

BİR GRUP OTİSTİK ÇOCUKTA PLAZMA VE SAÇ BAKIR DÜZEYLERİ

Özgür Yorbık*, Ayhan Cöngöloğlu**, Bengü Dilaver**, Adnan Cansever***,
Cemal Akay****, Ahmet Sayal*****, Teoman Söhmen*****

ÖZET:

Amaç: Metabolik süreçlerde önemli işlevi olan bakır, organizmada birikimi ile toksik etkiler oluşturmaktadır. Bazı araştırmalarda merkezi sinir sistemine toksik etkisi olan bakırın otistik bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek saç ve serum düzeyleri olduğu bulunmuştur. Bu araştırmanın amacı pika olmayan otistik ve sağlıklı çocuklarda saç ve serum bakır düzeylerini araştırmaktır. **Yöntem:** Yaş ortalaması 6.4 ± 2.2 olan 45 otistik çocukta (39 erkek, 6 kız) ve yaş ortalaması 6.7 ± 2.5 olan 41 sağlıklı çocukta (35 erkek, 6 kız) plazma bakır düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometrisi yöntemi ile ölçüldü. Bu örneklem grubundan alınan saç örneklerinin miktarının yetersizliği dolayısıyla 15 otistik çocuk ve 17 sağlıklı çocukta saç bakır düzeyleri araştırılmadı. Oksipital bölgeden alınmış yeterli saç örneği olan 30 otistik ve 24 sağlıklı çocuğun saç bakır düzeyleri alevli spektrofotometri yöntemi ile ölçüldü. **Bulgular:** Otistik çocukların plazma bakır düzeylerinin sağlıklı çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Saç bakır düzeylerinde ise iki grup arasında önemli bir farklılığın olmadığı saptandı. **Tartışma:** Otistik çocuklarda artmış plazma bakır düzeylerinin etyopatogenezdeki önemi bilinmemektedir.

Anahtar sözcükler: Otizm, bakır, serum, saç.

SUMMARY: SERUM AND HAIR COPPER LEVELS IN A GROUP OF AUTISTIC CHILDREN

Objective: Copper ion which has important functions in metabolic processes may also cause toxic effects due to its accumulation in the organism. In some studies, hair and serum copper levels which has toxic effects on central nervous system have been measured higher in autistic children than healthy subjects. This study's aim is to search the serum and hair copper levels in autistic and healthy children, both of them without pica. **Method:** Serum copper levels have been measured in 45 autistic children (39 boys, 6 girls) having a mean age of 6.4 ± 2.2 and in 41 healthy children (35 boys, 6 girls) having a mean age of 6.7 ± 2.5 , with atomic absorption spectrophotometry method. Hair copper levels were also measured in these two groups, but in 15 autistic and 17 healthy children hair copper levels have not been measured because of insufficiency of hair specimens. Hair copper levels were measured with flame spectrophotometry in the specimens picked up from the occipital areas of 30 autistic and 24 healthy children. **Results:** Serum copper levels of autistic children were significantly higher than healthy children. Any significant difference for hair copper measurements was not found between the two groups. **Conclusions:** The importance of the increase of serum copper levels of autistic children for the etiopathogenesis have not been exposed yet.

Key words: Autism, copper, serum, hair.

GİRİŞ

Otizmin nedeni henüz bilinmemekle birlikte genel olarak bu bozuklukta genetik ve çevresel etkenlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Çevresel etkenler arasında beslenme, enfeksiyöz ajanlar, aşılar ve eser elementlerin önemli olabileceği ileri sürülmüştür.

Canlı organizmanın ana yapısı karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor ve kükürttten meydana gel-

mekle birlikte canlıların dokularında ve vücut sıvılarında 60 kadar elementin varlığı saptanmıştır. Bu elementlerden bir kısmı fizyolojik ve biyokimyasal tepkilere katılıp vücut işlevlerinin sağlanmasında rol oynarlar. Bu elementlere "esansiyel elementler" denir. Çinko, bakır, kobalt, mangan, selenyum, krom ve vanadyum bu tür elementlerdir (Gershwin ve ark. 1988, Sayal 1992, Ulmer 1977).

