

Otizm Spektrum Bozukluğunda D Vitamini

Vitamin D in Autism Spectrum Disorder

^{1b} Tuğçe ÖZLÜ^a, ^{1b} Ezgi ARSLAN^a, ^{1b} Emre Batuhan KENGER^a, ^{1b} Can ERGÜN^a

^aBahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyo-iletişimsel işlevsel-likteki bozulma, sınırlı ilgi alanları, tekrarlayan veya kalıplaşmış davranışlar ile karakterize olarak görülen bir nörogelişimsel bozukluktur. Epidemiyolojik çalışmalar, OSB farkındalığının artması ve tanı kriterleri ve teşhis yöntemlerinin genişletilmesiyle birlikte OSB prevalansının son 50 yılda arttığını göstermiştir. Yapılan çalışmalar, OSB görülme riski ile D vitamini yetersizliği arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu derlemede D vitamini ve OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ele alınmıştır. İncelenen sekiz kesitsel çalışmanın tümünde OSB'li çocuklarda serum D vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. D vitamininin OSB'li çocuklarda tedavi amaçlı kullanımına yönelik incelenen beş çalışmanın dördünde olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Ayrıca değerlendirilen çalışmalar, gebelik sırasında maternal D vitamini seviyelerinin düşmesinin ve güneş ışığına olan maruziyetin azalmasının OSB riskini arttırabileceğini göstermiştir. D vitamini eksikliğinin, mutasyona uğramış genlerin onarılmaması ile birçok de novo gen mutasyonu oluşumu sonucu OSB patogenezine etki ettiği düşünülmektedir. Başka bir görüşe göre, D vitamini yetersizliği sonucu azalan antioksidan savunmanın OSB olan bireylerin beyinde gerçekleşen nöroglial aktivasyon ve nöroinflamasyon sürecine etki ettiği düşünülmektedir. D vitamininin OSB ile ilişkisi göz önüne alındığında, yetersizlik riski olan gebelerin ve OSB'li çocukların D vitamini eksikliği yönünden taranması ve gerekli durumlarda uygun tedavinin planlanması önem arz etmektedir. OSB'nin önlenmesi ve/veya tedavisinde yapılacak olan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu; D vitamini; tedavi; maternal

ABSTRACT Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder which is characterized by impaired socio-communicative functionality, limited interests, recurrent or stereotyped behaviors. Epidemiological studies have shown that the prevalence of ASD has increased in the last 50 years even if the increase of awareness of ASD and the expansion of diagnostic criteria and diagnostic methods of ASD. Many studies demonstrated that there is an association between the risk of ASD and vitamin D deficiency. In this, review, studies examined the relationship between vitamin D and ASD were considered. All of the examined cross-sectional studies showed that the serum vitamin D level was low among children with ASD. In addition, it was determined that as a therapeutic purpose, vitamin D had positive impacts on children with ASD. On the other hand, investigated studies demonstrated that reduced maternal vitamin D levels during pregnancy and exposure to sunlight may increase the risk of ASD. It has been believed that vitamin D deficiency affects ASD pathogenesis due to the formation of many de novo gene mutations by not repairing the mutated genes. According to another opinion, it has been suggested that the decreased antioxidant defenses as a result of vitamin D deficiency affect the neuroglial activation and neuroinflammation process in the brain of individuals with ASD. As the relationship of vitamin D with ASD, it is crucial to screen pregnant women who are at risk of deficiency and children with ASD in terms of vitamin D deficiency and to plan appropriate treatment if necessary. Randomized controlled trials are required to be carried out in the prevention and/or treatment of ASD.

Keywords: Autism spectrum disorders; vitamin D; treatment; maternal

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyo-iletişimsel işlevsellikteki bozulma, sınırlı ilgi alanları, tekrarlayan veya kalıplaşmış davranışlar ile karakterize olarak görülen bir nörogelişimsel bozukluktur.¹ Epidemiyolojik çalışmalarda OSB farkındalığının artması, tanı kriterleri, teşhis yöntemleri ve çevresel faktörlerin etkisiyle OSB prevalansının arttığı gösterilmiştir.² Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri verilerine göre, 2006 yılında Amerika Birleşik Dev-

letleri'nde her 150 çocuktan 1'inde otizm görülürken, son veriler her 88 çocuktan 1'inde OSB görüldüğünü ve erkek çocuklarda kız çocuklarına göre OSB görülme riskinin yaklaşık 5 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.³ OSB'nin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber; genetik temelli bir bozukluk olup, çevresel etkiler ile tetiklendiği düşünülmektedir. Perinatal, ailesel faktörler ve çeşitli gen deformasyonlarının etkisi ile OSB gelişebilmektedir. Sigara, alkol

