



## Derleme Makalesi / Review Article

### Otizmin Etiyolojisi

### Etiology of Autism

Hale Gök Dağdır<sup>1,2</sup>, Neslihan Bukan<sup>1</sup>, Meltem Bahçelioğlu<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı, Nöropsikiyatri Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi (NPM),  
Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Ortak Uygulama ve Araştırma Merkezi (NÖROM), Ankara

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörobilim Ana Bilim Dalı, Ankara

<sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı, Ankara

#### Öz

Otizm, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde gecikmeler, stereotipik davranışlar, daralmış ilgi alanı ve sınırlı aktiviteler ile karakterize son derece heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur. Dünya çapında nüfus da yaygınlığı yaklaşık % 1'dir. Prevalansı giderek artmaktadır ve erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla yaklaşık dört kat daha fazla görülmektedir. Bilişsel bozukluk, epilepsi, psikiyatrik hastalıklar, beslenme bozuklukları, gastrointestinal hastalıklar ve anormal disbiyotik durumlar, uyku bozuklukları, dismorfizm gibi komorbid durumlara otizmlı bireylerde sıklıkla rastlanmaktadır. Otizmin etiopatogenezi hala belirsiz olmasına rağmen, en çok kabul gören nedensellik hipotezi birden çok faktörün karşılıklı etkileşimidir. Otizmin altında yatan sebepler arasında; genetik yatkınlık, epigenetik, nörolojik faktörler, metabolik faktörler, psikososyal faktörler, prenatal/postnatal etkenler, mitokondrial disfonksiyon, hücrel stres, çevresel ve immünolojik-inflamatuar faktörler ile bu faktörlerin birbirleriyle olan etkileşimleri gösterilmektedir. Bunların nörotransmitter dengesizliğine, işlevsiz nöronal yollara, anormal sinaptogeneze ve nöronal bağlantıya yol açtığı düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı güncel bilgiler ışığında otizmin etiyojisini ele almak ve farklı biyolojik mekanizmalardaki kusurların benzer bir sonuca ulaşarak otizme neden olduğuna dikkat çekmektir.


**Anahtar kelimeler:** Otizm, Genetik, Epigenetik, Nörobiyoloji, Beslenme, Fetal ortam, Etiyoloji

#### Abstract

Autism is an extremely heterogeneous neurodevelopmental disorder characterized by delays in social interaction and communication skills, stereotypical behavior, narrowed interests and limited activities. Its prevalence is about 1% of the world population. Its prevalence is increasing, and it is approximately four times more common in boys than girls. Comorbid conditions such as cognitive impairment, epilepsy, psychiatric diseases, nutritional disorders, gastrointestinal diseases and abnormal dysbiotic conditions, sleep disorders, and dysmorphism are frequently encountered in individuals with autism. Although the etiopathogenesis of autism is still unclear, the most accepted causality hypothesis is the interaction of multiple factors. Among the underlying causes of autism; genetic predisposition, epigenetic, neurological factors, metabolic factors, psychosocial factors, prenatal/postnatal factors, mitochondrial dysfunction, cellular stress, environmental and immunological-inflammatory factors and the interactions of these factors with each other are shown. These are thought to lead to neurotransmitter imbalance, dysfunctional neuronal pathways, abnormal synaptogenesis and neuronal connectivity. The aim of this review is to address the etiology of autism in the light of current information and to draw attention to the fact that defects in different biological mechanisms lead to autism by reaching a similar result.

**Keywords:** Autism, Genetics, Epigenetics, Neurobiology, Nutrition, Fetal environment, Etiolog

#### İletişim adresi/Address for Correspondence:

Hale Gök Dağdır:  <https://orcid.org/0000-0003-3997-4307>  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel: +905052533913  
E-mail: hale.gokdagidir@gazi.edu.tr

Neslihan Bukan:  <https://orcid.org/0000-0003-1691-618X>

Meltem Bahçelioğlu:  <https://orcid.org/0000-0001-5279-3450>

Geliş Tarihi/Received: 15 Kasım 2022. Kabul Tarihi/Accepted: 05 Aralık 2022. Çevrimiçi Yayın: Published Online: 30 Aralık 2022

## GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (ASD), yaygın gelişimsel bozukluklar kategorisinde yer alan karmaşık bir nörobiyolojik bozukluktur, başlıca otizm belirtileri arasında sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde gecikme ve sapmalar, stereotipik davranışlar, daralmış ilgi alanı, sınırlı aktiviteler ve bilişsel bozukluk yer alır<sup>1,2</sup>. ASD'de genellikle aynı bireyde iki veya daha fazla bozukluğun birlikteliği fark edilir. Çoklu psikiyatrik bozukluklar, anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (AD/HD), epilepsi, gastrointestinal semptomlar/sorunlar, uyku bozuklukları, öğrenme güçlüğü, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), zihinsel yetersizlik, duyuşsal sorunlar ve bağışıklık bozuklukları gibi komorbid durumlara ASD'li bireylerde sık rastlanır<sup>3</sup>. Davranışlar, biyolojik bulgular ve tedaviye yanıtındaki yüksek değişkenlik nedeniyle, birçok uzman, her biri biraz farklı bir etiyojolojiye sahip, birçok farklı otizm teorisini varsaymaktadır<sup>4,5</sup>. Leo Kanner'ın 1943'teki ilk psikolojik raporundan bu yana, 20. yüzyılın sonuna kadar, otizmin nedeni üzerine, genomik mutasyonlar için çevresel araştırmalar dışında, nispeten az miktarda biyokimyasal/nörolojik araştırma yapılmıştır<sup>6</sup>. Otizme genetik yatkınlık ilk olarak 1977'de 11 monozigotik (MZ) ve 10 dizigotik (DZ) ikiz çiftinde otistik bozukluk uyumluluğunu karşılaştıran bir çalışmada bildirilmiştir<sup>7</sup>. 20. yüzyılın sonlarına doğru özellikle, birçok monozigotik ikiz çalışmalarında her ikisinin de %90'ına kadar otistik davranış sergilediği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, kapsamlı çalışmalar, otizm vakalarının sadece %5-10'unda majör mutasyonlar tanımlamıştır<sup>6,7</sup>. Günümüzde otizmin etiopatogenezi hakkında yapılan araştırmalar pek çok farklı konuya yönelmiştir. Giderek prevalansı artan otizmin altında yatan sebepler arasında; genetik yatkınlık, epigenetik, nörolojik faktörler, metabolik faktörler, psikososyal faktörler, prenatal/postnatal etkenler, hücreşel stres, çevresel ve immünolojik faktörler arasındaki etkileşimler gösterilmektedir<sup>8,9,10,11,12</sup>. Ayrıca anne/baba yaşı, hamilelik sırasındaki stres faktörleri, doğum öncesi ağır metaller, etil alkol, zirai ilaçlar, ftalatlar, poliklorlu bifeniller, hava

kirliliği gibi toksik kimyasala maruz kalma, gebelikte valproat kullanımı, gebelikte geçirilen çeşitli enfeksiyonlar, maternal diyabet, annenin kilo alımı ve hipertansiyon, gebelik sırasında D vitamini eksikliği, doğum öncesi folat takviyesinin düşük olması ve ya yüksek doz folat, gebelikte beslenme, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı (<1500 g), yenidoğanda antibiyotik kullanımı ile de otizmi ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur<sup>12,13,14,15,16,17,18</sup>.

Otizmin etiopatogenezi hala belirsiz olmasına rağmen, en çok kabul gören nedensellik hipotezi birden çok faktörün karşılıklı etkileşimidir. Bunların nörotransmitter dengesizliğine, işlevsiz nöronal yollara, anormal sinaptogeneze ve nöronal bağlantıya yol açtığı düşünülmektedir<sup>19</sup>.

### Genetik

ASD'li bireylerin yaklaşık %20 kadarı tanımlanabilir genetik anormalliklere sahiptir (majör mutasyonlar ve/veya nokta mutasyonları). Bazı genetik ve metabolik bozukluklar (Angelman's, Prader-Willi, Fragile X ve Smith-Lemli-Opitz sendromları) ve çevresel nedenler (konjenital kızamıkçık, antenatal valproat alımı ve ensefalit) ile güçlü ilişkiler bulunmuştur. Otizmin kız çocuklarına göre erkek çocuklarda yaklaşık dört kat daha fazla görülmesi de genetik yatkınlık ile ilişkilendirilmektedir. Karyotipleme ve FISH (floresan in situ hibridizasyon)'den elde edilen gözlemlerin kombinasyonu, ASD'lerin genetik heterojenliğine ilk bakışı sağlamıştır. Bir sonraki önemli gelişme, dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) ve tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genotiplemesini içeren kromozom mikroarray (CMA) teknolojisinin geliştirilmesidir<sup>19</sup>. Günümüzde moleküler genetik çalışmaları otizme yüzlerce gen varyantının dahil olduğunu ortaya çıkarmıştır. Örneğin, 1q21 duplikasyon ve 15q11-q13 duplikasyon sendromları ASD'ler de meydana gelen önemli genetik farklılıklardır. ASD'lerde kromodomain helikaz DNA bağlayıcı 8'in (CHD8-chromodomain helicase DNA binding 8) mutasyonları da dikkat çekicidir. Bu genin, transkripsiyonel düzenleme, epigenetik yeniden modelleme, hücre çoğalmasının desteklenmesi ve RNA sentezinin düzenlenmesi gibi çeşitli işlemlerde

