



Autism: Evaluation of psychological, biochemical and environmental factors

Fatih KAR ^{*1}, Ömer CİHANER ², Ceyhan HACIOĞLU ³, Güngör KANBAK ¹

ORCID: 0000-0001-8356-9806; 0000-0002-0498-2254; 0000-0002-0993-6118, 0000-0001-7984-3649

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Turkey

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Disiplinlerarası Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, Eskişehir, Turkey

³ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Turkey

Abstract

Understanding the abnormal biochemical and psychological mechanisms underlying autism spectrum disorders, identifying the impacts caused by environmental factors, and exciting studies for researchers and clinicians are important because research on our understanding of the main causes of autism is expected to lead to new approaches to diagnosis, treatment and prognosis. This review will focus on the effects of recent studies on biochemical markers and environmental factors, including MRI studies in the brain, which focus on the causes and treatment of autism.

Key words: Autism, MRI, biomarker, heavy metal toxicity, mercury

----- * -----

Otizm: Psikolojik, biyokimyasal ve çevresel faktörlerin değerlendirilmesi

Özet

Otizm spektrum bozukluklarının altında yatan anormal biyokimyasal ve psikolojik mekanizmaları anlamak, çevresel etmenlerin sebep olduğu etkileri belirlemek, araştırmacılar ve klinisyenler için heyecan verici çalışmalardır, çünkü otizmin temel nedenleri hakkındaki anlayışımızda yapılan araştırmaların tanı, tedavi ve prognoz için yeni yaklaşımlara yol açması beklenmektedir. Bu derleme, otizm nedenleri ve tedavisi için üzerinde durulan, beyinde yapılan MRI araştırmaları, son zamanlarda belirlenen biyokimyasal belirteçler ve çevresel etmenlerin sebep olduğu etkiler üzerinde duracaktır.

Anahtar kelimeler: Otizm, MRI, biyobelirteçler, ağır metal toksisitesi, cıva

1. Giriş

Otizm spektrum bozukluğunun tanısı, ilk olarak 1930'lu yıllarda Kanner ve Eisenberg tarafından konulmuştur [1]. Fakat tanı ölçütleri "Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'na göre 1994 yılında kodlanabilmiştir [2]. Otizm, her yüz ya da yüz elli bireyden birini etkilemekte olup [3] çocukluğun erken dönemlerinde a) sosyal etkileşimlerde, b) dil gelişiminde –sözsüz iletişim dâhil- belirgin bozulmalar, c) kendine zarar verme de dâhil olmak üzere tekrarlayıcı davranışlara ileri seviyede bağlılık ve değişime karşı direnç [4] gibi davranışa özgü belirtilerle karakterize, ciddi, heterojen, nörogelişimsel bir bozukluktur [5]. Bazı hayvan modellerinde neofobi, artmış anksiyete, anormal denilebilecek sevilere ağrı hassasiyeti, basmakalıp tekrarlayıcı hareketler, göz kırpmalar ve uyku örüntüsünün bozulması görülmektedir [6]. İşte bu bahsi geçen semptomların, yaşamın erken dönemlerinde gün yüzüne çıkması Beyaz Cevher Yolakları' nın tipik gelişimi izlemediği, normal gelişim yönünden saptığını gösteren çalışmalar mevcuttur [7]. Otizmlili bireylerin çoğunluğunda zekâ geriliği görülürken, otistik popülasyonun yaklaşık % 30'unda epileptik nöbetler de gözlemlenmektedir [8]. Ayrıca erkeklerde görülme sıklığı, kızlara göre yaklaşık olarak dört kat daha yaygındır [9]. Otizm ekonomik olarak değerlendirildiğindeyse, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık, yaklaşık olarak 35 \$ milyar ile 85 \$ milyar arasında bir meblağ harcanmaktadır [10].

* Corresponding author / Haberleşmeden sorumlu yazar: Tel.: +905549841807; Fax.: +904422315201; E-mail: ar@ogu.edu.tr

