

# Otizimli Çocuklarda Görülen Patofizyolojik Değişiklikler ve Genel Anestezi Uygulamaları

## Pathophysiological Changes in Children with Autism and General Anesthesia

**Dr. Öğr. Üyesi Müge TOKUÇ**

İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Pedodonti Anabilim Dalı

**Orcid ID:** 0000-0002-3933-9998

**Dr. Öğr. Üyesi Elif YAZAN ŞÜKÜR**

İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Pedodonti Anabilim Dalı

**Orcid ID:** 0000-0001-6522-8776

**Anestezi ve Reanimasyon Uzm.Dr. Adnan NOYAN**

İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hastanesi

**Orcid ID:** 0000-0003-1247-5903

**Prof. Dr. Işın ULUKAPI**

İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Pedodonti Anabilim Dalı

**Orcid ID:** 0000-0002-0224-3730

**Prof. Dr. Bora AYKAÇ**

Özel Klinik, İstanbul, Türkiye

**Orcid ID:** 0009-0000-5878-6729

**Geliş tarihi:** 02.05.2023

**Kabul tarihi:** 23.08.2023

**doi:** 10.5505/yeditepe.2024.08831

**Yazışma adresi:**

Dr. Öğr. Üyesi Müge Tokuç

**Adres:** Aydıntepe Mah. Prof. Dr. Necmettin Erbakan Cad.  
Okan Diş Hastanesi No:2 Tuzla/İstanbul

**Tel:** 0 536 383 16 17

E-posta: mugeyavas@outlook.com  
muge.tokuc@okan.edu.tr

## ÖZET

Otizm spektrum bozukluğu, sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı eksiklikler ile birlikte; tekrarlayan davranış, ilgi veya aktivite kalıpları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Diş hekimi muayene ve tedavi ortamındaki parlak ve yoğun aydınlatma, dental ekipmanların çıkardığı sesler, farklı koku ve tatlara sahip dental materyaller otizm hastalarının kaygı ve endişesini tetiklemektedir. Ayrıca hastaların kronik sağlık sorunları ve kullandığı psikoaktif ve antikonvülsan ilaçlar da diş tedavi sürecinin yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle otizm hastalarında çoğunlukla genel anestezi altında diş tedavileri güvenli ve kontrollü bir şekilde yapılabilir. Son yıllarda otizmin tamamen bir nörogelişimsel bozukluk olmadığı, hastalarda bir takım patofizyolojik değişikliklerin de görüldüğü ve hatta otizmin bunun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği düşüncesi gündeme gelmiştir. Otizimli bireylerde oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve bozulmuş immün yanıt ve gastrointestinal anomaliler gibi hastalığa eşlik eden bir takım fizyolojik bozukluklar görülmektedir. Bu nedenle; otizimli çocuklarda genel anestezi altında diş tedavileri planlanırken, hastadaki nörogelişimsel bozukluklar ve patofizyolojik durumlar dikkate alınmalı ve süreç hastaların genel anestezinin olumsuzluklarından en az etkileneceği şekilde yönetilmelidir. Bu derlemenin amacı diş tedavilerinin yapılmasında çoğunlukla genel anestezi ihtiyacı duyulan otizm hastalarında görülen patofizyolojik değişiklikleri gündeme getirmek, genel anestezi uygulamaları sırasında, anestezi öncesi ve sonrası dönemde dikkat edilmesi gereken konulara dikkat çekmek, bu konuda diş hekimleri ve anestezi uzmanlarını bilgilendirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Diş çürükleri, genel anestezi, otizm spektrum bozukluğu.

## ABSTRACT

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficit in social communication and interaction, as well as repetitive pattern of behavior, interest, or activity. Bright and intense lighting in the dentist's room, the sounds of dental equipment, and dental materials with different smell and taste trigger anxiety in autism patients. In addition, the chronic systemic health problems of the patients and the psychoactive and anticonvulsant drugs that they use also complicate the management of dental treatments. For these reasons, dental treatments in autistic patients can be safely performed under general anesthesia. In recent years, it has been thought that autism is not only a neuropsychological disorder, but may be a disease that develops as a result of some pathophysiological changes. Several physiological disorders accompanying the disease, such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, impaired immune response, and gastrointestinal abnormalities, are seen in individuals with autism. While planning dental treatments

under general anesthesia in children with autism, neurodevelopmental disorders and pathophysiological conditions should be taken into account, and the treatment process should be managed in such a way that patients are least affected by the negative effects of general anesthesia. The aim of this review is to bring up the pathophysiological changes seen in autism patients, who mostly need general anesthesia in dental treatments, to determine the issues to be considered before, during, and after general anesthesia, and to inform dentists and anesthesiologists about this issue.

**Keywords:** Dental caries, general anesthesia, autism spectrum disorder.

## GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı eksiklikler ile birlikte; tekrarlayan davranış, ilgi veya aktivite kalıpları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur.<sup>1</sup> OSB genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde otizme özgü semptomların görülmesi ile teşhis edilir. Bundan 30 yıl öncesine göre otizm görülme sıklığının 3-4 kat arttığı ve her 59 çocuktan birinde OSB görüldüğü, ayrıca erkeklerde kızlara göre 3-4 kat daha fazla rastlandığı rapor edilmektedir.<sup>2</sup> OSB etiyojisi hala tam olarak açıklanamamış olsa da konu ile ilgili nöropsikolojik, yapısal veya işlevsel değişiklikleri içeren birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bununla birlikte neonatal ya da perinatal komplikasyonlar, viral enfeksiyonlar, metabolik dengesizlikler ve maruz kalınan çeşitli kimyasallar gibi genetik ve çevresel bir takım faktörler de otizmin etiyojik faktörleri arasında sayılmaktadır.<sup>3,4</sup>