Elde bulunan kanıtlar, olayın gerçek doğasının bilinmemesine karşın, bakırın ana işlevinin hematopoezle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bakır eksikliğinde eritropoezde bozulma ve eritrosit ömründe azalma olmaktadır. Bakır tirozinaz, katalaz, ürikaz, sitokrom C oksidaz, delta amino levülinik asit dehidraz, bağ dokusunda

* Uzm. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Araş. Gör. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

*** Yrd. Doç. Dr., GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

**** Ecz. Dr., GATA Toksikoloji Bölümü, Ankara.

***** Ecz. Doç. Dr., GATA Toksikoloji Bölümü, Ankara.

***** Prof. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

amino oksidaz, askorbik oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), dopamin beta hidrosilaz ve mono amin oksidaz (MAO) gibi çeşitli enzimlerin yapısına girer. Ayrıca bakırın endokrin işlevler üzerinde önemli etkileri vardır (Yorbik 1999, Bremner 1979).

İnsanda bakır eksikliği nadir olmakla birlikte görülebilir. Bakır eksikliğinde enfeksiyonların arttığı, bağışıklık işlevlerinin bozulduğu bildirilmektedir (Köseoğlu 1990). Malnutrisyonlu çocuklarda serum bakır ve çinko düzeyleri arasında ilişki mevcuttur. Serum bakır arttıkça çinko azalmaktadır. Bakır miktarları artarken çinko miktarının azalmasının bağışıklık sisteminin işlevini azaltıcı bir etki yaptığı bildirilmiştir (Tanrı 1978).

Bakır toksisitesi hayvanlarda oldukça sık görülmesine karşın insanlarda seyrekdir. Bakır toksisitesine ait bulgular hemoliz ve gastrointestinal sistemde ortaya çıkan bozukluklardır. Sıklıkla bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, ateş, titreme, hemolitik anemi, sarılık, hemoglobüri ve şiddetli kas ağrıları görülür. Klinik tablo ağırlaştığında ise miyoglobüni, pankreatit, hepatik nekroz ve ağır lökositoz ortaya çıkabilir (Scheinberg 1976).

Daha önce şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda bakır araştırılmıştır (Jackson ve Garrod 1978, Lec 2002, Shearer ve ark. 1982, Wecker ve ark. 1985, Yung 1984). Otistik bireylerde kan ve saç bakır düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (Atasoy 1986, Jackson ve Garrod 1978, Shearer ve ark. 1982, Wecker ve ark. 1985). Bu çalışmada otistik çocukların kan ve saç bakır düzeylerinin sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler: Bu çalışmaya Ankara'daki üç eğitim hastanesine (GATA, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi) aileleri tarafından getirilen ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre otistik bozukluk tanısı almış, yaşları 4-12 arasında olan 45 çocuk (39 er-

kek, 6 kız) alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey bakımından hasta grubuyla uyumlu 41 sağlıklı çocuk seçildi. Bu çocuklarda plazma bakır düzeyleri araştırıldı. Bu örneklem grubundan alınan saç örneklerinin miktarının yetersizliği dolayısıyla 15 otistik çocuk ve 17 sağlıklı çocukta saç bakır düzeyleri araştırılmadı. Yeterli saç örneği olan yaşları 4 ile 11 arasında değişen 30 otistik çocukta (24 erkek, 6 kız) ve yaşları 4 ile 12 arasında değişen 24 sağlıklı çocukta (21 erkek, 3 kız) saç bakır düzeyleri saptandı. Psikotik bozukluk, pika, anoreksia nervosa ve son bir ay içinde ilaç kullanımı olan olgular çalışmaya katılmadı.

Kan örnekleri: Deneklerden bir gecelik açlık döneminin ardından sabah 9 ile 10 saatleri arasında tripotassium etilendiamintetraasetic acid (EDTA) içeren cam tüplere 10 ml. kan alındı. Örnekler 4 santigrad derecede 4000 rpm'de 15 dakika süre ile santrifüj edildi. Plazma ve eritrosit süspansiyonları ayrıştırılarak -70 C°'de saklandı. Plazma bakır düzeyleri alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Varian, 30/40, Australia) ile ölçüldü.

Saç örnekleri: Deneklerin oksipital bölgesinden saç örnekleri alındı. Saçların asit ayrıştırması (digestion) için mikrodalga ayrıştırma aparatı (MLS 1200 MEGA, İtaly) kullanıldı. Saç örnekleri bir terazi (Metler AT-201) ile ölçüldü ve sonra üzerine 4 ml nitrik asit ve 0.5 ml hidrojen peroksit eklendi. Ölçümler alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak yapıldı.