Correspondence: Emre Batuhan KENGER

Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: emrebatuhan.kenger@hes.bau.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 07 Feb 2020

Received in revised form: 25 Apr 2020

Accepted: 26 Apr 2020

Available online: 06 May 2020

2146-8990 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ve pestisitler gibi çeşitli kimyasallara maruziyet OSB prevalansında artış ile ilişkilendirilmiştir.⁴ Otizm patogenezinde rol oynayan beslenme faktörleri kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir.⁵ Son yıllarda, erken yaşamda D vitamini düzeylerinin otizm riskinin artışıyla ilişkili olabileceğini düşündüren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.⁶

Bu çalışmada, D vitamininin OSB patogenezindeki etkilerinin ve D vitamini takviyesinin tedavideki rolünün açıklanması amaçlanmıştır.

D VİTAMİNİ: METABOLİZMASI, BİYOBELİRTEÇİ VE OPTİMAL SEVİYESİ

Sterol yapılı D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynamaktadır.^{7,8} Ayrıca D vitamini; deride üretilen, kemik metabolizması, kalsiyum emilimi, gen ekspresyonu, hücre replikasyonu gibi görevleri düzenleyen bir hormondur.⁹ D vitamininin üretilmesi için cildin ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruz kalması gerekirken, beslenme ile de D vitamini az miktarda karşılanabilir.^{9,10} D vitamini, UVB güneş ışınlarının cilde teması ile epidermiste bulunan 7-dehidrokolesterolün, kalsiferole veya kolekalsiferole dönüşmesi ile elde edilir.^{7,8,11,12} D vitamini, hücrelerde bulunan D vitamini reseptörüne bağlanarak vücut dokularında etki gösterir.⁸

OSB'de genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleri araştırılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, tutarsız sonuçlar olmasına rağmen, beslenme faktörleri ve OSB arasında potansiyel bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. OSB riskini etkileyen beslenme faktörlerinden biri de D vitamindir.¹⁰ D vitamini eksikliğinin OSB insidansı ile ilişkili çevresel bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür.^{9,10,13}

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU PATOGENEZİNDE D VİTAMİNİNİN ROLÜ

Yapılan çalışmalar, OSB görülme riski ile D vitamini yetersizliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. D vitamini yetersizliği ile OSB arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar **Tablo 1**'de derlenmiştir. Meguid ve ark.nın çalışmasında, 70 OSB tanılı ve 42 sağlıklı çocuğun dâhil edildiği serum D vitamini düzeyleri ile OSB üzerindeki potansiyel rolü araştırılmıştır.

25(OH)D seviyelerinin OSB'li çocuklarda (28,5±16,4 ng/mL) sağlıklı kontrol grubuna göre (40,1±11,8 ng/mL) anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (p<0,00001).¹⁴ Yüz yirmi iki OSB tanılı çocuğun dâhil edildiği başka bir çalışmada, serum 25(OH)D düzeyleri ile Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği [Childhood Autism Rating Scale (CARS)] skorları arasında negatif korelasyon belirlenmiştir (r=-0,502, p<0,0001).¹⁵ Yapılan başka bir çalışmada, serum 25(OH)D düzeyleri ile Aktiviteye Spesifik Denge Güvenlik Skalası [Activities Specific Balance Confidence Scale (ABC)] skorları arasında negatif korelasyon gösterirken (r=0,162, p=0,018), CARS skorları ile anlamlı korelasyon sağlanmamıştır (p>0,05).¹⁶ Guo ve ark.nın çalışmasında, seçici yeme alışkanlığı görülen ve yeni gıdalara dirençli olan OSB'li çocuklarda 25(OH)D vitamini düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,01).¹⁷ Vaka-kontrollü kesitsel bir çalışmada ise serum D vitamini (13,79±1,03 & 16,58±1,06 ng/mL) ile vitamin D reseptör düzeylerinin (1,24±0,11 & 1,92±0,26 ng/mL) sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001). Ayrıca, CARS skorlarının OSB grubunda daha yüksek olduğu (p=0,000, 42,3±7,46 & 15,9±1,02) gösterilmiştir.¹⁸ Garipardic ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmaya OSB grubu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç grup dâhil edilmiştir. Çalışmada, OSB tanılı çocukların D vitamini düzeylerinin diğer gruplara kıyasla en düşük seviyede olduğu görülmüştür.¹⁹ OSB tanılı (n=308) ve sağlıklı çocukların (n=308) dâhil edildiği başka bir çalışmada, OSB tanılı çocuklarda serum D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.²⁰

