




Anatolian Journal of Health Research 2022;3(2):95-99 sayısında yayınlanan bu makalede özet bölümü hatalı yazılmıştır. Yazarın talebi ile özet bölümü düzeltilmiştir.

In this article published in Anatolian Journal of Health Research 2022;3(2):95-99, the abstract section is misspelled. The abstract section has been corrected at the request of the author.

## Otizm ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu

### Autism and mitochondrial dysfunction

 Rukiye Arslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Batman Üniversitesi, Kozluk Meslek Yüksekokulu, Çocuk Gelişimi Bölümü, Batman, Türkiye

#### ÖZET

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); tekrarlayan davranışlar, sınırlı ilgi alanı, dil becerilerinde yetersizlik, sosyal iletişim ve etkileşimde bozulma ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Yaygınlığı gün geçtikçe artan OSB'ye neyin neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte OSB'nin bir dizi çevre ve gen etkileşiminden kaynaklandığı belirtilmektedir. Çevresel faktörlere karşı aşırı derecede savunmasız olan mitokondrinin son yıllarda yapılan bazı çalışmalara göre OSB'li çocuklarda atipik bir gelişim sergilediği tespit edilmiştir. Birçok hücresel işlevde yer alan ve çok yönlü bir organel olan mitokondrinin OSB ile arasında bir ilişki olduğu söylenmektedir. Bu nedenle bu derlemede, otizm spektrum bozukluğu ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** mitokondri; mitokondriyal disfonksiyon; otizm

#### ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by repetitive behaviors, limited interest field, inadequacy in language skills, and impaired social communication and interaction. Although it is not known exactly what causes ASD, the prevalence of which is increasing day by day, yet it is stated that ASD is caused by a series of environmental and genetic interactions. It has been determined that mitochondria, which are extremely vulnerable to environmental factors, exhibit an atypical development in children with ASD according to some studies conducted in recent years. It is said that mitochondria, which is a versatile organelle involved in many cellular functions, has a relationship with ASD. Therefore, in this review, the relationship between autism spectrum disorder and mitochondrial dysfunction is studied.

**Keywords:** mitochondria; mitochondrial dysfunction; autism

#### Tanım ve Epidemiyolojisi

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), genel olarak, tekrarlayan davranış kalıpları, sınırlı ilgi alanları, iletişim ve sosyal etkileşim becerilerinde güçlük ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB'ye neyin neden olduğu tam olarak bilinmemek ile birlikte bu durumun çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Arslan & Sağlam, 2021a; Gevezovaa, Sarafian, Andersonc & Maes, 2020).

Son yıllarda, çevresel faktörlerle birlikte OSB için risk faktörleri olarak bir dizi gen tanımlanmıştır, ancak OSB'nin etiyolojisi hala belirsizdir. OSB'nin etiyolojisinin, büyük olasılıkla, her birinin yaklaşık olarak eşit katkıda bulunduğu genetik-çevresel etkileşimlerden kaynaklandığı belirtilmektedir. OSB'nin bir nedeni olarak olası genetik-çevresel etkileşimlerin öngörüsü, OSB'nin olası biyolojik temellerine dair bir ipucu sağlamaktadır. İlginç bir şekilde, OSB'li çocuklarda bulunan başlıca fizyolojik anormalliklerden biri mitokondrinin atipik işlevidir. Mitokondri çevresel faktörlere karşı çok savunmasız olduğu için bu oldukça dikkat çekici bir durumdur. Bu, mitokondriyal çevresel-genetik etkileşimlerin potansiyel olarak

önemli bir aracı durumuna sokmaktadır (Frye, 2020; Hollis, Kanellopoulos & Bagni, 2017).

