

Otistik Çocuklarda Saç Kurşun Düzeylerinin Araştırılması

Özgür YORBIK*, Bengü DİLAVER*, Adnan CANSEVER**, Cemal AKAY***,
Ahmet SAYAL****, Teoman SÖHMEN***

ÖZET

Kurşun merkezi sinir sistemine toksik etkisi olan bir elementtir. Bazı araştırmalarda kurşunun otistik bireylerde kontrol grubuna göre yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmanın amacı pikası olmayan otistik çocuklar ile sağlıklı çocukların saç kurşun düzeylerini araştırmaktır. Otuzbeş otistik çocukta ve 29 sağlıklı çocukta oksipital bölgeden alınan saç örneklerinde grafit fırınlı spektrofotometri yöntemi ile kurşun düzeyleri ölçüldü. Otistik çocukların saç kurşun düzeyi ile sağlıklı çocukların saç kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadı ($p>.05$). Bu çalışma otistik bozukluğun yüksek kurşun düzeyleriyle ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Otizm, kurşun, etiyoloji.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2003;6:213-216

SUMMARY

Investigation of Hair Lead Level in Autistic Children

Lead is a toxic element for central neural system. It was reported that subjects with autism had increased level of lead than controls. The aim of this study is to investigate hair lead levels of autistic children without pica and healthy children. Hair lead levels were measured with graphite furnace spectrophotometry in hair samples that were obtained from occipital regions of 35 children with autism and 29 healthy children. Any significant differ-

ence for hair lead levels was not found between the autistic children and healthy children ($p>.05$). This study supported that autistic disorder was not related to increased hair lead level.

Key Words: Autism, lead, etiology.

GİRİŞ

Otizm sosyal karşılıklı ve etkileşimde bozukluk, olağan dışı sınırlı ve tekrar edici davranışlarla karakterize nörolojiksel bir sendromdur. Yaşamın ilk üç yılında başlar ve süregendir. Otizmi olan çocuklar birbirlerine tamamıyla benzemezler, klinik olarak heterojen bir bozukluktur. Zamanla çocukta gözlenen özgül davranışlarda bile değişiklik olabilir (Lord ve ark. 2000). Otizmin nedeni henüz bilinmemekle birlikte genel olarak genetik ve çevresel etkenlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Çevresel etkenler arasında beslenme, enfeksiyöz ajanlar, aşular, cıva (Hg), kurşun (Pb) gibi toksik elementlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Bernard ve ark. 2002, Dubey ve Banerjee 2003, Garvey 2002, Hviid ve ark. 2003, Miller 2003).

İnorganik kurşun tuzları sindirim ve solunum yoluyla alınırken, organik tuzları daha sıklıkla deriden emilir. Mide bağırsak emilimi demir, kalsiyum ve çinko yetersizliğinde artmaktadır. Normal kişilerde yapılan çeşitli çalışmalarda saç kurşun düzeyinin 0.5 ile 16 $\mu\text{g/g}$ arasında değiştiği bildirilmiştir (Sanna ve ark. 2003, Tuthill 1996, Wilhelm ve ark. 1989). Bir yazıda ise saçta normal kurşun düzeyi 1 $\mu\text{g/g}$, ortalama patolojik miktarın ise 20-31 $\mu\text{g/g}$ arasında olduğu ileri

* Uz. Dr., *** Prof. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ** Uz. Dr., **** Prof. Dr., Toksikoloji Bölümü, ANKARA

