



Otizm Spektrum Bozukluklarında Çevresel Faktörler Etkili midir?

Do Environmental Factors Have Influence on Autism Spectrum Disorder?

Burcu Özbaran

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), iletişim, sosyal biliş ve duygusal işaretlerin işlenmesi gibi kişiler arası ilişkileri oluşturan alanlarda bozukluklarla karakterize, genetik temelleri olan ve anormal beyin gelişiminin görüldüğü nörogelişimsel hastalıklardır. OSB'nin etiolojisinde günümüzde genetik, biyokimyasal, nöroanatomik etmenler ön plandadır. Sosyal biliş çalışmaları, nöroanatomik incelemeler, genetik araştırmalar yanı sıra son dönemlerde artan OSB sıklığı ile birlikte çevresel etmenlerin önemi de vurgulanmaya başlamıştır. Bu gözden geçirme yazısında, otizmin etiolojisinde güncel olarak çalışılan çevresel etkenler ele alınmıştır. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):170-3

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozuklukları, çevresel etkenler, otizm etiyojisi

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders, characterized by difficulties in social interaction, social cognition, processing of emotional signs and have genetic basis and abnormal brain development. Recently, in the etiology of ASD, genetic, biochemical and neuroanatomical factors are predominant in literature. With the increasing of the prevalence of ASD, the studies started to emphasize the environmental factors in autism in addition to social cognition studies, neuroanatomic evaluations and genetic researches. In this review the influence of environmental factors in the etiology of autism is evaluated. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):170-3

Key Words: Autism spectrum disorders, environmental factors, autism etiology

Giriş

Otizmin de içinde bulunduğu otizm spektrum bozuklukları (OSB), iletişim, sosyal biliş ve duygusal işaretlerin işlenmesi gibi kişiler arası ilişkileri oluşturan alanlarda bozukluklarla karakterize, genetik temelleri olan ve anormal beyin gelişiminin görüldüğü nörogelişimsel hastalıklardır (1).

Geçmişte psikojenik bir hastalık olarak görülen otizm artık anormal beyin gelişiminin görüldüğü nörogelişimsel bir hastalık olarak ele alınmaktadır. OSB karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişimde yetersizlik, basmakalıp ve tekrarlayıcı (stereotipik) davranışlar, sığ ilgi dağarcığı ve sınırlı işlevsellik biçiminde kendisini gösterir. OSB'de zeka puanları belirgin düzeyde düşüklükten, ortalama üzerinde olma arasında

değişmekle birlikte olguların yaklaşık %70'inde zihinsel gerilik söz konusu olmaktadır (2-4).

OSB'nin etiolojisinde rol oynayan etmenler henüz tam olarak bilinmemekle birlikte tıbbi bozuklukların da sıklıkla bu sendrom ile beraberliği biyolojik etiyojinin varlığını iyice ortaya çıkartmaktadır (5). Heterojen bir etiyojiye sahip olduğu düşünülen otizmin çok sayıda birbiri ile etkileşen gen nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (6). Olası etiyojik etmenler arasında genetik, biyokimyasal, nöroanatomik, ailesel ve çevresel bazı etmenler yer almaktadır.

Ailesel etmenlere bakıldığında, OSB olan çocukların anne babalarının diğer anne babalara göre ruhsal ve davranışsal bir takım farklılıklar gösterdikleri karşımıza çıkmaktadır (7). Bu anne babaların çoğunlukla obsesif kişilik özelliklerine sahip,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Burcu Özbaran, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 791 97 51 E-posta: drbbeker@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 17.06.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 15.07.2014

kültür ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek, çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan, donuk bir ruhsal yapıya sahip kişiler oldukları, özellikle babalarının şizoid kişilik özellikleri taşıdıklarını belirten çalışmalar bulunmaktadır, bu çalışmalar genellikle geniş otizm fenotipine odaklanmaktadır (7).

