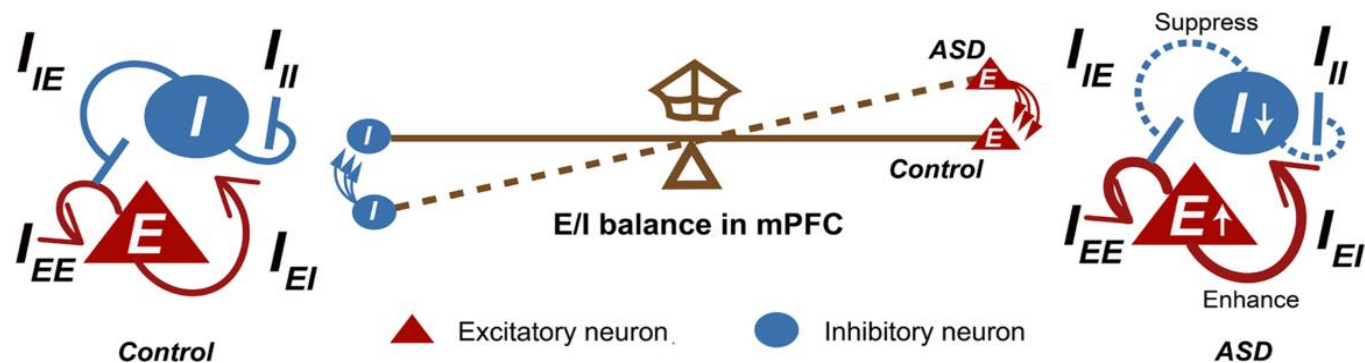
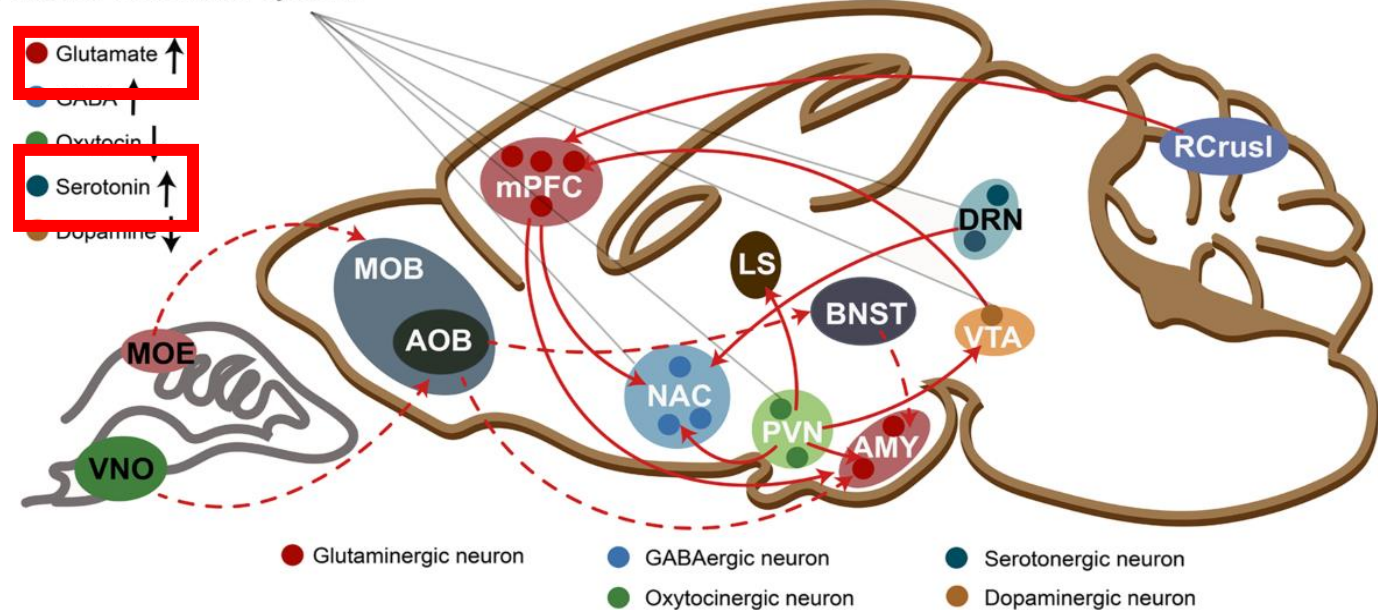
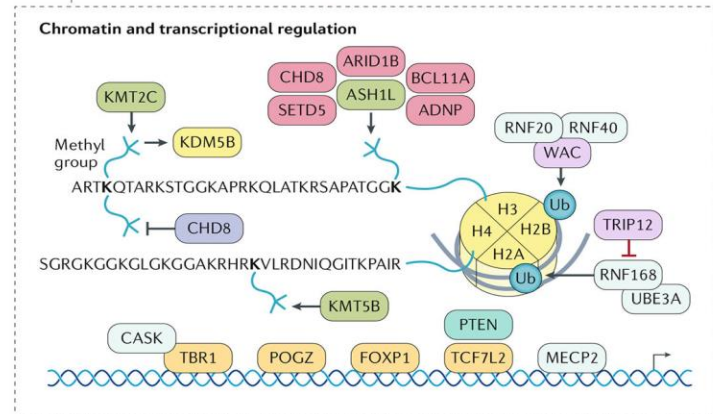
Eksitasyon – İnhibisyon Mekanizmasının Bozulması