OSB'li hastalarda sözlü ve sözsüz iletişim kurmada güçlük, rutinlerine ait değişikliklere karşı direnç gösterme, kaygı ve duyusal işlev bozuklukları görülür.<sup>5</sup> Diş hekimi muayene ve tedavi ortamındaki parlak ve yoğun aydınlatma, dental ekipmanların çıkardığı sesler, farklı koku ve tatlara sahip dental materyaller otizm hastalarının kaygı ve endişesini tetiklemektedir.<sup>6,7</sup> Ayrıca hastaların kronik sağlık sorunları ve kullandığı psikoaktif ve antikonvülsan ilaçlar da diş tedavi sürecinin yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle otizm hastalarında ancak genel anestezi ve sedasyon uygulamaları altında diş tedavileri güvenli ve kontrollü bir şekilde yapılabilir. Yüksek dozda oral premedikasyon ve/veya azot protoksit/oksijen inhalasyonu otizmli bireylerde konservatif diş tedavileri için bir seçenek olarak gündeme gelse de, özellikle 2-5 yaş dönemi erken çocukluk çağı çürüklerinin tedavisinde genel anestezi tek seçenek olmaktadır.<sup>1,8</sup> Arnold ve ark.<sup>9</sup> 5 yıl içinde genel anestezi alan çocukların %12'sinin OSB'li hastalar olduğunu bildirmiştir. Parry ve ark.<sup>8</sup> retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ise genel anestezi altında tedavi edilen 1000 çocuğun %79'unun otizm

hastası olduğu bildirilmekte ve bu hastaların %40'ının en az bir kez diş tedavileri için genel anestezi aldığı görülmektedir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada genel anestezi altında diş tedavileri yapılan 111 çocuğun %11'inin mental ya da fiziksel engeli olduğu tespit edilmiştir.<sup>10</sup>

Bu derlemenin amacı diş tedavilerinin yapılmasında çoğunlukla genel anestezi ihtiyacı duyulan otizm hastalarında görülen patofizyolojik değişiklikleri gündeme getirmek, genel anestezi uygulamaları sırasında, anestezi öncesi ve sonrası dönemde dikkat edilmesi gereken konulara dikkat çekmek, bu konuda diş hekimleri ve anestezi uzmanlarını bilgilendirmektir.

## Otizm Spektrum Bozukluğunda Görülen Patofizyolojik Değişiklikler

Otizm hastalarında sosyal iletişim bozuklukları ve uyku sorunları gibi problemlerin temel kaynağının santral sinir sisteminde genel anestezinin de etkinliğinde rol oynayan nöropeptitler gibi aracı yapıların "oksidatif stres" kaynaklı düzensiz salınımı olduğu bildirilmektedir. Örneğin, otizm hastalarında oreksin salınım düzensizliğinin beslenme ve uyku bozuklukları, strese karşı artmış yanıt ve sosyal iletişim bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>11</sup> Bu nedenle otizm hastalarında oksidatif stres ve neden olduğu patolojik olayları bilmek önem taşımaktadır.

Oksidatif stres metabolizmadaki oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidasyon lehine bozulmasıdır. Bu dengenin bozulması ile vücutta serbest radikal miktarı artarak oksidatif stres meydana gelir ve vücutta patofizyolojik olaylar gelişir.<sup>11</sup> Mitokondride enerji üretiminde rol alan elektron taşıma sistemi (ETS), redoks döngüsü, enflamasyonda görev alan nötrofil ve makrofaj aktiviteleri, oksidaz enzim aktiviteleri, araşidonik asit metabolizması ve stres vücuttaki serbest radikal üretiminde başlıca rol oynayan eksojen kaynaklardır. Ultraviyole ve X-ray ışınları, bazı ilaçlar, demir, bakır, cıva gibi eser elementler, temizlik ürünleri, parfümler gibi etkenler de serbest radikal üretimine yol açabilen eksojen kaynaklar olarak tanımlanabilir.<sup>12</sup>

Otizm hastalarında oksidatif stresin başka bir kaynağı genetik polimorfizmlere bağlı değişikliklerdir. Beyin hücrelerinde gelişen metilasyon, asetilasyon, gibi önemli reaksiyonları düzenleyen enzimlerin aktivitelerinin artması ya da azalmasına bağlı olarak otizm hastalarının DNA'sında epigenetik değişiklikler görülebilmektedir. DNA zincirinde görülen bu değişiklikler mRNA aracılığı ile hücre metabolizması üzerinde etkisini gösterir.<sup>11</sup>

Oksidatif stres, nöronlarda membran hasarı, protein yapısında değişiklikler, lipit denatürasyonu ve DNA hasarına neden olmaktadır. Bu nedenle de oksidatif stresin Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz gibi nöron hasarının görüldüğü nörogelişimsel hastalıkların

patofizyolojisinde etkili olduğu düşünölmektedir.<sup>13,14</sup> Güncel çalışmalar oksidatif stresin aynı zamanda şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozuklukta da önemli rol oynadığını göstermiştir.<sup>15,16</sup> Çocukluk çağı ruhsal hastalıkları, Down Sendromu, OSB ve obsesif kompulsif bozukluk ile ilgili yapılan çalışmalarda da oksidan ve antioksidan dengenin bozuk olduğu ve oksidatif stresin bu hastalıkların patogeneğinde etkili olabileceği öne sürölmektedir.<sup>14,17,18</sup> Bu bulgular ışığında, genel anestezi uygulamasında OSB'li hastaların bozuk olan oksidan ve antioksidan dengesini göz önünde bulundurarak, ek olarak oksidatif strese neden olmamak ve oksidatif stresi doğru yönetmek dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır.

OSB beynin atipik gelişimine bağılı olduğu düşünölen bozulmuş davranışsal ve bilişsel özellikler ile karakterize bir bozukluktur. Ancak son yıllarda otizmin tamamen bir nöro gelişimsel bozukluk olmadığı, hastalarda bir takım patofizyolojik değışikliklerin de göröldüğü ve hatta otizmin bunun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği düşüncesi gündeme gelmiştir.<sup>19</sup> Otizmlı bireylerde oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve bozulmuş immün yanıt ve gastrointestinal anormallikler gibi hastalığa eşlik eden bir takım fizyolojik bozukluklar görölmektedir.<sup>20</sup>