D vitamininin OSB patogenezini üzerindeki etki mekanizmaları tartışılmaktadır. İlk olarak, D vitamini eksikliğinin birçok de novo gen mutasyonu oluşumu sonucu OSB patogenezine etki ettiği düşünülmektedir. İkinci görüş ise D vitamininin antioksidan etkilerini ele almaktadır. OSB olan bireylerin beyninde nöroglial aktivasyon ve nöroinflamasyon varlığı açığa çıkarılmıştır. D vitamininin; glutatyon, süperoksit dismutaz ve tiyoredoksin redüktaz dâhil antioksidanların üretimini düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. D vitamini eksikliği sonucu azalan antioksidan mekanizma nöroglial aktivasyon

TABLO 1: Otizm spektrum bozukluğu patogenezinde D vitamini rolünü gösteren çalışmalar.

Yazarlar	Örneklem	Çalışma tipi	Metot	Sonuçlar
Mequid ve ark. ¹⁴	70 OSB tanılı çocuk (ortalama yaş: 53 ±2,8 yıl) 42 sağlıklı çocuk (ortalama yaş: 6,1±1,8 yıl)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	D vitamini durumu ve OSB klinik özellikleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Serum 25(OH)D seviyelerini değerlendirmesinde radyoimmunoassay yöntemi kullanılmıştır.	OSB tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre serum 25 (OH) D (p <0,001), 1.25 (OH)2D (p <0,005) ve kalsiyum (p <0,0001) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük
Saad ve ark. ¹⁵	122 OSB tanılı çocuk (ortalama yaş: 5,1 ±1,4 yıl) 100 sağlıklı çocuk (ortalama yaş: 4,9 ±1,3 yıl)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	D vitamini eksikliği ile OSB şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum 25(OH)D seviyelerini değerlendirmesinde ELISA yöntemi kullanılmıştır.	Serum 25-OHD düzeyleri ile CARS skorları arasında anlamlı negatif korelasyon (r=-0,502, p <0,0001) Serum D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, p ≤0,0001 (18,02±8,75&42,5±19,48 ng/ml)
Feng ve ark. ¹⁶	215 OSB tanılı çocuk (173 erkek ve 42 kız, ortalama yaş: 4,76 ± 0,95 yıl) 285 sağlıklı çocuk (225 erkek ve 60 kız, ortalama yaş: 5,12 ± 11,5 yıl)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	Serum D vitamini düzeyleri ile OSB şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum 25(OH)D seviyelerini değerlendirmesinde yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi kullanılmıştır.	OSB'li çocuklarda serum 25 (OH) D düzeyleri sağlıklı kontrollerle göre anlamlı olarak düşük (p = 0,015). Serum 25-OHD düzeyleri ile ABC skorları arasında anlamlı negatif korelasyon (r = 0,162, p = 0,018), CARS skorları ile korelasyon saptanmamıştır (p> 0,05).
Garipardic ve ark. ¹⁹	36 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanılı çocuk (12 kız ve 24 erkek, ortalama yaş: 7,6±3,13 yıl) 18 OSB tanılı çocuk (7 kız ve 11 erkek, ortalama yaş: 8,11±5,2 yıl) 25 sağlıklı çocuk (13 kız ve 12 erkek, ortalama yaş: 9,9±4,1 yıl)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	DEHB ve OSB olan çocuklarda kardiyovasküler hastalık risklerini belirlemek amaçlanmıştır. Serum 25(OH)D seviyelerini değerlendirmesinde kemilüminesans yöntemi kullanılmıştır.	Serum 25(OH)D düzeyleri OSB'li çocuklarda (14,3±7,25 ng/mL) DEHB grubu (18,5±8,53 ng/mL) ve sağlıklı kontrol grubuna (29,4±9,1 ng/mL) göre anlamlı olarak düşük, p<0,001
Bener ve ark. ²⁰	308 OSB tanılı çocuk (155 kız ve 153 erkek, ortalama yaş: 5,4±1,7) 308 sağlıklı çocuk (171 kız ve 137 erkek, ortalama yaş: 5,6±1,8)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	OSB tanılı çocuklar arasında D vitamini eksikliğin sıklığı incelenmiştir. Serum 25(OH)D seviyelerini değerlendirmesinde radioimmunoassay yöntemi kullanılmıştır.	Serum D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, p=0,004 (18,79±8,35& 22,18±9,00 ng/mL)
Arasoo ve ark. ¹³	31 OSB tanılı çocuk (26 erkek ve 5 kız, ortalama yaş: 9,2 ± 2,1 yıl) 31 sağlıklı çocuk (28 erkek ve 3 kız, ortalama yaş: 9,3±2,1 yıl)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	OSB tanılı çocuklarda serum 25(OH)D düzeyleri incelenmiştir. Serum 25(OH)D seviyelerini	Serum D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, p ≤0,0001 (9,03±4,14& 15,3±7,9 ng/mg)
Guo ve ark. ¹⁷	332 OSB tanılı çocuk (286 erkek ve 46 kız, ortalama yaş: 4,9 ± 1,5 yıl) 197 sağlıklı çocuk (161 erkek ve 36 kız, ortalama yaş: 4,8 ± 0,9 yıl)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	D vitamini OSB olan çocukların semptomları üzerindeki olası etkileri incelenmiştir. Serum 25(OH)D seviyelerini değerlendirmesinde immunoassay yöntemi kullanılmıştır.	değerlendirilmesinde ELISA yöntemi kullanılmıştır.
Altun ve ark. ¹⁸	60 OSB tanılı çocuk (52 erkek ve 8 kız, ortalama yaş: 5,8±2,7 yıl) 45 sağlıklı çocuk (36 erkek ve 9 kız, ortalama yaş: 6,7±2,5 yıl)	Vaka-kontrollü kesitsel çalışma	OSB da serum D vitamini ve vitamin D reseptörü düzeyleri incelenmiştir. Serum 25(OH)D seviyelerini değerlendirmesinde ELISA yöntemi kullanılmıştır.	Serum D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, p<0,01 Seçici yeme alışkanlığı ve yeni gıdalara dirençli olan OSB'li çocukların 25-OH D vitamini düzeyleri anlamlı olarak daha düşük, p<0,01 Serum D vitamini (13,79± 1,03& 16,58±1,06 ng/ml) ile vitamin D reseptör düzeyleri (1,24±0,11& 1,92±0,26 ng/ml) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, p<0,001 CARS skorları OSB grubunda anlamlı olarak daha yüksek, p=0,000 (42,3±7,46 & 15,9±1,02)