Epidemiyolojik çalışmalar çeşitli prenatal, perinatal ve çocuklukta çevresel risklerin otizm riskini arttırdığına dikkat çekti [11-15]. De novo mutasyonlarının otizm popülasyonunun sadece %7'sini oluşturduğu gözlemlenmesine rağmen, çevreden kaynaklanan kirlenmeye maruz kalma (toksik metaller, güçlü oksitleyici ajanlar, böcek ilaçları, herbisitler, ışığa duyarlı hale getiriciler, vb.) [16] gibi otizmin patogenetik riskini arttırabilen tüm faktörler birçok metabolik ve biyokimyasal işlemde ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine, DNA hasarına, lipid profilinin değişimine ve protein işlevlerinin bozulmasına sebebiyet vermektedir [17]. Otizm patogenezi hakkında genel bir anlaşma olmasa da, bu hastalık ile ilişkili çoklu risk faktörleri önerilmiştir [18]. Bazı potansiyel etioloji ajanları fetal hipoksi, hamilelik sırasında kanama, doğum öncesi dönemde kullanılan diyet ve ilaç tedavisi, gebelik diyabeti, obstetrik komplikasyonlar ve geç anne-baba yaşından oluşabilmektedir.

Davranışsal tanıyı desteklemek için otizme yönelik bir dizi biyokimyasal belirleyicinin tanımlanması, daha erken yaşlarda daha güvenilir tanımlar yapılmasını sağlayacaktır. Daha erken teşhis, sadece kısa vadede değil, yaşamın sonra ki dönemlerinde de çocuklarda sonuçları iyileştirdiği kanıtlanan erken davranışsal müdahaleye izin verecektir. Bu noktalar göz önünde bulundurularak, bu makale, otizm tanısı için yapılan görüntüleme analizlerini, biyobelirteçler olarak hizmet verme potansiyeline sahip müdahale ve tedavi için etkileri olan metabolik yolların modellenmesini ve çevresel etmenlere bağlı olarak cıvanın otizm üzerindeki etkileri üzerinde durmaktadır.

2. Materyal ve yöntem

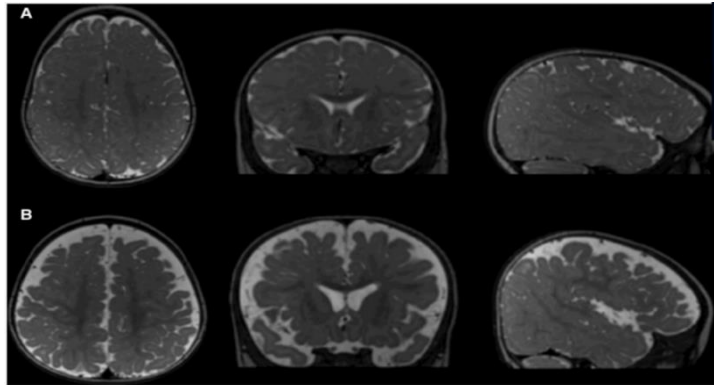
Otizm ve psikolojik değerlendirmeler arasındaki ilişkinin 1975 ve 2019 yılları arasındaki konu başlığı esas alınarak literatür taraması yapıldığında 1637 tane farklı çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların ise 227'sini derleme makaleler oluşturmaktadır. Aynı yıllar arasında biyokimya konu başlığı ile ilişkisine bakıldığında ise 528 tane farklı çalışma olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaların büyük bir kısmını ise sinirbilimleri, psikiyatri ve moleküler biyolojideki biyokimyasal değişimler oluşturmaktadır. Özellikle çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda idrar biyokimyası ön plana çıkmaktadır. Çevresel faktörler değerlendirildiğinde ise şaşırtıcı bir şekilde 2558 tane farklı çalışmanın sonucuna ulaşılmıştır ve yapılan çalışmaların daha kapsamlı olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmalar ve veri tabanları incelendiğinde üç konu başlığının otizm ile ilişkisini derleyen yalnızca bir çalışma olduğu gözlenmiştir. Bu kapsamda, bu çalışmada konular ayrı ayrı değerlendirilerek en çok etki yapan meta analizlerin sonuçları kullanılmıştır.

3. Bulgular

Yapılan çalışmalarda, hastalığın prognozundaki değerlendirmeler, tanı ve tedavi sürecindeki araştırmalar kısıtlı kalmaktadır. Ancak, bu çalışmada gösterildiği gibi bazı gösterge panelleri geliştirilmeye çalışılmış ve yeni bulgular elde edilmiştir.