Çalışmalarda OSB'de çok çeşitli beyin bölgelerinde bozulmalar gösterilmiştir. Amigdala ve hipokampusda hücrel değişikliklerden, amigdala artmış hücre paketlenmesinden söz edilmektedir. Bebekliklerinde medial temporal lob ve amigdala bölgelerine hasar verilmiş maymunlarda erişkin döneme ulaştıklarında OSB'ye benzer klinik tablolar gözlemlenmektedir (8). OSB'li bireylerin post-mortem kortikal mini sütun yapılarının araştırıldığı çalışmada OSB'li bireylerde prefrontal korteks ve temporal lobdaki, temel işlevsel birim olarak kabul edilen ve beyin örgütlenmesini sağlayan mini sütun yapılarında bozukluklar bulunmuştur (9,10). Serebellumda neoserebellar vermis hacimlerinde azalma, serebellar vermis ve hemisferlerde Purkinje hücrelerinde azalma OSB'de görülen bulgular ve otizmdeki dikkat, uyanıklık ve duygusal süreçlerdeki anormalliklerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (11). OSB'li bireylerde çift taraflı planum temporalede gri cevher kaybı olduğunu belirleyen çalışmalar, bu bulgunun OSB'deki dil gelişimini bozan erken nörogelişimsel bozuklukla ilişkisi olabileceğini vurgulamaktadır (12).

Son yıllarda otizm spektrum bozukluklarının prevalansının artışı bilinmektedir. Bu artış; klinisyenlerin ve anne babaların farkındalığının artışı, tarama ölçeklerinin kullanımının yaygınlaşması, kayıtların iyi tutulması, kaliteli özel eğitim sayesinde örgün eğitime geçen çocuk sayısının artması ile açıklanmaya çalışılsa da, tüm bunlar 1000'de 1 oranlarından yaklaşık 100'de 1 oranına çıkan prevalansı açıklamaya yetmemektedir. Otizmin etiolojisine yönelik verileri arttırmak önleme çalışmaları yapabilmek açısından büyük önem taşımaktadır. Tüm bu nedenlerle, sosyal biliş çalışmaları, nöroanatomik incelemeler, genetik araştırmalar yanısıra son dönemde artan OSB sıklığını açıklamaya yönelik çevresel etmenlerin önemi de iyice ortaya çıkmıştır (13).

Otizm Spektrum Bozukluklarında Çevresel Etmenler

Çevre aracılı etmenler, bireyin prenatal gelişim periyodundaki fetal programlama üzerine etki göstererek ya da çevresel risk etkeninin ortamda varlığı, gen ekspresyonunun kontrolünde değişiklikler yaparak, kendinden sonraki birçok hücre neslinde ortaya çıkabilecek etkiler yaratabilmektedir (13). Gebeliğin ilk periyodunda valproik asit, talidomid kullanımı, viral enfeksiyonlar, beslenme yetersizlikleri, aşırı kusma; ikinci ve üçüncü trimesterlerdeki bakteriyel enfeksiyonlar, hastane yatışları, D vitamini eksiklikleri, annenin genel emosyonel yük ve stres altında olması gibi dış etkenler, anne karnındaki bebeğin beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceğini söyleyen yayınlar dışında, gebelikteki önemli risk pencereleri yanısıra yenidoğan dönemi ve daha geç gebelikteki önemli zaman dilimlerinden söz edenler de bulunmaktadır (13,14).

Çevresel etmenler ve genetik yapı arasındaki köprü olarak anlaşılmalı çalışılan epigenetik mekanizmalar da

otizm spektrum bozukluklarında en çok dikkati çeken konulardan biridir. Epigenetik, DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtılabilen, gen fonksiyonundaki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu, epigenetik olayların, özellikle yüksek organizasyonlu canlılarda oldukça önemli etkileri olduğu bilinmektedir (15). Otizm, şizofreni gibi bazı nöropsikiyatrik tablolarda artık günümüzde sinapslar, sinaptogenez, hücreler arası proteinlerin önemine vurgu yapılmakta, özellikle otizm için sinaptogenezdeki bozukluğun altı çizilmektedir (16). Son çalışmalar, otizmin, nörotransmisyon devrelerinde, metilasyonda bozukluk ve de novo kopya sayısı değişikliklerinin artmasıyla ortaya çıktığını göstermekte, çevresel faktörlerin de epigenetik modifikasyonlar ile hastalık etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (17).