- Eksitator sinyallerin artışı → Bu durum, algı, hafıza ve sosyal davranışlarda bozulmalara yol açar.
- **E/İ Dengesizliğin Göstergeleri**
- **Gamma osilasyonları (EEG):** Azalmış gamma aktivitesi → Düşük inhibitör kontrol.
- **Azalmış Parvalbumin nöronları**

Nörotransmitter Anormallikleri

- Glutamat ve GABA arasındaki kortikal uyarıcı-inhibitör dengesinde anormallikler görülür.
- Oksitosinin rolü incelenmiş ancak net veri yok
- Serotonin, norepinefrin, dopamin gibi monoamin nörotransmitterleri ve bunların metabolik öncüllerindeki bozukluklar OSB ile ilişkilendirilmiştir.



OSB'de daha çok seratonergic nöronlar etkilenir.

Otizm Spektrum Bozukluğunun Lipid İlişkili Patofizyolojisi

- Lipitlerin, özellikle kolesterolün, MSS' de önemli biyolojik roller oynadığı gösterilmiştir (embriyogenez, miyelinizasyon, sinaptik işlevler)
- mTOR gibi yollar, lipitlerle ilişkilidir.
- miRNA taşınımı ve serotonin sentez bozuklukları ile ilişkili

Otizm Spektrum Bozukluğunun Lipid İlişkili Patofizyolojisi

- **OSB ile ilişkili Genetik Bozukluklarda Lipit Anormallikleri**
- **SLOS (Smith-Lemli-Opitz Sendromu):** Kolesterol biyosentezindeki defekt.
- **FXS (Fragil X) ve RTT (Rett Sendromu):** Sinaptik disfonksiyon ile birlikte lipit dengesizliği.
FXS' de hipokolesterolemi söz konusuyken,
RTT'de LDL ve total kolesterol düzeyleri yüksek

- AGRE veritabanında yapılan çalışmalarda:
 - Otizmli bireylerin %19'unda «Hipokolesterolemi» saptanmıştır.