2.1 Otizm MRI göstergeleri

Tüm patolojilerde olduğu gibi, otizmde erken tanısı bilişsel yapının kuvvetlendirilmesi, uyumun sağlanması ve otizmin ciddiyetinin azaltılması açısından önemlidir [19]. Bu duruma örnek olarak Shen, Nordahl'ın çalışmasında, 6–9 aylık bebekler, boylamsal bir araştırmada modern görüntüleme teknikleri kullanılarak toplamda 3 kez olmak kaydıyla ve davranış değerlendirmelerinin de göz önünde bulundurulduğu incelemeye katılımcı olmuşlardır. Bu araştırmada önemli derecede ekstra-eksenel (yatay) bir akım gözlemlenmiş olup bu durumun otizmin erken tespiti için kullanılabilceğine dikkat çekilmiştir. Ekstra-eksenel sıvı, subarahnoid cerebrospinal akımda ve özellikle de frontal kortekste gözlemlenmiştir [17].



Şekil 1. Ekstra-eksenel sıvının daha net görüldüğü MRI çalışması (Shen vd., 2013). Yine bu resimde serebrum' um dismorfik yapısı da anlaşılabilir. A) 9 Aylık, otizmi olma riski düşük olan yenidoğana ait görüntüdür ve bu yenidoğan 36 aylık olduğunda otizmi olmadığı doğrulanmıştır. B) 9 Aylık, otizmi olma ihtimali yüksek olan yenidoğana ait görüntüdür ve bu yenidoğan 36 aylık olduğunda otizm teşhisi aldığı doğrulanmıştır.

Ekstra-eksenel sıvının subarachnoid boşlukta var olması; tümör, beyin kanaması veya herhangi bir travmaya sebebiyet vermediği için “iyi huylu” ya da “normal gelişimin bir evresi” olarak adlandırılmıştır [20]. Fakat başka bir araştırmanın bulgusuna göre bu bireyler gelişimsel gecikme yaşamaları ve serebral palsy’ den mustarip olma gibi artmış riskler taşımaktadırlar [21]. Yine, aynı durumu araştıran farklı bir çalışmanın tüm katılımcılarında EEG bozuklukları saptanmış, iki katılımcıda nöbetler gözlemlenmiştir [22]. Shen ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmanın bir diğer bulgusuysa, iki yaşından önce (12 – 15 aylık bebeklerde), otizmlı bireyin serebral beyin hacimlerinin önemli seviyede artmış olduğunu tespit etmeleridir [17]. Ancak, otizmlı bireylerin serebral hacimleri artmış olmasına rağmen, piramidal sinir hücrelerindeki dentritik azalmanın görüldüğü savunulmaktadır [23].

Farklı araştırmaların bulgularında ifade edildiği üzere, otizmlı olan bireylerin baş ölçülerinde [24] ve nöroanatomik beyin hacimlerinde (occipital, parietal ve temporal lobun hacminde) artış; ancak frontal’de herhangi bir değişikliğe rastlanmaması gibi farklılıklar tespit edilmiştir [25]. Temporal Plan üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir MRI araştırmanın sonucuna göre ise, sol hemisferde ki temporal lobun gri cevher hacminde tespit edilen azalma, dil gelişiminin olumsuz etkilenmesiyle ilişkilendirilmiştir [26].

Bölgesel beyin görüntüleme çalışmalarında da alın ve şakak loblarında anormal hareketlilikler tespit edilmiştir [27]. Bu duruma örnek olarak, Prefrontal Korteks gelişiminin kritik olduğu erken dönemlerde, piramidal nöronlar civarıyla aşırı şekilde bağlantılıken; şaşırtıcı bir şekilde, piramidal nöronların kendi arasındaki eksitator sinaptik bağlantıların önemli derecede yavaş olduğu gözlemlenmiştir [28]. İşte bu sebep, nörogelişimsel bozukluklardan mustarip bireylerin bilgi işleme süreçlerindeki yavaşlığına açıklık getirebilmektedir.

2.2 Otizm Biyokimyasal Göstergeler

Biyobelirteçler normal ve patolojik süreçler arasında farklılık gösteren biyolojik parametrelerdir. Tanı ve prognoz, bir hastalığın risk değerlendirmesi, terapötik sonuçların belirlenmesi için gösterge olarak kullanılabilir. Aslında, periferik biyobelirteçler, genom çapında dizileme veya beyin görüntüleme ile karşılaştırıldığında, büyük ölçüde uygulanması zor veri toplama prosedürleri bakımından potansiyel olarak daha kolay ve daha ucuzdur. Periferik biyobelirteçlerin bir başka önemli özelliği ise otizme yol açan biyokimyasal yollara işaret etme potansiyelidir. Varsayılan biyobelirteçler altı farklı biyokimyasal kategoriye ayrılabilir: nörotransmitterler ve nörotrofinler, oksidatif stres belirteçleri, yağ asitleri ve fosfolipitler, inflamasyon belirteçleri, metabolitler, toksik: metaller ve katyonlar [29].