Otizmlı bireylerde gastrointestinal sistemde immün yanıtın bozulduğu ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı görölmektedir.<sup>21</sup> Fizyolojik koşullarda bağırsaklarda IgA sekresyonu lümeneye doğru salınır ve patojenlerin bağırsak lümenine yapışması önlenir. Ancak antijen maruziyeti ve stres arttıkça salgısal IgA üretimi baskılanır, mukozal direnç azalır ve bağırsak geçirgenliği artar. Otizm hastalarında bu durum kronik bir hale gelmiştir ve yetersiz veya kısıtlı fiziksel aktivitenin de eklenmesi ile birlikte hastalarda azalan salgısal IgA sekresyonlarının bağırsak lümenine yapıştığı görölmektedir. Bunun sonucunda kriptom hücrelerde proliferasyon, mukozal lenfosit dansitesinde ve IgG yoğunluğunda artma görölmektedir. Bağırsak mukozasında görölen bu patolojik değışikliklere otizmlı hastaların gastrik ve anal biyopsilerinde de rastlanmaktadır.<sup>22</sup> Ashwood ve ark.<sup>23</sup> otizm hastalarında T-helper (CD4+) lenfosit hücrelerinde, doğal öldürücü hücre aktivitesinde ve Th1/Th2 yardımcı hücre oranlarında azalma göröldüğünü ve ayrıca T-lenfositlerinin gastrointestinal sistemde anormal düzeyde biriktiğini bildirmişlerdir. Bütün bu nedenlerle dış çürüklerinden kaynaklanan işlevsel bozukluk durumunda besinlerin yeteri kadar parçalanmadan, büyük parçalar halinde bağırsaklara gönderilmesi, otizm hastalarında sağlıklı bireylerden farklı olarak immün yanıtın artmasına ve var olan patofizyolojik bozukluğun şiddetlenmesine neden olur.<sup>22</sup>

Bağırsak mukozasında artan enflamasyonun bir diğer etkisi ise laktat/pirüvat oranını etkilemesidir. Çünkü bağırsak mukozasındaki enflamasyona bağılı olarak, bağırsak

ile ilişkili lenfoid sistem aracılığı ile beyin beyaz cevherde yer alan mikroglia ve astroglia hücre aktivitelerinde artış tespit edilmektedir.<sup>24</sup> Bu aktivite artışı peroksinitrit ve nitrik oksit serbest radikallerinin açığa çıkmasına neden olur, Asetil CoA yapımı azalır, ATP sentezi yavaşlar ve böylece laktat/pirüvat oranında artışa yol açar.<sup>24,25</sup>

OSB'nin spesifik bir bulgusu laktat/pirüvat oranının artmış olmasıdır.<sup>19,25</sup> Bu durum temelde mitokondriyal disfonksiyona bağılıdır ve ETS'de işleyiş bozukluklarının göröldüğü bildirilmektedir.<sup>26</sup> 4-10 yaş arası otizmlı çocukların post-mortem yapılan beyin biyopsisinde frontal, temporal korteks ve beyincikteki ETS kompleksleri ile Krebs döngüsünde pirüvatın asetil Co-A ya dönüşümünde rol oynayan pirüvat dehidrojenaz aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Benzer şekilde otizmlı çocukların periferik dokularından alınan biyopsi örneklerinde de pirüvat dehidrojenaz enzim aktivitesinin %50 oranında azaldığı gözlenmiştir.<sup>26</sup> ATP üretiminin azalmasına yol açan bir diğer etken de otizm hastalarında genetik polimorfizmlere bağılı olarak Krebs döngüsü için gerekli olan süksinat miktarında düşüklük görölmektedir. Otizm hastalarında, karbonhidrat metabolizmasındaki bu bozukluklar ATP sentezinin yavaşlamasına ve laktat/pirüvat oranının artmasına neden olur.<sup>20</sup>

Otizm hastalarında enflamasyon ve beslenme bozuklukları, özellikle B6 vitamin eksikliği gibi etkenlerle, kinürenin yolağının aktivitesi artmıştır ve bu durum "enflamasyona bağılı eksitotoksitite" gelişmesi olarak tanımlanır.<sup>24</sup> Oral bölge ve bağırsaklarda oluşan inflamasyon interferon gama (INF-γ) gibi mediatörleri açığa çıkarır. INF-γ esas olarak aktive edilmiş CD4+ veya CD8+ T-lenfosit hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilen, edinilmiş immünitenin yanı sıra doğal immünitede de rol oynayan bir sitokindir. INF-γ antiviral aktivite, antimikrobiyal aktivite ve antitümör aktivite dâhil olmak üzere hem konak savunmasında hem de immün yanıtın düzenlenmesinde birçok etkiye sahiptir. INF-γ'nın salınım düzensizliği inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.<sup>28-31</sup> INF-γ, esansiyel bir aminoasit olan triptofanı kinürenine dönüştürenIDO enziminin temel indükleyicisidir ve "kinürenin yolağı" adı verilen bu yol ile beyin gelişimini etkileyebilir ve yapısal değışiklikleri tetikleyebilir.<sup>32</sup> Artmış enflamasyon durumunda INF-γ, triptofanın nörotoksik bir metaboliti olan kinolinik asit'e (QUIN) dönüşünü artırır. Artmış QUIN düzeyi, inflamatuvar nörolojik hastalıklarla ilgili ilişkili önemli bir belirteç olarak bildirilmektedir.<sup>33</sup> QUIN'in N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri ile etkileşime girmesi ile nöronal glutamat salınımı artmaktadır. Ayrıca glutamatın astrositler tarafından alınımının ve astroglial glutamin sentetazın da inhibe olduğu görölür. Bu durum "glutamat eksitotoksitesisi"ne neden olarak nörotoksik etkiler görölmekesine yol açmaktadır.<sup>33,34</sup> Glutamat artışının NMDA reseptörlerine etki ederek hücre içine kalsiyum gi-

rişini arttırması sonucu ortaya çıkan astrosit apoptozisi de bu tabloya eşlik eder.<sup>35</sup>