OSB'nin tanı ve teşhisine yardımcı olacak nicel objektif biyobelirteçlerin geliştirilmesine hala çalışılmaktadır. OSB'nin altında yatan biyolojinin anlaşılmasının zor olmasının nedenlerinden biri, iyi tanımlanmış bir sistem veya biyolojik mekanizmadaki anormalliklerden ziyade birçok biyolojik sistem arasındaki etkileşimi içermesidir. Bozulmuş mitokondriyal fonksiyon, büyük ölçüde enerji ve metabolizmaya bağlı olan birçok biyolojik süreci etkilemekte ve OSB dahil olmak üzere çok çeşitli nörogelişimsel bozukluklara yol açabileceği söylenmektedir (Frye, 2020; Goh, Dong, Zhang, DiMauro & Peterson, 2014). OSB, öncelikle insan beyninin anormal gelişiminin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülen belirli zihinsel ve davranışsal özelliklerle karakterize edilir. Bununla birlikte, son yıllarda, OSB popülasyonunun önemli bir bölümünün mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, gastrointestinal anormallikler ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesindeki anormallikler gibi komorbiditeleri içerdiğine dair artan kanıtlar vardır. Bu bağlamda otizmin, tamamen nörogelişimsel bir bozukluk olmaktan ziyade sistemik fizyolojik

anormallikleri içerebileceği veya bunların bir sonucu olabileceği şeklinde ifade edilmektedir (Siddiqui, Elwell & Johnson, 2016). Yapılan klinik çalışmalar, OSB'li hastaların kan ve idrarındaki DNA, kompleksler, oksidatif stres ve metabolit seviyelerinde mitokondriyal bozuklukları tanımlamıştır. Bununla birlikte, ölüm sonrası OSB'li bireylerin beyinlerden veya çevresel dokulardan elde edilen kanıtlara bakıldığında, bazı çalışmalarda otizm ve mitokondri arasında doğrudan bir bağlantı kurulamazken bazı çalışmalarda ise ölen OSB'li kişilerde çok daha yüksek bir yüzdesinde bozulmuş mitokondriyal fonksiyon tespit etmiştir (Frye ve ark., 2013; Goh ve ark., 2014; Hollis ve ark., 2017; Palmieri & Persico, 2010). Bu nedenle bu derlemede, otizm spektrum bozukluğu ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki ele alınmıştır.

### Otizm spektrum bozukluğu

OSB, insan ömrünün ilk üç yılı içerisinde ortaya çıkan, sosyalleşme, iletişim ve davranışta ömür boyu bozulmaya neden olan nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB, aile yaşamını önemli ölçüde etkileyebilecek bir dizi bilişsel, dil ve sosyal bozukluğa sahip ciddi bir çocukluk çağı psikiyatrik durumdur (Arslan & Sağlam 2021a; Fazlıoğlu & Günsen, 2011; Gevezovaa ve ark., 2020; Hebert & Koulouglioti, 2010; Posey, Stigler, Erickson & McDougale, 2008).

Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocukları diğer farklı gelişime sahip ve tipik gelişimli çocuklardan ayıran en belirgin özellikler arasında; sınırlı ilgi alanına sahip olma, basmakalıp/tekrarlayan davranışlar, karşılıklı sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde yetersizlikler yaşama, olağan dışı duyuşsal tepkiler, aynılıkta ısrar, konuşma dilinin gelişmesinde gecikme veya tamamen eksiklik, ekokali ve göz teması kuramama yer almaktadır (American Psychiatric Association, 2005; American Psychiatric Association, 2013; Arslan & Sağlam, 2021b; Camarata, 2014; Fazlıoğlu & Günsen, 2011; Kalash, 2009; Posey ve ark., 2008; Samms-Vaughan, 2014). Otizm spektrum bozukluğunun yaygınlığında son yıllarda belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Özellikle yaygınlığı son 15 yılda giderek artan ve şu anda dünya genelinde nüfusun yaklaşık %1'ini etkilediği söylenen OSB'nin çocukluk döneminde en fazla görülen nörogelişimsel hastalıklardan biri olduğu belirtilmektedir. ABD'de her 59 çocuktan 1'inin OSB'li olduğu da tahmin edilmektedir. OSB, erkeklerde dört kat daha yaygındır ve dünyadaki tüm etnik ve sosyal grupları etkiler (American Psychiatric Association, 2013; Balderaz, 2020; Gevezovaa ve ark., 2020; Kasilingam, Waddington & Meer, 2021; Michalek ve ark., 2020; Olsson, Rautio, Asztalos, Stoetzer & Bölte, 2016; Zwaigenbaum & Penner, 2018).