Otizimle ilgili olarak bugüne kadar en çok çalışılmış, beyin üzerine etkili çevresel etkenler, ilaçlar, kurşun, civa, manganez, pestisidler, tiriod bezi hasarına neden olduğu düşünülen polibromine difenil eterler, polisiklik aromatik hidrokarbonlardır (13). Endokrin ve immün sorunlar da dolaylı yoldan nörolojik gelişimi olumsuz etkileyerek otizm tablosuna yol açabilmektedir (13). Organizmanın diğer sistemlerini etkileyen çevresel etkenler dolaylı yoldan beyin gelişiminde de olumsuz etkili olabilmektedir; yani çevresel etkenlere daha duyarlı ve genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenler otizme gidışı kolaylaştırıcı faktörler olabilmektedir.

Gebelikte valproik asit (VPA) kullanımı otizm etiolojisinde çalışılmış ilaçlardan biridir. VPA'nın gen ekspresyonunu değiştirerek, oksidatif stresi arttırarak ve ayrıca da nöroligin gibi postsinaptik adezyon moleküllerinin yapısını ve transkripsiyonunu değiştirerek etkili olduğu düşünülmektedir (18). Otizmle ilgili olarak çalışılmış diğer şüpheli ilaçlar ise bir antiemetik olan ve geçmişte gebeliklerin ilk üçte birinde sıkça kullanılmış olan talidomid, prostaglandin analogu misoprostol, beta 2 agonisti terbutalin, asetaminofendir. D vitamini eksikliği de otizm etiolojisinde adı geçen çevresel etmenlerdendir (13).

Sitokinler, immünolojik aktivitenin birincil mediatörleridir ve aynı zamanda santral sinir sistemi ile belirgin bağlantıları bulunmaktadır. Normal nöronal gelişiminde ve işlevinde etkili oldukları gibi uygun olmayan aktivasyonlarında ya da sitokin düzensizliklerinde otizm spektrum bozuklukları gibi bazı tablolara yol açabileceği bildirilmektedir. Otizmdeki sitokin düzensizlikleri; toksinler, enfeksiyonlar gibi dış çevresel etkenlere karşı bir immün yanıtı ifade edebilmektedir ya da mevcut sitokin düzensizlikleri dış çevresel etkenlere karşı organizmayı daha zedelenebilir kılmakta ve OSB'nin etiolojisinde rol oynayabilmektedir (19). OSB'de, süregen aktif nöroinflamasyon, serum ve BOS'ta proinflamatuvar sitokinlerin artışı, bozulmuş hücrel immün fonksiyonlar gibi bozuklukların gösterildiği immünolojik süreçlerin nörogelişimsel süreçleri (nörogenez, proliferasyon, apoptozis, sinaptogenez, sinaptik budanma) etkilediği belirtilmektedir (19).

Enfeksiyon ajanları ve enfeksiyonlar otizm etiolojisinde çalışılmış olan bir diğer başlıktır. Annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyonlar sırasında oluşan ve fetal beyni hedef alan

maternal IgG antikorlarının ve ya diğer gestasyonel immün disregülasyonun bazı OSB olgularında patojenik olabileceği ileri sürülmektedir. Annenin gebelikteki Rubella enfeksiyonu ile otizm ilişkisini bildiren çalışmalar mevcuttur. Konjenital Rubella enfeksiyonu bildirilen olguların yaklaşık %4-7'sinde otizm spektrum bozukluklarının görüldüğü bildirilmektedir (20). Otizmi olan bireylerle kontrollerin karşılaştırıldığı postmortem çalışmalarda, Epstein-Barr virüsü, Herpes Simplex tip 1 ve tip 2 virüsü, JC virüsü, citomegalovirüs, BK virüs, Herpes Simplex tip 6 virüslerinin otizmi olan bireylerin beyin dokularında daha sıklıkla rastlandığı bildirilmiştir (21).

