

Otizm Spektrum Bozukluğunda Oksitosinin Etkinliği

Effectiveness of Oxytocin in Autism Spectrum Disorder

Dursun Alper YILMAZ

Araştırma Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Ağrı, 0000-0001-8096-5504

ÖZET

Otizm spektrum bozukluğu, yaşamın erken dönemlerinde başlayan, sosyal iletişimde ve tekrarlayan davranışlarda belirli bir bozulma, yüksek düzeyde sınırlı ilgi alanları ve/veya duyuşsal davranışların belirli bir kombinasyonuna sahip bireyleri tanımlamak için kullanılan nörogelişimsel bir hastalıktır. Oksitosin, sosyal uyaranların belirginliğini artırma özelliği olan ve organizmanın bu uyarlara daha iyi katılabilmesi ve yanıt verebilmesi için nöral süreçlerin ince ayarını yapan hipotalamustan sentezlenen bir hormondur. Gelen duyuşsal sinyalleri işleyen beyin bölgelerindeki sosyal bilgilerin sinyal-gürültü oranını artırma ve akışı kolaylaştırma potansiyeline sahiptir. Bu bilgilerin duyuşsal ve bilişsel süreçlerle ilgili alanlara aktarılması, öğrenmeyi ve hafızayı ödüllendirir. Sosyal belirginliğin davranışsal etkilerinin artması, büyük ölçüde bağlam ve organizmanın aldığı sosyal bilginin türüne bağlıdır. Oksitosinin insan sosyal davranışını ve bilişini modüle edebilmesi, otizm spektrum bozukluğunun sosyal çekirdek semptomları için potansiyel bir terapötik kaynak olabileceğine dair görüşleri gündeme getirmiştir. Uygulama yolunun optimizasyonu, dozları, tedavi süresi, uygulama aralığı ve tedaviye başlama zamanlamasını gibi problemler oksitosinin etkinliği konusunda bazı soru işaretlerini oluşturmaktadır. Bu derleme otizm spektrum bozukluğunda oksitosinin etkinliğini incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Oksitosin, Otizm Spektrum Bozukluğu, Sosyal Davranış

ABSTRACT

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder that starts early in life and is used to describe individuals with a certain combination of impairment in social communication and repetitive behaviors, highly restricted interests, and/or sensory behaviors. Oxytocin is a hormone synthesized from the hypothalamus that has the ability to increase the salience of social stimuli and fine-tune the neural processes so that the organism can participate and respond better to these stimuli. It has the potential to increase the signal-to-noise ratio and facilitate the flow of social information in brain regions that process incoming sensor signals. Transferring this information to areas related to affective and cognitive processes rewards learning and memory. The escalation of the behavioral effects of social salience is highly dependent on the context and the type of social information the organism receives. The ability of oxytocin to modulate human social behavior and cognition has prompted views that it may be a potential therapeutic resource for social core symptoms of autism spectrum disorder. Problems such as optimization of the route of administration, doses, treatment duration, application interval and timing of initiation of treatment raise some questions about the effectiveness of oxytocin. This review examines the effectiveness of oxytocin in autism spectrum disorder.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Oxytocin, Social Behavior

Sorumlu yazar/Corresponding author: Dursun Alper YILMAZ, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Ağrı, alper96@outlook.com

Başvuru/Submitted: 01.08.2022 **Kabul/Accepted:** 16.01.2023

Cite this article as: Yılmaz DA. Otizm Spektrum Bozukluğunda Oksitosinin Etkinliği. J TOGU Heal Sci. 2023;3(1):106-116.

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişimdeki eksikliklerin yanı sıra kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlar, atipik duyuşal tepkilerle karakterize dünya çapında yaklaşık %1 yaygınlığı olan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Sosyal eksiklikler, sosyal biliş, duyuş tanıma ve zihinselleştirme, göz temasını sürdürme ve bakış bilgilerini işleme ile sosyal ilişkileri başlatma ve geliştirmedeki zorlukları içerir. Şu anda, hastalığın oluşturduğu temel sosyal semptomlar için herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Bu noktada umut verici bir terapötik ajan olarak hipotalamik nöropeptid olan Oksitosin'in (OT) etkinliği araştırılmaktadır. OSB'li çocuklarda sağlıklı bireylere kıyasla periferik OT konsantrasyonları daha düşüktür (2). Tek bir doz intranazal OT, hem sağlıklı hem de OSB'li yetişkinlerde sosyal biliş ve motivasyonu artırabilme ve kapsamlı nöral etkileri teşvik edebilme potansiyeline sahiptir (3, 4). OT, OSB etiyojisinde önemli bir faktör ve umut verici bir potansiyel tedavi seçeneği olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Oksitosin Sisteminin Nörofizyolojisi

