

# Otizm Spektrum Bozukluklarında Glia Hücrelerinin Rolü

## Role of Glia Cells in Autism Spectrum Disorders

✉ Melis Elif Elçi<sup>1</sup>, ✉ Miraç Barış Usta<sup>1</sup>, ✉ Koray Karabekiroğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

### ÖZ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sıklığı giderek artmakta olan, sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde işlevsel bozukluklar, sınırlı ilgi alanları, tekrarlayan davranışlar ile kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm spektrum bozukluğu etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olan birçok alan vardır. Artan çalışmalar sinaptik fonksiyonlardaki bozulmaların OSB başlangıcında kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir. Sinaptik fonksiyonların düzenlenmesinde glial hücrelerin rolü bulunmaktadır. OSB' de etkilenen serebral kortekste nöron ve glia hücre sayılarında değişiklikler görülmekte, bu değişiklikler sinaptik fonksiyonlarda düzensizliğe yol açmakta ve davranışları etkilemektedir. Yapılan çalışmalar glia hücrelerinin OSB patofizyolojisinde ki rolü ile ilgili bilgiler sunmakta ancak OSB ile glia hücreleri arasında ki ilişki ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede glial hücrelerin OSB etiopatogenezindeki önemine ve yapılan çalışmalara değinilecektir.

**Anahtar sözcükler:** Glia hücreleri, astrogliya, nöron, otizm spektrum bozukluğu

### ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with an increasing frequency, manifested by functional disorders in social communication and social interaction, limited interests, and repetitive behaviors. The etiology of autism spectrum disorder has not yet been fully elucidated and there are many areas that need further study. Increasing studies have shown that disruptions in synaptic functions are critical in the onset of ASD. Glial cells have a role in the regulation of synaptic functions. In ASD, changes are seen in the number of neurons and glia cells in the affected cerebral cortex, and these changes cause dysregulation in synaptic functions and affect behaviors. Studies provide information about the role of glia cells in the pathophysiology of ASD, but more data is needed on the relationship between ASD and glia cells. In this review, the importance of glial cells in the etiopathogenesis of ASD and studies will be discussed.

**Keywords:** Glia cells, astrogliya, neurons, autism spectrum disorder

### Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (ASD), tekrarlayıcı davranışlar, sosyal iletişimde yetersizlik ile kendini gösteren, ABD'de çocukların %1'ini etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur (Falcone ve ark. 2021). DSM 5'te, otizm spektrum bozuklukları terimi, temel semptomları paylaşan; Asperger sendromu, Rett sendromu, başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluklar, OSB ile ilgili davranışsal semptomlar gösteren nadir genetik bozuklukları da kapsayacak şekilde kullanılmaktadır (APA 2013). OSB semptomlarına, dil gelişim geriliği, epilepsi, zeka geriliği sıklıkla eşlik etmektedir (Waterhouse ve ark. 1996). Son 50 yıla bakıldığında, OSB'nin tanısındaki ilerlemeler ve spektrum içerisindeki semptomların genişlemesi, OSB'nin yaygınlık oranında 30 kat artışa sebep olmuştur (Motttron 2021). Yakın tarihli bir sistematik incelemede ABD'de, 4 yaşındaki çocuklarda ki OSB prevalansı %1.70, 8 yaşındaki çocuklarda ki OSB prevalansı %1.85 olarak bildirilmiş, çalışmada OSB prevalansında artış olduğu gösterilmiştir (Bougeard ve ark. 2021). Mısır'da yapılan bir araştırmada, okul öncesi dönemi çocuklarının %2.8'inin OSB açısından yüksek riskli bulunmuştur. Bu çocuklarda risk faktörleri olarak; konjenital anomaliler, yaşamın ilk yılında çocuklardaki ilaç tedavileri, gebelik sırasında annenin ilaç tedavisi ve ailedeki psikiyatrik hastalık yükü gösterilmiştir (Yousef ve ark. 2021).

OSB semptomları erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır ve tanı bu dönemlerde konulsa da semptomlar yetişkin döneme kadar devam etmekte olup günlük yaşamda olumsuz etkiler yaratmaktadır (Schmitz ve ark. 2008). OSB etiolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin rolü olduğu bilinse de ana mekanizma hala bilinmemektedir, bundan dolayı OSB semptomları için spesifik bir tedavi ajanı hala yoktur (Aronson ve ark. 1997). OSB vakalarının çoğu idiyopattir, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi OSB gelişimine yol

**Yazışma Adresi /Address for Correspondence:** Miraç Barış Usta, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye **E-mail:** dr.miracbarisusta@gmail.com