Otizm hastalarında yağ asit metabolizmasında bozukluk olduğu görülmektedir. Hücre metabolizması incelendiğinde, membran fosfolipidlerinden, fosfolipaz A2 tarafından salınan araşidonik asit miktarının azalmış olduğu görülür ve bu durum endokanabiod sistem (EKS) işleyişinin bozulmasına neden olur.<sup>2,36</sup> Son yıllarda tanımlanan ve fizyolojik bir sistem olan EKS hücre membranlarının fosfolipidlerinden sentezlenen endojen yağlar ile aktive olur. Araşidonik asitten sentezlenen 2-araşidonil-gliserol ve anadamid (N-araşidonil etanolamin) EKS'de bulunan "kanabinoid (KB)" adı verilen KB1 ve KB2 reseptörlerini uyarır.<sup>37</sup> KB1 reseptörleri sinir sistemi, yağ dokusu, sindirim sistemi, pankreas ve kas gibi doku ve organlarda bulunurken KB2 reseptörleri immün sistem ve kan hücrelerinde bulunur.<sup>38,39</sup> EKS sistemi yağ metabolizmasının düzenlenmesinin yanında vücudun enerji ve glikoz dengesinin, santral ve periferik sistemdeki birçok işleyişin fizyolojik olarak düzenlenmesinde rol oynar.<sup>36</sup> Bu nedenle EKS de görülen işleyiş bozukluğu birçok sistemi etkilemektedir.<sup>40</sup> Metiyonin-homosistein döngüsü vücutta önemli bir antioksidan sistemdir. Bu döngünün normal işlemesi ile organizmaya elverişli metil grupları verilerek aksayan reaksiyonlar tamir edilir, hormon ve nörotransmitterlerin üretimi sağlanır, miyelin kılıf bütünlüğü sağlanır, proteinlerin üretimi sürer ve oksidatif stresin vücutta etkileri azalır.<sup>41</sup> Ancak yapılan çalışmalarda otizmli çocuklarda metiyonin sentaz aktivitesinde fonksiyonel bir bozukluk olduğu ve metiyonin-homosistein döngüsünün aksadığı belirtilmiştir.<sup>42</sup> Otizmli çocuklarda görülen bozulmuş iletişim becerileri ile yüksek homosistein seviyesinin ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>43</sup>

Redükte glutasyon hücre içi ortamının en önemli antioksidan molekülüdür ve glisin, sistein ve glutamat aminoasitlerinden bir dizi biyokimyasal reaksiyon sonucu sentezlenir.<sup>44</sup> Otizm hastalarında metiyonin-homosistein, sistein-sistin ve glutamat-glutamin döngülerindeki reaksiyonlar anlamlı derecede bozulmuştur. Otizmli bireylerde glutamat düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>45</sup> James ve ark.<sup>46</sup> otizmli çocuklarda anlamlı düzeyde düşük plazma sistein, ve glutasyon düzeylerine rastlamış ve bu durumun otizmli çocukların metilasyon kapasitesinde bozukluk ve artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu işleyiş bozuklukları nedeni ile otizmli hastalarda redükte glutasyon sentezinin ve buna bağlı olarak antioksidan kapasitenin azalmış olduğu görülmektedir.<sup>44</sup> Redükte glutasyon oranının azalması ile immün sistem işleyişinde aksaklıklar görüldüğü bildirilmektedir.<sup>47</sup> Redükte glutasyon azalmasında başka bir faktör de beyin ve bağırsaklarda mikrogliaların veya astrogliaların reaksiyonu sonucu sitokin oluşması ve buna olarak nitrik oksit serbest radikalının artmasıdır.<sup>24</sup>

Nitrit, glutatyona bağlanır ve nitrik oksit artışı ile redükte glutasyon azalır.<sup>44</sup> Artmış oksidatif stres sonucu mikrogliaların daha da aktifleşmesi ise "glutamat eksitotoksitesi" ile sonuçlanmaktadır.<sup>24</sup>

### Otizm Hastalarında Anestezi Öncesi ve Sonrası Dönemde Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Genel anestezi hastanın hayati fonksiyonlarında bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı, analjezi, reflekslerin baskılanması ve motor blok oluşturulmasıdır. Bu etkiler genel anestezi ilaçlarının santral sinir sisteminin kortikal ve psikiş merkezlerinden başlayan, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezlerde oluşturduğu inisi bir depresyonunun sonucudur. Genel anestezi uygulama açısından indüksiyon, idame ve uyanma aşamalarından oluşur.<sup>48</sup>

Genel anestezinin idame ve uyanma aşamaları birçok nöropeptit salınımı ile kontrol edilir. Genel anestezinin idame aşamasında, santral sinir sisteminde venterolateral optik bölgede yer alan nöronlardan prostoglandin D2 (PGD2) ve adenozin serbestleşmesi ile gama aminobütirik asit (GABA) miktarının arttığı görülmektedir. Pons, hipotalamus ve talamusta yer alan locus coeruleus, rafe magnus ve tuberomamiller nucleus bölgelerinden salgılanan mediatörlerin (noradrenalin, seratonin ve histamin) kortekse ulaşması ile de hasta uyanma aşamasına geçer.<sup>11</sup> Tüm bu aşamalarda, oreksin adı verilen nöropeptitlerin de görev aldığı görülmektedir. Oreksinler dorsal ve lateral hipotalamusun nöronal perikaryasında bulunan hipotalamik nöropeptitlerdir. Uyku ve uyanıklık arasında geçişi sağlamada, santral sinir sistemi, dolaşım sistemi, gastrointestinal sistem ve endokrin sistemde günlük dengeyi düzenlemede rol oynar. Ayrıca üreme sistemi ve insülin, leptin, katekolaminler gibi bazı hormonların salınımında düzenleyici olduğu bilinmektedir.<sup>49-51</sup>

OSB'li çocuk hastalarda diş tedavilerinin genel anestezi altında yapılmasına karar verildikten sonra hastanın anestezi uzmanı tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir. Diş hekimi ve anestezi uzmanı hastanın var olan sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve yapılacak işlemin tahmini süresi hakkında bilgi alışverişinde bulunmalıdır.<sup>8</sup>

Anestezi öncesi değerlendirmede anestezi uzmanı hastayı fiziksel açıdan ayrıntılı bir şekilde muayene etmeli hastanın boy, kilo, vücut kitle indeksi ölçümlerini ve hava yolu değerlendirmesini yapmalıdır. Otizmli çocuklarda obeziteye genetik eğilim olduğunu görülmektedir ve vücut kitle indeksi artmış olabilir.<sup>52</sup> Buna bağlı olarak otizm hastalarında ameliyat sonrası solunum problemlerinin ortaya çıkabileceği bildirilmekte ve hastada mevcut uyku apnesi şikayetinin ameliyat öncesi tedavi edilmesi önerilmektedir.<sup>53-55</sup> Otizm hastalarında normalde tek kanal olarak sonlanan alt hava yolları çift kanal olarak karşımıza



çıkabilmektedir. Ayrıca salgısal IgA'nın otizm hastalarında azalmış olması nedeni ile sekresyonların hava yollarından zor atılması, ameliyat sonrası solunum problemlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalara pre-operatif dönemde N-asetil sistein başlayıp post-operatif dönemde de devam edilmesi önerilmektedir.<sup>56</sup>