OT; sosyal tanınma, cinsellik ve ebeveyn davranışları, nöron modülasyonu, saldırganlık ve biliş gibi endokrin ve parakrin faaliyetlerde önemli bir rol oynar (5). Son yıllarda OT'nin anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliklere sahip olduğuna, immün ve anti-inflamatuar yanıtları modüle ettiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (6).

OT, ilk olarak kromozom 20 üzerinde bulunan OT geni tarafından aktif olmayan bir öncü olarak sentezlenir. Bir dizi post-translasyonel hidrolizden sonra, bu aktif olmayan öncü aktif bir OT'ye dönüştürülür (7). OT, taşıyıcı proteini nörofizin I ile birlikte sentezlenmektedir. OT veziküllere konur ve aksonal olarak nörohipofizdeki sinir uçlarına taşınır, burada depolanabilir veya kan dolaşımına salınabilir (8). OT ayrıca plasenta, uterus, korpus luteum, amniyon, testis, timus, pankreas ve böbrek gibi çeşitli periferik dokularda da sentezlenmektedir (7).

OT, OT reseptörüne (OXTR) bağlanmaktadır. OT, yedi transmembran alanlı 389 amino asitten oluşan bir polipeptit olan OXTR geni (Chr:3p25.3) tarafından kodlanan OT reseptörüne bağlanarak etkileşim sağlar. OXTR, birinci sınıf eşlenmiş G reseptörüdür. OXTR geni 17 kb genişliğinde olup üç intron ve dört ekzon içerir. Ekson I ve II, 5' kodlamayan bölgeye karşılık gelir, ardından reseptörün amino asitlerini kodlayan ekson III ve IV gelir (9).

Beyindeki OT reseptörü mRNA bölgesi, OT bağlanmasının dağılımını görme olanağı sunarak beyindeki OT sisteminin anatomik coğrafyasının geniş bir haritasını sunmaktadır (10).

Histokimyasal ve immünohistokimyasal teknikleri kullanan seminal hayvan araştırmaları, kemirgenlerde hipotalamus, ventral pallidum, amigdala, olfaktor bulbus ve dorsal vagal çekirdekte yüksek konsantrasyonlarda OXTR mRNA olduğunu göstermiştir (11). Primat beyinlerindeki OXTR mRNA bölgeleri iyi bilinmektedir ancak insan beynindeki anatomik dağılımları tam olarak anlaşılamamıştır (12).

OT reseptör geninin epigenetik düzenlemesindeki değişikliklerin, özellikle çocuklukta çeşitli olaylara yanıt olarak OT sistemine esneklik kazandırdığı görülmektedir. Wilczyński ve ark. tarafından yapılan bir meta analiz OXTR genlerinde tek nükleotid polimorfizm ilişkisini ve psikiyatrik bozuklukların oluşturduğu sosyal davranışların patogenezi araştırmıştır. Otizm sürecindeki sosyal biliş işlev bozuklukları ile OT reseptörü AVP 1A reseptör genlerindeki seçilmiş polimorfizm alelleri arasında bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (13).

OXTR'nin aktivasyonu, OT yolunu kolaylaştıran çeşitli hücre içi olaylar dizisinin aktivasyonu ile ilişkilidir (14). OXTR, periferik organlarda ve merkezi olarak beyinde eksprese edilir (15). Quintana ve ark. insan sosyal davranışında sıklıkla rol alan üç sinyalleme geni olan OT, OXTR ve CD38'i (OT salgısı) hacimsel ekspresyon haritaları oluşturarak insan beyni boyunca OT, OXTR ve CD38 mRNA dağılımını karakterize etmiş ve gen ekspresyon modellerini karşılaştırarak varsayılan gen yolu etkileşimlerini belirlemiştir. OT sinyalizasyon sisteminin, biliş üzerindeki karmaşık etkilerini inceleyerek dopaminerjik ve muskarinik asetilkolin sinyal sistemleri ile sinerjistik olarak hareket ettiğini bulmuşlardır (10).

