

Otistik Spektrum Bozukluğu Olan Ayrı Yumurta Üçüzleri: Olgu Sunumu ve Gözden Geçirme

Trizygotic Triplets with Autistic Spectrum Disorders: Case Report and Literature Review

Serhat TÜRKOĞLU¹, Ayhan BİLGİÇ², Runa USLU³

¹Ordu Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ordu, Türkiye

²Malatya Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Malatya, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Otistik spektrum bozuklukları (OSB) sosyal etkileşimde ve iletişimde bozulmalar ve tekrarlayıcı, basmakalıp davranış örüntüsü, ilgi ve aktivitelerin bulunması ile karakterizedir. OSB'nin etiyojisi bilinmemekle birlikte, günümüzde büyük oranda çok genli kalıtımla ilişkili olduğuna ve çevresel faktörlerin genetik faktörler ile etkileşime geçerek riski arttırdığına inanılmaktadır. Ayrı yumurta ikizlerinde OSB'nin eş zamanlı olarak görülme sıklığının %0-10 arasında olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bizim bilgilerimize göre, OSB'li ayrı yumurta üçüzleri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu makalede OSB tanısı konulan ayrı yumurta üçüzleri bildirilmiş ve bu durumun olası mekanizmalarının tartışılması için literatür gözden geçirilmiştir. (*Nöropsikiyatri Arşivi* 2012;49: 167-171)

Anahtar kelimeler: Otistik spektrum bozukluğu, otizm, üçüz

Çıkar çatışması:

Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Autistic spectrum disorders (ASD) are characterized by severe qualitative impairments in socialization, communication, and restricted repetitive behavior, interests and activities. Although the etiology is unknown, it is now believed that ASD are highly polygenic and, environmental factors may interact with genetic factors to increase the risk for ASD. The estimated concordance rate of ASD was reported to be 0-10% in dizygotic twins. To our knowledge, however, no study was available about trizygotic triplets with ASD. In this article, trizygotic triplets diagnosed with ASD were reported and the literature was reviewed to discuss the possible mechanisms of this condition. (*Archives xx Neuropsychiatry* 2012;49: 167-171)

Key words: Autistic spectrum disorders, autism, triplet

Conflict of interest:

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Otizm, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde gecikme ve sapmalar, stereotipik davranışlar, daralmış ilgi dağarcığı ve sınırlı aktivitelerin görüldüğü ciddi ve kalıcı bir gelişimsel bozukluktur. Son zamanlarda yapılan toplum tabanlı çalışmalarda otizm sıklığının %0,2, otizm, Asperger bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluğu (BTA-YGB) kapsayan otizm spektrum bozukluklarının (OSB) sıklığının ise %0,6 kadar olduğu belirtilmektedir (1). Etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte psikososyal etkenler, prenatal-postnatal etkenler, nörobiyolojik faktörler ve genetik yatkınlığın hastalığın ortaya çıkmasında etkili olabileceği öne sürülmektedir (2,3).

Otizm, Kanner tarafından ilk olarak tarif edildiği dönemde, o yıllarda hakim olan psikanalitik bakış açısının etkisi ile yetersiz ebeveynlik becerileri, ebeveynlerin kişilikleri ve çocuğa karşı uygunsuz tutumları ile ilişkilendirilmiş ve hastalığın biyolojik temeli göz önüne alınmamıştır. Ancak otizm üzerine yapılan çalışmalar arttıkça hastalığın biyolojik temeline yapılan vurgu artmıştır (4). Anne karnında talidomide, başta valproik asit olmak üzere antikonvülsanlara maruziyetin, bazı viral enfeksiyonların ve çeşitli doğum komplikasyonlarının otizm gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Ayrıca, annenin prenatal dönemde karşılaştığı psikolojik stres etkenlerinin OSB gelişimi ile ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır (6). Görüntüleme çalışmalarında otizmlili çocukların bir kısmında makrosefali, kortikal beyaz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serhat Türkoğlu, Ordu Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ordu, Türkiye

Gsm: +90 505 435 84 51 E-posta: drserhat@gmail.com **Geliş tarihi/Received:** 23.01.2011 **Kabul tarihi/Accepted:** 30.03.2011