Tablo 1. Otizm ile ilişkili biyobelirteçler

Nörotransmitterler	GABA^a	Serotonin^{a,b}	Dopamin^{a,b}	Oksitosin^b	BDNF^a	
Oksidatif stres	GSH/GSSH ^b	Total GSH ^b	Tioredoksin ^a	Tioredoksin redüktaz ^a	Peroksired oksin 1 ^a	
Yağ asitleri ve fosfolipitler	Fosfotidilkolin ^b	Linoleik asit/AA ^a	Fosfotidil Serin ^b	AA/DHA ^b	Valerik Asit ^a	AA ^b
İnflamasyon	Interlökin-6 ^{a,b}	TGF- β^a	Lökotrien ^a	TNF- α^b	Kaspaz-7 ^a	Kaspaz-3 ^b
Metabolitler	Pentakarboksil porfirin ^a	Koproporfirin ^a	Metoksifenil oksim ^b	Glutamat ^b	3-Metil Histidin ^b	
Toksik: Metaller ve Katyonlar	Çinko/Bakır ^b	Kurşun ^a	Kalsiyum ^b	Potasyum ^a	Sodyum ^b	Cıva*

a: Artan, b: Azalan, GABA: Gama Amino Bütirik Asit, BDNF: Beyin kaynaklı Nörotrofik faktörü, GSH: Glutasyon, AA: Araşidonik Asit, DHA: Dokozaheksaenoik Asit, TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü, TNF: Tümör Nekroz Faktör, * : Belirtilmemiş.

Her ne kadar duyarlılık biyobelirteçler için istenen bir kalite olsa da (hassas biyobelirteçler pozitif vakaları hatalı şekilde sınıflandırmamaktadır), vakaların doğru bir şekilde sınıflandırılması için daha spesifik biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Otizm araştırmalarında ilgilenilen iki biyokimyasal yol folat bağımlı tek karbon metabolizması ve transsulfürasyon yoludur. Bu iç içe geçmiş yollar insan vücudunda çeşitli rollere sahiptir, ancak doğrudan ilgilenilen ikisi, DNA metilasyonu yoluyla gen ekspresyonunun epigenetik kontrolü ve hücre içi redoks durumunun antioksidan glutasyon (GSH) ile yönetimidir [30].

2.3 Çevresel etmenlerin otizm üzerine etkisi

Otizmin çevresel faktörleri üzerine olan bilgilerimiz deney hayvanlarıyla ve insanlarla yapılan araştırmalardan elde edilmektedir. Çevresel anlamda maruz kalınan kimyasallar, kullanılan ilaçlar, tıbbi müdahaleler, beslenme kürleri, annenin maruz kaldığı stres gibi farklı sebepler otizmin oluşmasında rol alabilmektedir [5]. Bazı çevresel ajanların öğrenme ve gelişimsel yetersizlik ile güçlü bir ilişkisi olduğu öne sürülmektedir. Örneğin, arsenik, kurşun, magnezyum, cıva ve pestisitler bunlardan yaygın olarak bilinenleridir. Anne adayının gebelik döneminde sigara, alkol kullanımı otizm de dâhil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik durumlara sebebiyet vermektedir [31]. Tablo 2’de gebelik dönemindeki etkileri araştırma bulgularınca gösterilmiş, özet niteliğinde çevresel etmenlere bir bakış verilmiştir.

Tablo 2. Gebelikte otizm riskinin kritik ayları

Döllenme	İlk 3 ay	İkinci 3 ay	Üçüncü 3 ay	Doğum
Valproik Asit		Bakteriyel		D Vitamini Eksikliği
Talidomit		Enfeksiyonlar		Terbutaline
Misoprostol				
Viral Enfeksiyonlar ve Hastaneye Yatış		Murine Viral Enfeksiyon		
Yemeğe karşı İsteksizlik				
Kusma				
			Genel Annelik Stres Etmenleri	

Deney hayvanlarıyla prenatal dönemde yürütülen bir çalışmada ise embriyonun 9. günündeyken verilen valproik asit' in otizmi olası nedenlerini taklit ettiği üzerinde durulmaktadır [32]. Bu çalışmada erkek rat'ların (post-natal 50. günde) hipokampuslarında %46 oranında serotonin seviyesinin düştüğünü, bunun sonucunda da sosyal etkileşimin başlatılmasında ki azalmanın serotonin seviyesiyle ilişkili olduğu düşünülmüş ve lokomotor hareketliliğin arttığı gözlemlenmiştir. Otizmlı bireylerde serotonerjik sistemlerin bozulduğunu gösteren başka bir çalışmada ise kanda var olan serotonin seviyesi yüksek iken, beyin bazı bölgelerinde serotonin seviyesinde farklılıklar tespit edilmiştir [33]. Örneğin; Serotonin seviyesi Sol Frontal Korteks ve Thalamus' ta düşük iken, Sağ Dentate Nukleus' ta yüksektir.

