

Otizm Spektrum Bozukluğunda Rejeneratif Tıp Yaklaşımları: Biyolojik Gerekçe, Klinik Kanıt Düzeyi ve Uygulama Çerçevesi

Prof. Dr. Burak Tatlı

Çocuk Nörolojisi ve Gelişimsel Pediatri

Öz

Otizm spektrum bozukluğunda (OSB) çekirdek belirtilere yönelik onaylanmış bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Bu boşluk, kök hücre ve hücre dışı vezikül temelli yaklaşımlara yönelik yoğun bir ilgi doğurmuştur. Bu derlemede kordon kanı mononükleer hücreleri, kordon kanı ve kordon dokusu kaynaklı mezenkimal stromal hücreler (MSC), kemik iliği kaynaklı hücreler, MuseCell'ler ve eksozomlara ilişkin biyolojik gerekçe ile mevcut klinik kanıt düzeyi birlikte değerlendirilmektedir. Bugüne kadar tamamlanmış randomize kontrollü çalışmalar kısa dönem güvenlik açısından tutarlı bir tablo ortaya koymakta, ancak çekirdek OSB belirtileri üzerinde birincil sonlanım noktasında etkinlik göstermemektedir. Alanın en büyük randomize çalışması olan 180 çocukluk kordon kanı araştırması birincil sonlanım noktasında anlamlı fark bulmamış; 137 çocukluk kordon dokusu MSC Faz II çalışması da birincil sonlanım noktasına ulaşamamıştır. Eksozomlar düzeyinde OSB'de tamamlanmış hiçbir kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu tablo alanın terk edilmesini değil, hasta sınıflandırması, tanımlı etki mekanizması, ürün standardizasyonu ve ölçülebilir sonlanım noktaları üzerine kurulmuş çalışmaların önceliklendirilmesini gerektirmektedir. Derlemenin sonunda, araştırma aşamasındaki bir girişimin klinik ortamda değerlendirilmesi için yedi maddelik bir çerçeve önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: otizm spektrum bozukluğu, mezenkimal stromal hücre, kordon kanı, eksozom, nöroinflamasyon, kanıta dayalı tıp, çocuk nörolojisi

1. Giriş

OSB, prevalansı yüksek, etiyolojik olarak heterojen bir nörogelişimsel tablodur. Bugün çekirdek belirtileri hedefleyen onaylanmış bir ilaç bulunmamakta; kanıta dayalı müdahale alanı erken ve yoğun davranışsal-gelişimsel eğitim ile sınırlı kalmaktadır. Bu terapötik boşluk, biyolojik temelli yeni yaklaşımlara yönelik beklentiyi artırmıştır.

Bu beklenti iki uç tutumu beslemektedir. Birinci tutum, etkinliği kesin olarak gösterilmemiş hiçbir yaklaşımın gündeme alınmaması gerektiğini savunur. İkinci tutum, biyolojik olarak makul görünen her yaklaşımın geniş biçimde uygulanabileceğini varsayar. Her iki tutum da, farklı yönlerden, aynı yöntemsel hatayı paylaşır: biyolojik gerekçe ile klinik kanıt birbirinin yerine koyar.

Çocuk nörolojisinde bu hatanın bedeli yüksektir. Gelişmekte olan beyin erken dönemde yüksek nöroplastisite kapasitesine sahiptir ve bu dönemde kaşırılan gelişimsel fırsatların telafisi her zaman mümkün olmayabilir. Ancak zaman baskısı, kanıt eşiğini düşürmenin değil, karar sürecini daha yapılandırılmış hâle getirmenin gerekçesidir.

Bu derlemenin amacı, alandaki klinik kanıt olduğu gibi ortaya koymak ve araştırma aşamasındaki bir girişimin klinik ortamda nasıl değerlendirilebileceğine ilişkin işlevsel bir çerçeve önermektir.