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

cevherde anormal artış, frontal lob, temporal lob, amigdala gibi limbik yapılarda anormal büyüme özellikleri görülmüştür (7). Bu yapılar otizmde bozulma gösteren sosyal ilişki, iletişim ve motor becerilerde önemli rolleri olan bölgelerdir (1). Ayrıca fonksiyonel MR çalışmalarında otizmlı bireylerde fusiform yüz bölgesinde hipoaktivasyon (8,9) ve ayna nöronların aktivitesinde bozulma saptanmıştır (10). Ancak bu bulguların hiçbiri OSB için özgül değildir (1).

Otizmin genetik kökenli hastalıklarla birlikte görülebilmesi, monozigot ikizlerde görülen yüksek konkordans ve hastalığın kardeşlerde ortaya çıkma riskinin fazlalığı hastalığın etiolojisinde kalıtsal etkenlerin önemini ortaya koymaktadır. İkiz çalışmalarında, tek yumurta ikizlerindeki konkordans oranları %60 ile %90 arasında iken, çift yumurta ikizlerinde ise konkordansın %0-10 arasında olduğu bildirilmiştir (8). Kardeşler arasında ise %2-7 oranlarında eş hastalanma olduğu gösterilmiştir (2). Genel olarak otizmde genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasının %90'ından fazlasından sorumlu olduğu görülmektedir (11). Bununla birlikte, yapılan birçok çalışmaya karşın az sayıda genin otizmin ortaya çıkmasında etkili olduğu gösterilebilmiştir (12). Gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Fiziksel çevre ve psikolojik stres gibi özgül bazı epigenetik faktörlerin gelişimin belirli dönemlerinde genlerin ekspresyonunu değiştirerek beynin nörokimyasal yapısını değiştirdiği ve OSB gelişimi sürecine ciddi etkide bulunduğu öne sürülmektedir (1).

Literatürde tek yumurta üçüzlerinde eş zamanlı OSB bulunması ile ilgili olgu sunumları bulunmakla birlikte (13,14), ayrı yumurta üçüzlerinde eş zamanlı OSB görülmesi ile ilgili bir bildirim bulunmamaktadır. Bu makalede, üçü de OSB tanısı alan ayrı yumurta üçüzü olguları bildirilmiş ve bu durumun olası nedenleri tartışılmıştır.

Olgular

Genel Bilgiler: Anne ve baba 36 yaşında, lise mezunu. Bebekler doğal ve planlı bir gebelik sonucunda dünyaya gelmişler ve gebelik için herhangi bir tedavi uygulanmamış. Ailenin başka çocuğu bulunmuyor. Anne, gebelik döneminde üçüz çocukları olduğunu öğrendikten sonra gebeliği boyunca kaygılı olduğunu, bebeklerin birinin aldırılmasının teklif edildiğini ancak dini inançlarından dolayı uygun görmediğini belirtti. Gebelik 32 hafta sürmüş ve hiperemesis gravidarum dışında sağlıklı bir gebelik geçirilmiş. Bebekler doğum sonrasında respiratuar distress sendromu nedeniyle bir ay kadar küvözde tutulmuş ve tedavi uygulanmış. Çocukların doğumundan sonra bekar olan ilkökul mezunu 26 yaşındaki hala ve 65 yaşındaki okuma yazması olmayan babaanne aile ile birlikte kalmaya başlamışlar. Çocuklar aynı evde bakılırlar da anne, hala ve babaanne arasında birincil bakımverenlik durumu üç çocuk için paylaşılmış. Ailede psikiyatrik bozukluk ya da gelişimsel hastalık öyküsü bulunmadığı belirtili.