OSB: Otizm spektrum bozukluğu, CARS: Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği, ABC: Aktiviteye Spesifik Denge Güvenlik Skalası.

ve nöroinflamasyonu artırabilmektedir.²¹ Bu görüşlere ek olarak, D vitamini eksikliği beyindeki düşük serotonin düzeyleri ile OSB patogenezi etkileyebilir. Ayrıca D vitamini eksikliği, oksitosin ve vazopressin seviyelerindeki etkileriyle OSB oluşumunda rol oynayabilir.²²

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE D VİTAMİNİNİN YERİ

OSB olan çocuklarda D vitamini eksikliği yaygın olmasına rağmen, D3 vitaminin OSB tedavisindeki etkisi hakkında çalışmalar sınırlıdır. OSB tedavisinde D vitamininin etkisini gösteren çalışmalar Tablo 2’de derlenmiştir. Jia ve ark.nın vaka raporunda, 32 aylık OSB tanılı bebeğe her ay 150,000 IU kas içine ve günlük 400 IU oral D vitamini uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, serum 25(OH)D seviyesinde belirgin artış ve ölçek puanlarında anlamlı iyileşmeler saptanmıştır.⁶ D vitamini tedavisinin OSB’li çocuklarda etkili olabileceğini varsayan bir çalışmaya 215 OSB’li çocuk dâhil edilmiştir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği görülen 181 OSB’li çocuktan sadece 38’i çalışmayı tamamlamıştır. D vitamini takviyesi ile semptomlarda azalma ve OSB ölçeklerinde iyileşme belirlenmiştir ($p<0,05$).¹⁶ Başka bir çalışmada, D vitamini durumu ve D vitamini eksikliğinin otizm şiddeti ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların ($n=122$) %57’sinde D vitamini eksikliği görülmüş, %30’unda ise yetersizlik belirlenmiştir. Üç ay boyunca 300 IU/kg/gün D3 vitamini takviyesi alan çocukların yaklaşık %81’i davranış, göz teması ve dikkat süresini ölçen OSB ölçeklerinde iyileşme göstermiştir ($p<0,05$).¹⁵ Kerley ve ark.nın yaptığı çift-kör randomize kontrol çalışmaya 8 OSB’li 42 çocuk dâhil edilmiştir. OSB’li çocuklara 20 hafta boyunca günlük 2.000 IU D3 vitamini takviyesi veya plasebo verilmiştir. Toplam 38 çocuk araştırmayı tamamlamış ve çocuklarda D vitamini düzeyleri ile “Gelişimsel Engellilik-Çocuk Küresel Değerlendirme Ölçeği [Developmental Disability-Child Global Assessment Scale (DD-CGAS)]”nin kişisel bakım skorunda anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Ancak, D vitamini desteğinin, ABC ile değerlendirilmesi sonucu stereotipik davranış üzerinde etkisi bulunmamıştır.²³ Azzam ve ark.nın yaptığı prospektif vaka-kontrol çalışmasına 21 OSB’li çocuk katılmıştır. Çocuklar oral 2.000 IU/gün