Anestezi öncesi değerlendirmede hastalardan bir takım laboratuvar tetkikleri istenmektedir. Kan tahlilleri ile hastanın kan tablosu enfeksiyon, kansızlık, kanama eğilimi açısından değerlendirilmelidir. Sodyum, potasyum gibi elektrolitlerin kandaki seviyeleri böbrek fonksiyonlarının düzgün çalışması açısından bilgi vermektedir. Hastadan gerektiği durumlarda ileri kardiyovasküler ya da pulmoner testler istenmeli ve sistemik hastalığı hakkında ilgili branşlardan anestezi için değerlendirme istenmelidir.<sup>57</sup> Otizm hastalarında metiyonin-homosistein döngüsündeki işleyiş bozukluğu basit bir kan sayımı ile pre-operatif olarak saptanabilmektedir. Hastanın kan sayımı tablosundaki mean corpuscular volume (MCV) değeri normalden yüksekse, hastada B12 ve folat eksikliği de mevcutsa bu tablo makrositoz, hipotiroidi ve miyelodisplaziye sebep olabilir. Eğer MCV değeri normalden düşükse demir eksikliği anemisi sebebiyle ETS'de işleyiş bozukluğu görülebilir ve hastada mikrositoz, talasemi ve kronik yorgunluk söz konusudur.<sup>58,59</sup> Bu nedenle kan tahlilinde B12, demir ve folik asit seviyelerini değerlendirmek faydalı olabilmektedir. ETS'de işleyiş bozukluklarının fiziksel belirteçleri hastada çabuk yorulma, hastalıklara dirençsizlik, depresyon, konsantre olamama, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, unutkanlık, stresle başa çıkamama, alerjiler, çarpıntılar ve cilt sorunları görülmesidir.<sup>19</sup> Anestezi uzmanı ameliyat öncesi değerlendirme sırasında hastayı bu belirtiler açısından mutlaka değerlendirmelidir. Eğer bu belirtiler erken fark edilir ve önlem alınırsa hastalarda mitokondride karbonhidrat metabolizmasının düzgün işleyişi sağlanabilir. Aksi takdirde mitokondriyal fonksiyonel bozukluk nedeniyle otizm hastalarında genel anestezi sırasında azalmış sistolik kan basıncı ile birlikte kalp debisinin düşmesi ETS'de ATP üretiminin iyice aksamasına neden olmaktadır.<sup>60</sup> Otizm hastalarında ETS'de işleyiş bozukluklarının ve metiyonin-homosistein döngüsündeki aksaklıkların vücutta oksidatif stres yükünü daha da arttıracığı unutulmamalı ve bu yük azaltılmaya çalışılmalıdır. Anestezi öncesi hazırlık aşamasında otizm hastalarında düşük olan fosfogliserid seviyesini balık yağı vererek güçlendirmek ve balık yağı desteğine post-operatif dönemde de devam etmek önerilmektedir. Eikosapantoneik asit (EPA) ve dokosaheksanoik asit (DHA) ile bu desteği sağlarken yıkıcı enzimlerin etkisini de valproik asit, ya da yağ asit hidrolaz inhibitörleri (flurbiprofen) ile azaltmak da önerilen bir uygulamadır.<sup>36-40</sup> Bu destek ile hastalarda yağ asit metabolizmasının işleyiş düzenine destekte bulunulabilmektedir.

## Otizm Hastalarında Genel Anestezi İlaç Uygulamalarında Dikkat Edilmesi Gereken Faktörler

Çocuk hastalarda genel anestezi öncesi hastanın stresini azaltmak, refleksleri baskılamak ve analjezik etkiyi arttırmak amacı ile premedikasyon uygulaması yapılmaktadır. Premedikasyonda diazepam, midazolam, ketamin ve morfin tercih edilen ajanlar arasında yer alır. Genel anestetik ajan olarak ise inhalasyon yolu ile uygulanabilen azot protoksit, isofluran, sevofluran, desfluran tercih edilmektedir.<sup>57,61</sup> Ancak otizmli çocuklarda sağlıklı çocuklardan farklı olarak kullanılacak olan anestetik ajanlar, hastada mevcut patolojik değişiklikler göz önüne alınarak seçilmeli ve buna yönelik ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası bakım ve takipleri yapılmalıdır.

Azot protoksit otizm hastalarında kullanımı önerilmeyen anestetik ajanlardan biridir. Azot protoksitin, glutamik asit dekarboksilaz ve metiyonin transferaz enzim aktivitesini azaltması otizm hastalarında bozulmuş fizyolojik işleyiş nedeniyle olumsuz etkiler yaratmaktadır. Glutamik asit dekarboksilaz, glutamattan GABA yapımını sağlayan bir enzimdir ve azot protoksit bu enzim aktivitesini azaltarak otizm hastalarında glutamat eksitotoksitesine sebep olan bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>24</sup> Metiyonin transferaz, metil kobalaminin kobalamine dönmesini ve S-adenozil metiyoninden metil gruplarının verilerek metiyoninden homosistein dönüşümünü sağlayan bir enzimdir ve azot potoksit bu enzim aktivitesini de azaltıcı etki gösterir. Böylece otizm hastalarındaki azalmış metiyonin ve artmış homosistein miktarı daha da dengesizleşir. Hastada çinko, B12, folat eksikliğinin de olması durumunda metiyonin sentaz aktivesinin de bozulması sonucu metiyonin-homosistein dönüşümü tamamen sekteye uğrar ve homosistein miktarı iyice artar.<sup>62</sup>

İsofluran otizm hastalarında dozu ve süresi dikkate alınarak tercih edilebilir. Yapılan bir çalışmada yüksek doz altında uzun süreli isofluran anestezisi mikroglialarda artmış aktivasyon nedeni ile hücre ölümüne sebep olurken, düşük doz ve kısa süreli isofluran anestezisi mikroglia aktivasyonunu azaltarak mikroglialar üzerinde koruyucu bir rol oynamıştır.<sup>63</sup> Bu nedenle düşük doz ve kısa süreli isofluran anestezisinin, otizm hastalarında görülen artmış mikroglia aktivitesini azaltarak hasta üzerinde olumlu etki yaratabileceği düşünülmektedir.