**Geliş tarihi/Received:** 14.10.2022 | **Kabul tarihi/Accepted:** 17.01.2023

açmaktadır (Gzielo ve ark. 2021). Maternal enfeksiyonlar, çevresel faktörler ile birlikte OSB gelişiminde önemli rol oynamaktadır; yapılan araştırmalarda maternal immün aktivasyonun, plasentada nöroinflamatuvar yanıtı yükselterek OSB benzeri davranışlara yol açtığı gösterilmiştir (Jones ve ark. 2017). Yapılan araştırmalar artan ebeveyn yaşı OSB ile ilişkilendirilmiştir, yapılan bir çalışmada 40 yaşından büyük erkeklerin, 30 yaşından küçük olanlara göre OSB bulunan bir çocuğa sahip olma riskinin 5.75 kat daha fazla olduğu bulunmuştur, ilerleyen anne yaşı ise OSB ile ilişkili bulunulmamıştır (Reichenberg ve ark. 2006). Yapılan 27 çalışmanın meta-analizinde ise anne yaşında 10 yıllık artışın OSB için %18, baba yaşındaki 10 yıllık artışın ise OSB için %21 daha yüksek risk oluşturduğu bildirilmiştir (Wu ve ark. 2017).

OSB'de klinik heterojenlik ve değişkenlik, tanı, tedavi ve nörobiyoloji çalışmalarında zorluklara yol açmaktadır (Jeste ve ark. 2014). Aynı zamanda otizm alanında yapılan çalışmalarda nöroanatomi ve fonksiyonel anormallikler kaydedilmektedir (Amaral ve ark. 2008). Otizmin nöropatolojisini inceleyen çalışmalarda serebellum, hipokampus, amigdala, beyin sapı ve serebral korteks gelişiminde hafif anormallikler bulunmuştur ve bu anormallikler nöropsikiyatrik hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Palmen ve ark. 2004). OSB tanısı alan çocuklarda genellikle yaşamın ilk yıllarında beyin ağırlığı, baş çevresi ve kortikal kalınlık artışı görülmektedir (Carper ve ark. 2002). Gözlenen bu makroskopik değişiklikler, belirli beyin alanlarının hücresel içeriğindeki değişikliklerle ilişkili olabilir (Varghese ve ark. 2017). OSB tanısı bulunan bazı çocuklarda, dorsolateral prefrontal korteks, OSB tanısı olmayan nörotipik çocuklara göre daha fazla nöron içermektedir (Courchesne ve ark. 2011). Dorsolateral prefrontal korteks; duygu, dikkat, çalışma belleği, sosyal uyaran ile etkileşimde görevli olduğundan dolayı, bu alandaki anormal nöronal gelişim OSB davranışları ile ilişkilendirilebilir (Bedford ve ark. 2020). OSB'de dorsolateral prefrontal kortekste ve diğer kortikal alanlarda nöron sayıları artış gösterirken, prefrontal korteks kortikal inhibitör internöron sayıları azalmaktadır (Amina ve ark. 2021). Dorsolateral prefrontal korteks dahil olmak üzere prefrontal kortekste ki glial hücre sayılarının OSB'de azaldığı bulunmuştur (Falcone ve ark. 2021). Ayrıca OSB'de amigdalada ki nöron sayısının daha az olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (Schumann ve ark. 2006). Miktarı değişen nöronlar korteksteki tabakalar içinde farklılık gösterdiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur, fusiform girusta 3. Tabakada nöron yoğunluğu azalmıştır, tabaka 3,5 ve 6 da ise nöron sayısı azalmıştır, perikardiyal hacimdeki azalma ise tabaka 5 ve 6 da olmuştur (van Kooten ve ark. 2008).

Nöroimmün değişiklikler ve glial hücre aktivasyonları OSB nörobiyolojisine ilişkin araştırmaların konusu olmuştur (Vargas ve ark. 2005). Glial hücreler sinapsların oluşturulmasında ve sonlanmasında, nöron ağını desteklenmesinde, inflamatuvar süreçlerin gerçekleşmesinde rol oynamaktadır (Gzielo ve ark. 2021). Glia hücreleri nöronları eksitotoksiteden koruma, miyelinizasyon, hücresel artıkları temizleme, iyonları tamponlama ve beyinin uygun çalışmasında işlev görmektedirler (Verkhatsky ve ark. 2018). Astrositlerdeki sayı ve morfoloji değişiklikleri, inflamasyon ve yaralanma gibi süreçlerle yakın ilişkilidir (Gzielo ve ark. 2019). Glia hücrelerinin otizme neden olabilecek patolojik süreçlerle ilişkili olduğunu gösteren veriler vardır, bu veriler daha fazla astroglia belirteç miktarındaki (GFAP) ve glial hücre sayısındaki değişikliklerle ilişkilidir (Edmonson ve ark. 2014). OSB'de glial belirteçlerin ekspresyonunda bozulma; sosyal uyum, ödül, dikkat, bilişsel süreçlerle ilgili beyin yapılarındaki (prefrontal korteks, hipokampus, striatum, amigdala, serebellum) nöronların patolojik değişiklikleri ile uyusmaktadır (Chrobak ve ark. 2017). Glia hücrelerinin sağladığı uygun desteğin bozulması, nöronal ve sinaptik bağlantılarda değişikliklere neden olarak otizm gibi nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında rol oynayabilir (Gzielo ve ark.) 2021).