2. Yöntem

PubMed ve ClinicalTrials.gov veri tabanları, OSB’de kök hücre, kordon kanı, mezenkimal stromal hücre ve eksozom temelli girişimler açısından taranmıştır. Tamamlanmış ve yayımlanmış klinik çalışmalar, sistematik derlemeler ve kayıtlı çalışma protokolleri birlikte değerlendirilmış; kayıt defterinde tamamlanmış görünüp yayımlanmamış çalışmalar ayrıca not edilmiştir. Geri çekilmış yayınlar kanıt olarak kullanılmamış, yöntemsel örnek olarak ayrıca ele alınmıştır.

3. Biyolojik gerekçe

OSB’li bireylerin bir bölümünde periferik immün düzensizlik, kronik düşük düzeyli inflamasyon ve mikrogliyal aktivasyon bulguları bildirilmiştir. MSC’lerin immünomodülatör, antiinflamatuvar ve nörotrofik özellikleri, bu patofizyolojik çerçeveyle kavramsal olarak örtüşmektedir (Hong & Lyu, 2026).

Deneyssel modellerde bu örtüşme desteklenmektedir. Valproik asitle oluşturulmuş fare modelinde insan kordon kanı kaynaklı MSC uygulamasının sosyal davranış bozukluklarını düzelittiği, kortikal dendritik gelişimi desteklediği, IGF-1R/Akt fosforilasyonunu ve sinaptik plastisiteyle ilişkili gen ifadesini artırdığı, proinflamatuvar sitokinleri baskıladığı gösterilmiştir (Tian ve ark., 2026).

Eksozomlar ve diğer hücre dışı veziküller açısından gerekçe, hücre nakline gerek kalmadan aynı parakrin sinyallerin aktarılabilmesi varsayımına dayanmaktadır. Bu varsayım biyolojik olarak tutarlıdır; ancak OSB’de klinik düzeyde sınanmamıştır.

Burada yöntemsel sınır nettir: hücre kültürü ve hayvan modellerinde gösterilen biyolojik etki, insanda klinik yarar anlamına gelmez. Price (2020) bu alandaki çalışmaların ortak zayıflığını, tanımlanmış bir terapötik hedefin bulunmaması ve

uygulanan girişimin etki mekanizmasının belirsiz kalması olarak tanımlamaktadır.

4. Klinik kanıt durumu

Tamamlanmış ve yayımlanmış klinik çalışmaların özeti aşağıdadır.

Çalışma	Tasarım	n	Girişim	Birincil sonuç
Lv ve ark., 2013	Faz I/II, kontrollü	37	KK-MNH ± UC- MSC	Güvenli; etkinlik açısından sınırlı kanıt
Chez ve ark., 2018	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz	29	Otolog kordon kanı	Hiçbir sonlanım noktasında anlamlı fark yok
Sun ve ark., 2020	Faz I, açık etiketli	12	Kordon dokusu MSC (hCT-MSC)	Uygulanabilir ve tolere edilebilir; 12 çocuğun 5'inde sınıf I anti-HLA antikoru
Dawson ve ark., 2020	Faz II, randomize, çift kör, plasebo kontrollü	180	Tek doz İV kordon kanı (otolog/allojenik)	Birincil sonlanım noktasında (VABS-3 Sosyalleşme) etki yok
Nguyen Thanh ve ark., 2020	Açık etiketli	24	Kemik iliği MNH + yoğun eğitim	Kontrolsüz tasarım; nedensellik kurulamaz
NCT04089579 (Duke)	Faz II, randomize, plasebo kontrollü	137	Kordon dokusu MSC	Birincil sonlanım noktasına ulaşamadı; yalnız kayıt defterinde bildirildi

Alanın en bilgilendirici çalışması Dawson ve ark. (2020) tarafından yürütülmüştür. İki–yedi yaş arası 180 çocuk otolog kordon kanı (n = 56), allojenik kordon kanı (n = 63) ve plasebo (n = 61) kollarına randomize edilmiş, altıncı ayda değerlendirilmiştir. Uygulama güvenli ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur. Buna karşılık birincil sonlanım noktası olan sosyal iletişimde ve ikincil sonlanım noktalarında anlamlı iyileşme saptanmamıştır. Entelektüel yetiyitimi bulunmayan alt grupta iletişim alanında ve göz izleme ile EEG alfa–beta gücü gibi keşifsel ölçümlerde değişiklik gözlenmiş; ancak klinisyen değerlendirmesine dayalı genel iyileşme oranı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu alt grup bulgusu hipotez üreticidir, kanıt değildir.