D3 vitamini alan ve takviye almayan olarak rastgele iki gruba ayrılmıştır. Araştırmada, takviye alan veya almayan çocukların “Otizm Tedavi Değerlendirme Formu [Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC)]” ve CARS ölçeklerinde gelişme görülse de istatistiksel anlamda farklılık bulunmamıştır.²⁴

D vitamini uygulamasının OSB üzerindeki etki mekanizması belirsizliğini korurken literatürde birkaç görüş bulunmaktadır.⁶ Oksitosin ve serotoninin OSB’de davranışsal belirtiler ile ilişkili nöropeptitler olduğu kanıtlanmıştır. D vitamininin her iki nöropeptidin metabolitleri ile etkileşime girerek etki gösterdiği düşünülmektedir.^{22,25} D vitamininin anti-inflamatuar etkisiyle OSB tedavisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir. D vitamini OSB’de yükselen proinflamatuar prostaglandinlerin sentezini ve otistik beyinlerde anormal sinyalizasyonda yer alan nükleer faktör-kappa B’yi inhibe etmektedir. Ayrıca, D vitamini T düzenleyici hücreleri artırarak, mitokondriyi koruyarak ve glutasyonu düzenleyerek otizmin şiddetini de azaltabilir. Bununla birlikte, D vitamininin immünolojik disfonksiyonun düzenlenmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle D vitamininin, OSB gibi otoimmün tutulumu olan hastalıkların tedavisinde potansiyel bir role sahip olabilir.^{15,21}

D vitamini uygulamasının nöbet eşliğini ve antiepileptik ilaçların antikonvülsan aktivitesini arttırdığı, ayrıca hayvan çalışmalarında nöbetlerin şiddetini azalttığı gösterilmiştir.⁸ Nöbet geçiren hastalarda D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin, nöbet sıklığını %30-40 oranında azalttığı belirlenmiştir.²⁶ D vitamininin antioksidan ve antiinflamatuar özelliklerine ek olarak, beyindeki kalsiyum akışını önleyerek OSB tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Kalsitriol, kalbindin ve parvalbumin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunu artırırken, L tipi kalsiyum kanallarının ekspresyonunu inhibe etmektedir.⁸

MATERNAL D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU RİSKİNİ ETKİLER Mİ?

D vitamini eksikliği ve yetersizliği gebelerde sık görülen sorunlardandır. Özellikle yüksek enlemlerde, kentsel ortamlarda ve koyu tenli bireylerde daha yaygın görülmektedir.^{10,27} Çalışmalar, gebelik

TABLO 2: Otitizm spektrum bozukluğu tedavisinde D vitamini etkisini gösteren çalışmalar.