2.4 Ağır metal toksisitesi

Birçok farklı değer göz önünde bulundurularak yapılan “ağır metal” tanımlamalarının yanı sıra asıl olan ağır metal kavramı, fiziksel olarak konsantrasyonu 5.0 g/cm^3 den büyük olan metaller için kullanılmaktadır [34]. Bu doğrultuda altmış civarında element ağır metal kategorisine girmesine rağmen en çok bilinenlerine örnek olarak Cıva (Hg), Demir (Fe), Nikel (Ni), Çinko (Zn), Krom (Sn), Gümüş (Ag), Arsenik (As), Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb) ve Selenyum (Se) gösterilebilir. Bunlardan bazıları (Zn, Fe, Ni, Se) organizmanın biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları için esansiyel iken; bazıları (Hg, Pb) non-esansiyeldirler. Ağır metaller vücuda; ağız, inhalasyon ve deri aracılığıyla girebildikleri için, alındıkları yol hangi dokuda birikeceğini ve ne derecede etki göstereceğini belirlemede etkin rol almaktadır [35]. Ağır metallerin toksik etkilerine maruz kalan kişilerin yaşı, cinsiyeti, genetik alt yapısı ve beslenme tipi önemli olduğu gibi, toksik madenin dozu, hangi yolla maruziyetin gerçekleştiği de önemlidir.

2.4.1 Cıva toksisitesi

Cıva, non-esansiyel olan ve iyi bilinen bir nörotoksik ajandır. Cıva toksisitesi üç farklı türde görülebilmektedir. Bunlar, elementel (metalik), organik ve inorganik bileşimlerle meydana gelmektedir [36]. Elementel cıvada görülen zehirlenmelerde, akışkan olan cıva oda sıcaklığında kokusuz bir şekilde buharlaşabileceği için inhalasyon yoluyla akciğerlerden hızlıca emilip, lipit çözünür olduğu için de kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçerek santral sinir sistemi (SSS)'ne dağılmakta ve cıva molekülleri beyinde birikebilmektedir [37]. Memeli deney hayvanlarında tamamlanan bir araştırmanın bulgusuna göre, buharlaşan cıvaya dört saat boyunca maruz kalan hayvanların beyinlerinde dağılan cıva miktarı, aynı dozun intravenöz olarak verildiği hayvanların beyinlerinde dağılan cıva miktarlarından on kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [38]. Bu çalışmadan da anlaşılacağı üzere, buharlaşan cıvanın SSS' ye olan yıkıcı etkisi oldukça tehlikeli boyutlardadır. Farklı bir araştırmanın bulgusuysa, elementel cıvanın nazal kavitedeki burun mukozasını ve bağ dokusunu geçip olfaktör yolağı kullanarak beyne ulaşabileceğini öne sürmektedir [39]. Yüksek düzeyde vücuda giren elementel cıva, başta sinir sistemi olmak üzere solunum, kardiyovasküler, renal ve üreme sisteminin çalışmasını olumsuz yönde etkilediği gibi dermatolojik belirtiler; kaşıntı, döküntü ve kızarıklık da göstermektedir [40]. İnorganik cıva kozmetik ürünlerden deri yoluyla emilebilir; ancak KBB'yi kolay geçmemektedir [41]. Bundan dolayı, nörolojik belirtilerin görülme olasılığı daha düşüktür ve görülebilecek olan semptomlar da çok ciddi değildir. Ancak iyonize olmayan cıva tanecikleri KBB'yi geçebilir. İnorganik cıvaya yüksek dozda maruz kalınması halindeyse, suda çözülebilir cıvalı iyonların aşındırıcı etkisinden dolayı karın ağrısının eşlik ettiği diyare, kusma, akut renal yetmezlik, göğüs yanmasının da görüldüğü kardiyovasküler çöküş gerçekleşebilir. Akut inorganik cıva maruziyeti ölümcül olabileceği gibi, inorganik cıvaya uzun süreli olarak düşük dozda maruz kalınmasından dolayı semptomları belirgin olmayabilir [42]. Metil cıva vücutta sülfidril gruplarıyla tepkimeye girdiği için hücrel ve hücre içi düzeyde işlevsizliğe sebebiyet vermektedir. Bu işlevsizlikte, doğal DNA transkripsiyonu engellenmekte, ribozomların yok olması ve endoplazmik retikulum üzerine etkileriyle protein sentezini bozmaktadır. Bu bulguların gözlemlenmesi, nörolojik semptomların başlamasından ve/veya kalıcı organ hasarının oluşmasından önce görüldüğünden dolayı cıva zehirlenmelerinin değerlendirilmesinde kritik önem taşıyabilmektedir [43]. Cıva toksisitesinin konu edildiği farklı bir çalışmada, cıvanın serbest radikallerin oluşumunda rol almasından dolayı oksidatif stresin görülmesi, DNA'nın onarım kapasitesini etkilemesi ve en nihayetinde de apoptozun hızlanması sonucu beyin ve çevresel sinir sistemde hasarlar ifade edilmektedir [44].