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

SONUÇLAR

Plazma bakır düzeyleri araştırılan otistik çocukların yaş ortalamaları (6.4 ± 2.2) ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması (6.7 ± 2.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > .05$). Benzer şekilde, saç örnekleri araştırılan otistik çocukların yaş ortalamaları (6.5 ± 1.9) ile sağlıklı çocukların yaş ortalamaları (7.1 ± 2.7) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

yoktur ($p>.05$).

Deneklerin bakır düzeylerinin analizi Tablo 1 ve Şekil 1'de özetlenmiştir. Otistik çocukların ortalama plazma bakır düzeylerinin (1.53 ± 0.1 $\mu\text{g/ml}$) sağlıklı çocukların ortalama plazma bakır düzeylerinden (1.22 ± 0.1 $\mu\text{g/ml}$) yüksek olduğu saptanmıştır ($p<.05$). Saç bakır düzeyleri açısından iki grup arasında önemli bir farklılık yoktur ($p>.05$).

Tablo 1: Otistik çocuklar ve sağlıklı çocuklarda plazma ve saç bakır düzeyleri*

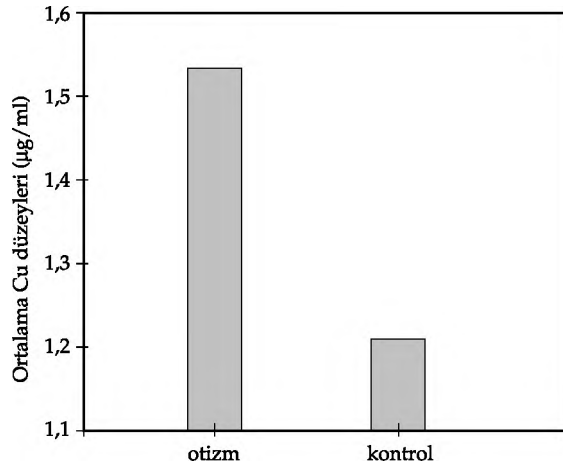
	Otizm (ort. \pm ss)	Kontrol (ort. \pm ss)	p
P-Cu ($\mu\text{g/ml}$)	1.53 \pm 0.1	1.22 \pm 0.1	.02
S-Cu ($\mu\text{g/g}$)	8.20 \pm 3.1	8.35 \pm 2.4	AD

*P-Cu: Plazma bakır düzeyi;

S-Cu: Saç örneği bakır düzeyi;

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil ($p>.05$).

Şekil 1: Otistik çocuklar ve sağlıklı çocukları plazma bakır düzeylerinin karşılaştırılması



($p < .05$)

TARTIŞMA

Bakır süperoksit dismutaz, sitokrom C oksidaz, dopamin beta hidroksilaz ve MAO gibi birçok enzimin yapısına girmektedir. Bu nedenle bakır metabolizmasındaki bozulmanın, bu enzimlerin katıldığı tüm biyokimyasal tepkileri olumsuz et-

kilemesi olasıdır. Son yıllarda özellikle antioksidan enzimlerinin işlevlerindeki yetersizlikler nedeniyle oluşan oksidatif strese bağlı hücre zarı patolojileri nöropsikiyatrik bozukluklarda ilgi uyandırmaktadır (Mahadik ve ark. 1996, Yao ve Reddy 2001, Yorbık 1999). Bakır, süperoksit radikalini ortadan kaldıran süperoksit dismutaz enziminin yapısına girer ve bu enzimin işlevi için elzemdir ve azalmış bakır düzeyleri süperoksit dismutaz enziminin işlevinde bozulmalara neden olabilir. Yapılan bir çalışmada otizmde bu enzimin işlevinde yetersizliğin olduğu bildirilmiştir (Yorbık 1999). Bu çalışmayla uyumlu olarak, başka bir çalışmada otizmde lipid peroksidasyonunun arttığı bildirilmiştir (Chauhan ve ark. 2002). Bununla birlikte bu çalışmada otistik çocukların kan bakır düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, saç bakır düzeyleri açısından ise iki grup arasında bir farklılığın olmadığı bulunmuştur.