Ketamin ise uygulama dozuna göre hem subanestetik hem de anestetik etki gösteren ajanlardan biridir. Literatürde ketaminin subanestetik etki dozunda uygulanması durumunda, mitokondri fonksiyonu üzerinde olumlu etki gösterdiği, NMDA iyon kanallarından kalsiyumun kontrollü geçişini sağlayarak mitokondriyal hacmin düzelmesine katkı sağladığı bildirilmektedir. Ancak anestetik etki dozunda uygulandığında ise bu etki tersine dönerek mitokondriyal hacim kaybına neden olmaktadır.<sup>64</sup> Ketaminin bir başka etkinliği ise intihar eğilimi olan kişilerde çalışıl-

mıştır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada intihar eden kişilerin otopsisinde hipokampus, striatum ve neokorteks nöronlarında Quinik asit toksitesi görülmüş ve serebros-pinal sıvılarında artmış Quinik asit miktarına rastlanmıştır. Quinik asit miktarı yüksek bulunan kişilere hızlı etkili olarak subanestetik dozda ketamin uygulamasının intihar olaylarını azalttığı iddia edilmektedir.<sup>64,65</sup> OSB’de bozulmuş mitokondriyal aktivite ve artmış QUIN düzeyi göz önüne alındığında bu hastalara düşük doz ve kısa süreli ketamin uygulaması tercih edilebilir.

Otizm hastalarında genel anestezi sonrası yaygın metilasyon reaksiyonlarına bağlı olarak DNA’da epigenetik değişiklikler görülebilmektedir. Ancak bu değişikliklerin opiat maruziyetinden çok cerrahi stres ile ilgili olduğu bildirilmektedir.<sup>66</sup> Cerrahi stresin sebep olduğu proinflamatuar mediatörler ve sitokinler nöronlar arası snapların oluşumuna, nörogenesis ve nörotrofik faktörlerde azalmaya yol açarak DNA’da epigenetik disregülasyona katkıda bulunabilir. Bu nedenle pre ve post-operatif dönemde hastanın stresi mümkün olduğu kadar azaltılmaya çalışılmalıdır. Nonsteroidler, alfa-2 adrenerjik agonistler, bü-tirik asit, valproik asit, (MAC)-“awake” dozunda isofluran uygulaması, DNA metil transferaz inhibitörleri ve histon deasetilaz inhibitörlerinin anestezi ajanlarının epigenetik düzenlemede meydana getirdiği değişiklikleri inhibe etmek amacıyla kullanıldığı görülmektedir.<sup>67,68</sup> Zhu ve ark.<sup>68</sup> maternal dönemde strese maruz bırakılan ratlarda sevofluran anestezisinin, glikokortikoid reseptörlerinin DNA metilasyonu ile etkilenmesine bağlı olarak, nöroinflamasyona ve bilişsel işlev bozukluğuna yol açtığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar histon deasetilaz inhibitörlerinin sevofluran anestezisinin bu olumsuz etkisini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Histon deasetilaz inhibitörleri kanser tedavisinde ve nöroprotektif olarak da kullanılmaktadır.<sup>67</sup> Otizm hastalarında genel anestezi sırasında ATP üretimine destek olabilmek amacı ile düşük olan süksinat seviyesi GABA miktarını arttıran ilaçlarla yükseltilmeye çalışılmalıdır. Hijayz ve ark.<sup>69</sup> tarafından dışardan GABA desteği sağlanan bitkilerde, GABA’nın hızlı bir şekilde metabolize olarak süksinat miktarının arttığı bildirilmiştir.

## SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü’ne ait bir raporda OSB’li az sayıda bireyin hayatını bağımsız olarak devam ettirebildiği, büyük çoğunluğunun ise engellilik düzeyinin yüksek olduğu ve bu nedenle ömür boyu bakım ve desteğe ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Henüz çocukluk döneminde dış çürükleri ile karşılaşan ve genel anestezi altında tedavi ihtiyacı bulunan bu hastalarda, ilerleyen dönemlerde de dış tedavileri için genel anestezi ihtiyacı doğacaktır. Bu nedenle; otizmli çocuklarda genel anestezi altında dış tedavileri planlanırken, hastadaki nörogelişimsel bozukluklar ve patofizyolojik durumlar dikkate alınmalı ve süreç

hastaların genel anestezinin olumsuzluklarından en az etkileneceği şekilde yönetilmelidir. Literatür bilgileri ışığında genel anestezi altında dış tedavileri yapılacak olan otizm hastaları için tavsiye edilen öneriler şu şekilde sıralanabilir:

Üç yaş altındaki çocuklarda anestezi süresi, konsantrasyonu ve çeşidine bağlı olarak hipokampusta DNA metilasyonu kaynaklı beyin gelişimi etkilenebilmekte, tanıma ve davranış bozukluklarına sebep olabilecek gelişimsel bozukluklar gelişebilmektedir.<sup>70</sup> Sprung ve ark.<sup>71</sup> 2 yaşın altında 2 ya da 3 kez genel anestezi alan çocuklarda, 19 yaşında dikkat eksikliğinin ortaya çıktığını bildirmektedirler. Bu nedenle otizmli çocuklarda 3 yaş altında acil olmayan genel anestezi uygulamaları ertelenmeli ve eğer yapılacaksa kısa süreli bir anestezi planlanmalıdır.

Anesteziye hazırlık aşamasında hastanın kan MCV değeri değerlendirilmeli ve hastanın çinko, magnezyum, demir, B12, folik asit seviyeleri kontrol edilerek gerekli ise anestezi öncesi dönemde hastaya ek destek sağlanmalıdır. Hastaya balık yağı desteği başlanması ve anestezi sonrası da devam edilmesi tavsiye edilmektedir.<sup>37</sup>

Hastaların tedavisi erken saatlerde planlanmalı, bekleme süresi kısa tutulmalı, bekleme odasında duyuşsal uyarılar azaltılmalı ve odada çocuğun kendini rahat ve güvende hissettiği oyuncaklar ya da eşyalar bulundurulmalıdır. Operasyon ekibi hastaya karşı pozitif ve dostça bir yaklaşım sergilemelidir.<sup>7</sup>

Hastaya oral ya da rektal yoldan 2 mg/kg dozunda ketamin ve 0,1 mg/kg dozunda midazolam vererek sedasyon sağlanması önerilmektedir.<sup>72</sup> Bu uygulama ile mitokondride meydana gelebilecek fonksiyonel değişikliklerin önüne geçilebilir.