Yazarlar	Örneklem	Çalışma tipi	Metot	Kullanılan ölçekler	Sonuçlar
Jia ve ark. ⁶	OSB tanıli erkek bebek (32 aylık)	Olgu sunumu	Her ay 150.000 IU kas içine ve günlük 400 IU oral D vitamini uygulaması	ABC CARS CGI-S	Müdahale sonrası 2. ayda serum [25 (OH) D] seviyesi (12,5&81,2 ng/mL) ve ölçek puanlarında iyileşme
Azzam ve ark. ²⁴	21 OSB tanıli çocuk	Prospektif vaka kontrol çalışması	Örneklem iki gruba ayrılmıştır: oral D vitamini takviyesi alanlar (n=10), takviye almayanlar (n=11) Takviye alan gruba 6 ay boyunca günlük oral yoldan 2000 IU D vitamini takviyesi	ATEC CARS VABS	Müdahale sonrası takviye alan grubun ATEC, CARS ve VABS skorlarında takviye almayan gruba göre anlamlı değişim gözlenmemiştir, p>0,05
Saad ve ark. ¹⁵	83 OSB tanıli çocuk	Müdahale çalışması	Günlük 300 IU/kg olmak üzere 5000 IU aşmamak koşuluyla 3 ay boyunca D vitamini uygulaması	CARS	Müdahale sonrası 25-OHD düzeyi>40 ng/ml olan tüm çocukların CARS skorlarında anlamlı iyileşme, $p \leq 0,0001$ (37,7 ±2,4 & 30,7 ±2,8)
Kerley ve ark. ²³	38 OSB tanıli çocuk; D vitamini grubu (15 erkek ve 3 kız; ortalama yaş: 7,9±23,4 yıl), plasebo grubu (18 erkek ve 2 kız; ortalama yaş: 6,9±3,8 yıl)	Randomize plasebo kontrollü çalışma	Örneklem iki gruba ayrılmıştır: 20 hafta boyunca günlük 2000 IU D3 vitamini takviyesi alan grup (n=18) ve plasebo alan grup (n=20)	SRS DD-CGAS ABC	DD-CGAS kişisel bakım alt skorunda D vitamini alan grupta plasebo grubuna kıyasla anlamlı bir iyileşme saptanırken (p<0,05); DD-CGAS ölçeğinin diğer alt grupları ile ABC ve SRS skorlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05)
Feng ve ark. ¹⁶	38 OSB tanıli çocuk	Müdahale çalışması	Her ay 150.000 IU kas içine ve günlük 400 IU oral olarak 23 ay boyunca D vitamini uygulaması Örneklem yaşlarına göre iki gruba ayrılmıştır: erken tedavi grubu (n = 20) ≤ 3 yıl, geç tedavi grubu (n = 17) > 3 yıl	CARS ABC	Müdahale sonrası ABC ve CARS skorlarındaki değişimler erken tedavi grubunda istatistiksel olarak daha yüksek, p<0,05

* CARS: Çocukluk Otitizm Derecelendirme Ölçeği, ABC: Aktiviteye Spesifik Denge Güvenlik Skalası, CGI-S: Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti, ATEC: Otitizm Tedavi Değerlendirme Formu, VABS: Vineland Uyum Davranış Ölçeği, SRS: Sosyal Duyarlılık Ölçeği, DD-CGAS: Gelişimsel Engellilik-Çocuk Küresel Değerlendirme Ölçeği.

TABLO 3: Maternal D vitamini ile Otizm Spektrum Bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar.

Yazarlar	Örneklem	Çalışma tipi	Metot	Kullanılan ölçekler	Sonuçlar
Stubbs ve ark. ³⁰	Daha önce OSB tanılı çocuk doğurmuş 19 gebe	Müdahale çalışması	Gebelik süresince günlük 5.000 IU ve emziliklik döneminde günlük 7.000 IU D vitamini uygulaması, emzirme durumu bulunmuyorsa 3 yaşına kadar günlük 1.000 IU D vitamini uygulaması	MCHAT PDDBI	18 aylıkken uygulanan MCHAT tarama testi sonuçlarına göre 19 bebeğin %89'unda, 3 yaşında uygulanan PDDBI anketi sonuçlarına göre 19 bebeğin %89'unda OSB görülmüştür.
Vinkhuyzen ve ark. ²⁹	4.229 çocuk ve anneleri	Geniş popülasyonlu kohort çalışması	Gebelik sırasında veya doğum sırasında kordon kanından alınan D vitamini düzeyleri	SRS	Hem gebelik sırası hem de kordon kanından alınan 25(OH)D düzeylerine göre eksiklik olan grupta SRS skorları anlamlı derecede yüksek, p<0,05
Vinkhuyzen ve ark. ²⁸	4.334 çocuk ve anneleri	Popülasyon temelli prospektif kohort çalışması	Gebelik sırasında veya doğum sırasında kordon kanından alınan D vitamini düzeyleri	-	Gebelik sırasında 25OHD eksikliği olan gruptaki annelerin çocuklarında iki kattan daha fazla OSB görülme riski
Lee ve ark. ¹⁰	1.399 OSB tanılı ve 1607 OSB tanılmayan olmak üzere 3.006 çocuk	Retrospektif kohort çalışması	İsveç nüfusuna dayalı örneklem grubunda annelerin ve yeni doğan bebeklerin D vitamini düzeyleri ile OSB riski arasındaki ilişki incelenmiştir.	-	Maternal D vitamini yetersizliği olan Nordik annelerin çocuklarında maternal D vitamini düzeyleri normal olanlara göre 1,58 kat daha yüksek OSB riski görülmektedir. İskandinav alt örneğindeki bu oran, zihinsel engelli olan OSB'li çocuklarda 2,35 kat olup maternal 25OHD'deki her 25 nmol/L artış, zihinsel engelli olan OSB riskini 0,52 kat düşürdüğü belirlenmiştir.