Olgu 1: İki yaş 11 aylık erkek hasta, konuşmama ve çevresiyle iletişim kurmama şikayetleri ile ailesi tarafından kliniğimize getirildi. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede olgunun göz teması, jest, mimik gibi sözel olmayan davranışlarda bulunmadığı, akranlarıyla gelişim düzeyine uygun ilişki geliştiremediği,

duygusal ve sosyal karşılıklığının yetersiz olduğu, ilgi ve başarılarını paylaşma arayışı içine girmediği saptandı. İfade edici dilinin hiç gelişmemiş olduğu görüldü. Yaşına uygun tematik oyunlar oynamadığı, el çırpma ve kendi çevresinde dönme şeklinde stereotipik davranışlar sergilediği gözlemlendi. Televizyonda sürekli reklam izlemek istediği öğrenildi. 5 aylık iken başını dik tutabildiği, 18 aylık iken yürüdüğü, tuvalet alışkanlığının olmadığı öğrenildi. Katı gıdaları kesinlikle alamıyordu, tüm yiyecekleri püre haline getiriliyordu ve kendi kendine besin almıyordu. Birincil bakımveren ilişkisini babaanne ile kurmuştu. Olgunun psikometrik değerlendirmesinde Ankara Gelişim Tarama Envanteri'ne (AGTE) göre genel gelişim düzeyinin 12-13 ay arasında, Vineland Uyum Davranış Ölçeği'ne (VUDÖ) göre genel uyumunun 13 ay düzeyinde olduğu belirlendi. Nörolojik muayenesi, odyolojik değerlendirmesi, kranial MR ve EEG'si normaldi. Genetik araştırmada bulgu saptanmadı. Olguya otistik bozukluk tanısı konuldu. Toplam 4 seans etkileşim rehberliği uygulaması yapıldı, yeme-yedirme ilişkisi üzerine bakımverenleri ile çalışıldı ve haftalık iki saat özel eğitim uygulamasına başlatıldı. 6 ay sonundaki son değerlendirmesinde otizmin ana belirtilerinde bir iyileşme gözlenmedi, katı içeriği daha yoğun gıdalar alabilse de yine de besinlerin püre haline getirilmesi gerekiyordu ve kendi kendine beslenmesi yoktu.

Olgu 2: İki yaş 11 aylık kız hasta, konuşmama, göz teması kuramama, ellerini çırpma yakınmaları ile ailesi tarafından kliniğimize getirildi. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede olgunun göz teması kurmadığı, jest, mimik gibi sözel olmayan davranışlarda bulunmadığı, akranlarıyla gelişim düzeyine uygun ilişki geliştiremediği, duygusal ve sosyal karşılıklığının yetersiz olduğu, ilgi ve başarılarını paylaşma arayışı içine girmediği saptandı. Sadece baba, mama şeklinde kelimelerinin olduğu onları da tutarlı ve işlevsel kullanmadığı görüldü. Yaşına uygun tematik oyunlar oynamadığı, kanat çırpma, parmak ucunda yürüme ve kendi çevresinde dönme şeklinde stereotipik davranışlar sergilediği gözlemlendi. Sürekli reklam izleme, sürekli elinde saç fırçasıyla dolaşma şeklinde sınırlı bir örüntü çerçevesinde kaldığı görüldü. Özgeçmişinde 5 aylık iken başını dik tutabildiği, 16-17 aylık iken yürüdüğü, tuvalet alışkanlığının olmadığı öğrenildi. Gastroözafagial reflü nedeniyle 2 hafta hastanede yatma ve medikal tedavi alma öyküsü bulunuyordu. Katı gıdaları kesinlikle alamıyordu, tüm yiyecekleri püre haline getiriliyordu ve kendi kendine besin almıyordu. Birincil bakımveren ilişkisini halası ile kurmuştu. Olgunun psikometrik değerlendirmesinde AGTE'ye göre genel gelişim düzeyinin 13 ile 14-15 ay aralığında olduğu saptandı. VUDÖ'ye göre genel uyumunun 13 ay düzeyinde olduğu belirlendi. Nörolojik muayenesi, odyolojik değerlendirmesi, kranial MR ve EEG'si normaldi. Genetik araştırmada bulgu saptanmadı. Olguya otistik bozukluk tanısı konuldu. Toplam 4 seans etkileşim rehberliği uygulaması yapıldı. Yeme-yedirme ilişkisi üzerine bakımverenleri ile çalışıldı ve haftalık iki saat özel eğitim uygulamasına başlatıldı. 6 ay sonundaki son değerlendirmesinde stereotipleri belirgin olarak azalmıştı, katı gıdalar alabiliyordu ve kendisi bazı besinleri eliyle alabiliyordu, karşılıklılığı ve göz teması artmıştı, daha fazla komut alıyordu.