Otizmin etiolojisinin henüz tam olarak netleşmediği gerçeği doğrultusunda, geçmiş yıllarda birçok teori ortaya sürülmüştü. Bunlardan biri de aşılardan otizme yol açtığı teorisi idi. Bir dönem aşılardaki civa içeriğinin beyin gelişimini olumsuz etkilediği ve ayrıca canlı virüs aşılardan barsak enfeksiyonuna yol açıp, barsak geçirgenliğini olumsuz etkilediği ve peptitlerin barsak ve kan dolaşımı ile beyne ulaştığı düşünülmüştür. Ancak bugün, birçok çalışmanın ortak olarak gösterdiği sonuçlarla kesin olarak denilebilir ki, aşılardan otizme yol açmamaktadır (22).

Doğum öncesi maternal stres son dönemde otizmde en çok çalışılan konulardan biridir. Stres, oksidatif, psikolojik ya da fiziksel doğada olabilir. Gebelikteki stresin, inhibitör nöronal sistemi üzerine etkisi yoluyla; fetal testosteron düzeylerine etki yoluyla ve de serotonin yollarına olan etki aracılığıyla otizm ile ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bu çalışmalar "annenin gebelikteki stresinin kesin otizme yol açacağı" gibi bir kesinlik içermemektedir (23,24).

Otizm etiolojisinde çalışılmış olan güncel konulardan biri de annenin obezitesinin, bebeğin nörogelişimine olumsuz etkisidir (25). Gebelikteki diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi metabolik bozuklukların otizm ve gelişimsel gerilik ile ilişkisi olabileceğine dikkat çekilmektedir. Obez annelerin OSB olan çocuğa sahip olma riski 1,6 kat; gelişimsel geriliği olan çocuğa sahip olma riski ise 2 kat daha fazla bildirilmektedir (26).

Son olarak annenin gebelikteki yüksek ateşi, psikososyal stresinin varlığı, doğumdaki hipoksi gibi çevresel nedenlerin bebeğin beyin gelişimini olumsuz etkileyerek otizm spektrum bozukluklarına yol açabileceği varsayımları günümüzde çalışılan konular arasındadır (27). Annedeki immünolojik reaksiyonların gelişmekte olan fetüs beynindeki yollara zarar verdiği şeklindeki görüşler mevcuttur (28).

Annelerin gebelikteki metabolik sorunları, enfeksiyonları, immün reaksiyonları yanı sıra, son dönemlerde ileri baba yaşının da otizm etiolojisindeki çevresel faktörlerden biri olabileceği belirtilmektedir. Baba yaşının %15-30 olguda etkili olabileceği görüşü mevcuttur ve bu durumun yaşla artan mutasyonlarla ilgili olduğu düşünülmektedir (29).

Otizm ve prematürite alanına bakıldığında, prematüritenin birçok nörogelişimsel tabloyla ilişkili olduğu gibi otizmle de bağlantısı çalışılmıştır. Tarama ölçekleri ile yapılan izlem çalışmaları prematüritede %5-20 arası oranlarda otizm spektrum bozukluklarına rastanıldığı ve bu oranların genel toplumdan 10-12 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Bu oranı açıklamaya çalışan hipotezler içinde; prematürite olgularında gözlenen algısal sorunlar, beyaz cevher anomalileri ve cerebellar sorunlar yanısıra, uzun dönem yenidoğan yoğun bakım tedavisi almak zorunda kalma ve bakım veren ve anne ile ilişkili sorunların varlığı yer almaktadır (30).