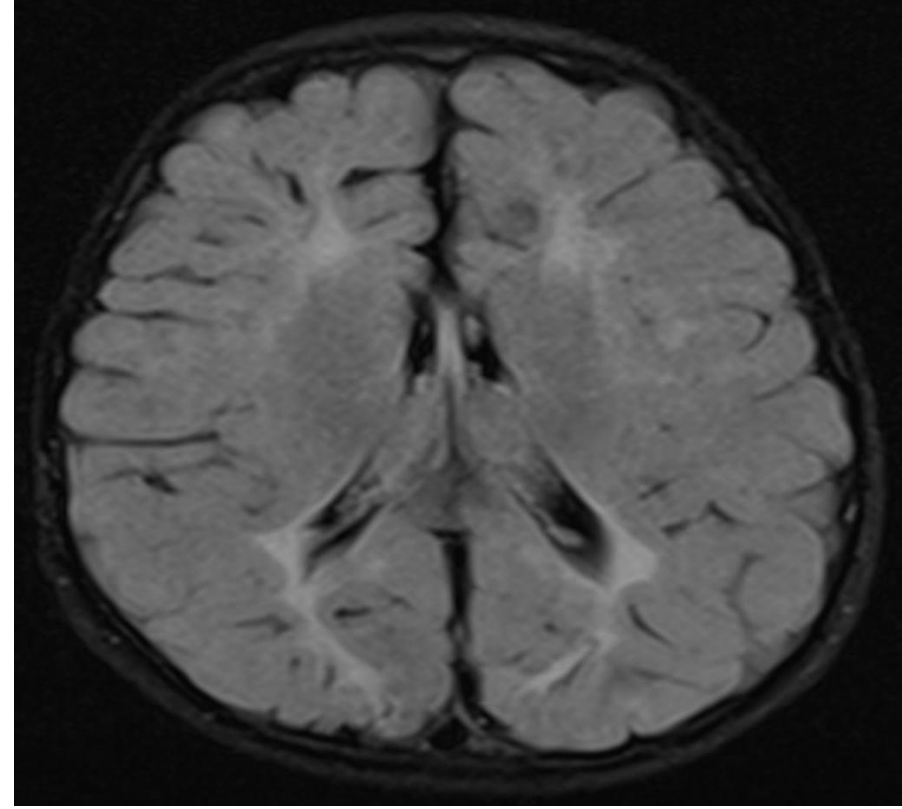
Otizm ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF1)

- IGF1 MSS miyelinizasyonunu destekler.
- Anne sütü, inek sütünden çok daha fazla IGF1 içerir.
- İlk 6 ay sadece anne sütü alan çocuklarda Otizm %0.7 (anne sütü almayanlarda %2.4)
- Otizmde, BOS IGF1 düzeyleri düşük
- İntrauterin enfeksiyonlar (örneğin COVID-19), IL-6 düzeylerini artırarak IGF1'i baskılayabilir.
- Vitamin D düzeyi düşük annelerde IGF1 düzeyleri de düşük!!!

Çevresel Nedenler

- Çevresel faktörlerle ilgili en tutarlı veriler
 - İleri ebeveyn yaşı
 - Doğum travması (HiE)
 - Erken Nöronal hasara (TORCH, İKK, İnme vs) sebep olan durumlar

üzerinedir





OSB Gelişiminde Prenatal ve Erken Yaşam Çevresel Stres Faktörleri

- Valproik asit (VPA), bisfenol A (BPA) ve maternal enfeksiyonlar Otizmle ilişkilendirilmiştir.
- Alkol, sigara, pestisitler, Kurşun, civa gibi ağır metaller nörotoksiktir (Reaktif oksijen türlerini (ROS) artırarak oksidatif strese neden olurlar)
- *Bu faktörler doğrudan nöral yapıyı bozabildiği gibi gen ekspresyonunda epigenetik değişiklikler yaparak nörogelişimsel süreçleri de etkileyebilir*

Ayrıca,

- Maternal obezite
- Kısa aralıklarla gebelik
- Gestasyonel DM

Artan otizm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu faktörlerin tek başına değilde daha çok yatkınlığı olan bireylerde Otizme katkıda bulunabileceği belirtilmektedir.