OSB teşhisi biyolojik kriterlere değil, özellikle hafif-orta şiddette semptomlarda büyük ölçüde klinik deneyime bağlı olan bir dizi davranışsal, bilişsel ve sosyal yeteneklere dayanmaktadır. Yeni tanı konulan vakaların sayısındaki artış, klinisyenlerin ve toplumun daha fazla farkındalığına bağlı olabilir ve özellikle davranışsal değerlendirmenin net olmadığı durumlarda ayırıcı tanıyı doğrulamak için laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesini gerekli kılabılır (Gevezovaa ve ark., 2020). Otizm spektrum bozukluğu, birden fazla gelişim alanını etkileyen karmaşık bir bozukluktur ve OSB'ye neyin neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bilinen tek şey bu duruma tek bir faktörün değil birden fazla faktörün sebep olduğudur.

Otizm spektrum bozukluğuna neden olan faktörler ise;

- Erken dönemde beyin gelişimini etkileyen çevresel nedenler
- Genetik nedenler

- Çevre-gen etkileşimi sonucu ortaya çıkan durumlar
- OSB ile ilgili olan bazı genlerin mutasyona uğramış olması
- Çevresel toksinlere maruz kalma (Cıva, kurşun, arsenik gibi ağır metallere maruz kalma, tarım ilaçları vb.)
- İleri anne-baba yaşı
- Doğum öncesi stres
- Kullanılan ilaçlar
- D vitamini yetersizliği
- Annenin sahip olduğu hastalıklar
- Annenin hamilelik döneminde yaşadığı enfeksiyonlar
- Bazı minerallerin yoksunluğu
- Gastrointestinal fonksiyonlarda yaşanan sıkıntılar vb. sayılmaktadır (Atasoy, 2008; Aydın & Özgen, 2018; Çuhadar, 2019; Eyüpoğlu, 2019; Fuentes, 2010; Itzchak & Zachor, 2011; Korkmaz, 2016).

### Mitokondri

Mitokondri, omurgalı ökaryotların çoğu hücresinde bulunan enerji üretiminden başlıca sorumlu olan ve hücrelerin düzgün işleyişini sağlamada hayati bir rol oynayan hücresel organelidir. Mitokondri, enerji üretim yeri olarak, hücrenin "güç merkezi" olarak kabul edilir ve hücrelere işlev görmek için enerji sağlamaktan sorumludur. Ve mitokondri, hücrelerin ihtiyaç duyduğu enerjinin çoğunu ürettikleri için "hücrenin santrali" olarak adlandırılır (Griffiths & Levy, 2017; Siddiqui ve ark., 2016; Wen & Yao, 2021; Yeniçeri, 2020).

Mitokondri, memeli hücrelerinde yer alan ve kendi genomuna sahip olan tek organelidir. Her mitokondri, hücre çekirdeğindeki genomdan farklı olarak kendi genomuna sahiptir. İnsan mitokondriyal genomu, 13'ü oksidatif fosforilasyon sürecinde yer alan 13 proteini kodlayan 37 gene sahiptir. Böylece mitokondriyal DNA (mtDNA) kodlu proteinler hücresel enerji metabolizmasını doğrudan etkiler. İnsanlarda, mtDNA çoğunlukla anneden katılır. Nadir durumlarda, mtDNA her iki ebeveyninden de olabilir (Rossignol & Frye, 2012; Wen & Yao, 2021).

Her hücredeki mitokondri sayısı, hücresel enerji taleplerine bağlıdır. Farklı hücre tiplerinde mitokondri sayısı değişir. Normalde, bir hücre türü ne kadar fazla enerjiye ihtiyaç duyarsa, o kadar fazla mitokondriye sahiptir. Örneğin, deri hücreleri gibi düşük enerjili hücreler daha az mitokondriye sahipken, karaciğer, beyin ve kalp kası gibi yüksek bir enerji talebine sahip olan hücreler en fazla mitokondriye sahip olan organlardır (Rossignol & Frye, 2012; Wen & Yao, 2021).