görev aldığı gösterilmiştir. Bu genin alelik varyantları otizm ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, birçok farklı varyant, ortak biyolojik yollar üzerinde birleşir. ASD'ler ile ilişkili varyantlar, çoğunlukla nadirdir ve bireysel baz çiftlerinin (tek nükleotit varyantları (single nucleotide variants-SNV'ler) mutasyonlarını kapsar; yerdeğıştirmeler (substitution), eklemeler (insertions), ve silmeler (deletions) şeklinde olabilir. Kalıtsal varyanta ek olarak, çok sayıda çalışma, ASD'li bireylerde de novo genetik varyantların oranının arttığını, yani probandda ilk kez tespit edilen ve ebeveyn genomunda bulunmayan varyantların olduğunu göstermiştir. Etiyolojik heterojenite, değışken penetrasyon ve geniş bir fenotipik pleiotropi artık ASD genetiğinin yaygın özellikleri olarak kabul edilmektedir<sup>20</sup>. Otizmin yüksek düzeyde komorbidite gösterdiği artık iyi bilinmektedir ve popülasyona dayalı ikiz çalışmaları sürekli olarak otizm özelliklerinin diğere nörogelişimsel özellikler ve tanılarla güçlü genetik korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğın İsviçre'de yapılan ikiz bir araştırma, otizmin hem yüksek oranda kalıtsal olduğunu hem de genetik varyansının dörtte üçünün DEHB ile paylaşıldığını göstermiştir<sup>21,22</sup>. Otizm semptomları; Ret sendromu, fragile X, fenilketonüri gibi birçok genetik hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu genetik hastalıklar otizm vakalarının %10'undan sorumlu bulunmuştur. Aslında, geniş ASD çocuk örneklerinde genomda geniş çapta genetik araştırmalar yapan birçok yeni araştırma, sadece nadir de novo mutasyonları tanımlamış, bu nedenle kalıtsal genetik sendromlardan ziyade DNA bakımından hatalarda ikincil mutasyonlara ve gen-gen, gen-çevre ilişkilerine işaret etmiştir<sup>23-24</sup>. Epilepsi de otizmle beraber görülen önemli komorbid durumlardan birisidir ve her ikisinde de genetik, çevresel faktörler (ör; düşük doğum ağırlığı, genç gebelik yaşı ve anne ve babanın ileri yaşı), immünolojik faktörler (ör; mikroglia ve astroglialının anormal aktivasyonu) önemli bir yere sahiptir. ASD'nin genetik tekrarlama riski önemlidir<sup>25</sup>. Farklı nöropsikiyatrik bozuklukların ortak bir genetik etiyojolojiye sahip olduğu görülmektedir, bu da otizme yatkınlık yaratan genleri ortaya çıkarma çabalarında

dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Artık birçok çevresel riskin genetikle ilişkili olduğu ve dolayısıyla otizmle ilişkili olduğu bilinmektedir. Gözlemlenen bazı doğum öncesi ve erken yaşam faktörlerinin gen-çevre korelasyonu yoluyla potansiyel olarak otizme katkısı çeşitli araştırmalar ile gösterilmektedir. Bulgular, genetik ve çevresel etkilerin birbirinden bağımsız olmadığını vurgulamaktadır. Otizmin altında yatan potansiyel anahtar biyolojik yolları belirlemek için farklı gen varyantlarının aynı gen ekspresyonu ve protein ağırları üzerinde nasıl birleştiği hala açıklığa kavuşturulması gereken konular arasındadır böylece gen varyantlarının farklı beyin hücre tipleri üzerinde, beynin farklı yerlerinde ve farklı gelişim dönemlerinde nasıl etki gösterdiği de daha net ortaya çıkacaktır<sup>21</sup>.

### **Epigenetik**

Epigenetik, genomda değışiklik olmaksızın gen aktivitesini ve ekspresyonunu etkileyen kromozomdaki değışikliklerle ilgilenir. Epigenetik değışikliklerin en önemli özelliğı, DNA dizinini değıştirmemesidir. Buna rağmen genlerin promotor bölgelerinde neden olduğu düzenleme ile, ilgili genin transkripsiyonunda değışikliklere neden olmaktadır. Bu, ilişkili genin transkripsiyonunu baskılayabilir veya serbestleştirebilir. Örneğın DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar; altta yatan genomik dizileri etkilemeden gen ekspresyonunu kalıtsal bir şekilde değıştirmeye katkıda bulunabilir. Epigenetik aktarımın altında yatan mekanizmalar arasında; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, pasif DNA demetilasyonu, spesifik mRNA'ların kalıtımı, kromatin yeniden modellenmesi, şaperonların aktivitesinin etkinleştirilmesi (Ör; Hsp 90) gibi moleküler mekanizmalar yer almaktadır<sup>26</sup>. Çevresel ve epigenetik faktörlerin otizm etiyojijisinde önceden düşünülenden daha güçlü bir rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır. İnsan genomundaki 28 milyon CpG (CpG bölgeleri veya CG bölgeleri, bir sitozin nükleotidini, 5' → 3' yönü boyunca lineer baz dizisinde bir guanin nükleotidi tarafından takip edilen DNA bölgeleridir) dinükleotidinin yaklaşık %60-80'i metillenmiştir. DNA metiltransferazlar (DNMT), hemimetillenmiş bölgeleri (koruyucu metilasyon) veya spesifik

metillenmemiş dizileri (de novo metilasyon) tanırlar. Gen ifadesinin dinamik açma/kapama anahtarı, DNA demetilasyonuna karşı DNA metilasyonunun dengeli bir eylemini gerektirir. Acosta ve arkadaşları tarafından Johns Hopkins Tıp Fakültesinde gerçekleştirilen çalışmada, epigenetiğin ASD'ye katkısını anlamaya çalışmak için, dorsolateral prefrontal korteks, temporal korteks ve serebellum dahil olmak üzere üç beyin bölgesinde otizmlili bireylerin ölüm sonrası beyin dokularında DNA metilasyonu (DNAm) incelenmiş ve genom çapında önemli diferansiyel olarak metillenmiş bölgeler (DMR'ler) belirlenmiştir<sup>27</sup>. ASD ile ilgili epigenom alanındaki çalışmaların bazı bulguları arasında, temporal korteksin kromozom 6 ve kromozom 11'in çeşitli genomik lokuslarında DNA'nın hipo- ve hipermetilasyonu yer alır. Diğer bir epigenetik modifikasyon, asetilasyon, deasetilasyon, metilasyon, fosforilasyon vb. yoluyla transkripsiyon sonrası histon modifikasyonlarıdır. Tek histon veya histon kombinasyonu, DNA'nın fonksiyonel durumunu belirler. Histon modifikasyonları, nöronal devrelerin kararlılığını ve plastisitesini etkiler. H3K4Me (histon H3 proteini üzerindeki lizin 4'e üç metil grubunun eklenmesi) ile ilişkili metiltransferazlar, demetilazlar ve benzerleri, otizm gibi nörogelişimsel hastalıklarda değişir. 257 beyin örneği ile yapılan histon asetilasyon çapında ilişkilendirme çalışması, ASD vakalarının %68'inden fazlasında prefrontal ve temporal kortekste ortak bir asetilasyon imzası bulmuştur<sup>26-29</sup>. İlginç bir şekilde, ASD için nadir görülen genetik varyantlar, epigenetik düzenlemenin başka bir yönü olan kromatin yeniden şekillenmesini içerir. Rett Sendromu, Fragile X ve Angelman Sendromunun altında yatan sebepler arasında epigenetik önemli bir yere sahiptir ve her biri ASD ile fenotipik örtüşmeyi paylaşır. Epigenetik değişikliklerin kalıtsal hastalık fenotipleri üzerinde güçlü etkisi olduğu öngörülmektedir<sup>30</sup>.