**Tablo 1. Glia hücreleri ve işlevleri**

<b>Makroglia (Nöral) kökenli</b>	<b>Mikroglia (Miyeloid) kökenli</b>
Astroglia -Kan Beyin Bariyerinin devamlılığını sağlamak -Sinaps çevresindeki nörotransmitter seviyelerini düzenlemek -İyon seviyelerini düzenlemek ve metabolizmasına destek sağlamak	Mikroglia -Beynin immünitesini sağlamak, ölü hücreleri ve patojenleri fagositoz ile uzaklaştırmak
Ependim Hücreleri -Ventrikül içlerinin yapısına katılmak -Serebrospinal sıvının üretilmesi	
Oligodentrogia -Nöron miyelinizasyonunu sağlamak -Yapısal çerçeveyi korumak	

## **Sinir Sisteminde Nöroglia:**

Sinir sisteminde nöral devrede, hücreler arası bağlantılar, nöronlar arasında kimyasal ve boşluk- bağlantılı

şekilde veya astrositleri birbirine bağlayan elektriksel şekilde çalışan sinapslar tarafından düzenlenmektedir (Kettenmann ve ark. 2011). Karmaşık olan sinirsel ağların oluşumu, yeniden düzenlenmesi, modellenmesi, geliştirilmesi hassas bir homeostatik kontrol gerektirmektedir ve bu kontrol nöroglia tarafından gerçekleştirilmektedir (Zeidán-Chuliá ve ark. 2014). Başlangıçta virchow tarafından glia hücreleri; makroglia (nöral) kökenli ve mikroglia (miyeloid) kökenli hücreler olarak temsil edilmişlerdir (Virchow 2020). Makroglia (nörol) kökenli hücreler; astroglia, oligodentrogia ve NF2 hücreleridir (Nishiyama ve ark. 2005). Bu farklı hücre tiplerinin ortak görevi, merkezi sinir sisteminin dengesini korumaktır, bundan dolayı nöroglia merkezi sinir sisteminin homeostatik hücresi olarak tanımlanabilmektedir (Zeidán-Chuliá ve ark. 2014). Glial hücreler, hasar durumunda nöron onarımı, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda görev almaktadırlar (Franklin ve ark. 2015). Tablo 1'de glia hücreleri ve işlevleri özetlenmiştir.

Astrositler çok çeşitli nöroglial hücrelerdir, beyaz cevherin fibröz astrositleri, gri cevherin protoplazmik astrositleri, retinada müller hücreleri, serebellumda Bergman glia hücreleri şeklinde farklı dokularda farklı şekillerde bulunmaktadır. Astrositlerin birçok görevi vardır; kan beyin bariyerine katılırlar, nöroenezisi kontrol ederler, iyon homeostazını düzenler, glutamat ve GABA için öncü olan glutamin sağlayarak sinaptik iletimde rol oynar, nöronlara enerji substratı sağlamaya yardım eder ve reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi sağlar (Verkhatsky ve ark. 2013).

Nöroglia hücrelerinden bir değeri oligodentrositler ise akson miyelinasyonunda görevlidir (Hartline ve ark. 2007). Miyelin, nöronların impuls iletiminin hızını ve nöron hücre zarının kapasitansını artırmaktadır (Gzielo ve ark. 2021). İkinci tip oligodentrogia benzeri hücreler, oligodentrosit ya da polidentrositlerin öncülleridir, bu hücreler NG2 proteinini ifade ettikleri için aynı zamanda NG2 hücreleri olarak isimlendirilmektedir ve NG2 kondrotin sülfat içeren bir transmembran proteoglikan olarak glia ve sinir hücrelerinin farklılaşmasında gereklidir (Stallcup 1981).

Mikroglial hücreler ise eksraembriyonik yolk kesesinden gelişirler (Ginhoux ve ark. 2010). Beyinde bağışıklık sisteminde ana rolü oluşturan mikroglia hücreleri normal bir durumda sürekli olarak herhangi bir zarar, hasar belirtisi için çevreyi inceler ve mikroglia hücrelerinin fagositoz yapabilen makrofaj haline gelip mikroglial süreçlerin geri çekilmesi sonucu merkezi sinir sisteminde patolojik durumlar oluşabilir (Kettenmann ve ark. 2013). Mikroglia hücreleri embriyonik dönemin 8. gününde ortaya çıkmakta ve esas olarak hipokampus ve korpus kallosum etrafında kümelenmektedir, aynı zamanda mikroglialar ilk oluştuğunda ameboiddir (olgunlaşmamış), doğum sonrası 30. Günde dallanır (olgunlaşır) ve yakın çevreyi izleme kabiliyeti kazanır ve nöron gelişimini bozan faktörler, enfeksiyonlar mikrogliaların olgunlaşmasını bozmaktadır (Gzielo ve ark. 2021). Mikroglia, büyüme faktörleri ve trombospondinler sağlayarak sinoptogenezde, gereksiz sinapsları ortadan kaldırmakta, BDNF veya TNF gibi faktörleri salgılayarak sinaptik iletim düzenlenmesinde, nöronlara trofik destek sağlamada, nöroenezisi düzenlemede rol oynamaktadır (Tremblay ve ark. 2010).