Mitokondri, glikoz ve yağ asitlerini oksitleyerek, çoğu memeli hücresindeki enerji taşıyıcısı olan adenozin trifosfat (ATP) üreten farklı hücresel organelidir. Yapısal olarak karmaşık, biyokimyasal olarak aktif ve dinamik, hareketli organellerdir. Hücre başına mitokondri sayısı hücre tipine bağlı olarak birkaç yüz ile birkaç bin arasında değişir ve hücrelerdeki ana enerji transfer molekülü olan ATP'nin üretimi, amino biyosentezi dahil olmak ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çok çeşitli işlevleri yerine getirir. Sayılan bu işlevler dışında ayrıca mitokondri, bilgi işlemede merkezi bir rol oynar. Kalsiyum homeostazını kontrol eder ve her türlü önemli hücre sinyalleşmesinde yer alır. Lipid ve steroid metabolizması, reaktif oksijen türlerin (ROS) oluşumunda ve serbest radikal üretiminde de rol oynamaktadır. Ayrıca mitokondride işlev gören bir grup proteinin, bir hücrenin apoptoza mı (programlanmış hücre ölümü) yoksa proliferasyona mı uğrayacağını belirlemek gibi işlevleri de vardır. Hücresel enerji taleplerinin kontrolünde mitokondrinin önemi ile birleşen bu farklı mitokondriyal fonksiyonlar, herhangi bir işlev bozukluğunun bireyin sağlığı üzerinde ciddi sonuçlara ve

hastalığa yol açabileceği anlamına gelmektedir (Griffiths & Levy, 2017; Hollis ve ark., 2017; Rossignol & Frye, 2012; Siddiqui ve ark., 2016; Valenti, Bari, Filipis, Henrion-Caudec & Vaccaa, 2014; Wen & Yao, 2021).

Mitokondriyal fonksiyonlardaki bozulma veya azalma; kas güçsüzlüğü, yorgunluk, kronik halsizlik, kalbin ve hafızanın zayıflaması, beyin hasarına neden olarak Otizm, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıkların ortaya çıkmasına, görme ve işitme duyusunun kaybı veya azalmasına ve Tip II diyabet gibi hastalıklara neden olmaktadır (Akarsu, 2014).

### **OSB ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu**

OSB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu ve birden fazla nedensel faktörün gelişen beyni etkilediği ve beynin bilgiyi işleme biçimini değiştirdiği, böylece biliş ve davranışı değiştirdiği öne sürülmüştür. Araştırmalar, OSB'li bireylerin bilgi işlemede bir azalma veya kısıtlamaya sahip olduğunu ve bunun sosyal ve iletişim zorluklarıyla ilişkili olduğunu belirtmektedir (Wen & Yao, 2021).

Mitokondri, bilgi işlemede merkezi rol oynayan bir organeldir. Mitokondrinin, sinaptik aktivitenin hem gelişiminde hem de düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde kilit bir role sahip olduğu söylenmektedir. Çünkü beyin vücudun enerji talebinin %20'sini kullanan yüksek enerji talebi alanlarından biridir ve gelişen nöronlar kritik gelişim süreçleri için oksidatif fosforilasyona bağlı olduğundan, olgunlaşmamış beyin biyoenerji kapasitesindeki kusurlara karşı benzersiz bir şekilde savunmasızdır. Bu nedenle, ortaya çıkan çalışmaların mitokondriyal bozuklukların çeşitli nörogelişimsel bozukluklara katkıda bulunabileceğini veya neden olabileceğini öne sürmesi şaşırtıcı değildir (Akarsu, 2014; Griffiths & Levy, 2017; Hollis ve ark., 2017; Wen & Yao, 2021).

Çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmekte olan mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ile OSB arasında bir ilişki olduğu hipotezi ilk kez 1985 yılında OSB'li bireylerin "anormal karbonhidrat metabolizmasına" sahip olabileceğini öne süren Coleman ve Blass tarafından yapılmıştır. Coleman ve Blass, otizmlili dört hastanın plazmasında laktat düzeylerinin yükseldiğini gözlemledi ve bu, oksidatif fosforilasyonda bir kusur olduğunu düşündürdü. Bu hipotez, otistik hastalarda laktik asidoz, Krebs döngüsü metabolitlerinin idrar seviyelerinin yükselmesi, plazma karnitin eksikliği ve azalmış beyin glukoz kullanımı ve adenozin trifosfat (ATP) seviyelerinin bulunmasına dayanıyordu. Daha sonra, Lombard 1998'de benzer bir önermede bulunmuş ve OSB'nin bozulmuş mitokondriyal fonksiyon bozukluğu olabileceğini öne sürmüştür. 2007 yılında yapılan geniş nüfusa dayalı bir çalışma bu görüşü doğruladı ve OSB'li çocukların bir alt kümesinin (%4) kesin bir mitokondriyal hastalıkla teşhis edilebileceğini tespit etti (Frye, 2020; Griffiths & Levy, 2017; Rossignol & Frye, 2012; Siddiqui ve ark., 2016; Valenti ve ark., 2014).

Mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının tanısı zor olabilir ve çeşitli objektif klinik, histolojik, moleküler, nörogörüntüleme, biyokimyasal ve enzimatik bulgulara dayanmaktadır. Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları olan çocukların normal zekaya, zekâ geriliğine veya gelişimsel gecikmeye sahip olabileceği belirtilmektedir (Rossignol & Frye, 2012). Mitokondriyal anormallikler ve otizm arasındaki olası bağlantılara ilgi, başlangıçta mitokondriyal bozuklukların nörogelişim üzerindeki zararlı sonuçlarından dolayı araştırılmaya başlandı. Ve mitokondriyal bozuklukların sıklıkla işlev bozukluğu ile sonuçlanarak gelişimsel gerilemeye, öğrenme güçlüğüne ve çeşitli davranış bozukluklarına yol açtığı tespit edildi (Palmieri & Persico, 2010).

Mitokondrinin OSB patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı fikrini destekleyen artan kanıtlar vardır. Örneğin, mtDNA mutasyonları ve mitokondriyal fonksiyonel bozukluklar, OSB'li bireylerde genel popülasyona göre daha yüksektir. Mitokondri bozuklukları ve OSB birçok ortak klinik bulguyu paylaşmaktadır (Griffiths & Levy, 2017; Mahalaxmi, Subramaniam, Gopalakrishnan & Vellingiri, 2021; Wen & Yao, 2021).

Mitokondriyal bozukluk, şimdiye kadar genel olarak tüm OSB vakalarının %1'inden daha azını temsil ettiğine inanılan otizmin "sendromik" (yani bilinen bir genetik bozukluğa bağlılık) bir nedeni olarak görülmektedir. Bununla birlikte, ölüm sonrası örneklerden elde edilen mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının biyobelirteçlerini inceleyen son çalışmalar, OSB'li vakaların çok daha yüksek bir yüzdesinde bozulmuş mitokondriyal fonksiyon tespit etmiştir (Goh ve ark., 2014).

Murat (2018) tarafından 239 OSB'li hasta ile yürütülen ve OSB'li hastaların doğumsal sahip oldukları metabolik hastalıkların sıklığının araştırıldığı bir çalışmada 13 OSB'li hastada mitokondriyal disfonksiyonun varlığı tespit edilmiştir. Yine Mahalaxmi ve arkadaşları (2021) tarafından 2021 yılında OSB'li insanların mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETC) kompleksi I, piruvat dehidrojenaz (PDH) ve spesifik mitokondriyal DNA geni (MT-ND1 ve MT-ND4) varyantlarının aktivitelerinin karşılaştırmasının amaçlandığı bir diğer çalışmada ise kontrol grubunda yer alan insanlara kıyasla kompleks I ve PDH işlev bozukluklarının OSB'de bir rolü olabileceği şeklinde bir sonuca ulaşmışlardır.