### **Nörobiyoloji**

ASD çok faktörlü ve karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur bu nedenle nörobiyolojisi hakkında henüz az şey bilinmektedir. Araştırmacılar beyin büyümesi, işlevsel sinir ağları, nöropatoloji,

elektrofizyoloji ve nörokimyası inceleyerek otizmin nörobiyolojik yönünü aydınlatmaya çalışmaktadır. ASD ile bağlantılı nadir varyantların analizi, üç ortak biyolojik yolu işaret etmektedir; kromatin yeniden şekillenmesi, sinaptik hücre adezyonu-sinaptik farklılaşma ve nöronal sinyalleşme-gelişme<sup>2</sup>. Otizm araştırmasının temel zorluklarından biri, biliş ve duygunun çeşitli yönlerini birleştiren ortak noktayı belirlemektir. Otizmlili bireyler, 'ağaçları görüyor ama ormanı değil', hangi nörobiyolojik değişiklikler, sosyal biliş ve duyuşsal algı kadar farklı süreçleri etkileyebilir? Bu noktada otizmin nörolojik yönü daha derin olarak araştırılmalıdır. Otizmde GABAerjik yol önemli bir yere sahiptir fakat yolun hangi bölümünün atipik olabileceği belirsizliğini korumaktadır<sup>31</sup>. ASD'deki değişmiş nörogelişim ve değişmiş nörofizyoloji hakkındaki temel sorular; ne zaman, nerede ve hangi hücre tiplerinde meydana geldiği de dahil olmak üzere tam olarak çözülmemiştir. Geçmiş analizler, ASD genlerinin iki ana fonksiyonel grubunu tanımlamıştır: kromatin düzenleyiciler ve transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere gen ekspresyon düzenlemesinde (GER) yer alanlar ve sinaptik fonksiyon dahil nöronal iletişimde (NC) yer alanlar. İnsan korteksinden elde edilen tek hücreli gen ekspresyonu verileri, ASD riskinde hem uyarıcı hem de engelleyici soylarda orta-geç fetal gelişim ve olgunlaşan ve olgun nöronları içerir. GER ASD genlerinin, beynin belirli bölgelerindeki uyarıcı ve engelleyici nöronların sayısını değiştirerek uyarıcı-inhibitör dengesini etkilediği düşünülebilir. ASD, bu çeşitli nörobiyolojik yörüngeler arasındaki fenotipik yakınsama ile ortaya çıkıyor olabilir<sup>32</sup>.

Glial hücreler, sinaptik fonksiyon için gerekli kimyasalları koruyan, nöral aksonları izole eden miyelin üreten, beyin omurilik sıvısını sentezleyen, iltihabı kontrol eden ve atık ürünleri ortadan kaldıran bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Glial hücreler, sinirlerdeki elektriksel uyarı iletimine veya aksonlar ile dendritler arasındaki sinaptik etkileşimlere doğrudan katılmazlar, ancak sinirsel sinyal geçişinin hızını etkilerler. Glia'nın potansiyel rolleri derinlemesine incelendiğinde otizmin temel biyomoleküler özelliklerine dair çeşitli bilgiler ortaya çıkarılmaktadır.

Nörogenez/miyelinizasyonda baskılanmış IGF1 (insülin benzeri büyüme faktörü 1) gibi yenidoğanın erken döneminde ortaya çıkan biyokimyasal eksikliklerle ilgili bulgular birçok laboratuvarında vurgulanmaktadır. IGF-1'in nöron miyelinasyonu ile fonksiyonel ilişkisi bu noktada büyük öneme sahiptir<sup>7</sup>.

Otizm spektrum bozukluğunun altında yatan biyolojik mekanizmalara ilişkin birleştirici bir kanıt; sinaptik disfonksiyona neden olan, nöroligin 4 (NLGN4X) ve nöroligin 3 (NLGN3) gibi sinaptik moleküllerdeki nadir mutasyonların bulgularından gelmiştir<sup>33</sup>.