sürülmüştür (Özalp ve ark. 1977). Saç kurşun düzeyleri yaş arttıkça artmaktadır (Wilhelm ve ark. 1991). Bu nedenlerden dolayı saçta kurşun düzeylerinin normal kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak çalışılması ve sonuçların bu çerçevede değerlendirilmesi uygundur. Yüksek yoğunlukta kurşun, hücre içi proteinleri çöktürür, hücre ölümüne neden olur ve enzim işlevlerini bozar. Klinik olarak kurşunun toksik etkisi çocuk ve yetişkinde farklı izlenmektedir. Yetişkinlerde genel olarak karın ağrısı, böbrek problemleri, uzun sinir demiyelinizasyonuna bağlı periferik nöropati, kansızlık ve baş ağrısı şeklindedir. Çocuklarda merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine etkileri çok önemlidir. Kan kurşun düzeyi artışı eritrosit protoporfirini artırarak subklinik bir tablo oluşturur. Bu durumda MSS'de kalıcı gelişimsel problemler meydana gelir. Zeka geriliği, özgül olarak da dil, bilişsel fonksiyonlar ve davranış alanlarında sorunlar izlenir. Bu klinik durum çocuğun yaşı ve kurşuna maruz kalma süresiyle ilgilidir (Graef ve Lovejoy 1987).

Şizofreni, zeka geriliği, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve epilepsi gibi farklı nöropsikiyatrik bozuklukların etiolojisinde MSS'ye toksik etkisi olan kurşun araştırılmıştır (Brockel ve Cory-Selechta 1998, Calderon ve ark. 2001, Hackley ve Kotz-Jacobsen 2003, Henderson 1980, Stein ve ark. 2002). Bununla birlikte otistik bozuklukta kurşun ile ilgili sınırlı sayıda araştırma vardır ve bu araştırmaların bulguları çelişkilidir (Atasoy 1986, Cohen 1976, Henderson 1980, Shannon ve Graef 1996, Shenan 1982). Bu çalışmanın amacı otizmi olan çocuklarda saç kurşun düzeylerinin normal kontrol grubuna göre farklılığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya katılan çocukların anne ve babalarına çalışma hakkında bilgi verildi ve imzalı onayları alındı. Bölümümüz tarafından oluşturulan Sosyodemografik Bilgi Formu ile çocukların ve ailelerinin sosyodemografik özellikleri sorgulandı. Bu çalışmaya Ankara'daki üç eğitim hastanesine (GATA, Ankara Tıp Fakültesi, Hacettepe Tıp Fakültesi) Kasım 1997-Şubat 1998 tarihleri arasında aileleri tarafından getirilen ve DSM-IV ölçütlerine göre otistik bozukluk tanısı almış, yaşları 4-12 arasında olan 35 çocuk (29 erkek, 6 kız) alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey bakımından hasta gurubuyla uyumlu 29 sağlıklı çocuk (22 erkek, 7 kız) çalışmaya dahil edildi. Komorbid psikotik bozukluk, pika, anoreksia nervosa olan olgularda eser element ve tok-

sik elementlerin düzeylerinin otizm ile ilişkisi bağlamında yorumlanması güçleşeceğinden, bu bozuklukları olan olgular çalışmanın dışında bırakıldılar.

Saç örnekleri bir çocuk psikiyatristi tarafından, bir makas aracılığıyla, yaşları 4-12 arasında olan 35 otistik (29 erkek, 6 kız) ve 29 sağlıklı (22 erkek, 7 kız) çocuktan suboksipital bölgeden alındı. Saçların asit ayrıştırması (digestion) için mikrodalga cihazı (digestion) aparatı (MLS 1200 MEGA, Italy) kullanıldı. Saç örnekleri bir terazi ile ölçüldü (Metler AT-201) ve sonra 4 ml nitrik asit ve 0.5 ml hidrojen peroksit (Merk) eklendi. Bunu takiben örnekler asit ayrıştırma (digestion) için Milestone Microwave Digestion ünitesine (MLS-1200 MEGA, Italy) yerleştirildi. Ölçümler grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak yapıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde Student t-test kullanıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi .05 olarak alındı.