## OSB'de Astrositler

Astrositler, beyin homeostazını korumada, merkezi sinir sistemindeki hücreler arasındaki metabolizmayı sürdürme ve sinyalleşme görevlerinde önemli rol oynarlar, bu işlevler için farklı molekül, resöptör, taşıyıcı ve çeşitli pompalara sahiptir, elektriksel uyarılmadıkları için kalsiyum, sodyum ve potasyum gibi iyonları kullanarak iletişim sağlarlar. Astrositler, hücre kalıntıları temizlemek için potasyum ve su kanallarını (aquaporin4) kullanırlar (Iliff ve ark. 2012). Beyinde astrositik su kanalları ve potasyum iyonlarının homeostazında değişme olması sonucu nöronal uyarım ve inhibisyon arasında denge değişebilmektedir. Hücre dışı potasyum iyon konsantrasyonunda oluşan küçük değişiklikler nöronlarda hipereksitabiliteye sebep olmaktadır. Azaltılmış potasyum kanal aktivitesi hücre dışı potasyum iyonunu artırmaktadır (Gzielo ve ark. 2021). Potasyum kanallarının nakavt edilmesi glial membran üzerinde depolarizasyona sebep olur ve glutamat alımını inhibe eder (Djukic ve ark. 2007). Aynı zamanda astrositlerde bulunan aquaporin 4 gibi su kanallarında kayıp ya da bozulma olması durumunda, potasyum tamponlanması bozulur ve otizm dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik bozukluğun içeriğinde olan nöronların aşırı uyarılmasına yol açar. Astrositler, astrositik membran üzerindeki glutamat taşıma proteinleri olan GLT-1 ve GLAST ile birlikte glutamatın taşınması ve temizlenmesi görevinde bulunurlar (Gzielo ve ark. 2021). Glial hücrelerde ki glutamat metabolizması ile ilgili bozukluklar hayvanlarda davranış bozukluklarına yol açabilmektedir. GLT-1 eksikliğinin nöronlarda uyarımı artırdığı ve farelerde kendine zarar verme ve aşırı tekrarlayıcı davranışlara sebep olduğu bulunmuştur (Aida ve ark. 2015). Bu bulgulara daha sonra yapılan çalışmalarda da ulaşılmıştır (Jia ve ark. 2020, Jia ve ark. 2021). OSB de bozulan bellek ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde glutamat reseptörleri aracılığı ile uyarıcı nörotransmitter sinyalleri önemli yer tutmaktadır (Choudhury ve ark. 2012). Otizmi bulunan deneklerle yapılan bir çalışmada, beyincikteki glutamat taşıyıcılarında belirgin anormallikler bulunmuştur (Smith ve ark. 2011). Nöroenez ve gliogenez döneminde inflamatuvar süreçler beyin gelişim döneminde zararlı sonuçlar oluşturabilmekte, bu inflamatuvar süreç

döneminde sitokin akışına bağlı olarak mikroglia çoğalmaya ve şekil değiştirmeye başlar, gliosisin miktarına göre de glia lökositleri toplar ve doku hasarına neden olur (Sofroniew 2015). Gliosisin artması ile glia hücrelerinin ana işlevi değişebilir, bunun sonucunda nöronal bağlantıda çalışma hataları ve bozukluklar olabilir, özellikle astroglia tarafından oluşturulan kan-beyin bariyerinin bozulmuş geçirgenliği OSB başlangıcı için önemli yer edinmektedir (Meyer 2014). Kan-beyin bariyeri bütünlüğü merkezi sinir sistemindeki anormal nöroinflamasyonu engellemektedir (Gzielo ve ark. 2021). Astrositler proinflamatuvar sinyali artırarak beyin hasarında artışa neden olabilirler, aynı zamanda glia hücrelerinin oluşturduğu skar beyni güçlü inflamasyondan korumaktadır (Cregg ve ark. 2014).

Doğum sonrası glia proliferasyonunda bozulma olması durumunda , sıçanlarda sosyal etkileşimde değişiklik ve hiperaktif davranışlar oluşabilmektedir (Mony ve ark. 2016). Stratumda GABA B -Gi yolunun inhibe edilmesi durumunda farelerde dikkat artar, davranışsal hiperaktivite azalır (Nagai ve ark. 2021). Hafızanın oluşumunda da astrositlerin yer aldığına dair kanıtlar vardır, bu durum astroglial aktivasyonu D-serin ve ATP'nin astrositlerden salınması sonucu ile mümkün olabilmektedir (Adamsky ve ark. 2018). Aynı zamanda astroglia, nöronları laktat ile besleyerek biliş ve hafıza süreçlerine katkıda bulunmuştur, laktat taşımada eksikliğin kemirgenlerde amneziye yol açtığı gözlenmiştir (Park ve ark. 2020).