Bakırın yüksek miktarlarının da oksidatif zedelenmeyi artırabileceği ileri sürülmüştür. Çünkü, bakır ve demir gibi geçiş metal iyonlarının varlığında, oldukça reaktif ve örseleyici olan hidroksil radikali (OH) kolayca meydana gelmektedir (Cheeseman ve Slater 1993, Reddy ve Yao 1996). Hidroksil radikali özellikle hücre zarı fosfolipidleri başta olmak üzere, proteinlerle, DNA gibi makromoleküllerle tepkimeye girer. Bunun sonucunda hücre zarının yapısı ve işlevi bozulabilir, hücre ölümüne kadar varan zararlı etkiler oluşabilir (Yao ve Reddy 2001, Yorbık 1999). Oksidatif strese bağlı olarak merkezi sinir sisteminde oluşan patolojilerin çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynayabileceği bildirilmiştir (Chauhan ve ark. 2002, Mahadik ve ark. 1996, Pappolla ve ark. 1998, Yorbık 1999). Otizmde kan bakır düzeylerinin artışı düşük seruloplazmin düzeylerinden kaynaklanabilir. Otistik bireylerle yapılan bir çalışmada, seruloplazmin ve transferrin düzeylerinin düşük olduğu ve aynı zamanda lipid peroksidasyonun arttığı gösterilmiştir (Chauhan ve ark. 2002). Diğer taraftan bakır miktarı artarken çinko miktarının azalmasının bağışıklık sistemi işlevlerinde azaltıcı bir etki yaptığı bildirilmektedir (Tanındı 1978). İlginç olarak, çinko eksikliğinde görülen lenfositlerin

mitojenlere yanıtında azalma, T hücrelerinin aracılık ettiği bağışıklıkta anormallikler, doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinde azalmalar gibi bağışıklık sistemi patolojileri ile (van Gent ve ark. 1997), otizmde görülen bağışıklık sorunlarında benzerlikler vardır (Prasad 1997). Otistik bozuklukta görülen bağışıklık sistemi patolojilerinde, çinko düzeyleriyle ilişkili olarak yüksek bakır düzeylerinin önemli olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte çinko ve bakır düzeyindeki değişiklikler otizme özgü değildir. Örneğin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizofreni gibi bozukluklarda da eser elementlerin düzeyleri ile ilgili farklılıklar bildirilmiştir (Aysev ve ark. 1998, Herran ve ark. 2000, Gillin ve ark. 1982, Wichstrom 1999).

Otizimde kan ve saç bakır düzeyleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Shearer ve arkadaşları (1982) saç, Jackson ve Garrod (1978) kan örneklerinde yaptıkları çalışmalarda otistik grupla sağlıklı kontrol grubu arasında bakır düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Wecker ve arkadaşları (1985) ise otistiklerde saç bakır düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada otistik çocukların saçlarında Al, Cd düzeyi yüksek; Ca, Cr, Cu, Fe, Mn, K, Na ve Zn düzeyleri düşük, Hg ve Pb düzeylerinde ise farklılığın olmadığı bulunmuştur (Sutton ve ark. 1980). Atasoy (1986) otistik bozukluğu olan çocukların saçlarında Cu, Pb, Mg ve Zn'yu otistik olmayan kardeşlerine göre; Cu ve Zn'yu ise sağlıklı normal çocuklara göre yüksek olarak bulmuştur. Bu çalışmada ise otistik çocukların kan bakır düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, saç bakır düzeyleri açısından ise iki grup arasında bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Kandaki bakır ölçümleri diyetle ilgili etkenlerden daha kolay etkilenebilir ve daha kısa süreli bakır durumunu yansıtırken, saçtaki bakır ölçümleri ise daha uzun süreli bakır durumunu gösterebilir. Otistik çocuklarda kan bakırının artmış düzeyleri diyetlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çeşitli çalışmalarda farklı bakır düzeyi sonuçları ise bozukluğun heterojenitesine, çalışmanın yapıldığı coğrafi alan-