BULGULAR

Saç kurşun düzeyleri araştırılan otistik çocukların yaş ortalamaları (6.4 ± 2.1 yıl) ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması (6.8 ± 2.7 yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($t = -.710$; $p > .05$). Araştırma grubundaki çocukların annelerinin ($n=35$) yaş ortalaması 30.7 ± 4 , babalarının ($n=35$) yaş ortalaması ise 33.2 ± 4 yıldır. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin ($n=29$) yaş ortalaması 31.2 ± 4 yıl, babalarının ($n=29$) yaş ortalaması da 33.8 ± 3 yıldır. Araştırma ve kontrol grubundaki çocukların annelerinin yaşları, babalarının yaşları bakımından farklılık yoktu (sırasıyla $t = -.536$, $p > .05$; $t = -.621$, $p > .05$). Araştırma grubundaki annelerin eğitim düzeyleri şöyledir: %8.6'sı ($n=3$) ilköğretim (5. sınıf), %25.7'si ($n=9$) ilköğretim (8. sınıf), %34.3'ü ($n=12$) orta öğretim ve %31.4'ü ($n=11$) yüksek öğretim. Araştırma grubundaki çocukların babalarının eğitim düzeyleri de şu şekildedir: %8.6'sı ($n=3$) ilköğretim (5. sınıf), %11.4'ü ($n=4$) ilköğretim (8. sınıf), %20.0'si ($n=7$) orta öğretim, %60.0'ı ($n=21$) yüksek öğretim. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin eğitim düzeyleri şu şekildedir: %13.8'i ($n=4$) ilköğretim (5. sınıf), %20.7'si ($n=6$) ilköğretim (8. sınıf), %37.9'u ($n=11$) orta öğretim ve %27.6'sı ($n=8$) yüksek öğretim; babalarının eğitim düzeyleri ise, %17.2'si ($n=5$) ilköğretim (5. sınıf), %17.2'si ($n=5$) ilköğretim (8. sınıf), %31.0'ı ($n=9$) orta öğretim ve %34.5'i ($n=10$) yüksek öğretimdir. Araştırma grubundaki çocukların ayrılmış veya boşanmış anne-babaları yoktur.

Tablo 1. Otistik ve sağlıklı çocuklarda saç kurşun düzeyleri

	Otistik çocuklar (ortalama±SD)	Sağlıklı çocuklar (ortalama±SD)	t	p
Saç kurşun düzeyleri (µg/g)	0.50±.3	0.53±.2	-.521	>.05

Deneklerin kurşun düzeyleri analizi Tablo 1'de özetlenmiştir. Otistik çocukların ortalama saç kurşun düzeyleri (0.50±.3 µg/g) ile sağlıklı çocukların ortalama saç kurşun düzeyleri (0.52±.2 µg/g) arasında farklılık yoktu (t=-.521; p>.05).

TARTIŞMA

Kurşun toksisitesinde sosyal davranış, bellek, öğrenme, dikkat ve zeka alanlarda çeşitli sorunlar gözlenmektedir (Calderon ve ark. 2001, Graef ve Lovejoy 1987, Hackley ve Kotz-Jacobsen 2003, Stein ve ark. 2002). Otistik bozuklukta da bu alanların çoğunda sorunlar izlenmektedir. Bununla birlikte kurşun, şizofreni, DEHB, epilepsi gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. Toksik etkenin dozu, maruz kalma süresi ve maruz kalınan gelişimsel döneme göre farklı klinik durumlar ortaya çıkabilir. Kurşun toksikasyonu teşhisini koyabilmek için sadece kan düzeyleri yeterli değildir. Kandaki kurşun düzeyleri sadece akut olgulardaki emilen kurşun düzeyini gösterir. Çünkü kurşun hızlı bir şekilde önce yumuşak dokulara sonra da kemik ve iskelet sistemine doğru hareket eder ve yerleşir (Özalp ve ark. 1977, Winship 1989). Genellikle kurşunun yumuşak doku, beyin ve böbrek gibi organlardaki aşırı birikimi, yüksek dozda kurşunun vücuda alınması, pika ve malnutrisyon durumlarında gözlenmektedir. Malnutrisyonda, demir, kalsiyum ve çinko yetersizliğine bağlı olarak kurşun emilim düzeyleri artmaktadır (Graef ve Lovejoy 1987). Otistik bozuklukta malnutrisyon bildirilmemekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda kan ve/veya saç çinko düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (Çavdar ve ark. 1997, Jackson ve Garrod 1978, Shenan 1982, Yorbik 1999, Yorbik 2004 basımda). Bu durumda otizmde çinko eksikliğine bağlı olarak kurşun emiliminde artış beklenebilir. Diğer taraftan vücutta kurşun birikimine yol açan nedenlerden birisi olan pika, şizofreni, anoreksia nervosa ve otizm gibi psikiyatrik bozukluklarla birlikte gözlenebilmektedir (Kaplan ve Sadock 1998). Shenan (1982) otistik çocukların saçlarında kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), Zn, Cu, Pb ve kadmiyum (Cd) araştırmışlardır. Bu çalışmada otistik çocuklarda kontrol grubuna göre sadece Cd konsantrasyonunda