Olgu 3: İki yaş 11 aylık kız hasta, konuşmama, oyunlardan çabuk sıkılma, hareketlilik, komut almama şikayetleri ile ailesi tarafından kliniğimize getirildi. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede

olgunun insanlarla sınırlı göz teması kurduğu, kısıtlı jest ve mimik kullandığı, yaşlıtlarıyla kısıtlı düzeyde ilişki kurduğu, ilgi ve başarılarını paylaşma arayışı içine yeterince girmediği saptandı. Nadir olarak ismine baktığı ve komut aldığı görüldü. Sadece dede kelimesinin olduğu fakat işlevsel kullanmadığı ve anlamsız heceler çıkardığı saptandı. Tematik oyunları sınırlı düzeyde oynadığı dikkat süresinin çok kısa olduğu görüldü. Stereotipik davranışı yoktu. Özgeçmişinde 5 aylık iken başını dik tutabildiği, 17 aylık iken yürüdüğü, tuvalet alışkanlığının olmadığı öğrenildi. Olgunun psikometrik değerlendirmesinde AGTE'ye göre genel gelişim düzeyinin 13 ile 14-15 ay arası bir düzeyde, VUDÖ'ye göre genel uyumunun 13 ay düzeyinde olduğu belirlendi. Nörolojik muayenesi, odyolojik değerlendirmesi, kranial MR ve EEG'si normaldi. Genetik bulgu saptanmadı. Olguya başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konuldu. Toplam 4 seans etkileşim rehberliği uygulaması yapıldı. Haftalık 2 saat özel eğitime başlatıldı. 6 aylık takibi sonucunda göz temasının ve karşılıklı etkileşim kurma becerisinin arttığı gözlemlendi.

Üç olgu da genelde birbiriyle ilişki kurmamakta idi. Nadiren 3. olgu ilişki kurmaya çalışmakta fakat diğer çocuklardan yanıt alamadığı için o da kendi kendine oynamakta idi.

Tartışma

Otistik bozukluk (OB) ve diğer OSB'lerde ayrı yumurta üçüzlerinde eş hastalanma riski ile ilgili olarak, bizim bilgilerimize göre, olgu bildiri ya da çalışma bulunmamaktadır. Çift yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, otizmin korkordansının bu vakalarda %0-10 arasında olduğu görülmektedir (8). Kardeşlerde de eş hastalanma oranları çift yumurta ikizlerine benzer olarak %2-7 arasındadır (2). Çift yumurta ikizleri ve kardeşlerden elde edilen bulgular göz önüne alındığında, kardeşler arasında eş hastalanma riskinin toplum geneline göre yüksek olduğu görülse de, üç kardeşle de rastlantısal olarak eş hastalanma olma olasılığı düşüktür. Bizim olgularımızda eş hastalanmanın görülmesi, genetik faktörler ve çevresel faktörlerin bağımsız olarak ya da birbiriyle etkileşerek etkili olmasından kaynaklanmış olabilir.

Her ne kadar ailede bu olgulardan başka yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü tanımlanmasa da sunulan olgularda gözlenen eş hastalanma bazı ailelerde otizme olan genetik yatkınlığın daha fazla olması ve buna bağlı olarak kardeşler arasındaki eş hastalanma riskinin bu ailelerde daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Aile çalışmaların da otizm spektrum bozuklarının sık görüldüğü ailelerin varlığının gösterilmiş olması da bu görüşü desteklemektedir (15). Ayrıca, otistik olmayan kardeşlerde de dil, iletişim, öğrenme bozuklukları gibi fonksiyon kayıplarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (16). Genetik faktörlerin ve aile hikayesinin kızlarda daha etkin olduğu ileri sürülmektedir. Ritvo ve ark. yaptıkları çalışmada OB'lu kardeşi olan kızlarda erkeklere göre 2 kat fazla OB saptanmıştır. OB'nin erkeklerde kızlara göre dört kat daha sık görülmeye karşın, bizim olgularımızın ikisinin kız cinsiyette olmasının da bu bilgiler ile uyumlu olduğu düşünülebilir (17).