Siddiqui ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir diğer çalışmada ise otizmlili bireylerde mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETC) komplekslerinin aktivitesinin azaldığını ve mitokondriyal genlerin, özellikle de solunum zinciri komplekslerinin genlerinin gen ekspresyonunun azaldığını bildiren çalışmalar gözden geçirilmiş ve genel olarak, bulgular, OSB ile bozulmuş mitokondriyal fonksiyon arasında bir ilişki olduğu hipotezini destekler şekilde çıkmıştır. Giulivi ve arkadaşları (2010) otizmlili çocuklarda mitokondriyal bozuklukları değerlendirmek amacıyla Kaliforniya nüfusuna kayıtlı 2-5 yaş aralığındaki çocuklardan toplanan verileri kullandığı gözlemsel bir çalışmada, otizmlili 10 çocuktan ve 10 kontrolden alınan lenfositlerde mitokondriyal disfonksiyon ve mtDNA anormallikleri değerlendirilmiş ve değerlendirme sonucunda otizmi olan çocukların mitokondriyal disfonksiyon, mtDNA aşırı replikasyonu ve mtDNA delesyonlarına sahip olma olasılığı, tipik olarak gelişen çocuklara göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Oliveira ve arkadaşlarının (2005) otizmlili 120 çocuktan oluşan gruba ilişkili tıbbi durumları taradıkları bir çalışmada, 69 OSB'linin plazma laktat seviyeleri ölçülmüş ve 14'ünde hiperlaktasitemi olduğu ve incelenen 11 çocuktan beşinin kesin mitokondriyal solunum zinciri bozukluğuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca birkaç çalışmada da otizm spektrum bozuklukları ile mitokondriyal fonksiyon bozuklukları arasında bir ilişki tanımlanmış ve mitokondriyal enerji metabolizmasındaki bir bozulmanın otizm patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Buna göre nörogörüntüleme cihazları kullanılarak elde edilen sonuçlara göre özellikle serebral korteksin asosiasyon alanlarında azalmış glukoz kullanımı ve azalan ATP düzeyleri tespit edilmiştir. Yine otizmde anormal mitokondriyal fonksiyona işaret eden ek kanıtlar ise oksidatif stresi ele alan araştırmalardan elde edilmektedir.

Daha ileri çalışmalar, OSB ve mitokondriyal hastalığı olan çocukların yorgunluk, gastrointestinal bozukluklar, olağandışı

tipte nörogelişimsel gerileme, nöbetler/epilepsi ve motor gecikme gibi belirli özelliklere sahip olabileceğini ileri sürmektedirler. Çok sayıda çalışma, genel popülasyona kıyasla OSB hastalarda önemli ölçüde daha yüksek bir sıklıkta metabolik bozukluklar ve mitokondriyal fonksiyon bozukluklarını belirlemişlerdir. Bu bulgular, OSB'nin patogeneğinde mitokondriyal fonksiyonun bir rolü olduğunu düşündürse de bu rolün kesin doğası belirsizliğini korumaya devam etmektedir (Frye, 2020; Hollis ve ark., 2017; Palmieri & Persico, 2010).

### Sonuç ve Öneriler

İncelenen araştırma sonuçlarına bakıldığında OSB ile mitokondriyal fonksiyon bozuklukları arasında bir ilişkinin olduğu ancak OSB'ye tek başına mitokondrideki bozulmaların neden olmadığı söylenebilir. Otizm spektrum bozukluğuna sahip olan hiçbir çocuğun gelişimsel özellikleri diğer OSB'li çocuklara benzememektedir. Bu nedenle bu çocuklara tanı koymak aşamalı bir süreç gerektirir. Günümüzde tek bir tanı kriteri olmadığı için OSB ile mitokondriyal fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerektiği ve bu ilişki çerçevesinde geliştirilebilecek mitokondriyal fonksiyonun bozukluklarına ait biyobelirteçlerin OSB'nin daha çabuk ve güvenilir tanılmasında katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

### Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Finansal Destek

Bu çalışmada finansal destek alınmamıştır.