Beyinde ki uyarılma ve inhibisyon denge anormalliklerinin, sinaptogenezde ki problemlerin OSB'de önemli olduğu düşünülmektedir (Gzielo ve ark. 2021). Yapılan bir çalışmada valproik aside maruz bırakılan sıçanların, 35. günde medial prefrontal korteks ve hipokampuslarında glial fibriler asit proteini (GFAP) immün boyama düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Codagnone ve ark. 2015). GFAP+ astroglial hücreler, yetişkin memeli santral sinir sisteminde nörogenezde yer almakta, hipokampusun dentrat girusu ve yetişkinlik sırasında subventriküler bölgede nörogenezisi olumlu yönde kontrol ettiği varsayılmaktadır (Pekny ve ark. 2007). OSB'de bozulmuş nöronal yapıya sahip alanlarda GFAP düzeyinin artması astroglial tepkiyi düşündürmektedir (Laurence ve ark. 2005). Yapılan bir insan çalışmasında, aynı yaştaki otistik bireylerin frontal ve pariyetal korteks , anterior singulat girus ve serebellumda GFAP düzeylerinin arttığı bulunmuş, bu durum reaktif astrogliosisi düşündürmüştür (Vargas ve ark. 2005).

Astrositlerde ki mitokondriyal metabolizma, ATP'ye bağlı süreçler yolu ile nöronlar için gerekli olan metabolizma, salgılama, nörotransmitterlerin taşınması sürecini etkilemektedir (Verkhatsky ve ark. 2013). Astrositler, koordinasyon ve astroglial sinsityum içinde ki metabolik eşleşmede rol alabilmek için konneksin adı verilen boşluk bağlantı kanallarını kullanır (Escartin ve ark. 2013). OSB'de astrositlerde CX43 (konneksin43) ekspresyonunun arttığı bulunmuş, boşluk bağlantı kanallarının miktarının artması OSB'de astroglial sinsityayı etkileyebilmektedir. Klinik öncesi yapılan bir çalışmada gebelikte influenza viral enfeksiyonunun, konneksin 43'te değişikliklere yol açtığı, bu durum sonucunda astrositlerde anormal aquaporin-4 ekspresyonunun gerçekleşmesi ve anormal glial- nöral etkileşimine yol açtığı gösterilmiştir (Fatemi ve ark. 2008)

OSB gelişimine sıklıkla gastrointestinal sorunlar eşlik etmektedir (Eshraghi ve ark. 2020). Son 20 yılda yapılan klinik ve klinik öncesi çalışmalar , mikrobiyotaya-bağırsak-beyin eksenini olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Yu ve ark. 2021). OSB hastalarının %25i sağlıklı hastalara göre farklı bağırsak mikrobiyotasına ve metabolizma bileşimine sahiptir. Bu farklılığın, gastrointestinal bozukluk ve OSB semptomlarının şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Williamson ve ark. 2012).

Bağırsak mikrobiyotası, GABA'yı serbest bırakarak, BDNF ve serotonin seviyelerini düzenler ve enterik sinir sisteminin aktivitesinde rol oynar (Morais ve ark. 2021). Lactobacillus reuteri metabolitlerinin oksitosin düzeyini artırarak, OSB'nin davranışsal semptomlarında azalma sağlayabileceği gösterilmiştir (Sgritta ve ark. 2019). Yapılan bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının, farelerde mikroglia fonksiyonunu düzenlemede görev aldığı gösterilmiştir (Erny ve ark. 2015).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin değişmesi sonucunda bağırsak epitel geçirgenliği artar, inflamatuvar faktörler kan dolaşımına girer , bunun sonucunda sistematik inflamasyona neden olur. İnflamatuvar süreçlerin devam etmesi, kan-beyin-bariyerinin bütünlüğünü değiştirir ve bu da nöroinflamasyona sebep olabilir (De Punder ve ark. 2015). Mikrobiyotom, bileşiminde bozukluk olmadığı takdirde, bütirat salınımını sağlayarak, proinflamatuvar sitokin miktarını azaltıp inflamasyonun seyrini etkileyebilir, glutamat salınımını ve spontan nöron ateşlemesini değiştirebilir, GABA salınımını kolaylaştırabilir (Noh ve ark. 2005). Bundan dolayı mikrobiyotom OSB'de sıklıkla bozulmuş olan homeostazın uyarılması/inhibisyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca bütirat miktarındaki azalma kan-beyin-bariyeri bütünlüğünün bozulmasına sebep olabilmektedir (Gzielo ve ark. 2021).