OSB olan hastaların %10-15'inde genetik hastalıklar saptanmaktadır. En yaygın bilinenler frajil X (%3), tuberoskleroz (%2), 15q1-q13'ün maternal duplikasyonu (%2) ve 16q11 delesyon

ve duplikasyonu (%1) gibi sitogenetik anormalliklerdir (18). Fakat bunların hiçbirisi OSB için özgül değildir. Özellikle 2000'li yıllarda otizmle ilgili bilinen genetik görüşlerde değişme olmuştur. Günümüzde otizm için ortak hastalık-ortak gen modelinin doğru olmadığı birçok genin hafiften orta düzeye kadar hastalığın fenotipinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (19). Çalışmalarda en yaygın olarak otizmle cadherin 9. ve 10. bölgeler arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur (20). Cadherin nöronal etkinliği bilinen bir moleküldür (1). Frajil X ve Rett sendromuna neden olan genlerin sinaptik işlevlerinin olması da OSB etiolojisi açısından da dikkatlerin sinaptik disfonksiyona çevrilmesine neden olmuştur. Günümüzde otizm gelişiminde genetik ve nörobiyolojik kanıtların ileri sürdüğü en kabul görmüş bu hastalarda model genetik temelli sinaptik maturasyon ve konnektivite probleminin olduğudur (1).

Olgularımızın prenatal dönemde büyük ölçüde aynı çevreyi paylaştıkları düşünüldüğünde, bu çocuklarda otizmin gelişiminde prenatal olayların rolü göz önüne alınmalıdır. Gerçekten de, kesin bulgulara ulaşılamasa da otizmin etiolojisinde prenatal ve postnatal dönemlerdeki çevresel faktörlerin etkili olabileceği bildirilmektedir (21). Otizmde prenatal stres faktörlerinin araştırıldığı 188 otistik çocuğu olan anne ile 202 normal gelişim gösteren bebeği olan annenin katıldığı retrospektif bir çalışmada otistik çocukların annelerinin gebelik dönemlerinde iş kaybı, eş ölümü gibi stres faktörlerine yaklaşık iki kat daha fazla maruz kaldığı ve gebeliğin son aylarında strese maruziyet öyküsünün daha fazla olduğu saptanmıştır (22). Benzer desendeki başka bir çalışmada 59 OB'li olan annenin 19'unda prenatal stres etkeni saptanırken, sağlıklı çocuğu olan 59 annenin sadece 2'sinde stres etkeni saptanmıştır (23). Ancak bu çalışmalar geriye yönelimli oldukları için otistik annelerin travmatik olayları hatırlamada yanlılıkları olabileceğinden sonuçlarına dikkatle yaklaşılması gerektiği üzerinde durulmuştur.

Bu konuyla ilgili daha güçlü yönetime sahip bir çalışmada, 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin New Orleans eyaletinde tropikal kasırgaya maruz kalan gebelerin çocuklarındaki otizm sıklığı incelenmiştir. Kasırganın ağır etkilerine maruz kalmayan annelerin çocuklarında OB sıklığı 10000'de 4,49, fırtına ile ilgili bir olumsuz faktöre maruz kalanlarda 10000'de 6,06, iki ayrı olumsuz faktöre maruz kalanlarda ise 13,32 olarak saptanmıştır (6). Bu çalışmanın sonucu retrospektif çalışmalar ile uyumlu görünmektedir. Ayrıca bu çalışmada gestasyonun 5-6 ve 9-10 aylarında kasırgaya maruz kalanlarda riskin 3,83 kat fazla olduğu bildirilmiştir; bu bilgi de Beversdorf'un son aylarda stres etkenlerinin daha önemli olduğunu düşündüren bildirimi ile uyumludur (22). Plasenta bariyerinin gebeliğin ortalarından sonra stres hormonları açısından daha geçirgen olmasının bu dönemde fetal etkilenme riskini artırıyor olabileceği ve plasental maternal stres hormonlarının normal sinir sistemi gelişimini engelleyebileceği üzerinde durulmuştur (24).