Pre-operatif dönemde nonsteroid kullanımı, alfa-2 adrenerjik agonist ve MAC-“awake” dozunda isofluran uygulamaları ile DNA’da epigenetik disregülasyonun önüne geçilebilir.<sup>67,68</sup>

Genel anestezi sırasında azot protoksit kullanımından kaçınılmalı onu yerine düşük doz ve kısa süreli isofluran uygulaması ve anestezi etkinin güçlendirilmesi için subanestetik dozda ketamin uygulaması tercih edilebilir. Genel anestezi sırasında GABA/glutamin-glutamat dengesi korunmaya çalışılmalıdır. Mitokondriyal disfonksiyon sebebi olabilecek kofaktör eksiklikleri, anestezi sırasında kalp debisi düşmesi ve X-ray ışınlarının hastaları olumsuz yönde etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Gerekli ise enflamasyon ve enfeksiyon riskini azaltmak için antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bu amaçla antibiyotiklerden seftiraksonun tercih edilmesi tavsiye edilmektedir. Tikhonova ve ark.<sup>73</sup> seftiraksonun nöroinflamasyon üzerine koruyucu etkisi olduğunu bildirmektedirler. Balık yağı da yine enflamasyon ve enfeksiyon riskini azaltmak amacı ile önerilen beslenme desteği arasında yer almaktadır.<sup>37</sup>

Hastalar derlenme odasına alınırken sedatize edilmeli ve damar yolunu korunmalıdır. Sessiz bir ortamda bir yakını yanında bulundurulurken takip edilmelidir. Hastanın vital bulguları kontrol altında tutulmalı ve ancak Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) taburcu kriterlerini sağladığında damar yolu çıkartılmalıdır.<sup>74</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Mangione F, Bdeoui F, Monnier-Da Costa A, Dursun E. Autistic patients: a retrospective study on their dental needs and the behavioural approach. *Clin Oral Investig* 2020; 24: 1677-1685.
2. Corridore D, Zumbo G, Corvino I, Guaragna M, Bossu M, et al. Prevalence of oral disease and treatment types proposed to children affected by Autistic Spectrum Disorder in Pediatric Dentistry: a Systematic Review. *Clin Ter* 2020; 171: 275-282.
3. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1095-1102.
4. Maramara LA, He W, Ming X. Pre- and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *J Child Neurol* 2014; 29: 1645-1651.
5. Markram H, Rinaldi T, Markram K. The intense world syndrome--an alternative hypothesis for autism. *Front Neurosci* 2007; 1: 77-96.
6. Blomqvist M, Dahllöf G, Bejerot S. Experiences of dental care and dental anxiety in adults with autism spectrum disorder. *Autism Res Treat* 2014; 2014: 238764.
7. Limeres-Posse J, Castano-Novoa P, Abeleira-Pazos M, Ramos-Barbosa I. Behavioural aspects of patients with Autism Spectrum Disorders (ASD) that affect their dental management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19: 467-472.
8. Parry JA, Brosnan S, Newton JT, Linehan C, Ryan C. Brief Report: Analysis of Dental Treatment Provided Under General Anaesthesia for Children and Young Adults with Autistic Spectrum Disorder and Identification of Challenges for Dental Services. *J Autism Dev Disord* 2021; 51: 4698-4703.
9. Arnold B, Elliott A, Laohamroonvorapongse D, Hanna J, Norvell D, et al. Autistic children and anesthesia: is their perioperative experience different? *Paediatr Anaesth* 2015; 25: 1103-1110.
10. Bulut M, Gönenç N. 1-12 Yaş Grubu Çocukların Genel Anestezi Altında Yapılan Dental Tedavilerinin İncelenmesi: Bir Retrospektif Çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences* 2022; 28: 79-85.
11. Messina A, Monda V, Sessa F, Valenzano A, Salerno M, et al. Sympathetic, metabolic adaptations, and oxidative stress in autism spectrum disorders: how far from physiology? *Front Physiol* 2018; 9: 261.
12. Tağcı S. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda oksidatif stresin değerlendirilmesi. [Uzmanlık Tezi]. Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019. 14.01.2023.  
[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/253853/yokAcikBilim\\_10228660.pdf?sequence=-1&isAllowed=y](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/253853/yokAcikBilim_10228660.pdf?sequence=-1&isAllowed=y)
13. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 963520.
14. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001; 18: 685-716.
15. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, et al. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1070-1074.
16. Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jiráček R, Macásek J, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem* 2009; 42: 1368-1374.
17. Stadtman E, Levine R. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 207-218.
18. Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Rad Biol Med* 1998; 25: 434-456.
19. Yeniçeri M. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Otizm. *Sakarya Tıp Dergisi* 2020; 10: 171-182.
20. Siddiqui MF, Elwell C, Johnson MH. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders. *Autism Open Access* 2016; 6: 1000190.
21. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 418-424.
22. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 639-649.
23. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, et al. Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 840-849.
24. Misra UK, Singh SK, Kalita J, Kumar A. Astrocyte activation following nitrous oxide exposure is related to oxidative stress and glutamate excitotoxicity. *Brain Res* 2020; 1730: 146645.
25. Griffiths KK, Levy RJ. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism: biochemical links, genetic-based associations, and non-energy-related mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017.
26. Goldenthal MJ, Damle S, Sheth S, Shah N, Melvin J, et al. Mitochondrial enzyme dysfunction in autism spectrum disorders: a novel biomarker revealed from buccal swab

analysis. *Biomark Med* 2015; 9: 957-965.

**27.** Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Impaired synthesis and antioxidant defense of glutathione in the cerebellum of autistic subjects: alterations in the activities and protein expression of glutathione-related enzymes. *Free Rad Biol Med* 2013; 65: 488-496.

**28.** Billiau A. Interferon- $\gamma$ : biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol* 1996; 62: 61-130.

**29.** Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge G, Conn P, Ferraguti F, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 2011; 60: 1017-1041.

**30.** Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2006; 400: 39-43.

**31.** Schwarting A, Wada T, Kinoshita K, Tesch G, Rubin Kelley V. IFN- $\gamma$  receptor signaling is essential for the initiation, acceleration, and destruction of autoimmune kidney disease in MRL-Fas<sup>lpr</sup> mice. *J Immunol* 1998; 161: 494-503.

**32.** Campbell BM, Charych E, Lee AW, Möller T. Kynurenes in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci* 2014; 8: 12.