OT beynin birçok bölgesinde bulunan; sosyal biliş, beslenme ve sosyal bağlanma gibi çeşitli sosyal davranışları modüle eden bir nörotransmitter olarak işlev görmektedir (16, 17). Ayrıca OT'nin artmış serebral, koroner ve renal kan akışına yol açan hem antidiüretik hem de vazodilatör etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir (18, 19).

Klinik Bulgular

OT yolu, çeşitli biyolojik fonksiyonlarla ilişkili çok yönlü bir sistemdir. Artan çok sayıda çalışma OT sisteminin yaşlanmada (20), periferik ağrı modülasyonunda (21) ve beslenme davranışlarındaki (22) önemini bildirmiştir. OT, doğum ve emzirme sırasında düz kasların kasılmasında rol oynar (23). OT aynı zamanda tolerans, biliş, adaptasyon, cinsellik ve annelik davranışlarında olduğu kadar kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (24).

Andari ve ark. OSB'li 13 bireyin katıldığı bir çalışmada OT kullanımının davranışsal etkilerini araştırmıştır. Katılımcıların hayali ortaklarla etkileşime girdiği simüle edilmiş bir top

oyununda, OT inhalasyonunun ardından bireylerin sosyal olarak işbirlikçi partnerle daha güçlü etkileşimler sergiledikleri değerlendirilmiş; bireylerin güven ve tercih duygularını artırdıkları görülmüştür. Ayrıca, yüz fotoğraflarının görüntülenmesi sırasında OT, hastaların yüzün sosyal olarak bilgilendirici bölgesine, yani gözlere bakma sürelerini seçici olarak artırmıştır (25). Bu çalışma, OT kullanımının hastalarda daha güçlü tepkiler ile daha uygun sosyal davranış ve duygular sergilediklerini belirleyen öncü çalışmalardan biridir. Daha sonraları OT'nin otizmin temel boyutu üzerindeki etkisiyle terapötik bir potansiyel olabileceği yönünde çalışmalar ivme kazanmıştır.

OSB'li bireylerin, sağlıklı kişilere kıyasla sosyal uyaranlara daha az zaman harcadıklarını bilinmektedir. OSB'li bireylerde sosyal ilgi, uyaranların yüksek sosyal içeriğe sahip olduğu durumlarda daha çok etkilenmektedir (26). 24 haftaya kadar tekrarlanan günlük intranazal OT dozlarının kullanıldığı klinik deneyler, sosyal duyarlılıkta orta düzeyde iyileşmeler olduğunu bildirmiştir (27).

Le ve ark. 40 OSB'li erkek bireyin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada intranazal OT kullanımının sosyal faaliyetlerde dikkat kolaylığı sağlama potansiyeli incelenmiştir. Çalışma sonucunda dinamik, statik, sosyal ve sosyal olmayan uyaranları izlemek için harcanan zamanın, OSB ile negatif ilişkili olduğu ve intranazal OT'yi takiben önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Yüz uyaranları içinde OT, korkulu yüz ifadesinde gözlere bakışı artırmıştır. Çalışma bulguları OT'nin bakış tercihini önemli ölçüde sosyal ve sosyal olmayan uyaranlara ve korkulu yüzlerin gözlerine kaydırıldığını göstermiştir (28). Le ve ark. daha sonra, 40 yetişkin erkek bireyde iki nesneden birine yönelik sosyal olarak yönlendirilmiş bakış üzerinde intranazal OT'nin etkilerini araştırmak için göz takip sistemini kullanmıştır. Bireyler, yalnızca gözlerini hareket ettirerek, hem gözlerini hem de başını hareket ettirerek veya gözlerini ve başlarını hareket ettirerek ve parmakla işaret ederek bakışlarını iki nesneden birine yönlendiren bir aktör ve aktrisin videolarını izlemişlerdir. Sonuçlar, OT'nin, aktörün veya aktrisin baktığı/işaret ettiği nesneyi her üç koşulda da izledikleri zaman oranını artırdığını göstermiştir. Bu bulgular, OT'nin, nesnelere karşı dikkati teşvik etmede ve sosyal olarak yönlendirilmiş bakışı kolaylaştırmada etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir (29).