Prenatal strese maruz kalan çocuklarda dil gelişiminin daha yavaş olduğu ve serebral lateralizasyonun bozulduğu saptanmıştır (6). Hayvan çalışmaları da prenatal stresin serebral lateralizasyonda önemli değişiklikler yapabileceğini göstermiştir (25). Prenatal stres stereotipik davranışlar ile de ilişkili bulunmuştur. King and Laplante yaptıkları çalışmada şiddetli strese neden olan yaşam olayına maruz kalan annelerin çocuklarının yapılandırılmamış serbest oyunda stereotipik

oyunları (bağırma, kanat çırpma, objeleri koklama) daha fazla oynadıkları görülmüştür (26). Amigdala-orbitofrontal korteks (OFK) aksının otizmde bozulma gösteren sosyal biliş işlevlerinde önemli olduğu bilinmektedir. Amigdala kişilerin ve olayların anlamlılığıyla aktive edilirken, OFK bu bilgilerin düzenlenmesi ve akla getirilmesinde önemlidir. OFK özellikle orta dönem gestasyonel stresin etkisine duyarlı olabileceği bildirilmektedir (6). Maternal anksiyetenin orbitofrontal korteks işlevleri üzerine olumsuz etkilerin olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. OB olan çocukların MR görüntülemelerinde en fazla serebellum ve korpus kallosumda yapısal anormallikler saptanır (27). Hayvan çalışmalarında da prenatal strese maruz kalanlarda en sık etkilenen bölgelerin serebellum (28) ve korpus kallosum (29) olduğu gösterilmiştir.

Prenatal strese maruz kalan çocukların bir kısmında kognitif, nörolojik ve immün fonksiyonlarda bozukluklar saptanır. Yapılan çalışmada şiddetli gebelik stresine maruz kalan annelerin 2 yaşındaki çocuklarının yapılandırılmış gelişim değerlendirme testi olan Bayley testi skorlarında anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (30). OB'li çocuklarda kontrol grubuna göre epilepsi daha sık görülmektedir (31); yapılan hayvan çalışmalarında prenatal strese maruz kalanlarda epilepsinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (32). Özetle, prenatal stres etkenleri sinir sisteminin normal epigenetik programında anormalliğe yol açmaktadır (6).

Prenatal stres postnatal dönemde strese yanıtı düzenleyen nöroendokrin sistemde bozukluğa neden olmaktadır (33). Prenatal strese maruz kalanlarda postnatal hipotalamopitiüter aksında (HPA) duyarlılık ve hiperaktivite bulunmuştur. Anneden fetusa geçen stres hormonlarının bebeğin (HPA) duyarlılığını arttırdığı belirtilmektedir (24). Yapılan çalışmalarda OB'ü olan çocukların olağandışı stimuluslara artmış HPA aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (34). Otistik çocuklarda yeni uyaranlara karşı HPA hipersensitivitesi olduğu (34) ve gün içerisinde kortizol salınımının fazla olduğu saptanmıştır (35). Prenatal stres maruziyeti olan OB'lu çocuklar arasındaki diğer bir ortak nokta nöroinflamatuvar anormalliktir. Burada da HPA aksı hiperaktivitesi önemlidir. Proinflamatuvar özellikte olan kortikotropin releasing hormon (CRH) nöroinflamasyon yanıtında önemli olan mikrogliyanın apoptozunu indükleyerek nöroinflamasyonu regüle eder. Apoptozun, immün ve inflamasyon yanıtını kontrol eden bir mekanizma olduğu düşünüldüğünde stres maruziyeti nedeniyle artmış CRH yanıtı bu mekanizma ile nöroinflamatuvar hasara katkıda bulunur (36). Kortikal organizasyon, nöroaksonal iletişim ve sinaptik plastisitede ciddi etkinliği olan astroglia ve mikrogliaların işlevlerinde görülen fonksiyonel problemler, otizmin etyolojisinde ileri sürülen olası nöronal disfonksiyon mekanizmalarından biridir. Bu nöroglial değişiklikler oksidatif maddeler, sitokinler, kemokinler ve diğer nöroaktif maddelerin üretimine aracılık ederler (37).