Fosfoinosititler, lipid membranların temel bileşenlerindedir; sinyal iletimi, vezikül trafiği, membran kimliğinin belirlenmesi, membran reseptör lokalizasyonu ve aktivitesi dahil olmak üzere birçok hücre fonksiyonunun önemli düzenleyicileridir. Düzenlenmiş fosfoinositit metabolizması, hücre fonksiyon için çok önemlidir. Bu işlevler, fosfoinosititlerin dinamik ve yüksek düzeyde düzenlenmiş metabolizmasına bağlıdır ve spesifik fosfoinositid kinazların ve fosfatazların iyi dengelenmiş aktivitesini gerektirir. Genetik ve fonksiyonel çalışmalardan elde edilen bulgular ve artan kanıtlar, bu enzimlerin otizmde sıklıkla düzensiz veya mutasyona uğramış olduğunu göstermektedir; özellikle fosfoinositid 3-kinazlar ve bunların düzenleyici alt birimlerinin sıklıkla etkilendiği görülmektedir<sup>34,35</sup>. Otizmin etiyolojisinin IGF1/IGFR/IRS1/PI3K/AKT/mTOR hücre içi sinyal yolağı bozukluklarıyla ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Özellikle bu kanal, miyelogenezi desteklemek için IGF-1'in çevirisini etkiler<sup>7,36</sup>.

Mitokondri hücrede enerji üreten organeldir. Mitokondri, memeli hücrelerinde kendi genomuna sahip tek organeldir. Elektron taşıma zinciri (ETZ), hem mitokondriyal DNA (mtDNA) hem de nükleer DNA (nDNA) tarafından kodlanır. Mitokondriyal disfonksiyon, çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir ve otizm de bunlardan biridir. ETZ, reaktif oksijen türlerinin (ROS) baskın kaynağı ve ana hedefidir ve mitokondriyal spesifik süperoksit dismutaz ve glutasyon (GSH) gibi antioksidanlar tarafından ROS'un neden olduğu hasardan korunur. Memeli beyin hücreleri oksidatif strese karşı

çok hassastır (örneğin, ROS'un neden olduğu hasar). Beyindeki yüksek oksijen iletimi ve tüketimi, ROS üretmek için gerekli oksijen moleküllerini sağlar. Beynin oksidatif strese dayanma yeteneği şu sebeplerden dolayı sınırlıdır; çoklu doymamış yağ asitleri gibi kolayca oksitlenen substratların yüksek içeriği, GSH ve antioksidan enzimler gibi nispeten düşük seviyelerde antioksidanlar, birkaç spesifik reaksiyon yoluyla endojen ROS üretimi ve kolaylıkla reaktif nitrojen türlerine dönüşen bir bileşik olan nitrik oksit (NO) endojen üretimi gibi. Mitokondriyal disfonksiyonun otizmin gelişimi ile nasıl ilişkili olabileceğini daha iyi anlamak ayrıca antioksidanlar ve mitokondriyal kofaktörler ile olası potansiyel otizm tedavilerine katkı sağlamak için alanda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır<sup>37-38</sup>.

### **Folat, B<sub>12</sub> ve Vitamin D**

Birçok çalışma ASD riski için maternal dönemde yeterli vitamin desteğinin koruyucu etkilerini doğrulamaktadır, bu noktada folat ve B<sub>12</sub>'nin optimum maternal düzeylerinin belirlenmesinin kritik önemini altı çizilmektedir<sup>39</sup>. Folat, normal nörogelişim için gerekli olan suda çözünür bir B vitamini (Vitamin B<sub>9</sub>). Folat metabolizmasındaki kusurlar, pürin, metilasyon ve redoks metabolik yollarındaki anormallikler gibi ASD ile ilişkili fizyolojik anormalliklere neden olabilir<sup>40,41</sup>. ASD; metiyonin, S-adenosil-L-metiyonin (SAM) ve S-adenosil-L-homosistein (SAH) gibi anahtar metilasyon metabolitlerinin anormal konsantrasyonları gibi şekillerde metilasyon metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkilidir. SAM, gen ekspresyonunu düzenleyen epigenetik süreç olan DNA ve histon metilasyonu için gerekli başlıca metil donörü olduğundan, SAM'deki eksiklikler özellikle önemli görülmektedir. Transsülfürasyon yolu folik asit, B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub>'yı birbirine bağlayan önemli bir yoldur, transsülfürasyon yolu; folat döngüsü, metiyonin homosistein döngüsü ve homosisteinden glutatona (bir antioksidan) giden yolu içerir. Doğum öncesi folat takviyesinin düşük olması sonucu taşıyıcıda azalan folat ile mutasyonlar ilişkilendirilmektedir ayrıca folat eksikliğinde pürin biyosentezi ve nükleik asit biyosentezi bozulur. Folik asit eksikliği şiddetli olduğu

zaman, timidilat sentezinin azalması sonucu Urasil anormal bir şekilde DNA'ya bağlanmaktadır. B<sub>6</sub> vitamininin aktif formu, piridoksal-5'-fosfat (PLP), 150'den fazla enzimatik reaksiyonda bir kofaktör olarak hizmet eder. B<sub>6</sub> vitamini, immünomodülatör metabolitler üreten yollarda kofaktör olarak hizmet etmesi nedeni ile (kinurenin yolu, sfingosin 1-fosfat metabolizması, transsülfürasyon yolu, serin ve glisin metabolizması gibi) inflamasyonla ilişkilendirilmektedir<sup>41,42,43,44</sup>. Otizm gibi nöro inflamatuar hastalıklarda spesifik disbiyotik intestinal durumlar, beyin bağırsak etkileşimi ve inflamasyon eksenini önemli bir yere sahiptir<sup>45</sup>.