January 31, 2022

Association Between Screen Time Exposure in Children at 1 Year of Age and Autism Spectrum Disorder at 3 Years of Age

The Japan Environment and Children's Study

Megumi Kushima, MA¹; Reiji Kojima, MD, PhD²; Ryoji Shinohara, PhD¹; [et al](#)

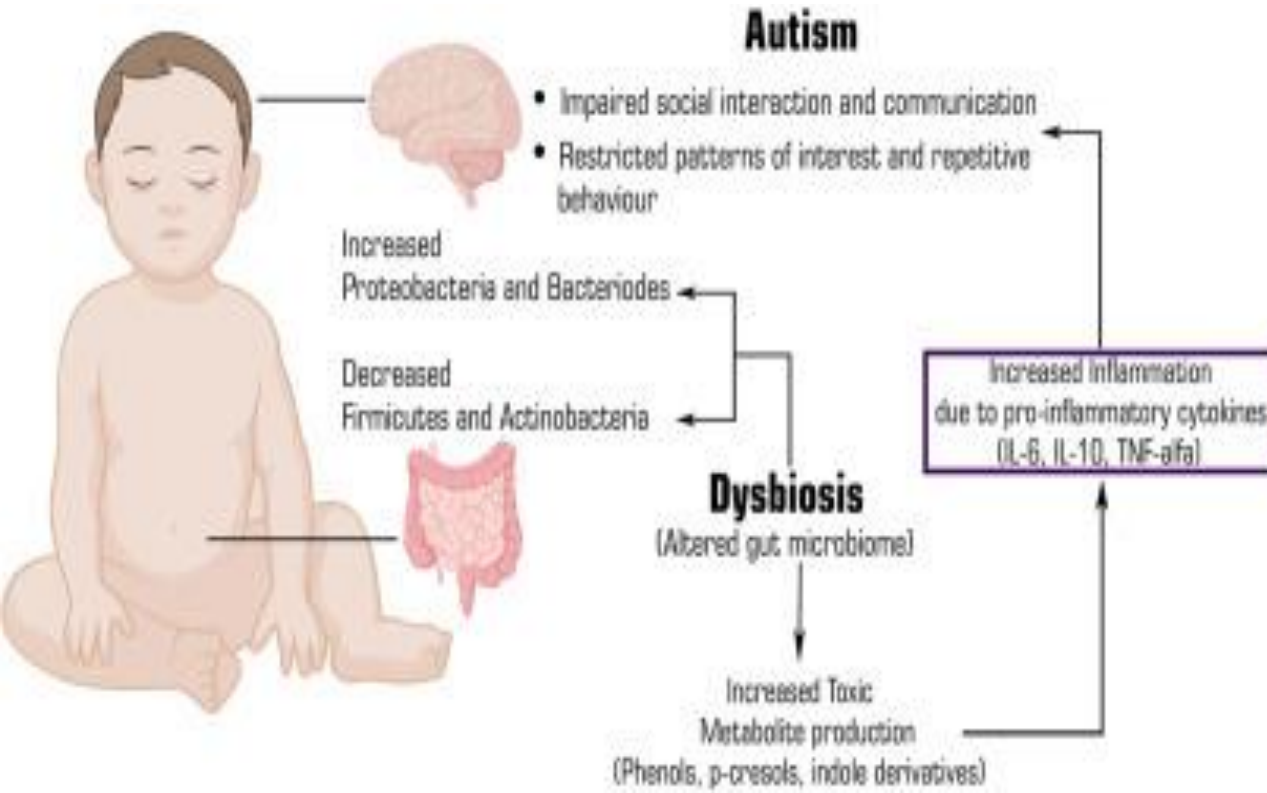
[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Pediatr. 2022;176(4):384-391. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5778

- Japonya' da 84.030 çocuğu içeren çalışmada, 1 yaşında Otizm'ye yatkınlık ve annenin hatalı uygulamaları da dahil edildikten sonra, **1 yaşında daha uzun ekrana maruziyet süresi** olan erkek çocuklarda; 3 yaşında artmış Otizm tanısı ile ilişkilendirildi.
- Risk **1 saati geçen** ekran maruziyeti ile artmaya başlamakta