Bernaerts ve ark. çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel tasarım kullandıkları bir pilot çalışmada, 4 haftalık intranazal OT tedavisinin (sabahları günde bir kez 24 Uluslararası Ünite) 40 yetişkin erkekte uzun süreli davranışsal etkilerini incelemiştir. Temel sosyal semptomlar açısından tedaviye özgü iyileştirmeler belirgin olmasa da OT'nin tekrarlayan davranışlar ve kaçınma duyguları üzerinde uzun vadeli yararlı etkileri olduğu sonucuna

varılmıştır (30). Yamasue ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışma, bu yararlı etkileri destekler niteliktedir (31). Mevcut çalışmaların aksine OXTR uygulamasının bu etkilerin hiçbirini sağlamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (32, 33).kış

Yeni Sorular ve Farklı Perspektifler

Terapötik bir bağlamda düşünüldüğünde, intranazal OT, OT sinyalini artırmak için optimal olmayan bir yöntem olabilir. Oksitosin kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir, kan-beyin bariyerini geçme yeteneği tartışılmakta ve ilgili bölgelerine ulaşmasında intraserebral yayılma yeteneği sorgulanmaktadır (34). İnsan beynindeki oksitosinin dinamiklerini incelemek için radyo etiketli görüntüleme problemlerini kullanan çalışmalara büyük ölçüde ihtiyaç vardır.

Bir nörokimyasalın sinyalleşmesini arttırmayı amaçlayan hiçbir klinik müdahale, nörokimyasalın kendisinin doğrudan uygulanmasını içermez. Bunun yerine, uygulanan bileşikler, nörokimyasalın sentezini (örneğin, dopamin için levodopa), sinaptik salınımı (örneğin, dopamin ve norepinefrin için amfetaminler), sinapslardaki zamanı (örneğin, asetilkolin için asetilkolinesteraz inhibitörleri veya serotonin için SSRI'lar) veya reseptörler üzerindeki etkiyi (örneğin, GABA için benzodiazepinler ve barbitüratlar) artırır. Sinyalleşmeyi artırmak için doğrudan hedef reseptöre bağlanan bileşikler de kullanılmaktadır (örneğin, opioidler). Bu nedenle, etkili klinik OT müdahalesi, kan-beyin bariyerini geçen ve endojen oksitosin sinyalini artıran veya spesifik olarak oksitosin reseptörlerine bağlanan bileşikler olan ikinci nesil terapötikleri gerektirebilir.

OT sinyal yolunda zenginleştirilmiş genleri hedefleyen miR-6126'nın aşağı regüle olduğu ve OXTR varyantlarının, rs7632287, rs237887, rs2268491, rs2254298 ve rs7632287 OSB ile ilişkili olduğu bilinmektedir (35). OXTR varyantlarından s2254298 ve rs53576 gibi diğer birkaçı da OSB semptomlarıyla ilgili sosyal biliş işleminin bazı yönlerini kolaylaştırarak intranazal OT'nin etkinliğini modüle edebilme potansiyeline sahiptir (36). Tüm bunların yanı sıra henüz açığa çıkmamış birçok soru işareti geçerliliğini korumaktadır. Örneğin, OT veya OXTR'deki mutasyonların kendileri bu genlerle nispeten zayıf bir ilişkiye sahip olsalar bile, diğer bazı genleri hedef alarak üretilen otizm hayvan modelleri neden OT sisteminde işlev bozukluğu göstermektedir?

OT sistemi, otistik insanlarda farklı olabilir ve bu da OSB ile ilişkili sosyal davranış ve bilişteki bazı eksiklikleri açıklayabilir. Bununla birlikte, otistik ve nörotipik bireylerde OT düzeylerini karşılaştıran çalışmalar, çelişkili sonuçlar göstermiştir. 2016 yılında yedi çalışma üzerinde yapılan bir meta-analiz, anlamlı bir fark olmadığını sonucuna varmıştır (37). Çalışma

örneklemine 31'e çıktığı John & Jaeggi'nin meta-analizinde yer alan bazı araştırmalar ise, OSB olan kişilerde OT sisteminin farklı olabileceğini ortaya koymuştur. OSB olan çocukların nörotipik bireylere kıyasla daha düşük kan OT seviyelerine sahip olduğunu gösterilmiştir. Yetişkinlerde bu fark anlamlı değildir. John & Jaeggi'nin otistik çocuklarda periferik OT konsantrasyonlarının daha düşük olma eğiliminde olduğunu bildirmesine rağmen, OSB'de OT tedavisinin etkinliğine ilişkin bulgular tutarsızlığını korumaktadır (2).