%62'lik bir düşüklük tespit edilmiş, ancak bu düşüklüğün fizyolojik olarak önemli olmadığı ileri sürülmüştür. Henderson (1980), otistik çocukların saçlarında Al, Cd düzeyini yüksek, Ca, krom (Cr), Cu, demir (Fe), mangan (Mn), potasyum (K), sodyum (Na) ve Zn düzeylerini düşük olarak bulmuş, Hg ve Pb düzeylerinde ise farklılığın olmadığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar şimdiki çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Diğer taraftan yazında otizmde kan veya saç kurşun düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalar da vardır. Atasoy (1986) otistik bozukluğu olan çocukların saçlarında Cu, Pb, Mg ve Zn'yi otistik olmayan kardeşlerine göre, Cu ve Zn ise sağlıklı çocuklara göre yüksek olarak bulmuşlardır. Cohen (1976) yaptıkları bir çalışmada otistik bozukluğu olan çocukların, normal olan kardeşlerine ve otistik bozukluğu olmayan psikotik çocuklara göre kan kurşun düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Artmış kan kurşun düzeyi olan çocuklarda otistik davranışlar görüldüğü ileri sürülmüştür. Shannon ve Graef (1996) araştırmalarında otistik çocukların süregen olarak kurşuna maruz kalmalarının söz konusu olduğu ve bu çocukların üç yaşına kadar bu yönden izlenmelerinin gerektiğini bildirmektedir.

Yapılan bu çalışmada pikası olmayan otistik ve sağlam çocukların saç kurşun düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Otizmde kurşun ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bozukluğun heterojenitesinden ya da coğrafi farklılıklardan kaynaklanabilir. Bunun dışında diğer çalışmalarda pikası olan çocuklar da çalışmaya alınmış olabilir. Bu çalışmalarda pikayla ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir (Cohen 1976, Henderson 1980, Shannon ve Graef 1996, Shenan 1982).

Bu çalışma otistik bozukluğun kurşun toksisitesi ile ilişkili olmadığını desteklemektedir. Otistik bireylerde yapılan otopsi çalışmalarında serebellumdaki Purkinje hücreleri başta olmak üzere çeşitli hücrelerde kayıplar gösterilmiştir (Kemper ve Bauman 1993). Ancak bu hücre kayıplarına gliosis eşlik etmemektedir. Bu durum programlı hücre ölümündeki aksaklıklara veya bu bozukluğun hamileliğin erken dönem-

lerindeki sorunlardan oluştuğuna işaret edebilir (Courchesne ve ark. 1994). Hamile bir annenin gelişimin kritik bir döneminde kurşuna geçici olarak maruz kalması sonucunda gelişimsel sorunlar oluşabilir. Çocukluk çağında alınan saç örneklerindeki ölçümlerle bu durum ortaya konulamayabilir. Bu nedenle hamile bayanlarda kurşun, civa, arsenik gibi toksik ele-