Bernard ve arkadaşları, kronik Hg zehirlenmesi ile otizmin belirtilerinin benzerlik göstermesinden yola çıkarak, Hg zehirlenmesi ile otizm arasında bir ilişki olabileceği hipotezini ilk kez öne sürenlerdir [45]. Bu riskli durumdan doğacak istenmeyen hallerin önüne geçilmesi adına Gıda ve İlaç İdaresi ve Amerikan Pediatri Akademisi, ülke genelinde kullanılan bağışıklık aşılarında ki Hg miktarını belirleyen bir yönerge yayımlamışlardır [46]. Tablo 3'te cıva maruziyeti sonucunda oluşan bazı semptomlar otizm ile karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3. Cıva (Hg) maruziyeti ve otizm' in nörokimyasal bazda karşılaştırılması

Hg maruziyeti sonucu görülenler	Otizm' de görülenler
Pre-sinaptik uçta serotonin salınımı durdurur ve serotoninin taşınmasını engeller; bunun sonucunda da kalsiyumun bozulmasına sebebiyet verir.	Çocuklarda serotonin sentezini düşürür.
Dopamin sistemini değiştirir; ratlarda görülen peroksit eksikliği insanlarda cıva zehirlenmesini andırır.	Beynin belli bölgelerinde (örneğin, prefrontal korteks) Dopamin seviyesi düşüktür.
Beyin sapındaki Nor-adrenalin seviyesi yüksektir.	Plazmada artmış Adrenalin ve Nor-adrenalin.
Glutamat artar.	Artmış Glutamat ve Aspartat
Kortikal asetilkolin eksikliğine yol açar; hipokampus ve cerebellum' da ki muskarinik reseptör yoğunluğu artar.	Kortikal asetilkolin eksikliği görülür.
Demiyelizasyon' a bağlı Nöropati' ye sebebiyet verir.	Beyinde demiyelizasyon görülür.

4. Sonuçlar ve tartışma

Bu çalışmada bahsedilen görüntüleme teknikleri ve biyobelirteçler, bu karmaşık patoloji için otizm çalışmalarını geliştirmede muhtemel araştırma maddeleridir. Otizm'in başlangıcı ve gelişiminin altında yatan etyopatogenetik mekanizmalar konusunda fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, bazı temel hipotezler, otizm'in bozulmuş bağırsak/beyin eksen ve enerji bertarafının metabolik düzenlenmesi ve bağışıklık ağının geliştirilmesi ile yakın bir ilişki ile davranış, biliş ve ruh halini etkileyen nöro-gelişimsel bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Nöroinflamasyon ve bozulmuş astrositler-nöron iletişimi bu dengesizliğin bir sonucudur. Ksenobiyotikler, kirleticiler, ağır metaller gibi bazı stres maddeleri bu mekanizmayı ortaya çıkarabilir ve şiddetlendirebilir. Halen, otizm'i teşhis ve takip eden tek bir yüksek derecede öngörücü biyobelirteç bulunmamasına rağmen, bu çalışmada bahsedilen bazı olası adaylar ve çevresel etmenlerin rolü ortaya konmuştur.