Bu etkinliği değerlendirmek amacıyla Wang ve ark. 963 OT ile ilişkili gen (OTRG'ler) kullanımıyla bu tedavinin etkinliğine odaklanmıştır. OTRG'lerin nadir genetik varyasyonları, de novo kopya sayısı varyasyonları (dnCNV'ler) > kalıtsal CNV'ler (ihCNV'ler) > de novo mutasyonlar (DNM'ler) sırasıyla OSB etiolojisi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, en üst sıradaki MAPK3'nin de dahil olduğu OSB etiolojisine olumlu katkıda bulunmak amacıyla 172 OTRG ve bunlara bağlı 286 OSB çekirdek genine öncelik verilmesi gerektiği dile getirilmiştir. Bu genlerde yıkıcı varyasyonlar taşıyan probandların, tüm OSB probandlarının %10-11'ini oluşturduğu tahmin edilmiştir. Çalışma bulguları 172 OTRG'de ve bunların bağlantılı olduğu 286 OSB çekirdek genindeki yıkıcı varyasyonların OSB etiolojisi ile ilişkili olduğunu ve OT tedavisinin pozitif etki öngören potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmüştür (38).

Anne-Çocuk Etkileşimleri Oksiton Seviyelerinde Anahtar Role Sahiptir.

Genetik bulgulara ek olarak OT, cinsiyet hormonları, nörotransmitterler ve büyüme faktörleri (serotonin, alfa-melanosit uyarıcı hormon, kolesistokinin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör vb.) olmak üzere embriyonik ve erken doğum sonrası yaşam evrelerindeki biyolojik ve sosyal faktörlerden de etkilenmektedir (39, 40). Sosyal veya fiziksel uyarımın (emme, dokunma, göz teması) OT sisteminin gelişimini veya işlevsel durumunu etkileyebileceği gösterilmiştir (41).

Anne faktörlerinin çocuk gelişimi ve anne sağlığı üzerindeki etkisine dikkat etmek önemlidir. Xu ve ark. sadece çocukların değil, annelerinin de çocukların otistik semptomları ile olumsuz ilişkili olan düşük plazma OT seviyeleri gösterdiğini bildirmiştir. Otistik çocukların annelerinde, kontrol grubuna kıyasla daha düşük OT ($p<0,001$) ve Arjinin Vazopressin (AVP) ($p<0,001$) plazma konsantrasyonları ve daha yüksek plazma testosteron düzeyi ($p<0,05$) bulunmuştur. Ayrıca çocukların otistik davranış puanları, anne plazmasındaki OT ve AVP seviyeleri ile negatif ilişkili bulunmuştur (42).

OSB'li çocukların annelerinin de daha yüksek sezaryen oranına (43) ve daha düşük emzirme oranına (44) sahip oldukları bildirilmiştir. Tüm bunlar anne-bebek bağıni etkileyebilmekte ve epigenetik modifikasyonlar yoluyla OT sisteminin gelişimi için potansiyel riske yol açabilmektedir (45). Bu nedenle genetik ve çevrenin OT ile etkileşimi, OSB'nin etiyojisinin moleküler teşhisi ve kesin tedavisinin araştırılması için önemli bir basamak olacaktır.

OXTR polimorfizmleri OSB've otistik özelliklerle ilişkilidir (46). OT ve OXTR, özellikle anne-çocuk etkileşimlerini modüle eder. Çocukluk döneminde istismar yaşayan bireylerde OXTR geninde DNA metilasyonu (DNAm) değişiklikleri gözlenmiştir. OXTR'nin düzenlenmesinde istismarla bağlantılı olarak OXTR içindeki tek nükleotid polimorfizminin (SNP) modülatör rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu istismar kaynaklı epigenetik değişikliklerin biyolojik olarak yavrular tarafından miras alınıp alınmadığı bilinmemektedir.