Uzun yıllar boyunca, D vitamininin rolünün kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemek, böylece yeterli kemik mineralizasyonu ve kemik kütlesi kazanımı sağlamak olduğu düşünülüyordu. Ancak son yıllarda, D vitamininin klasik olarak tanınan eylemlerine ek olarak önemli ekstraskeletal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Sinir dokularında Vit. D reseptörlerinin saptanması, Vit. D'nin gelişim ve olgunluk sırasında sinir sisteminin yapısını ve işlevini modüle etmede ilgili bir rol oynadığının kanıtı olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, deney hayvanlarında elde edilen sonuçlar bu ifadeyi güçlü bir şekilde desteklerken, insanlarda toplanan veriler çok azdır ve kesin sonuçlara izin vermek için yeterli değildir. Vitamin D eksikliği otizm spektrum bozukluğu da dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili bulunmuştur. Gebelikte D vitamini eksikliğinin yavrularda otizm gelişimi için bir risk faktörü olabileceği yönünde görüşler mevcuttur fakat D vitamininin otizm spektrum bozukluğunun etiyolojisine katkıda bulunan bir faktör olabileceği hipotezini destekleyen yeterince kanıt henüz mevcut değildir. Çok sayıda çalışma, ASD'li çocuklarda yetersiz Vit. D durumu bildirmiştir<sup>46-49</sup>. Mikroglialar, merkezi sinir sisteminin (CNS) birincil makrofajlarıdır. Çok erken yaşta D vitamini eksikliği mikroglialardan zayıf aracılı proinflamatuvar salınım yoluyla onarım hatalarına neden olabilir. Nöronal disfonksiyon, anormal mikroglialın sonucu olabilir çünkü mikroglial ve proinflamatuvar sitokin

aktivasyonu, beyin hücrelerinin, yeniden şekillendirilmesini, eşleşmesini ve yeniden yapılandırılmasını kontrol eder<sup>50</sup>.

### ***Fetal ortam, Prenatal /Postnatal çeşitli etmenler***

Otizm etiyolojisinde fetal ortam önemli bir yere sahiptir, örneğin seks steroidleri, maternal enfeksiyonlar, immün aktivasyon, obezite, diyabet, hipertansiyon, ultrason muayeneleri, perinatal ve obstetrik olaylar (örn. Hipoksi), ilaç tedavisi gibi<sup>17</sup>. Bu faktörlerin çoğu kritik zaman aralıklarındaki gen transkripsiyonu ve ekspresyonu üzerine etki eğilimindedir ve fetal-maternal-plasental sistemi tehlikeye atma potansiyeline sahiptir. Hem akut hem de sistemik kronik inflamasyon (SCI) tarafından tetiklenen maternal immün aktivasyonun (MIA), nörogelişimsel bozuklukların patogeneğinde yer alan mekanizmalardan biri olduğu öngörülmektedir. Ebeveynde görülen SCI epigenetik değişiklikler yoluyla bir "DNA enflamatuar imzası" olarak yavrulara aktarılabilir. Epidemiyolojik kanıtlar, otizm için bir risk faktörü olarak maternal enfeksiyonu işaret etmektedir, 1964'de kızamıkçık salgınına maruz kalan popüasyonlardaki otizm insidansının artışında bunun ilk göstergelerindedir. Hamilelik sırasında enfeksiyon, maternal bağışıklık sistemini harekete geçirir, sitokin sinyalini tetikler, plasentadan geçer ve muhtemelen gelişmekte olan fetal beyinde çok sayıda olumsuz nöral etkiye neden olur. Ayrıca şiddetli maternal obezitenin ve yüksek yağlı beslenmenin; düşük dereceli nöroinflamasyon, artmış oksidatif stres, insülin direnci, glukoz ve leptin sinyalleme, düzensiz serotonerjik ve dopaminerjik sinyal verme, sinaptik plastisitedeki karışıklıklar ve değişen süreçler yoluyla fetal nörogelişimi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Gebelik sırasındaki hipertansiyon hem annenin hem de çocuğunun perinatal morbidite ve mortalitesine önemli ölçüde katkıda bulunur, potansiyel olarak fetal gelişimi değiştirebilir ve yavrularda uzun vadeli vasküler, bilişsel ve psikiyatrik sonuç riskini artırabilir<sup>51-56</sup>.

Ebeveyn yaşı nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilidir ve ASD'de bir risk faktörü olarak kabul edilir. Maternal antikolar veya diğer

serum faktörleri nörogelişimsel bozukluklara neden olabilir<sup>28</sup>. Antidepresan, anti-astım ve antiepileptik ilaçlar gibi ilaçlara maruz kalma, anormal motor gelişim, dil, sosyal beceriler ve otistik özelliklerin artmış riski ile ilişkilidir. Prenatal valproat maruziyeti ile ASD arasındaki ilişki üzerine yapılan incelemeler, valproat maruziyetinin nörogelişim üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğunu ve ASD gelişme riskini artırdığını bulmuştur<sup>57,58,59,60</sup>. Valproik asit (VPA) veya 2-propilpentanoik asit, klinik olarak epilepsi için bir tedavi ve bipolar bozuklukta bir duygudurum düzenleyici olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Gebelikte valproik asit kullanımı, doğuştan malformasyonlar, gelişimsel gecikme ve bilişsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere çocuk için çok sayıda risk oluşturmaktadır. Hayvan modelleri; valproata maruz kalmanın hem kısa hem de uzun vadeli nörogelişimsel yörüngeleri etkilediğini, embriyonik gelişim sırasında kritik noktalarda nöral göç yollarına müdahale ettiğini ve potansiyel olarak nöral tüp defektlerine katkıda bulunduğunu göstermektedir<sup>61,62</sup>.