lara bağlı olabilir. Bu konuda henüz yeterli verilerin olmamasına karşın otistik bozuklukta bakır düzeyleri yönünden iki ya da üç alt grup olabileceği düşünülmektedir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için otizmde bakır metabolizmasını ve olası bakır metabolizması bozukluğunun sonucunda oluşan patolojileri araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Otizmde bakır metabolizmasında anormalliklerin olduğu kanıtlanırsa, özgül farmakolojik ajanların ve diyetin tedavi kapsamına alınması düşünülebilir. Benzer şekilde, gebelere, risk altında olan veya gelişimin erken dönemindeki çocuklara otizmin gelişimini önlemeye yönelik girişimlerde bulunulabilir.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington, DC, American Psychiatric Association .*
- Atasoy A (1986) Erken Çocukluk Otizmi ve Saçta Eser Elementler. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.*
- Aysev A, Kerimoğlu E, Dinçer N ve ark. (1998) Zinc status in children with ADHD. Second International Zinc Symposium, Ankara, Turkey.*
- Bremner I (1979) The toxicity of cadmium, zinc and molybdenum and their effects on copper metabolism. Pro Nutr Soc 38: 325.*
- Chauhan A, Chauhan VPS, Cohen I (2002) Reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin antioxidant proteins in autism. International Meeting For Autism Research (IMFAR), Orlando, Florida.*
- Cheeseman KH, Slater TF (1993) An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 49(3): 481-493.*
- Gershwin ME, Beach R, Hurley L (1988) Trace Metals, Aging and Immunity. J Am Ger Soc 45:374-377.*
- Gillin JC, Carpenter WT, Hambidge KM ve ark. (1982) Zinc and copper in patients with schizophrenia. Encephale 8(3): 435-44.*
- Herran A, Garcia-Unzueta MT, Fernandez-Gonzalez MD ve ark. (2000) Higher levels of serum copper in schizophrenic patients treated with depot neuroleptics. Psychiatry Res 94(1): 51-8.*
- Jackson MJ, Garrod PJ (1978) Plasma zinc, copper, and amino acid levels in the blood of autistic children. J Autism Child Schizophr 8(2): 203-208.*
- Köseoğlu V (1990) Yenidoğanın kanında eser element düzeyleri. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi , Ankara.*
- Lech T (2002) Lead, copper, zinc, and magnesium content in hair of children and young people with some ne-*

- urological diseases. *Biol Trace Elem Res* 85(2):111-126.
- Mahadik SP, Mukherjee S, Correnti EE ve ark. (1996) Plasma membrane phospholipid fatty acid composition of cultured skin fibroblasts from schizophrenic patients: comparison with bipolar patients and normal subjects. *Psychiatry Res* 31:63(2-3):133-142.
- Pappolla MA, Chyan YJ, Omar RA ve ark. (1998) Evidence of oxidative stress and in vivo neurotoxicity of beta-amyloid in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 152(4):871-877.
- Prasad AS (1997) Zinc and immunity. In: Çavdar AO, editor. *Trace elements in humans*. Ankara: TUBITAK Printing Unit; p.1-9.
- Reddy RD, Yao JK (1996) Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostag Leukotr Ess* 55(1-2): 33-43.
- Sayal A (1992) Değişik kanser türlerinde plazma ve eritrositlerde glutatyon peroksidaz ve eser elementlerin düzeyleri. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara.
- Scheinberg IH (1976) The effects of heredity and environment on copper metabolism. *Med Clin N Am* 60:705-712.
- Shearer TR, Larson K, Neuschwander J ve ark. (1982) Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *J Autism Dev Disord* 12(1):25-34
- Sutton AL, Brumm MC, Kelly DT ve ark. (1980) Effect of dietary salt, arsenic and copper additions and waste management systems on selected microbial organisms in swine wastes. *J Anim Sci* 51(4):791-797.
- Tanındı Ş (1978) Malnutrisiyonlu çocuklarda humoral ve hücrel immünite, iz elementler, çinko ve demirin bu fonksiyonlara etkisi. *GATA Bülteni* 20: 311-334.
- Ulmer DD (1977) Trace elements. *New Eng J Med* 297:318-321.
- van Gent T, Heijnen CJ, Treffers PD (1997) Autism and the immune system. *J Child Psychol Psychiatry* 38:337-349.
- Wecker L, Miller SB, Cochran SR ve ark. (1985) Trace element concentrations in hair from autistic children. *J Ment Defic Res* 29(Pt 1):15-22.
- Wichstrom L (1999) The emergence of gender difference in depressed mood during adolescence: the role of intensified gender socialization. *Dev Psychol* 35(1): 232-45.
- Yao JK, Reddy RD (2001) Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 15(4):287-310.
- Yorbık Ö (1999) Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara.
- Yung CY (1984) A synopsis on metals in medicine and psychiatry. *Pharmacol Biochem Behav* 21 (Suppl 1):41-47.