Ramo-Fernández ve ark. maternal istismara maruz kalmanın DNAm ve OXTR gen ekspresyonu üzerindeki olası nesiller arası etkilerini ve üç adet tek nükleotid polimorfizmiyle olası etkisini rs53576 ve rs2254298 (OXTR geni) ve rs2740210 (OT geni) değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda anneler arasında istismar OXTR ortalama metilasyonu veya gen ekspresyonu ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, dört CpG bölgesi, istismara maruz kalanlarla ile karşılaştırıldığında istismara maruz kalmayanlarda farklı metilasyon seviyeleri göstermiştir. Annelerde, OXTR rs53576 ve OT rs2740210 alelik varyasyonları, OXTR ortalama metilasyonu üzerindeki istismar yükü ile etkileşime girmiştir. Anne ve yenidoğanların ortalama OXTR metilasyonu, istismara maruz kalmayanlarda pozitif olarak ilişkili bulunmuştur. Oksitosinerjik sinyalleme epigenetik düzenlemesi üzerinde gen-çevre etkileşimleri gösterilmiş ve OXTR DNAm'nin istismara maruz kalan annelerin bebeklerinde de değişebileceği gösterilmiştir (47). Le ve ark. 6 haftalık intranazal OT'nin OSB'li çocuklarda güvenilir semptom iyileştirmeleri sağlayıp sağlamayacağını belirlemeyi amaçlamıştır. OT için, birincil sonuç ölçütlerinde (toplam ADOS-2 ve SRS-2 puanları, ps <0.001) ve davranışsal uyarlanabilirlik ve tekrarlayan davranış ikincil ölçütlerinde önemli gelişmeler bulunmuştur (48).

SONUÇ

OSB'li bireylerde OT sisteminin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Bu sistemden çıkarabileceğimiz inovatif yenilikler çocuklukta OSB'nin tedavisinde yeni terapötik seçenekler elde etmemizi sağlayabilir. Bununla birlikte, literatürdeki çalışmaların çeşitli sınırlamaları göz önüne alındığında, sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalı ve bu konuyla ilgili gelecekteki

araştırmalar teşvik edilmelidir. Sikich ve ark. tarafından sunulan veriler, bağlamdan bağımsız olarak kronik intranazal oksitosin uygulamasının OSB'li çocuklar için faydalı sağlamadığını açıkça gösterse de translasyonel oksitosin araştırmasını bırakmak için geğerli bir sebep sunmamaktadır. Aksine, bu veriler, araştırmacıların hatalı varsayımları yeniden değerlendirmeleri, oksitosin nörofizyolojisini yeniden incelemeleri ve girişimsel yaklaşımları yeniden tasarlamaları için açık bir çağrı sunmaktadır. Oksitosin güçlü bir araçtır, ancak kronik takviye tedavi için doğru uygulama olmayabilir. Oksitosin sinyal yolağının, yeni keşfedilen bilgiler ile çözümlenmeye devam edilmesi umut verici bir terapötik olasılık olma özelliğini sürdürmesini sağlayacaktır. Gelecekteki klinik çalışmalar, oksitosinin terapötik bağlamlarla eşleşme potansiyelini keşfetmeye ve endojen oksitosin sinyalini artıran ikinci nesil farmakoterapileri tasarlamaya yönelik olmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarın bu çalışma için bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

1. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*. 2020;9(1):S55.
2. John S, Jaeggi AV. Oxytocin levels tend to be lower in autistic children: A meta-analysis of 31 studies. *Autism*. 2021;25(8):2152-61.
3. Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, Cordeaux C, Lucas MV, Eilbott JA, ve ark. Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(52):20953-8.
4. Martins DA, Mazibuko N, Zelaya F, Vasilakopoulou S, Loveridge J, Oates A, ve ark. Effects of route of administration on oxytocin-induced changes in regional cerebral blood flow in humans. *Nat Commun*. 2020;11(1):1160.
5. Lee H-J, Macbeth AH, Pagani JH, Young 3rd WS. Oxytocin: The great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*. 2009;88(2):127-51.
6. Carter CS, Kenkel WM, MacLean EL, Wilson SR, Perkeybile AM, Yee JR, ve ark. Is oxytocin “nature’s medicine”? *Pharmacological Reviews*. 2020;72(4):829-61.
7. Chatterjee O, Patil K, Sahu A, Gopalakrishnan L, Mol P, Advani J, ve ark. An overview of the oxytocin-oxytocin receptor signaling network. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2016;10(4):355-60.
8. Ebstein RP, Knafo A, Mankuta D, Chew SH, San Lai P. The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. *Hormones and Behavior*. 2012;61(3):359-79.
9. Baptista T, de Azeredo LA, Zaparte A, Viola TW, Coral SC, Nagai MA, ve ark. Oxytocin receptor Exon III Methylation in the umbilical cord blood of newborns with prenatal exposure to crack cocaine. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:1424.
10. Quintana DS, Rokicki J, van der Meer D, Alnæs D, Kaufmann T, Córdova-Palomera A, ve ark. Oxytocin pathway gene networks in the human brain. *Nature Communications*. 2019;10(1):1-12.
11. Grinevich V, Knobloch-Bollmann HS, Eliava M, Busnelli M, Chini B. Assembling the puzzle: pathways of oxytocin signaling in the brain. *Biological Psychiatry*. 2016;79(3):155-64.
12. Freeman SM, Inoue K, Smith AL, Goodman MM, Young LJ. The neuroanatomical distribution of oxytocin receptor binding and mRNA in the male rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:128-41.
13. Wilczyński KM, Siwiec A, Janas-Kozik M. Systematic review of literature on single-nucleotide polymorphisms within the oxytocin and vasopressin receptor genes in the development of social cognition dysfunctions in individuals suffering from autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:380.
14. Devost D, Wrzal P, Zingg HH. Oxytocin receptor signalling. *Progress in Brain Research*. 2008;170:167-76.
15. Rokicki J, Kaufmann T, De Lange A-MG, van der Meer D, Bahrami S, Sartorius AM, ve ark. Oxytocin receptor expression patterns in the human brain across development. *Neuropsychopharmacology*. 2022:1-11.
16. Neumann ID, Slattery DA. Oxytocin in general anxiety and social fear: A translational approach. *Biological Psychiatry*. 2016;79(3):213-21.
17. Haas BW, Filkowski MM, Cochran RN, Denison L, Ishak A, Nishitani S, et al. Epigenetic modification of OXT and human sociability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(27):E3816-E23.
18. Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin revisited: Its role in cardiovascular regulation. *Journal of Neuroendocrinology*. 2012;24(4):599-608.
19. Japundžić-Žigon N, Lozić M, Šarenac O, Murphy D. Vasopressin & oxytocin in control of the cardiovascular system: An updated review. *Current Neuropharmacology*. 2020;18(1):14-33.
20. Benameur T, Panaro MA, Porro C. The antiaging role of oxytocin. *Neural Regeneration Research*. 2021;16(12):2413.
21. Zheng H, Lim JY, Kim Y, Jung ST, Hwang SW. The role of oxytocin, vasopressin, and their receptors at nociceptors in peripheral pain modulation. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2021;63:100942.
22. Kerem L, Lawson EA. Oxytocin, eating behavior, and metabolism in humans. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021;180:89-103.