Yapılan bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının normal bir şekilde yeniden kolonizasyonu ile birlikte mikroglia özelliklerinin düzeldiği ve OSB semptomlarının azaldığı gösterilmiştir (Matta ve ark. 2019). Bağırsak

mikrobiyotasında ki kısa zincirli yağ asitleri, fenolik bileşikler, serbest aminoasitler OSB hastalarının davranışları ile ilişkili bulunmuştur (Cryan ve ark. 2019). Kısa zincirli bir yağ asidi olan propiyonik asit, nörotransmitter iletimini, hücre içi kalsiyum sinyal yolunu ve boşluk bağlantısını değiştirerek kan-beyin bariyerini geçebilir, sinir hücrelerinde birikerek OSB riskini artırabilir (Aabed ve ark. 2019).

Astrositlerin aktive olması tip 2 1,4,5-tripsfosfat reseptörlerinin (IP 3 R2) aracılık ettiği  $Ca^{2+}$  artışı ile gerçekleşir (Gzielo ve ark. 2021). Yapılan bir çalışmada OSB hastalarında IP 3 R2 geninde etkilenme olduğu bulunmuştur (A Rahn ve ark. 2012). Başka bir çalışmada, astrosite özgü IP3R2 koşullu nakavt farelerin tekrarlayan davranışlar ve atipik sosyal becerilere sahip olduğu gösterilmiştir, ayrıca çalışmada, IP3R2 mutant farelerde ve astrosite özgü nakavt farelerde bulunan otistik özelliklerin altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları bulmak için in vivo mikrodializ kullanılarak, kemirgenlerde sosyal davranışla ilgilenen medial prefrontal korteksteki gliotransmitterlerin seviyeleri analiz edilmiştir. Her iki nakavt farede de ATP seviyeleri düşük bulunmuştur, bununla birlikte astrositik P2X2 reseptörlerinin aracılık ettiği ATP tedavisi, farelerde sosyal davranışları iyileştirmiş ve GABA bağlı iletimi kolaylaştırdığı görülmüştür (Wang ve ark. 2021).

### **OSB'de Mikroglia Hücreleri**

Mikroglial hücreler, merkezi sinir sisteminin birincil bağışıklık hücreleri olmakla birlikte, nöral gelişim, sinaptik plastisite gibi fizyolojik süreçlerde yol almaktadır (Perry ve ark. 2013). Normal durumlarda mikroglia, ince dallanmış süreçlerin sürekli yeniden yapılandırılması ile hasar belirtisi olup olmadığını kontrol amaçlı çevresini inceler. Fagositoz yapabilen makrofajlar haline gelen mikroglial süreçlerin geri çekilmesi, santral sinir sisteminde patolojik durum belirtisidir (Kettenmann ve ark. 2013). Mikroglial hücreler aktive olduğunda, nörotrofinleri, sinir büyüme faktörünü, intörlökinleri, glial kaynaklı nörotrofik faktörü ve nöronal sağkalımı etkileyen nörotrofik faktörlerin salınımını artırır. Mikroglia kaynaklı faktörler ise nörotoksosite ile ilişkili İL-6, tümör nekroz faktör (TNF) veya nitrik oksit (NO) gibi proinflatuar sitokinleri içermekle birlikte mikroglia tarafından salınan bu faktörlerin türleri, çoğunlukla gelişen patolojik durumun türüne bağlıdır (Hanisch ve ark. 2007). Mikroglia hücrelerinin önemli görevlerinden biri de sinaptik budanma olarak adlandırılan sinaps kaldırma işlemidir, bu durum anormal ya da gereksiz sinapsları kontrollü ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır (Weinhard ve ark. 2018).

Yapılan çalışmalarda, maternal immün aktivasyonun, OSB'ye etkisi erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha fazla bulunmuştur, maternal inflamasyona yanıtta ki bu cinsiyet farklılığı, erkeklerde ki mikroglial aktivasyon duyarlılığının kızlardan fazla olabileceğini düşündürmüştür (Patel ve ark. 2020). Ayrıca yapılan araştırmalarda mikroglialın olgunlaşması, gelişimi ve işlevinde, kız çocuklarına göre erkek çocuklarının beyinlerinde mikroglial genlerin artan ekspresyonu bulunmuştur (Block ve ark. 2022). Farelerle yapılan bir çalışmada gebelik sırasında Herpes simplex virüsü gibi mikroorganizmalar ile geçirilen enfeksiyonun, maternal immün aktivasyonu artırdığı, fetal beyinde mikroglialın aktivasyonuna ve yavrularda OSB benzeri davranışlara sebep olduğu bulunmuştur (Malkova ve ark. 2012).

Mikroglia hücrelerinin enflatuar süreçlerde ve sinaptik budanmada görev alması, OSB oluşumunda önemli rol almaktadır (Matta ve ark. 2020). İnflamasyon ve bozulmuş sinaptogenez OSB semptomlarının ortaya çıkmasında neden olabilmektedir (Haida ve ark. 2019). MR yada PET kullanılarak yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, OSB bulunan deneklerin beyinde inflamasyon gözlenmiştir (Suzuki ve ark. 2013). Yapılan ölüm sonrası çalışmalarda ise OSB bulunan deneklerde gri maddede mikroglia yoğunluğunun arttığı, nöronal etkileşimlerin değiştiği bulunmuştur (Morgan ve ark. 2010). OSB bulunan kişilerin serebral ve serebellar kortekslerinde, beyaz cevherlerinde aktif olarak devam eden nöroinflatuar süreç görülmüştür (Wei ve ark. 2011). Yapılan bir ölüm sonrası çalışmada otizmlili bireylerde görsel korteks ve frontoinsular korteksteki mikroglia yoğunluğunun arttığı bulunmuş, görsel kortekste artmış mikroglia yoğunluğu otizmde ki algısal entegrasyon ile ilgili fenotip ile ilişkilendirilebilmektedir (Tetreault ve ark. 2012).