Chez ve ark. (2018) çapraz tasarımlı randomize çalışmasında ciddi advers olay bildirilmemiş, sosyalleşme alanında eğilim gözlenmiş, ancak hiçbir sonlanım noktasında istatistiksel anlamlılık elde edilmemiştir.

Kordon dokusu MSC ürünüyle yürütülen 137 katılımcılık Faz II randomize çalışma 2023 yılında tamamlanmış ve birincil sonlanım noktasına ulaşamamıştır; bu sonuç bugüne dek yalnız çalışma kayıt defterinde bildirilmiştir (Hong & Lyu, 2026).

Eksozomlar açısından tablo daha nettir: OSB’de tamamlanmış ve yayımlanmış kontrollü hiçbir klinik çalışma bulunmamaktadır. Kayıtlı çalışmalar arasında kordon kaynaklı MSC eksozomlarının burun içi uygulamasını inceleyen 60 katılımcılık Faz I/II çalışma (NCT07243561, Eylül 2025’te başlamış, katılımcı alımı sürüyor) ve fotobiyomodülasyon, trombositten zengin plazma ve eksozomu birlikte değerlendiren 100 katılımcılık bir çalışma (NCT06600529) yer almaktadır. MuseCell temelli uygulamalar OSB’de randomize çalışma düzeyinde değil, gözlemsel kayıt düzeyinde temsil edilmektedir (NCT07521384).

Dolayısıyla eksozom ve MuseCell uygulamalarının OSB’deki konumu, kordon kanı ve MSC uygulamalarının bir adım gerisindedir: ilk grupta sonuç veren randomize çalışmalar vardır ve sonuçları olumsuzdur; ikinci grupta henüz sonuç verecek randomize çalışma yoktur.

5. Kanıtın yorumlanmasında üç yöntemsel tuzak

Birincisi, sonuç cümlesi ile güven aralığı arasındaki uyumsuzluk. Villarreal-Martínez ve ark. (2022) tarafından yürütülen, 11 çalışma ve 461 hastayı kapsayan meta-analiz, kök hücre tedavisinin OSB ölçeklerini “anamlı biçimde düzelttiği” sonucuna varmaktadır. Ancak bildirilen Aberrant Behavior Checklist ortalama farkı -11,97 iken %95 güven aralığı -91,45 ile 67,52 arasındadır. Bu genişlikte bir aralık, etkinin yönü konusunda bilgi vermez. Dahil edilen çalışmaların önemli bölümünün kontrolsüz olması ve sonlanım ölçütlerinin birbirinden farklı olması, bu belirsizliğin kaynağıdır. Meta-analizin varlığı tek başına kanıt düzeyini yükseltmez; dahil edilen çalışmaların niteliği belirleyicidir.

İkincisi, geri çekilmiş yayınların dolaşımında kalması. OSB’de kordon dokusu MSC uygulamasına ilişkin sık atıf alan 20 katılımcılık bir çalışma (Riordan ve ark., 2019) daha sonra geri çekilmiştir. Geri çekilen yayınlar, geri çekilmeden önce girdikleri derlemelerde ve tanıtım metinlerinde uzun süre dolaşmaya devam edebilmektedir. Bir kaynağın güncel durumunun denetlenmesi, alıntılanmasının önkoşuludur.