mentlerin ölçümleri yapılarak, çocuklarda oluşan gelişimsel sorunları araştıran izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca pikası olan otistik çocuklardaki kurşun düzeylerinin bu bozukluğun etiolojisindeki yeri ya da bu bozuklukta gözlenen belirtilere olan etkisinin araştırılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Atasoy A (1986) Erken çocukluk otizmi ve saçta eser elementler. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Gazi Tıp Fakültesi, Ankara.
- Bernard S, Enayati A, Roger H ve ark. (2002) The role of mercury in the pathogenesis of autism. *Mol Psychiatry*, 7(Suppl 2):42-43.
- Brockel BJ, Cory-Slechta DA (1998) Lead, attention, and impulsive behavior; changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm. *Pharmacol Biochem Behav*, 60:545-552.
- Calderon J, Navavro ME, Jimenez-Copdeville ME ve ark. (2001) Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res*, 85:69-76.
- Cohen DJ (1976) Pica and elevated blood lead in autistic and atypical children. *Am J Dis Child*, 130:47-48.
- Courchesne E, Saitoh O, Townsend JP ve ark. (1994) Cerebellar hypoplasia and hyperplasia in infantile autism. *Lancet*, 343:63-64.
- Cavdar AO, Babacan E, Unal E ve ark. (1997) Zinc status in pediatric Hodgkin's disease (HD) in Turkey: possible impact on immunological system. *J Trace Elem Exp Med*, 10:191-196.
- Dubey AP, Banerjee S (2003) Measles, mumps, rubella (MMR) vaccine. *Indian J Pediatr*, 70:579-784.
- Garvey J (2002) Diet in autism and associated disorders. *J Fam Health Care*, 12:34-38.
- Graef JW, Lovejoy FH (1987) Heavy metal poisoning, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. E Braunwald, KJ Isselbacher, RG Petersdorf ve ark. (Ed), 1. Cilt, 11. Baskı, New York, McGraw-Hill Book Company, s.852-853.
- Hackley B, Kotz-Jacobsen A (2003) Lead poisoning in pregnancy; A case study with implication for midwives. *J Midwifery Womens Health*, 48:30-38.
- Henderson K (1980) Trace mineral hair analysis in autistic children. *J Am Osteopath Assoc*, 80:298-300.
- Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J ve ark. (2003) Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*, 290:1763-1766.
- Jackson MJ, Garrod PJ (1978) Plasma zinc, copper and amino acid levels in the blood of autistic children. *J Autism Child Schizophr*, 8:203-208.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Pervasive developmental disorders. *Synopsis of Psychiatry*, Baltimore, Williams Wilkins, s.1210-1212.
- Kemper TL, Bauman ML (1993) The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin*, 11:175-187.
- Lord C, Cook EH, Leventhal BL ve ark. (2000) Autism spectrum disorder. *Neuron*, 28:355-363.
- Miller E (2003) Measles-mumps-rubella vaccine and the development of autism. *Semin Pediatr Infect Dis*, 14:199-206.
- Özalp NM, Bingöl F, Uzunismail H (1977) Meslek hastalıklarında kurşunun yeri. *Meslek Hastalıkları*, Seri No:1.
- Sanna E, Liguori A, Palmas L ve ark. (2003) Blood and hair lead levels in boys and girls living in two Sardinian towns at different risks of lead pollution. *Ecotoxicol Environ Saf*, 55:293-299.
- Shannon M, Graef D (1996) Lead intoxication in children with pervasive developmental disorder. *J Toxicol Clin Toxicol*, 34:177-181.
- Shenan TR (1982) Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *J Autism Dev Disord*, 12:25-34.
- Stein J, Schettler T, Walling D ve ark. (2002) In harm's way: Toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr*, 23(Suppl 1):13-22.
- Tuthill RW (1996) Hair lead levels related to children's classroom attention-deficit behavior. *Arch Environ Health*, 51:214-220.
- Wilhelm M, Hafner D, Lombeck I ve ark. (1991) Monitoring of cadmium, copper, lead and zinc status in young children using toenails: comparison with scalp hair. *Sci Total Environ*, 103:199-207.
- Wilhelm M, Lombeck I, Hafner D ve ark. (1989) Hair lead levels in young children from the F.R.G. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 3:165-170.
- Winship KA (1989) Toxicity of lead. *Adverse Drug Reaction Poisoning Rev*, 8:117-152.
- Yorbik O (1999) Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili olan eser elementlerin araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. GATA, Ankara.
- Yorbik O, Akay C, Sayal A ve ark. (2004) Zinc status in autistic children. *J Trace Elem Experimental Med*, basımda.