Mikrobiyata ve Otizm

- Değişmiş mikrobiyatanın toksik metabolitleri arttırdığı bilinmekte.
- Bu artışla birlikte IL-6 ve 10 gibi proinaflamatuvar sitokinler artmakta
- Bu da sosyal iletişimde bozulma ve sınırlı ilgi ve tekrarlayıcı davranışlara sebep olmakta



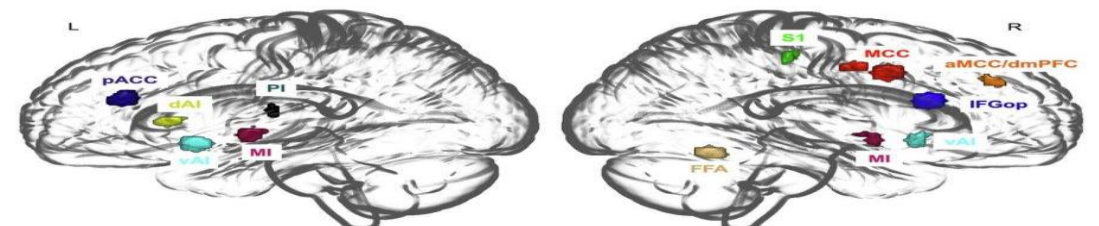
- Mikrobiyata açısından uygun ve GİS yakınmalarını azaltan diyet şekilleri klinik bulguların azalmasında yardımcı görülmüştür.
- Probiyotiklerin, Aktinobakterileri arttırarak Otizm bulgularını iyileştirdiği düşünülmekte
- Otizimli bireylerde bazı triptofan türevi barsak metabolitlerinin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu gösterilmiştir (Zadeh 2025, Nature).

nature communications

Relationships between **brain activity**, tryptophan-related **gut metabolites**, and **autism** symptomatology

Authors:

[Lisa Aziz-Zadeh](#) , [Sofronia M. Ringold](#), [Aditya Jayashankar](#), [Emily Kilroy](#), [Christiana Butera](#), [Jonathan P. Jacobs](#), [Skylar Tanartkit](#), [Swapna Mahurkar-Joshi](#), [Ravi R. Bhatt](#), [Mirella Dapretto](#), [Jennifer S. Labus](#) & [Emeran A. Mayer](#)



Otizm ve Uyku-Uyanıklık Sirkadiyen Ritmi

- Otizmde görülen **en yaygın komorbid** durumdur. (Özellikle uykuya dalma ve uykunun sürdürülmesi zordur)
- 3-18 ay arası uyku ritmi oluşumu için kritik bir dönemdir.
- Erken bebeklik döneminde uyku-uyanıklık düzeninin oluşturulmasının, Otizm riskini azaltabilecek önleyici bir yaklaşım olduğu düşünülmekte
- Çünkü Otizmde “Melatonin” üretiminde anormallikler söz konusudur.

Uyku Problemleri

- Eksojen melatonin kullanımı ve uyku hijyeni düzenlemeleri güvenli ve etkilidir.
- Uyku kalitesindeki düzelme, gündüz davranışlarında ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler sağlar.
- **En çok tercih edilen ajan Melatonin:** ilk 6 ay en düşük seviyelerin olduğu dönem.

Yaştan bağımsız olarak 1-1.5 mg/doz planlanan uykudan 30-60dk önce verilir.

Günlük maks doz 20 mg olup tüm yaşlar için en çok tercih edilen idame doz 3 mg
(Ninomiya et al., 2001; Foley & Steel, 2019)

Prenatal dönemde Parasetamol Kullanımı

- İntrauterin parasetamole maruziyetinin DEHB ve Otizm için göreceli risklerin ortalama yaklaşık %25 arttığını göstermektedir.
- Bu etkide prostoglandin sentezini inhibe etmesi sorumlu tutulmuştur.



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain

Christoph Bührer *, Stefanie Endesfelder , Till Scheuer  and Thomas Schmitz

Department of Neonatology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, 13344 Berlin, Germany;
stefanie.endesfelder@charite.de (S.E.); till.scheuer@charite.de (T.S.); thomas.schmitz@charite.de (T.S.)