Beyin gelişimi sırasında mikroglia olgunlaşmasında cinsiyetlere göre fark olmaktadır, bu fark global gen ekspresyon paternine dayanan mikroglial gelişim indeksinin (MDI) erken gelişim ve erken yetişkinlik döneminde kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bundan dolayı erkeklerde otizmin daha büyük oranı, beyin gelişimi sırasında mikroglia olgunlaşmasındaki farklılık nedeniyle gelişebilmektedir. Sonuçta kadın ve erkeklerin bağışıklık sisteminin proinflatuar faktörlere tepkisi değişebilir, bu durum otizm semptomlarının gelişme riskini artırıp azaltabilir (Bolton ve ark. 2017). Yapılan bir hayvan çalışmasında, azalan kemokin reseptörü Cx3cr1 (mikroglial spesifik kemokin reseptörü) farelerde sinaptik budanmanın azalmasına, sosyal davranışlarda eksikliklere, tekrarlayıcı hareketlerde artışa yol açtığı bulunmuştur. Azalmış Cx3cr1 reseptör sayısı sadece erkek farelerde bulunmuş (Zhan ve ark. 2014).

Mikroglial hücrelerin aktive olması durumunda bu hücrelerden reaktif oksitatif stres (ROS) ve proinflatuar

sitokin salınımının olması mitokondriyal enerji metabolizmasını inhibe edebilir (Rodriguez ve ark. 2011). Mikroglial aktivasyon sonucu üretilen ROS ve sonrasında meydana gelen oksidatif stres nörogelişimsel hastalıkların patogenezinde önemli rol almakla birlikte, oksidatif stres otizmde ortak bir özellik olarak kabul edilmektedir (Derecki ve ark. 2013).

Otizimli kişilerde doymuş ve doymamış çok uzun zincirli yağ asitlerinin miktarı artmıştır, bu durum yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonun bozulduğunu, sitozolik yağ asidi uzamasının ve yağ asidi desatürasyonun arttığını düşündürmektedir (Pastural ve ark. 2009). Nöron ve astrositler tarafından eksprese edilen glutaminerjik yollar, mikroglial aktivasyonu ve nörodejenerasyonu artırarak yağ asidi metabolizmasındaki değişikliklere sebep olabilmektedir (Innis ve ark. 2002).

### **OSB'de Oligodentrogia**

Oligodentrositler, nöron aksonlarını elektriksel olarak izole etmek, nöronlara metabolik ve trofik destek sağlamak için miyelin kılıfı oluşturan glial hücrelerdir (Bradl ve ark. 2010). İkinci tip oligodentrogia benzeri hücreler, polidendrosiler veya oligodendrositlerin öncülleri olmakla birlikte, bu hücreler NG2 olarak adlandırılan kondrotin sülfat içeren bir transmembran proteoglikanı eksprese eder ve NG2 glia hücrelerinin farklılaşması için gerekli bulunmuştur (Stallcup 1981). NG2 eksprese eden hücrelerin alt popülasyonu, nöronlarla sinaptik bağlantı kurar, glutamat salar ve a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörlerini uyarak aksonal iletimi düzenlemede görev alır (Bergles ve ark. 2000).

OSB bulunan hastalarda ki anormal beyaz cevher gelişimi ve OSB fare modellerinde ki oligodendrositlerde bozulmuş protein seviyeleri, beyaz cevherde oluşan değişiklikleri iletebilen oligodendrositlerin olgunlaşmasının bozulmasını düşündürmektedir (Hughes 2007). Bazı çalışmalar OSB'nin özellikle, korpus kallozumda değişen beyaz cevher bütünlüğü ve miyelin kılıf kalınlığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Ameis ve ark. 2016). Yapılan bir çalışmada, valproik aside (VPA) prenatal maruz bırakılmış OSB'nin temel semptomlarını gösteren yetişkin farelerde, sosyal davranışla bağlantılı olan bazolateral amigdala ve priform kortekste miyelin içeriğinin azaldığı ve miyelinleşme eksikliği olan farelerde sosyallik seviyelerinin daha az olduğu bulunmuştur (Graciarena ve ark. 2019). Yapılan başka bir çalışmada, ölüm sonrası OSB hastalarının beyin dokusunda, prefrontal korteksin bir alt bölgesi olan orbitofrontal korteks miyelin kalınlığında azalma olduğu raporlanmıştır (Zikopoulos ve ark. 2010). Çalışmalar miyelin içeriğinin azalmasının, beyaz cevherin etkilenmesinden dolayı, OSB'de sosyal semptomlarla ilişkili olabileceğini göstermekte, ancak yine de bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **OSB'de Çevresel ve Genetik Faktörlerin Glial Patolojiye Etkisi**