## SONUÇ

Genetik, gelişimsel olarak erken çevresel faktörlerle birlikte, otizmin etiyolojisinde kilit bir role sahiptir ayrıca biyolojik ve nörolojik pek çok mekanizmada bu nedenselliğe katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan pek çok çalışma ile otizmin nedenleri konusunda büyük yol kat edilmiştir. Bütün bu veriler otizmin etiopatogenezine bakış açımız için bize ışık tutsa da bu alanda aydınlatılması gereken hala önemli noktalar vardır. Erken kapsamlı ve hedefe yönelik davranışsal müdahaleler, sosyal iletişimi iyileştirebilir, kaygı ve saldırganlığı azaltabilir, ilaçlar komorbid semptomları azaltabilir fakat otizmin tüm semptomları için etkili olan tek bir tıbbi tedavi yoktur. ASD için henüz spesifik bir tedavi mevcut olmadığından hastalığın mekanizmalarının tüm yönleriyle aydınlatılması gelecekteki potansiyel tedavi araştırmaları için çok önemli bir yere sahiptir. İnsidansı hızla artan bu nörogelişimsel bozukluğu daha iyi anlamak, erken teşhisini sağlamak ve potansiyel tedavilere yönelik gelişmeler için yapılan araştırmalara yeni fonların ayrılması büyük önem arz etmektedir.

## Etik Onay:-

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir

**Finansal Destek:** Yok

**Ethical Approval:** -

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Support:** None

## KAYNAKLAR

1. Bhat S, Acharya UR, Adeli H, Bairy GM, Adeli A. Autism: cause factors, early diagnosis and therapies. *Rev Neurosci*. 2014, 25(6):841-50. doi: 10.1515/revneuro-2014-0056.
2. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet*. 2009, 374(9701):1627-38. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61376-3.
3. Styles M, Alsharshani D, Samara M, Alsharshani M, Khattab A, Qoronfle MW, et al. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020, 25(9):1682-717. doi: 10.2741/4873.
4. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007, 16(1):61-6. doi: 10.1007/s00787-006-0563-2.
5. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*. 2002, 1(6):352-8. doi: 10.1016/s1474-4422(02)00160-6.
6. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, 2:217-250.
7. Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature*. 1977, 265(5596):726-8. doi: 10.1038/265726a0.
8. Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sci*. 2020, 10(5):274. doi: 10.3390/brainsci10050274.
9. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012, 14(3):281-92. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.3/pchaste
10. Gevi F, Zolla L, Gabriele S, Persico AM. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Mol Autism*. 2016, 7:47. doi: 10.1186/s13229-016-0109-5.
11. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet*. 2003, 362(9390):1133-41. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14471-6.
12. Howsmon DP, Kruger U, Melnyk S, James SJ, Hahn J. Classification and adaptive behavior prediction of children with autism spectrum disorder based upon multivariate data analysis of markers of oxidative stress and DNA methylation. *PLoS Comput Biol*. 2017, 13(3):e1005385. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005385

13. Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*. 2016, 94(12):972-9.
14. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016, 57(3):271-92. doi: 10.1111/jcpp.12501.
15. Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018, 175:108-18. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.018
16. DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr*. 2015, 114(5):663-72. doi: 10.1017/S0007114515002470.
17. Bolte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci*. 2019, 76(7):1275-97. doi: 10.1007/s00018-018-2988-4.
18. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018, 392(10146):508-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
19. Mukherjee SB. Autism Spectrum Disorders - Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. 2017, 84(4):307-14. doi: 10.1007/s12098-016-2272-2.
20. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger JI, Jr., Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet*. 2017, 18(6):362-76. doi: 10.1038/nrg.2017.4.
21. Lichtenstein P, Carlstrom E, Rastam M, Gillberg C, Anckarsater H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry*. 2010, 167(11):1357-63. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10020223.
22. Thapar A, Rutter M. Genetic Advances in Autism. *J Autism Dev Disord*. 2021, 51(12):4321-32. doi: 10.1007/s10803-020-04685-z.
23. Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. *J Med Genet*. 2009, 46(1):1-8. doi: 10.1136/jmg.2008.060871.
24. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod Toxicol*. 2015, 56:155-69. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.05.007.
25. Dean DC, 3rd, Freeman A, Lainhart J. The development of the social brain in baby siblings of children with autism. *Curr Opin Psychiatry*. 2020, 33(2):110-6. doi: 10.1097/YCO.0000000000000572
26. Trerotola M, Relli V, Simeone P, Alberti S. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics*. 2015, 9:17. doi: 10.1186/s40246-015-0041-3.
27. Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, Fallin MD, Kaufmann WE, Feinberg AP. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol Psychiatry*. 2014, 19(8):862-71. doi: 10.1038/mp.2013.114.
28. Gyawali S, Patra BN. Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019, 73(8):466-75. doi: 10.1111/pcn.12860.
29. Sun W, Poschmann J, Cruz-Herrera Del Rosario R, Parikshak NN, Hajan HS, Kumar V, et al. Histone Acetylome-wide Association Study of Autism Spectrum Disorder. *Cell*. 2016, 167(5):1385-97 e11. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.031.
30. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017, 38:81-102. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318. E
31. Robertson CE, Baron-Cohen S. Sensory perception in autism. *Nat Rev Neurosci*. 2017, 18(11):671-84. doi: 10.1038/nrn.2017.112.
32. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020, 180(3):568-84 e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.036.
33. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*. 2007, 64(7):945-50. doi: 10.1001/archneur.64.7.945.
34. Gross C. Defective phosphoinositide metabolism in autism. *J Neurosci Res*. 2017, 95(5):1161-73. doi: 10.1002/jnr.23797
35. Rodriguez-Escudero I, Oliver MD, Andres-Pons A, Molina M, Cid VJ, Pulido R. A comprehensive functional analysis of PTEN mutations: implications in tumor- and autism-related syndromes. *Hum Mol Genet*. 2011, 20(21):4132-42. doi: 10.1093/hmg/ddr337
36. Chen J, Alberts I, Li X. Dysregulation of the IGF-I/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2014, 35:35-41. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.03.006.
37. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012, 17(3):290-314. doi: 10.1038/mp.2010.136
38. Gevezova M, Sarafian V, Anderson G, Maes M. Inflammation and Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020, 19(5):320-33. doi: 10.2174/1871527319666200628015039.
39. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal



- Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018, 32(1):100-11. doi: 10.1111/ppe.12414
40. Frye RE, Slattery JC, Quadros EV. Folate metabolism abnormalities in autism: potential biomarkers. *Biomark Med.* 2017, 11(8):687-99. doi: 10.2217/bmm-2017-0109.
  41. Frye RE, Rossignol DA, Scahill L, McDougle CJ, Huberman H, Quadros EV. Treatment of Folate Metabolism Abnormalities in Autism Spectrum Disorder. *Semin Pediatr Neurol.* 2020, 35:100835. doi: 10.1016/j.spen.2020.100835.
  42. Nardone S, Sams DS, Zito A, Reuveni E, Elliott E. Dysregulation of Cortical Neuron DNA Methylation Profile in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex.* 2017, 27(12):5739-54. doi: 10.1093/cercor/bhx250.
  43. Nagarajan RP, Hogart AR, Gwye Y, Martin MR, LaSalle JM. Reduced MeCP2 expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant MECP2 promoter methylation. *Epigenetics.* 2006, 1(4):e1-11. doi: 10.4161/epi.1.4.3514
  44. Ueland PM, McCann A, Midttun O, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med.* 2017, 53:10-27. doi: 10.1016/j.mam.2016.08.001.
  45. Riccio P, Rossano R. Undigested Food and Gut Microbiota May Cooperate in the Pathogenesis of Neuroinflammatory Diseases: A Matter of Barriers and a Proposal on the Origin of Organ Specificity. *Nutrients.* 2019, 11(11). doi: 10.3390/nu11112714
  46. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Sconberg JL, Schmidt LC, et al. Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study. *Early Hum Dev.* 2015, 91(8):483-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.05.008
  47. Biswas S, Kanwal B, Jeet C, Seminar RS. Fok-I, Bsm-I, and Taq-I Variants of Vitamin D Receptor Polymorphism in the Development of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Cureus.* 2018, 10(8):e3228. DOI: 10.7759/cureus.3228
  48. Principi N, Esposito S. Vitamin D Deficiency During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders Development. *Front Psychiatry.* 2019, 10:987. doi: 10.3389/fpsy.2019.00987
  49. Mazahery H, Camargo CA, Jr., Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients.* 2016, 8(4):236. doi: 10.3390/nu8040236.
  50. Petrelli F, Pucci L, Bezzi P. Astrocytes and Microglia and Their Potential Link with Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2016,10:21. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00021>
  51. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *Int J Mol Sci.* 2017, 18(5). doi: 10.3390/ijms18051093.
  52. Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci.* 2015,9:194. doi: 10.3389/fnins.2015.00194.
  53. Raio L, Bolla D, Baumann M. Hypertension in pregnancy. *Curr Opin Cardiol.* 2015,30(4):411-5. doi: 10.1097/HCO.0000000000000190.
  54. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirmics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci.* 2007, 27(40):10695-702. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007
  55. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry.* 2021, 11(1):71. doi: 10.1038/s41398-021-01198-w.
  56. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science.* 2016, 353(6301):772-7. doi: 10.1126/science.aag3194.
  57. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Suren P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry.* 2016, 21(5):693-700. doi: 10.1038/mp.2015.70.
  58. Dalton P, Deacon R, Blamire A, Pike M, McKinlay I, Stein J, et al. Maternal neuronal antibodies associated with autism and a language disorder. *Ann Neurol.* 2003, 53(4):533-7. doi: 10.1002/ana.10557.
  59. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013, 309(16):1696-703. doi: 10.1001/jama.2013.2270.
  60. Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S, Stoltenberg C, Oyen AS, Vollset SE, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia.* 2013, 54(8):1462-72. doi: 10.1111/epi.12226
  61. Meador KJ. Effects of in utero antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Curr.* 2008, 8(6):143-7. doi: 10.1111/j.1535-7511.2008.00273.x
  62. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med.* 2010, 362(23):2185-93. doi: 10.1056/NEJMoa0907328.