* Correspondence: christoph.buehrer@charite.de

Otizm ve Beslenme

- **Mikronutrient Eksiklikleri**
- Otizm'li çocuklarda sık görülen eksiklikler:
 - B6-B12 vitamini
 - Folik asit
 - Magnezyum
 - Çinko
 - Omega-3 yağ asitleri
- Herhangi bir diyet tedavisinin Otizmde kliniği düzelttiğine dair net ve kapsamlı veriler yok

D Vitamini ve Demir

- Maternal D vitamini eksikliği, de Novo gen mutasyonlarına sebep olabilmekte
- Birçok Otizmli çocuklarda serum D vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır.
- D vitamini yetersizliği sonucu azalan antioksidan savunmanın Otizm olan bireylerin beyinde gerçekleşen nöroglial aktivasyon ve nöroinflamasyon sürecine etki ettiği düşünülmektedir.
- **Fe** nörotransmitter sentezinde kofaktör. Bu nedenle tek başına Fe eksikliğinin Otizme sebep olduğuna dair kanıt olmamakla beraber Otizm bulgularının ağırlaşmasına neden olduğuna dair birçok çalışma mevcut

Meguid Na, Hashish aF, anwar M, sidhom g. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. J altern Complement Med. 2010;16(6):641-5.

Khojastehkia H, Rahimi z, Khafaie Ma, Hosseini sa, Mansouri MT, et al. Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with autism spectrum disorder. Ital J pediatr. 2018;44(1):150.

Kerley CP, Power C, Gallagher L, Coghlan D. Lack of effect of vitamin D3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. Arch Dis Child. 2017;102(11):1030-6.

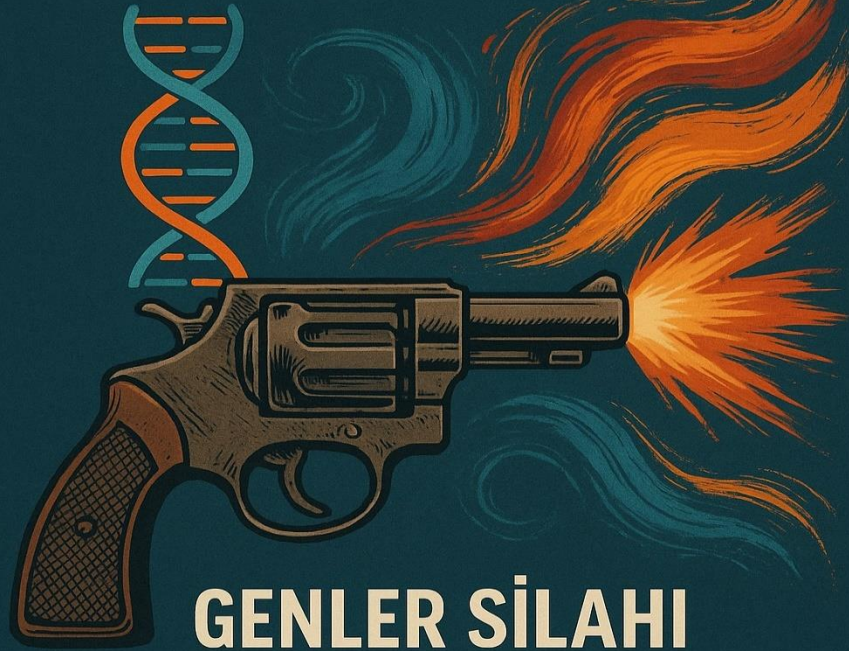
- Bununla beraber
 - **Aşılama**
 - **EMR**
 - **C/S doğum**
 - **Maternal Folat kullanımı**
 - **Yardımcı üreme teknikleriyle gebeliğin**

OSB ile ilişkisi yoktur

Sonuç

OTİZMİ SADECE GENETİK NEDENLER
AÇIKLAYAMAZ

EPIGENETİKTİR-



**GENLER SİLAHI
DOLDURUR,
ÇEVRE TETİĞİ ÇEKER.**