MCHAT: Modifiye Edilmiş Otizm Davranış Kontrol Listesi, SRS: Sosyal Duyarlılık Ölçeği, PDDBI: Yaygın Gelişim Bozukluğu Davranış Çizelgesi.

sırasında maternal D vitamini seviyelerinin düşmesi ve güneş ışığına olan maruziyetin azalmasının OSB riskini artırabileceğini göstermiştir.^{10,13} Geniş kapsamlı retrospektif kohort çalışmasına OSB tanılı (n=1.339) ve OSB tanılmayan (n=1.607) olmak üzere toplam 3.006 çocuk dâhil edilmiştir. Maternal D vitamini yetersizliği olan Nordik annelerin çocuklarında kontrol grubuna göre 1,58 kat daha yüksek OSB riski görülmüştür. Aynı çalışmada, maternal 25(OH)D'deki her 25 nmol/L artışın, zihinsel engelli OSB riskini 0,52 kat düşürdüğü belirlenmiştir.¹⁰ Geniş popülasyonlu başka bir çalışmada ise hem gebelik sırasında hem de kordon kanında 25(OH)D düzeylerine bakılmıştır. D vitamini eksikliği olan annelerin çocuklarında "Sosyal Duyarlılık Ölçeği [Social Responsiveness Scale (SRS)]" skorlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05).²⁸ Benzer bir prospektif kohort çalışmada, gebelik sırasında D vitamini eksikliği olan gruptaki annelerin çocuklarında iki kattan daha fazla OSB görülme riski olduğu saptanmıştır.²⁹ Stubbs ve ark., OSB tanılı çocukları olan gebelerin (n=19) katıldığı çalışmada, gebelik süresince günlük 5.000 IU ve emziliklik döneminde günlük 7.000 IU D vitamini takviyesi verilmiştir. Emzirmeyen annelerin bebeklerine ise 3 yaşına kadar günlük 1.000 IU D vitamini takviyesi uygulanmıştır. Çalışmanın so-

nuçları incelendiğinde; 18 aylıkken uygulanan “Modifiye Edilmiş Otizm Davranış Kontrol Listesi [Modified Checklist for Autism in Toddlers (MCAT)]” tarama testine göre 19 bebeğin %89’unda; 3 yaşında uygulanan “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar Davranış Envanteri [Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventor (PDDBI)]” testine göre ise 19 bebeğin %89’unda OSB görülmemiştir.³⁰ Maternal D vitamini ile OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara **Tablo 3**’te yer verilmiştir.

Hayvan çalışmaları, D vitamininin hücre farklılaşması, sitokin regülasyonu, nörotransmitter sentezi ve antioksidan aktiviteyi yöneten gen/protein ekspresyonu dâhil olmak üzere beyinle ilgili süreçlere dâhil olduğunu ortaya koymuştur.^{10,31-34} Artan kanıtlar, plasentanın D vitamini reseptörü, retinoid X reseptörü ve sitokrom P450 enzimlerini eksprese ederek D vitamininin etkilerine aracılık ettiğini göstermektedir. D vitamini, genellikle adaptif immün aktiviteyi azaltan ve doğal immün aktiviteyi destekleyen immünomodülatör özelliklere sahiptir.^{35,36} Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında enfeksiyon sonucu bebeklerde artmış OSB riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.³⁷ Bu bulgular bakteriyel veya viral enfeksiyon analoglarının maternal enjeksiyonu sonucu OSB ile ilişkili fenotipleri gösteren hayvan modelleri ile tutarlılık oluşturmuştur.³² İlginç bir şekilde, kalsitriolün viral enfeksiyon analoglarına maruz kalan gebe farelere uygulanmasının, yavrularda OSB ile ilişkili fenotipleri önlediği gösterilmiştir.³⁸ Viral enfeksiyon ve D vitamini eksikliği olan farelerin fetüslerinde daha yüksek interlökin (IL)-6 ve IL-1B üretimi görülmüştür. İnsanlarda maternal IL-6 ve neonatal IL-1B’nin

yüksek seviyeleri literatürde artmış OSB riski ile ilişkilendirilmiştir.^{39,40}

SONUÇ

D vitamini eksikliği OSB’li çocuklarda yaygın görülen bir sorundur. D3 vitamini takviyesinin özellikle OSB’li çocukların ölçek sonuçlarını önemli ölçüde artırabildiği belirtilmiştir. D vitamininin OSB ile ilişkisi göz önüne alındığında, yetersizlik riski olan gebelerin ve OSB’li çocukların D vitamini eksikliği yönünden taranması ve gerekli durumlarda uygun tedavinin planlanması önem arz etmektedir. OSB önlenmesi ve/veya tedavisinde yapılacak olan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Emre Batuhan Kenger, Can Ergün; **Tasarım:** Tuğçe Özlü, Emre Batuhan Kenger; **Denetleme/Danışmanlık:** Emre Batuhan Kenger, Can Ergün; **Kaynak Taraması:** Tuğçe Özlü, Ezgi Arslan; **Makalenin Yazımı:** Tuğçe Özlü, Ezgi Arslan, Emre Batuhan Kenger.