Sonuç

Otizm etiolojisindeki sosyal bilişsel bozuklukların genetik, kalıtsal yönleri son yıllarda giderek kesinliği kazanılan bulgularındadır. Bu derleme yazısında günümüzde sıklığı yaklaşık 1/88 olarak bildirilen otizm spektrum bozukluklarında beyin gelişimi ve olgunlaşmasına olumsuz etkiler olan çevresel etmenlerden bahsedilmiştir ve özetle, annenin gebelikteki stresinden başlayıp, ileri baba yaşına, enfeksiyon ajanlarına, ilaç ve toksinlere kadar uzanan ciddi bir yelpaze ile karşı karşıya olunduğuna vurgu yapılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Özbaran B, Gökçen Köse S, Erermiş S. Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Sosyal Biliş. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009; 19:323-32.
2. Volkmar F, Klin A. Pervasive developmental disorders. In Kaplan and Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry, Kaplan, Sadocks (eds). 7th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 138.
3. Fombonne E. The prevalence of autism. JAMA 2003; 289:87-9.
4. Penn HE. Neurobiological correlates of autism: a review of recent research. Child Neuropsychology 2006; 12:57-79.
5. Özusta Ş. Otizm: Tanı ve Ayrıcı Tanı. In Ekşi A (editör). Ben Hasta Değilim, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999; 259-69.
6. Pehlivan Türk B, Bakkaloğlu B, Ünal F. Otistik Bozukluk Etiyolojisi: Genetik Etkenler. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi 2003; 10:88-96.
7. Wolff S, Narayan S, Moyes B. Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled study. J Child Psychol Psychiatry 1988; 29:143-53.
8. Bachevalier J. Brief report: medial temporal lobe and autism a putative animal model in primates. J Autism Dev Disord 1996; 26:217-20.
9. Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H. Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study. Neuroradiology 1999; 41:517-9.
10. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. Neurology 2002; 58:428-32.
11. Riva D, Giorgi C. The contribution of the cerebellum to mental and social functions in developmental age. Fiziol Cheloveka 2000; 26:27-31.
12. Rojas DS, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorders. Neuroscience Lett 2002; 328:237-40.
13. Dietert RR, Dietert JM, Dewitt JC. Environmental risk factors for autism. Emerg Health Threats J 2011; 20:4:711-11.
14. Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E, Isagai T, Matsuishi T. Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. J Autism Dev Disord 2003; 33:455-9.

15. David Rodenhiser, Mellissa Mann. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006; 174:341-8.
16. Yang X, Hou D, Jiang W, Zhang C. Intercellular protein-protein interactions at synapses. *Protein Cell* 2014; 5:420-44.
17. Kubota T, Miyake K, Hariya N, Mochizuki K. Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 6:1-13.
18. Chomiak T, Hu B. Alterations of neocortical development and maturation in autism: Insight from valproic acid exposure and animal models of autism. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 36:57-66.
19. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 36:67-81.
20. Hwang SJ, Chen YS. Congenital rubella syndrome with autistic disorder. *J Chin Med Assoc* 2010; 73:104-7.
21. Lintas C, Altieri L, Lombardi F, Sacco R, Persico AM. Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. *J Neurovirol* 2010; 16:141-9.
22. Solt I, Bornstein J. Childhood vaccines and autism—much ado about nothing? *Harefuah* 2010; 149:251-60.
23. Walder DJ, Laplante DP, Sousa-Pires A, Veru F, Brunet A, King S. Prenatal maternal stress predicts autism traits in 6½ year-old children: Project Ice Storm. *Psychiatry Res* 2014; 219:353-60.
24. Fine R, Zhang J, Stevens HE. Prenatal stress and inhibitory neuron systems: implications for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2014; 19:641-51.
25. Reynolds LC, Inder TE, Neil JJ, Pineda RG, Rogers CE. Maternal obesity and increased risk for autism and developmental delay among very preterm infants. *J Perinatol* 2014; 34:688-92.
26. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012; 129:1121-8.
27. Pevic FH. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Med Hypotheses* 2007; 68:46-60.
28. Meyer U, Engler A, Weber L, Schedlowski M, Feldon J. Preliminary evidence for a modulation of fetal dopaminergic development by maternal immune activation during pregnancy. *Neuroscience* 2008; 154:701-9.
29. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012; 23:488:471-5.
30. Ouss-Ryngaert L, Alvarez L, Boissel A. Autism and prematurity: state of the art. *Arch Pediatr* 2012; 19:970-5.