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

### Yazar Katkıları

R.A.: Fikir/Tasarım, Literatür taraması, Makale yazımı.

### Kaynaklar

- Akarsu, S., (2014). Şizofreni ve mitokondri disfonksiyonu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(4), 340-354.
- American Psychiatric Association. (2005). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, American Psychiatric Association, 66-77.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, American Psychiatric Association, 50-59.
- Arslan, R., & Sağlam, M. (2021a). Investigating the effects of sensory development support program prepared for mothers on sensory and social development of children with autism, *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 15(9), 2624-2629. <https://doi.org/10.53350/pjmhs211592624>
- Arslan, R., & Sağlam, M. (2021b). *Otizmlili Çocuklar ve Duyusal Gelişimlerini Destekleyici Alternatif Bir Program*." Ankara: Eğiten Kitap.
- Aydın, D., & Özgen, Z. E. (2018). Çocuklarda otizm spektrum bozukluğu ve erken tanılamada hemşirenin rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3), 93-101.
- Atasoy, S. (2008). *Yüksek fonksiyonlu otistik çocuklarda çeşitli bilişsel özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi* (Doktora tezi). Ege Üniversitesi, İzmir.
- Balderaz, L. (2020). Social skills interventions for adults with ASD: a review of the literature. *Journal of Psychosocial Rehabilitation and Mental Health*, 7, 45-54.

- Camarata, S. (2014). Early identification and early intervention in autism spectrum disorders: accurate and effective? *International Journal of Speech-Language Pathology*, 16(1), 1-10.
- Çuhadar, S. (2019). Otizm spektrum bozukluğunun tanımı, nedenleri, yaygınlığı ve sınıflandırması. Melekoğlu MA, Kartal MS (Ed). *Zihin yetersizliği ve otizm spektrum bozukluğu* (s.112-119). Ankara: Eğiten Kitap.
- Eyüpoğlu, M. (2019). *Çocukluktan erişkinliğe otizm spektrum bozukluğu*. Ankara: Eğiten Kitap.
- Fazlıoğlu, Y., & Günsen, M. O. (2011). Sensory motor development in autism. In: Mohammadi MR (ed). A comprehensive book on autism spectrum disorders, 1th ed. Croatia, InTech, 345-368.
- Frye, R. E. (2020). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: unique abnormalities and targeted treatments. *Seminars in Pediatric Neurology*, 35, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100829>
- Frye, R. E., DeLaTorre, R., Taylor, H., Slattery, J., Melnyk, S., Chowdhury, N., & James, S. J. (2013). Redox metabolism abnormalities in autistic children associated with mitochondrial disease. *Translational Psychiatry*, 3(13), 2158-2188.
- Fuentes, C. T. (2010). *Sensation and action in autism spectrum disorder* (Unpublished doctoral thesis). Johns Hopkins University.
- Gevezovaa, M., Sarafian, V., Andersonc, G., & Maes, M. (2020). Inflammation and mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 19(5), 320-333. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200628015039>
- Giulivi, C., Zhang, Y., Omanska-Klusek, A., Ross-Inta, C., Wong, S., Hertz-Picciotto, I., Tassone, F., & Pessah, I. N. (2010). Mitochondrial dysfunction in autism. *JAMA*, 304(21), 2389-2396.
- Griffiths, K. K., & Levy, R. J. (2017). Review article evidence of mitochondrial dysfunction in autism: biochemical links, genetic-based associations, and non-energyrelated mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017: 4314025. <https://doi.org/10.1155/2017/4314025>.
- Goh, S., Dong, Z., Zhang, Y., DiMauro, S., & Peterson, B. S. (2014). Mitochondrial dysfunction as a neurobiological subtype of autism spectrum disorder evidence from brain imaging. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 665-671. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.179>
- Hebert, E. B., & Koulouglioti, C. (2010). Parental beliefs about cause and course of their child's autism and outcomes of their beliefs: a review of the literature. *Comprehensive Pediatric Nursing*, 33(3), 149-163.
- Hollis, F., Kanellopoulos, A. K., & Bagni, C. (2017). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: clinical features and perspectives. *Current Opinion in Neurobiology*, 45, 178-187. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.05.018>
- Itzchak, E. B., & Zachor, D. A. (2011). Who benefits from early intervention in autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.04.018>
- Kalash, L. A. (2009). *Perspectives of parents who have a child diagnosed with an autism spectrum disorder*. (Unpublished doctoral thesis). North Dakota University.
- Kasilingam, N., Waddington, H., & Meer L. V. D. (2021). Early intervention for children with autism spectrum disorder in new Zealand: what children get and what parents want. *International Journal of Disability Development and Education*, 68(4), 521-537. <https://doi.org/10.1080/1034912X.2019.1696949>
- Korkmaz, B. (2016). Otizm. Kulaksızoğlu A (Ed.). *Farklı gelişen çocuklar*, Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Mahalaxmi, I., Subramaniam, M. D., Gopalakrishnan, A. V., & Vellingiri, B. (2021). Dysfunction in mitochondrial electron transport chain complex I, pyruvate dehydrogenase activity, and mutations in nd1 and nd4 gene in autism spectrum disorder subjects from Tamil Nadu population, India. *Molecular Neurobiology*, 58, 5303-5311.
- Michalek, A. M. P., Phalen, L., Bobzien, J. L., Chen, C. H., Urbano, M., Hartmann, K., Okwara, L., Gorrepati, P., Deutsch, S., & Williams T. (2020). Using a STEM activity to improve social communication interactions in autism spectrum disorder. *Preventing School Failure: Alternative Education for Children and Youth*, 65(1), 38-47.