Kaynaklar

- [1] Kanner, L., & Eisenberg, L. (1958). Child psychiatry. Mental deficiency. American Journal of Psychiatry, 114(7):609-15. <https://doi.org/10.1176/ajp.114.7.609>
- [2] Widiger, T. A., & Costa Jr, P. T. (2013). Personality disorders and the five-factor model of personality. American Psychological Association.
- [3] Silverman, J.L., Yang, M., Lord, C., Crawley, J.N. (2010). Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. Nature Reviews Neuroscience, 11(7):490-502
- [4] Moy, S.S., Nadler, J.J., Magnuson, T.R., & Crawley, J.N. (2006). Mouse models of autism spectrum disorders: the challenge for behavioral genetics. In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 142(1), 40-51.
- [5] Dietert, R. R., Dietert, J. M., DeWitt, J. C. (2011). Environmental risk factors for autism. Emerging health threats journal, 4(1), 7111.
- [6] Patterson, P. H. (2011). Modeling autistic features in animals. Pediatric research, 69(5), 34R-40R.
- [7] Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., Evans, A.C. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. American Journal of Psychiatry, 169(6), 589-600.
- [8] Gillberg C., & Billstedt, E. (2000). Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, 102(5), 321-330.
- [9] Abrahams B.S., & Geschwind D.H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. Nature reviews Genetics, 9(5):341.
- [10] Ganz M.L., (2007). The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 161(4):343-9.

- [11] Atladóttir, H. Ó., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., & Parner, E. T. (2010). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 40(12), 1423-1430.
- [12] Stoltenberg, C., Schjølberg, S., Bresnahan, M., Hornig, M., Hirtz, D., Dahl, C., & Øyen, A.S. (2010). The Autism Birth Cohort: a paradigm for gene–environment–timing research. *Molecular psychiatry*, 15(7), 676.
- [13] Roberts, A.L., Lyall, K., Hart, J. E., Laden, F., Just, A.C., Bobb, J.F., & Weisskopf, M.G. (2013). Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. *Environmental health perspectives*, 121(8), 978.
- [14] Surén, P., Gunnes, N., Roth, C., Bresnahan, M., Hornig, M., Hirtz, D., & Schjølberg, S. (2014). Parental obesity and risk of autism spectrum disorder. *Pediatrics*, peds-2013
- [15] Zerbo, O., Qian, Y., Yoshida, C., Fireman, B. H., Klein, N. P., & Croen, L.A. (2017). Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA pediatrics*, 171(1), e163609-e163609.
- [16] Hepel, M., Stobiecka, M., Peachey, J., & Miller, J. (2012). Intervention of glutathione in pre-mutagenic catechol-mediated DNA damage in the presence of copper (II) ions. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 735(1), 1-11.
- [17] Shen, M.D., Nordahl, C.W., Young, G.S., Wootton-Gorges, S.L., Lee, A., Liston, S.E., Amaral, D.G. (2013). Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain*, 136(9), 2825-2835.
- [18] Meguid, N. A., Ghozlan, S. A., Mohamed, M. F., Ibrahim, M. K., Dawood, R. M., Bader El Din, N. G., El Awady, M. K. (2017). Expression of Reactive Oxygen Species–Related Transcripts in Egyptian Children With Autism. *Biomarker insights*, 12, 1177271917691035.
- [19] Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17-e23.
- [20] Maytal, J., Alvarez, L. A., Elkin, C. M., Shinnar, S. (1987). External hydrocephalus: radiologic spectrum and differentiation from cerebral atrophy. *American Journal of Roentgenology*, 148(6), 1223-1230.
- [21] Lorch, S.A., D'agostino, J. A., Zimmerman, R., & Bernbaum, J. (2004). Benign extra-axial fluid in survivors of neonatal intensive care. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 158(2), 178-182.
- [22] Sahar, A. (1978). Pseudohydrocephalus-megalocephaly, increased intracranial pressure and widened subarachnoid space. *Neuropaediatric*, 9(02), 131-139.
- [23] Williams, R.S., Hauser, S.L., Purpura, D.P., DeLong, G.R., & Swisher, C.N. (1980). Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Archives of neurology*, 37(12), 749-753
- [24] Lainhart, J. E., Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Santangelo, S. L., Coon, H., Folstein, S. E. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(2), 282-290.
- [25] Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., & Andreasen, N. (1996). Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(4), 530-536.
- [26] Rojas, D.C., Bawn, S.D., Benkers, T.L., Reite, M.L., & Rogers, S.J. (2002). Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. *Neuroscience letters*, 328(3), 237-240.
- [27] Schultz, R. T., Gauthier, I., Klin, A., Fulbright, R.K., Anderson, A.W., Volkmar, F., Gore, J.C. (2000). Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Archives of general Psychiatry*, 57(4), 331-340.
- [28] Testa-Silva, G., Loebel, A., Giugliano, M., De Kock, C.P., Mansvelter, H.D., Meredith, R.M. (2012). Hyperconnectivity and slow synapses during early development of medial prefrontal cortex in a mouse model for mental retardation and autism. *Cerebral cortex*, 22(6), 1333-1342.
- [29] Abruzzo, P. M., Ghezzi, A., Bolotta, A., Ferreri, C., Minguzzi, R., Vignini, A., Marini, M. (2015). Perspective biological markers for autism spectrum disorders: advantages of the use of receiver operating characteristic curves in evaluating marker sensitivity and specificity. *Disease markers*.
- [30] Lainhart, J. E., Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Santangelo, S. L., Coon, H., Folstein, S. E. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(2), 282-290.
- [31] Hultman, C.M, Sparén, P., & Cnattingius, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 13(4):417-23.
- [32] Dufour-Rainfray, D., Vourc'h, P., Le Guisquet, A.M., Garreau, L., Ternant, D., Bodard, S. (2010). Behavior and serotonergic disorders in rats exposed prenatally to valproate: a model for autism. *Neuroscience letters*, 470(1):55-9.
- [33] Chugani, D.C., Muzik, O., Rothermel, R., Behen, M., Chakraborty, P., Mangner, T. (1997). Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Annals of neurology*, 42(4):666-9.