KAYNAKLAR

1. Cautionary Statement for Forensic Use of DSM-5. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Internet). American Psychiatric Association; 2013. (cited 2020 Feb 4). (DSM Library). [\[Link\]](#)
2. Ozbaran B. [Do environmental factors have influence on autism spectrum disorder?]. The Journal of Pediatric Research. 2014;1(4):170-3. [\[Crossref\]](#)
3. Ranjan S, Nasser JA. Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: do we know enough? Adv Nutr. 2015;6(4):397-407. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
4. Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. Chemicals, nutrition, and autism spectrum disorder: a mini-review. Front Neurosci. 2016;10:174. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Neggers YH. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. ISRN Nutr. 2014;2014:514026. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
6. Jia F, Wang B, Shan L, Xu Z, Staal WG, Du L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. Pediatrics. 2015; 135(1):e196-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

7. Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, et al. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(4):341-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Mazahery H, Camargo CA, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and autism spectrum disorder: a literature review. *Nutrients*. 2016;8(4):236. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Sotodehasl N, Tamadon MR, Malek F. Vitamin D deficiency and autism; a review on recent findings. *J Parathyroid Dis*. 2017;6(1):7-12. [[Crossref](#)]
10. Lee BK, Eyles DW, Magnusson C, Newschaffer CJ, McGrath JJ, Kvakoff D, et al. Developmental vitamin D and autism spectrum disorders: findings from the Stockholm Youth Cohort. *Mol Psychiatry*. 2019;1-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil*. 2012;33(5):1541-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation*. 2012;9:201. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Arastoo AA, Khojastehkia H, Rahimi Z, Khafaie MA, Hosseini SA, Mansouri MT, et al. Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with autism Spectrum disorder. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):150. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Meguid NA, Hashish AF, Anwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med*. 2010;16(6):641-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Björklund G, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*. 2016;19(8):346-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, et al. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutr Neurosci*. 2017;20(5):284-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Guo M, Zhu J, Yang T, Lai X, Lei Y, Chen J, et al. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*. 2019;22(9):637-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Altun H, Kurutaş EB, Şahin N, Güngör O, Findikli E. The levels of vitamin D, vitamin D receptor, homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(4):383-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Garipardic M, Doğan M, Bala KA, Mutluer T, Kaba S, Aslan O, et al. Association of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders with mean platelet volume and vitamin D. *Med Sci Monit*. 2017;23:1378-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Bener A, Khattab AO, Bhugra D, Hoffmann GF. Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children. *Ann Afr Med*. 2017;16(4):186-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):199-204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J*. 2014;28(6):2398-413. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Kerley CP, Power C, Gallagher L, Coghlan D. Lack of effect of vitamin D3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. *Arch Dis Child*. 2017;102(11):1030-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Azzam HME, Sayyah H, Youssef S, Lotfy H, Abdelhamid IA, Abd Elhamed HA, et al. Autism and vitamin D: an intervention study. *Middle East Current Psychiatry*. 2015;22(1):9. [[Crossref](#)]
25. Preti A, Melis M, Siddi S, Vellante M, Doneddu G, Fadda R. Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(2):54-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szűcs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav*. 2012;24(1):131-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):436.e1-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Vinkhuyzen AA, Eyles DW, Burne TH, Blanken LM, Kruijthof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open*. 2017;3(2):85-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Vinkhuyzen AA, Eyles DW, Burne TH, Blanken LM, Kruijthof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):240-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Stubbs G, Henley K, Green J. Autism: will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? *Med Hypotheses*. 2016;88:74-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Brain Res Dev Brain Res*. 2004;153(1):61-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Féron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, et al. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull*. 2005;65(2):141-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res*. 2005;161(2):306-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):47-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):80-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomström Å, Newschaffer CJ, Burslyn I, et al. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2015;44:100-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Vuillermot S, Luan W, Meyer U, Eyles D. Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. *Mol Autism*. 2017;8:9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Ali A, Cui X, Alexander S, Eyles D. The placental immune response is dysregulated developmentally vitamin D deficient rats: relevance to autism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180:73-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, Heuer L, Hansen R, Zerbo O, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry*. 2017;22(2):273-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]