**33.** Fujigaki H, Yamamoto Y, Saito K. L-Tryptophan-kynurenine pathway enzymes are therapeutic target for neuropsychiatric diseases: Focus on cell type differences. *Neuropharmacology* 2017; 112: 264-274.

**34.** Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LcB, Porciúncula LO, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochem Int* 2002; 40: 621-627.

**35.** Guillemain GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J* 2012; 279: 1356-1365.

**36.** Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci* 2012; 6.

**37.** Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* 2014; 40: 315-327.

**38.** Bisogno T. Endogenous cannabinoids: structure and metabolism. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 1-9.

**39.** Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 2009; 8: 403-421.

**40.** Greineisen WE, Turner H. Immunoactive effects of cannabinoids: considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 547-555.

**41.** Sevim S, Ayaz A. B12 Vitamini Desteği Otizmli Çocukların Tedavisinde Etkili midir? Hacettepe Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2017; 4: 15-27.

**42.** Al-Farsi YM, Waly MI, Deth RC, Al-Sharbati MM, Al-Shafae M, et al. Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition* 2013; 29: 537-541.

**43.** Puig-Alcaraz C, Fuentes-Alberro M, Calderón J, Garrote D, Cauli O. Increased homocysteine levels correlate with the communication deficit in children with autism spectrum disorder *Psychiatry Res* 2015; 229: 1031-1037.

**44.** Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 442-448.

**45.** Shimmura C, Suda S, Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Ohno K, et al. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One* 2011; 6: 25340.

**46.** James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1611-1617.

**47.** Fidelus RK, Tsan MF. Glutathione and lymphocyte activation: a function of ageing and auto-immune disease. *Immunology* 1987; 61: 503-508.

**48.** Morgan Jr GE, Mikail MS. *Clinical anesthesiology*. Volume 5. McGraw Hill / Medical; 1996.

**49.** Karadağ MG, Aksoy M. Yeni keşif nöropeptitlerden: Oreksin. *Göztepe Tıp Dergisi* 2009; 24: 79-87.

**50.** Steininger TL, Kilduff TS, Behan M, Benca RM, Landry CF. Comparison of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone neurons and axonal projections in the embryonic and postnatal rat brain. *J Chem Neuroanat* 2004; 27: 165-181.

**51.** Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays* 2001; 23: 397-408.

**52.** Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and autism. *Pediatrics* 2015; 136: 1051-1061.

**53.** Corbett BA, Muscatello RA, Horrocks BK, Klemencic ME, Tanguturi Y. Differences in body mass index (BMI) in early adolescents with autism spectrum disorder compared to youth with typical development. *J Autism Dev Disord* 2021; 51: 2790-2799.

**54.** Hodgson LE, Murphy PB, Hart N. Respiratory management of the obese patient undergoing surgery. *J Thorac Dis* 2015; 7: 943.

**55.** Harris J, Malow B, Werkhaven J. Descriptive Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea in Children with Autism Spectrum Disorder. *Sleep* 2018; 41: 292-293.

**56.** Stewart BA, Klar AJ. Can bronchoscopic airway anatomy be an indicator of autism? *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 911-916.

**57.** Karaduran B, Solak SK, Koruyucu M. Çocuk Diş Hekimliğinde Genel Anestezi. *Selcuk Dental Journal* 2022; 9: 696-705

**58.** Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM, Sanders GT, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular vo-



lume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 9-18.

**59.** Ozdemir ZC, Duzenli Kar Y, Ersozlu Y, Caglar HB, Bor O. The efficacy of divalent iron preparations with and without zinc in the treatment of iron deficiency anemia. *Annals of Medical Research* 2021; 28: 511-515.

**60.** Einarsdottir O, Caughey W. Interactions of the anesthetic nitrous oxide with bovine heart cytochrome c oxidase. Effects on protein structure, oxidase activity, and other properties. *J Biol Chem* 1988; 263: 9199-9205.

**61.** Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.

**62.** Xiang Y, Li L, Ma X, Li S, Xue Y, et al. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. *Neurotox Res* 2021; 39: 975-985.

**63.** Xu X, Kim JA, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces mouse microglial activation and injury induced by lipopolysaccharide and interferon- $\gamma$ . *Neuroscience* 2008; 154: 1002-1008.

**64.** Silberbauer LR, Spurny B, Handschuh P, Klöbl M, Bednarik P, et al. Effect of ketamine on limbic GABA and glutamate: a human in vivo multivoxel magnetic resonance spectroscopy study. *Front Psychiatry* 2020; 11: 549903.

**65.** Tricklebank MD, Martins D. The metabolism of indoleamines. In: *The Serotonin System*. Elsevier, 2019; 1-22.

**66.** Caputi FF, Carboni L, Rullo L, Alessandrini I, Balzani E, et al. An Exploratory Pilot Study of Changes in Global DNA Methylation in Patients Undergoing Major Breast Surgery Under Opioid-Based General Anesthesia. *Front Pharmacol* 2021; 12: 733577.

**67.** Küçükoğlu K. Histonların asetilasyonu ve Histon deasetilaz inhibitörleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacy Sciences* 2013; 2: 55-73.

**68.** Zhu Y, Wang Y, Yao R, Hao T, Cao J, et al. Enhanced neuroinflammation mediated by DNA methylation of the glucocorticoid receptor triggers cognitive dysfunction after sevoflurane anesthesia in adult rats subjected to maternal separation during the neonatal period. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 6.

**69.** Hijaz F, Killiny N. Exogenous GABA is quickly metabolized to succinic acid and fed into the plant TCA cycle. *Plant Signal Behav* 2019; 14: 1573096.

**70.** Andropoulos DB. Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43: 1-11.

**71.** Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbarese WJ, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 120-129.

**72.** Shah S, Shah S, Apuya J, Gopalakrishnan S, Martin T. Combination of oral ketamine and midazolam as a premedication for a severely autistic and combative patient.

*J Anesth* 2009; 23: 126-128.

**73.** Tikhonova MA, Amstislavskaya TG, Ho YJ, Akopyan AA, Tenditnik MV, et al. Neuroprotective Effects of Ceftriaxone Involve the Reduction of Abeta Burden and Neuroinflammatory Response in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 2021; 15: 736786.

**74.** Elo JA, Sun HH. Anesthesia and Sedation. In: *A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery Volume 3*. Intech Open, 2016.