Üçüncüsü, yalnız kayıt defterinde kalan sonuçlar. Olumsuz sonuçlanan çalışmaların yayımlanma olasılığı daha düşüktür. 137 katılımcılık Faz II çalışmanın birincil sonlanım noktasına ulaşamadığı bilgisinin bugüne dek yalnız kayıt defterinde bulunması bunun somut örneğidir. Alanın değerlendirilmesinde yayımlanmış literatürle birlikte çalışma kayıtlarının taranması gerekmektedir.

6. Yöntemler ve ürünler birbirinin eşdeğeri değildir

Kordon kanı mononükleer hücreleri, kordon kanı kaynaklı MSC'ler, kordon dokusu (Wharton jeli) kaynaklı MSC'ler, kemik iliği kaynaklı hücreler, adipoz doku kaynaklı hücreler, MuseCell'ler ve eksozomlar; hücre içeriği, etki mekanizması, üretim süreci ve bağışıklık profili bakımından ayrı ürünlerdir. Bunların tek bir "kök hücre tedavisi" başlığı altında toplanması hem bilimsel olarak hatalıdır hem de ailelerin bilgilendirilmesini güçleştirmektedir.

Hong ve Lyu (2026), alanın ilerlemesi için ürün standardizasyonu, kaynağa özgü randomize çalışmalar, hasta sınıflandırması ve doz–uygulama yolu–zamanlama eniyilemesinin birlikte ele alınmasını önermektedir. Aynı derlemede, etkin bileşenin heterojen mononükleer hücre fraksiyonu değil saflaştırılmış MSC popülasyonu olabileceği öne sürülmekte; ancak bunun hiçbir klinik çalışmada doğrulanmadığı ve hipotez düzeyinde kaldığı açıkça belirtilmektedir.

Uygulama yolu da bağımsız bir değişkendir. İntravenöz, intratekal ve burun içi uygulamaların biyodağılımı ve risk profili aynı değildir; birinde elde edilen güvenilirlik verisi ötekine aktarılamaz.

7. Güvenlilik

Yayımlanmış çalışmalarda en tutarlı bulgu kısa dönem güvenliliktir. Randomize çalışmalarda ciddi advers olay bildirilmemiştir; gözlenen istenmeyen etkiler genellikle hafif ve kısa sürelidir.

Bu tablo iki nedenle temkinli okunmalıdır. Birincisi, örneklem büyüklükleri seyrek görülen olayları saptamaya yetecek düzeyde değildir. İkincisi, kısa dönem güvenlilik uzun dönem güvenlilik anlamına gelmez. Sun ve ark. (2020) çalışmasında 12 çocuğun 5'inde sınıf I anti-HLA antikoru gelişmiştir. Bu antikorlar klinik olarak sessiz kalmıştır; ancak ileride organ ya da hücre nakli gerekebilecek bir çocukta alloimmünizasyonun anlamı, yalnız çalışma süresince değerlendirilemez. Allojenik hücre uygulaması planlanan çocuklarda bu konunun aileyle konuşulması gerekir.

Güvenliliğin yalnız advers olay listesiyle tanımlanamayacağı da belirtilmelidir. Yanlış kurulmuş beklentiler, ailenin zamanının ve dikkatinin yönünü değiştirmesi ve etkinliği gösterilmiş eğitim programlarının geciktirilmesi, çocuk açısından ölçülebilir kayıplardır. Gelişimsel pediatriye geri alınamayan şey çoğu zaman uygulanan girişim değil, o dönemde uygulanmayanlardır.

8. Klinik ortamda değerlendirme çerçevesi

Bir girişimin savunulabilirliği, taşıdığı adla değil uygulandığı süreçle belirlenir. Araştırma aşamasındaki bir yaklaşım gündeme geldiğinde aşağıdaki yedi sorunun önceden yanıtlanabilmesi önerilir:

1. **Endikasyon.** Gerekçe bu çocuğun klinik ve biyolojik bulgularına mı dayanıyor, yoksa yönteme ilişkin genel beklentiye mi?
2. **Sonlanım noktası.** Başlamadan önce tanımlanmış, ölçülebilir ve o çocuğa özgü bir sonlanım noktası belirlenmiş mi?
3. **Değerlendirme ve durdurma kuralı.** Değerlendirme zamanları ve girişimi sonlandırma ölçütü önceden yazılmış mı?
4. **Karıştıracı etkenlerin denetimi.** Aynı dönemde eğitim yoğunluğu, ilaç tedavisi veya okul düzeni de değiştiyse gözlenen değişim ayrıştırılabilecek mi?
5. **Güvenlilik izlemi.** Doz, uygulama yolu, seans ve advers olay kaydı tutuluyor mu? Allojenik uygulamada alloimmünizasyon izlemi planlanmış mı?
6. **Bilgilendirilmiş onam.** Yöntemin henüz rutin uygulamaya geçmediği, mevcut kanıt düzeyi, bilinen belirsizlikler ve seçenekler aileye anlaşılır biçimde aktarıldı mı? Etik kurul ve mevzuat koşulları karşılanıyor mu?
7. **Uzun dönem izlem.** Girişim sonrasında izlem süresi ve sorumlusu tanımlı mı?

Bu sorulara önceden yanıt verilemiyorsa sorun yöntemin seçiminde değil, uygulanma biçimindedir. Yanıt verilebiliyorsa, yöntem henüz rutin uygulamaya girmemiş olsa dahi tanımlı ve denetlenebilir bir çerçevede ele alınabilir.

9. Eğitim ve rehabilitasyonun konumu

Biyolojik ortamı desteklemek ile çocuğa yeni bir beceri kazandırmak farklı süreçlerdir. Konuşma, iletişim, motor işlev, sosyal etkileşim ve günlük yaşam becerileri öğrenme yoluyla kazanılır; hiçbir biyolojik girişim bu öğrenme sürecinin yerini almaz.

Nguyen Thanh ve ark. (2020)  alışmasında hücre uygulamasının yoğun eğitimle birlikte verilmiş olması, kontrolsüz tasarımıyla birleştiğinde, gözlenen değişimin kaynağının belirlenmesini olanaksız kılmaktadır. Bu, alanın tasarım düzeyindeki temel sorundur: etkin bir müdahalenin üzerine eklenen ikinci bir girişimin katkısı, ancak uygun kontrol koşuluyla ölçülebilir.

Klinik yaklaşımın merkezinde şunlar yer almalıdır: kapsamlı tanısal ve etiyolojik değerlendirme; çocuğa özgü ve ölçülebilir gelişimsel hedefler; yoğun, nitelikli ve bireyselleştirilmiş eğitim; dil ve iletişim terapileri, ergoterapi ve gerektiğinde fizyoterapi; eşlik eden tıbbi sorunların yönetimi; aile katılımı ve düzenli gelişimsel izlem. Rejeneratif tıp yaklaşımlarının olası rolü bu müdahalelerin yerine geçmek değil, sağladıkları kazanımları desteklemek olarak tanımlanmalıdır.

10. Sonuç

OSB'de kök hücre ve hücre dışı vezikül temelli yaklaşımların biyolojik gerekçesi tutarlıdır ve deneysel modellerde desteklenmektedir. Buna karşılık bugüne kadar tamamlanmış randomize kontrollü çalışmalar,  ekirdek OSB belirtileri üzerinde

birincil sonlanım noktasında etkinlik göstermemiştir. Kısa dönem güvenlilik tutarlı biçimde bildirilmekte, uzun dönem güvenlilik ise yeterince incelenmemiştir.

Bu tablo iki sonucu birlikte gerektirir. Alanın bütünüyle reddedilmesi, bugün rutin olan pek çok tedavinin bir dönem araştırma aşamasında olduğu gerçeğiyle bağdaşmaz. Geniş ölçekli uygulamaya geçilmesi ise mevcut kanıtlarla desteklenmemektedir.