- Murat, M. (2018). *Otizm spektrum bozukluğu tanılı hastalarda doğumsal metabolik hastalık açısından tarama sonuçlarının değerlendirilmesi.* (Uzmanlık tezi). Sağlık Bilimleri Üniversitesi.
- Olsson, N. C., Rautio, D., Asztalos, J., Stoetzer, U., & Bölte, S. (2016). Social skills group training in high-functioning autism: a qualitative responder study. *Autism, 20*(8), 995-1010. <https://doi.org/10.1177/1362361315621885>
- Oliveira, G., Diogo, L., Grazina, M., Garcia, P., Psych, A. A, Marques, C., Miguel, T., Borges, L., Vicente, A. M., & Oliveira, C. R. (2005). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology, 47*, 185-189.
- Palmieri, L., & Persico, A. M. (2010). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: cause or effect? *Biochimica et Biophysica Acta, 1797*(6-7), 1130-1137. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.04.018>
- Posey, D. J., Stigler, K. A., Erickson, C. A., & McDougle, C. J. (2008). Antipsychotics in the treatment of autism. *Journal of Clinical Investigation, 118*(1), 6-14.
- Rosignol, D. A., & Frye, R. E. (2012). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry, 17*, 290-314.
- Samms-Vaughan, M. E. (2014). The status of early identification and early intervention in autism spectrum disorders in lower- and middle-income countries. *International Journal of Speech-Language Pathology, 16*(1), 30-35.
- Siddiqui, M. F., Elwell, C., & Johnson, M. H. (2016). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders. *Autism Open Access, 6*(5). <https://doi.org/10.4172/2165-7890.1000190>
- Wen, Y., & Yao, Y. (2021). Autism Spectrum Disorders: The Mitochondria Connection. *Exon Publications, 79-93*.
- Valenti, D., Bari, L., Filippis, B. D., Henrion-Caudec, A., & Vacca, R. A. (2014). Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: an overview of down syndrome, autism, fragile x and rett syndrome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 42*(2), 202-217. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.012>
- Yeniçeri, M. (2020). Mitochondriyal disfonksiyon ve otizm. *Sakarya Tıp Dergisi, 10*(1), 171-182.
- Zwaigenbaum, L., & Penner, M. (2018). Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *BMJ, 21*, ö361