Son yıllarda otizm gelişiminde immünitenin ve immün disfonksiyonun etkisi üzerine olan ilgi artmıştır. Bazı çalışmalarda OB'ü olan çocukların %60'ında humoral veya hücrel immün disfonksiyon olduğu belirtilmiştir (7,38). Otistiklerin santral sinir sisteminde (SSS) lenfosit infiltrasyonu ve mikrogliyal nodul gibi patolojik immünolojik reaksiyonlar olduğu saptanmıştır. Postmortem beyin çalışmalarında serebral korteks ve beyaz cevherde astroglial ve nöroglial aktivasyon görülmüştür. Bunlar nöroimmün cevabın etyolojideki önemli olabileceğini

düşündürmektedir (39). Oksidatif stres otistik beyindeki nöroanatomik değişiklikleri ve Purkinje hücre kaybını açıklamada kullanılabilir. Bazı çalışmalarda süperoksit dismutaz, transferin, seruloplazmin gibi antioksidanların OB'li olanların serum ve kanında az olduğu bulunmuştur (40). Postnatal çevresel etkiler ve genler antioksidanların düzeyini değiştiren etkenler olabilir (40). Öte yandan, OB'li çocukların ailelerinde otoimmün hastalıkların daha fazla oranda olduğu bulunmuştur. Ailelerinde iki veya daha çok otoimmün hastalığı olan aile üyesi oranının %46 olduğu ileri sürülmüştür (41). Buna karşın, geniş tabanlı bir çalışmada doğumu takip eden 4 yılda hasta ve kontrol grubu arasında annelerde otoimmün hastalık varlığı açısından fark bulunmamıştır (42). Bazı çalışmalarda beyin dokusunda antikorların kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğu gösterilmiştir (43,44). Plazmada bulunan bu maternal antikorların gelişimin erken dönemlerinde fetal SSS ile etkileşerek nöral gelişimi etkileyerek otizm riskini arttırdığı ileri sürülebilir (41).

Sonuç olarak, günümüzde otizmin etiyolojisi ile ilgili olarak en çok üzerinde durulan görüş genetik yatkınlık ve çevre ilişkisi ile hastalığın ortaya çıktığıdır (2). Bizim vakalarımızda da genetik yatkınlık ve prenatal çevrenin karşılıklı etkileşiminin OSB gelişimine neden olduğu düşünülebilir. Hastalığın genetik temeli ile ilgili bilgiler arttıkça bu tartışmaların daha iyi aydınlatılabileceği umulmaktadır.

Kaynaklar

1. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009; 374:1627-1638.
2. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet* 2003; 362:1133-1141.
3. Bilgiç A, Uslu R, Özalp Kartal O. The comparison of toddlers with pervasive developmental disorders and developmental delay based on Diagnosis Classification: 0-3 Revised. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011 (Basımda) (DOI Number: 10.4274/npa.y5922)
4. Charney DS, Nestler EJ, Bunn BS. *Neurobiology of Mental Illness* 1999, 1. baskı, Oxford University Press.
5. Nelson KB. Prenatal and postnatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* 1991; 87:761-766.
6. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32:1519-1532.
7. Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* 2002; 9:107-125.
8. Volkmar FR, Klin A. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Kaplan HI, Sadock BJ editörler, Pervasive developmental disorders, 7. baskı, 2000. 2659-2678.
9. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23:125-141.
10. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Iacoboni M. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2006; 9:28-30.
11. Rutter M. Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28:3-14.
12. Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier E, Lazar G, Mazet P, Pinquier C, Verloes A, Héron D. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord* 2005; 35:103-116.
13. Burgoine E, Wing L. Identical triplets with Asperger's syndrome. *Br J Psychiatry* 1983; 143:261-265.
14. Gillberg C. Identical triplets with infantile autism and the fragile-X syndrome. *Br J Psychiatry* 1983; 143:256-260.
15. Sumi S, Tanihara H, Miyachi T, Tanemura M. Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. *J Hum Genet* 2006; 51:518-522.
16. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* 8. Baskı, Pervasive Developmental Disorders 2000; 1179-1192.

17. Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jones MB, McMahon WM, Petersen PB, Jenson WR, Mo A. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1032-1036.
18. Kumar RA, Christian SL. Genetics of autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9:188-197.
19. Cook EH Jr, Sherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature* 2008; 455:919-923.
20. Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, Salyakina D, Imielinski M, Bradfield JP, Sleiman PM, Kim CE, Hou C, Frackelton E, Chiavacci R, Takahashi N, Sakurai T, Rappaport E, Lajonchere CM, Munson J, Estes A, Korvatska O, Piven J, Sonnenblick LI, Alvarez Retuerto AI, Herman EI, Dong H, Hutman T, Sigman M, Ozonoff S, Klin A, Owley T, Sweeney JA, Brune CW, Cantor RM, Bernier R, Gilbert JR, Cuccaro ML, McMahon WM, Miller J, State MW, Wassink TH, Coon H, Levy SE, Schultz RT, Nurnberger JL, Haines JL, Sutcliffe JS, Cook EH, Minshew NJ, Buxbaum JD, Dawson G, Grant SF, Geschwind DH, Pericak-Vance MA, Schellenberg GD, Hakonarson H. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature* 2009; 459:528-533.
21. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161:326-333.
22. Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE, Nagaraja HN, Cooley WC, Gaelic SE, Bauman ML. Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord* 2005; 35:471-478.
23. Ward AJ. A comparison and analysis of the presence of family problems during pregnancy of mothers of "autistic" children and mothers of normal children. *Child Psychiatry Hum Dev* 1990; 20:279-288.
24. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071:351-378.
25. Fride E, Weinstock M. Prenatal stress increases anxiety related behavior and alters cerebral lateralization of dopamine activity. *Life Sci* 1988; 42:1059-1065.
26. King S, Laplante DP. The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress* 2005; 8:35-45.
27. Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, Perez J, Soares JC, Barale F. Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res Bull* 2003; 61:557-569.
28. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:14726-14730.
29. Coe CL, Lulbach GR, Schneider ML. Prenatal disturbance alters the size of the corpus callosum in young monkeys. *Dev Psychobiol* 2002; 41:178-185.
30. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, Saucier JF, Zelazo PR, King S. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res* 2004; 56:400-410.
31. Minshew N, Sweeney J, Bauman M, et al. Neurological aspects of autism. In: Volkmar, FR.; Paul, R.; Klin, A.; Cohen, D., editörler. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Vol. 3rd edition. Hoboken: Wiley; 2005. s. 473-514.
32. Edwards HE, Dortok D, Tam J, Won D, Burnham WM. Prenatal stress alters seizure thresholds and the development of kindled seizures in infant and adult rats. *Horm Behav* 2002; 42:437-447.
33. Mulder EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002; 70:3-14.
34. Corbett BA, Mendoza S, Abdullah M, Wegelin JA, Levine S. Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:59-68.
35. Richdale AL, Prior MR. Urinary cortisol circadian rhythm in a group of high-functioning children with autism. *J Autism Dev Disord* 1992; 22:433-447.
36. Ock J, Lee H, Kim S, Lee WH, Choi DK, Park EJ, Kim SH, Kim IK, Suk K. Induction of microglial apoptosis by corticotropin-releasing hormone. *J Neurochem* 2006; 98:962-972.
37. Bauer J, Rauschka H, Lassmann H. Inflammation in the nervous system: the human perspective. *Glia* 2001; 36:235-243.
38. Licinio J, Alvarado I, Wong ML. Autoimmunity in autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7:329.
39. 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.
40. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* 2006; 13:171-181.
41. Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 2007; 17:434-447.
42. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:151-157.
43. 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. *Neurotoxicology* 2008; 29(2):226-231.
44. Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ, Lee LC, Singer HS, Castaneda JA, Pearce DA. Maternal anti-brain antibodies in autism. *Brain Behav Immun* 2007; 21:351-357.