- [34] Wang, J., & Chen, C. (2006). Biosorption of heavy metals by *Saccharomyces cerevisiae*: a review. *Biotechnology advances*, 24(5):427-51.
- [35] Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., & Timur, S. (2003). Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*, 136:47-53.
- [36] Hacıoğlu, C., Kar, F., & Kanbak, G. (2017). Chronic mercury exposure: oxidative stress and neurotoxicity. *Biological Diversity and Conservation*, 10(3), 58-64
- [37] Park, J.D., & Zheng, W. (2012). Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(6):344.
- [38] Berlin, M., Fazackerley, J., Nordberg, G., & Kand, M. (1969) The uptake of mercury in the brains of mammals exposed to mercury vapor and to mercuric salts. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 18(5):719-29.
- [39] Henriksson, J., Tjälve, H. (1998). Uptake of inorganic mercury in the olfactory bulbs via olfactory pathways in rats. *Environmental research*, 77(2):130-40.
- [40] Risher, J.F., & Amler, S.N. (2005). Mercury exposure: evaluation and intervention: the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neurotoxicology*, 26(4):691-9.
- [41] Sin, K., & Tsang, H. (2003). Large-scale mercury exposure due to a cream cosmetic: community-wide case series. *Hong Kong Medical Journal*, 9(5):329-34.
- [42] McLauchlan, G. (1991). Acute mercury poisoning. *Anaesthesia*, 46(2):110-2.
- [43] Herman, S., Klein, R., Talley, F., Krigman, M. (1973). An ultrastructural study of methylmercury-induced primary sensory neuropathy in the rat. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 28(1):104.
- [44] Crespo-López, M.E., Macêdo, G.L., Pereira, S.I., Arrifano, G.P., Picanço-Diniz, D.L., do Nascimento, JLM. (2009). Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacological research*, 60(4):212-20.
- [45] Bernard, S., Enayati, A., Redwood, L., Roger, H., & Binstock, T. (2001). Autism: a novel form of mercury poisoning. *Medical hypotheses*, 56(4):462-71.
- [46] Hurley, A. M., Tadrous, M., & Miller, E. S. (2010). Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 15(3), 173-181.
- [34] Wang, J., & Chen, C. (2006). Biosorption of heavy metals by *Saccharomyces cerevisiae*: a review. *Biotechnology advances*, 24(5):427-51.
- [35] Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., & Timur, S. (2003). Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*, 136:47-53.
- [36] Hacıoğlu, C., Kar, F., & Kanbak, G. (2017). Chronic mercury exposure: oxidative stress and neurotoxicity. *Biological Diversity and Conservation*, 10(3), 58-64
- [37] Park, J.D., & Zheng, W. (2012). Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(6):344.
- [38] Berlin, M., Fazackerley, J., Nordberg, G., & Kand, M. (1969) The uptake of mercury in the brains of mammals exposed to mercury vapor and to mercuric salts. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 18(5):719-29.

(Received for publication 13 February 2019; The date of publication 15 August 2019)