23. Uvnäs-Moberg K, Ekström-Bergström A, Berg M, Buckley S, Pajalic Z, Hadjigeorgiou E, ve ark. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth—a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19(1):1-17.
24. Szczepanska-Sadowska E, Wsol A, Cudnoch-Jedrzejewska A, Żera T. Complementary role of oxytocin and vasopressin in cardiovascular regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11465.
25. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4389-94.
26. Chita-Tegmark M. Social attention in ASD: A review and meta-analysis of eye-tracking studies. *Res Dev Disabil*. 2016;48:79-93.
27. Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W, Bartz J, Halpern D, Wasserman S, ve ark. Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: A randomized controlled trial. *Mol Autism*. 2012;3(1):16.
28. Le J, Kou J, Zhao W, Fu M, Zhang Y, Becker B, ve ark. Oxytocin biases eye-gaze to dynamic and static social images and the eyes of fearful faces: associations with trait autism. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):142.
29. Le J, Zhao W, Kou J, Fu M, Zhang Y, Becker B, ve ark. Oxytocin facilitates socially directed attention. *Psychophysiology*. 2021;58(9):e13852.
30. Bernaerts S, Boets B, Bosmans G, Steyaert J, Alaerts K. Behavioral effects of multiple-dose oxytocin treatment in autism: A randomized, placebo-controlled trial with long-term follow-up. *Mol Autism*. 2020;11(1):6.
31. Yamasue H, Okada T, Munosue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, et al. Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: A randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*. 2020;25(8):1849-58.
32. Dadds MR, MacDonald E, Cauchi A, Williams K, Levy F, Brennan J. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: A randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(3):521-31.
33. Sikich L, Kolevzon A, King BH, McDougle CJ, Sanders KB, Kim SJ, et al. Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1462-73.
34. Ford CL, Young LJ. Refining oxytocin therapy for autism: Context is key. *Nature Reviews Neurology*. 2022;18(2):67-8.
35. Wei H, Zhu Y, Wang T, Zhang X, Zhang K, Zhang Z. Genetic risk factors for autism-spectrum disorders: A systematic review based on systematic reviews and meta-analysis. *Journal of Neural Transmission*. 2021;128(6):717-34.
36. Kucharska K, Kot E, Biernacka K, Zimowski J, Rogoza R, Rybakowski F, ve ark. Interaction between polymorphisms of the oxytocinergic system genes and emotion perception in inpatients with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*. 2019;27(5):481-94.
37. Rutigliano G, Rocchetti M, Paloyelis Y, Gilleen J, Sardella A, Cappucciati M, ve ark. Peripheral oxytocin and vasopressin: Biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2016;241:207-20.
38. Wang T, Zhao T, Liu L, Teng H, Fan T, Li Y, ve ark. Integrative analysis prioritised oxytocin-related biomarkers associated with the aetiology of autism spectrum disorder. *EBioMedicine*. 2022;81:104091.
39. Maejima Y, Yokota S, Nishimori K, Shimomura K. The anorexigenic neural pathways of oxytocin and their clinical implication. *Neuroendocrinology*. 2018;107:91-104.
40. Grieb ZA, Cross EA, Albers HE. Alpha-melanocyte-stimulating hormone (α MSH) modulates the rewarding properties of social interactions in an oxytocin receptor-dependent manner in Syrian hamsters (*Mesocricetus Auratus*). *Physiology & Behavior*. 2022;252:113828.
41. Zhang R, Xu X-J, Zhang H-F, Han S-P, Han J-S. The role of the oxytocin/arginine vasopressin system in animal models of autism spectrum disorder. *Translational Anatomy and Cell Biology of Autism Spectrum Disorder*. 2017:135-58.
42. Xu XJ, Shou XJ, Li J, Jia MX, Zhang JS, Guo Y, ve ark. Mothers of autistic children: lower plasma levels of oxytocin and Arg-vasopressin and a higher level of testosterone. *PLoS One*. 2013;8(9):e74849.
43. Chien LN, Lin HC, Shao YH, Chiou ST, Chiou HY. Risk of autism associated with general anesthesia during cesarean delivery: a population-based birth-cohort analysis. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(4):932-42.

44. Ghozy S, Tran L, Naveed S, Quynh TTH, Helmy Zayan A, Waqas A, ve ark. Association of breastfeeding status with risk of autism spectrum disorder: A systematic review, dose-response analysis and meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2020;48:101916.
45. Shafai T, Mustafa M, Hild T, Mulari J, Curtis A. The association of early weaning and formula feeding with autism spectrum disorders. *Breastfeed Med.* 2014;9(5):275-6.
46. LoParo D, Waldman ID. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2015;20(5):640-6.
47. Ramo-Fernández L, Gumpp AM, Boeck C, Krause S, Bach AM, Waller C, ve ark. Associations between childhood maltreatment and DNA methylation of the oxytocin receptor gene in immune cells of mother-newborn dyads. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):449.
48. Le J, Zhang L, Zhao W, Zhu S, Lan C, Kou J, ve ark. Infrequent Intranasal Oxytocin Followed by Positive Social Interaction Improves Symptoms in Autistic Children: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Psychother Psychosom.* 2022:1-13.