Alanın ilerlemesi, yeni uygulama merkezlerine değil, daha iyi tasarlanmış çalışmalara bağlıdır: hasta sınıflandırması, tanımlı etki mekanizması, biyobelirteç temelli sonlanım noktaları, ürün standardizasyonu ve kaynağa özgü randomize kontrollü tasarımlar. Bu koşullar sağlandığında alan, bugün bulunduğu belirsizlik noktasından ileriye taşınabilir.

Çocuk nörolojisinde zaman sınırlıdır ve geri alınamaz. Ancak zamanı korumanın yolu kanıt eşiğini düşürmek değil, tanıyı geciktirmemek, etkinliği gösterilmiş eğitimi gecikmeden başlatmak, gelişimi yakından izlemek ve yeni yaklaşımları tanımlı bir çerçevede içinde değerlendirmektir.

Çıkar çatışması

Yazar, bu derlemede adı geçen hiçbir ürün ya da üretici ile mali ilişki bildirmemektedir.

Kaynaklar

1. Lv YT, Zhang Y, Liu M, ve ark. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J Transl Med*. 2013;11:196. doi:10.1186/1479-5876-11-196
2. Nitkin CR, Bonfield TL. Concise review: mesenchymal stem cell therapy for pediatric disease: perspectives on success and potential improvements. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(2):539–565. doi:10.5966/sctm.2015-0427
3. Chez M, Lepage C, Parise C, Dang-Chu A, Hankins A, Carroll M. Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(4):333–341. doi:10.1002/sctm.17-0042
4. Price J. Cell therapy approaches to autism: a review of clinical trial data. *Mol Autism*. 2020;11:37. doi:10.1186/s13229-020-00348-z
5. Dawson G, Sun JM, Baker J, ve ark. A phase II randomized clinical trial of the safety and efficacy of intravenous umbilical cord blood infusion for treatment of children with autism spectrum disorder. *J Pediatr*. 2020;222:164–173.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2020.03.011
6. Sun JM, Dawson G, Franz L, ve ark. Infusion of human umbilical cord tissue mesenchymal stromal cells in children with autism spectrum disorder. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(10):1137–1146. doi:10.1002/sctm.19-0434
7. Nguyen Thanh L, Nguyen HP, Ngo MD, ve ark. Outcomes of bone marrow mononuclear cell transplantation combined with interventional education for autism spectrum

disorder. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(1):14–26. doi:10.1002/sctm.20-0102

8. Villarreal-Martínez L, González-Martínez G, Sáenz-Flores M, ve ark. Stem cell therapy in the treatment of patients with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(1):160–174. doi:10.1007/s12015-021-10257-0
9. Hong CE, Lyu SY. Cord-derived stem cells for pediatric autism spectrum disorder: biological rationale and source-specific trial design. *Int J Mol Sci*. 2026;27(19):8634. doi:10.3390/ijms27198634
10. Tian J, Deng H, Hu Z, ve ark. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells ameliorate autism-like behaviors in a valproic acid-induced mouse model via the IGF-1/Akt signaling pathway. *Brain Behav*. 2026;16(4):e71335. doi:10.1002/brb3.71335
11. ClinicalTrials.gov. NCT04089579 — A Phase II Study of hCT-MSC, an Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cell Product, in Children With Autism Spectrum Disorder. Tamamlandı, Mayıs 2023.
12. ClinicalTrials.gov. NCT07243561 — Prospective Clinical Study on Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for the Treatment of Childhood Autism. Katılımcı alımı sürüyor.
13. ClinicalTrials.gov. NCT06600529 — Evaluation of Combined Photo-Biomodulation at Acupuncture Points, Autologous PRP, and Umbilical Cord-Derived Exosome Therapy in Autism Spectrum Disorder.
14. **[Geri çekilmiştir — bu derlemede kanıt olarak kullanılmamıştır]** Riordan NH, Hincapié ML, Morales I, ve ark. Allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of autism spectrum disorder in children: safety profile and effect on cytokine levels. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(10):1008–1016. doi:10.1002/sctm.19-0010

Literatür taraması PubMed ve ClinicalTrials.gov veri tabanları üzerinden yapılmıştır.