OSB etiolojisinde genetik yatkınlığın olduğu kabul edilmekle birlikte, sorumlu olan genler çoğunlukla bilinmemektedir (Mefford ve ark. 2012). Yapılan aile araştırmaları en az bir tanı konulan ailelerde otizm prevalansının 100 kat fazla olabileceğini, aynı zamanda monozigotik ve dizigotik ikizlerde daha yüksek insidans görülebileceğini göstermiştir (Bolton ve ark. 1994). Genetik faktörler OSB gelişiminde önemli bir risk oluşturmakla birlikte OSB'nin değişken kliniğini ve epidemiyolojisini açıklamakta tek başına yeterli olmaz. OSB gelişiminde çevresel faktörler OSB'nin artan prevalansını açıklayabilmektedir (Block ve ark. 2009). Doğum öncesi etanole maruz kalan çocuklarda daha yüksek OSB insidansı bildirilmiştir (Nanson 1992). Etanol Toll like reseptör 4 (TLR4) yanıtı ile mikroglial aktivasyonu artırır, bu durum OSB ile ilişkilendirilmektedir (Guizzetti ve ark. 2010). Valproik asit gibi antikonvülsan ilaçlara doğum öncesi maruz kalma OSB gelişimi ile ilişkilendirilmiş (Moore ve ark. 2000). Valproik asit astrositlerden TNF  $\alpha$  salınması ile farklılaşan hipokampal nöronlardaki apoptozu indükler (Christianson ve ark. 1994). Yapılan başka çalışmada kirli havaya maruz kalan çocuklarda özellikle erken çocukluk döneminde MSS'nin etkilenebileceği, prefrontal kortekste hasar oluşabileceği ve bilişsel işlev bozukluğu gelişebileceğini öne sürmüştür (Block ve ark. 2009).

Viral patojenlerden kızamıkçık virüsüne doğum öncesi maruz kalan hastalarda otistik belirtiler gözlenebilmektedir; kızamıkçık virüsünün gelişmek için beyin dokusundaki astrositleri hedef alması ve astroglial işlevi bozması sonucu nörolojik hasara sebep olması OSB bulgularını şiddetlendirebilmektedir (Chantler ve ark. 1995).

### **OSB'de Nöroinflamasyon**

Glia hücreleri, MSS içindeki yaralanma ve inflamasyon durumlarına karşı duyarlıdır (Depino 2013). Mikroglia, MSS'nin yerleşik makrofajıdır ve aktive olduğunda proinflamatuvar sitokinleri üretir, çoğalır, göç eder ve T hücrelerine antijen sunar (Harry ve ark. 2012). TNF  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin mikroglia

tarafından salınması, astrositlerin aktivasyonunu başlatmayı sağlar (Carniglia ve ark. 2017). Aynı zamanda mikrogliya, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılayarak inflamasyonu azaltabilir (Franco ve ark. 2015). Astrositler, MSS'de kan beyin bariyerini oluşturur, proinflamatuvar sitokin salgılanması ve inflamatuvar kaskadların indüklenmesinde görevlidir (Li ve ark. 2019). MSS'nin homeostazında değişiklik olduğunda mikrogliya ve astrositlerin aktivasyonu meydana gelir, bunun sonucunda uzun süreli inflamatuvar yanıt oluşur ve nöronal hücrelere zarar verir (Kinney ve ark. 2018). Oligodentrositler, MSS içindeki aksonları miyelinleştirmeden sorumludur, miyelinasyonda bozukluk olması durumunda nöronal hücreler proinflamatuvar hasar ile karşı karşıya kalmaktadır (Schmitz ve ark. 2008).

OSB'de nöroinflamasyon yapılmış çalışmalarda daha belirgin hal almasında rağmen, nöroinflamasyonun mu OSB'ye yol açtığı, yoksa OSB'nin bir sonucu mu olduğu henüz netliğe kavuşmamıştır (Wong 2022). Yapılan bir çalışmada, OSB bulunan bireylerde korteks, beyaz cevher ve serebellumda aktif bir nöroinflamasyonun olduğu bulunmuş, eş zamanlı olarak astrosit ve mikrogliaların da aktivasyonu gösterilmiş (Vargas ve ark. 2005). Yapılan bir başka çalışmada OSB bulunan erkeklerin prefrontal korteksinde bulunan mikrogliada dallanmada azalma olması, kalışmanın artması gibi değişiklikler bulunmuştur (Morgan ve ark. 2010). Yapılan çalışmalar astroglia hücrelerinin morfolojisi, sayısı, aktivasyonu gibi durumların OSB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Glial aktivasyonun süresinin uzaması OSB'de bilişsel işlevi olumsuz etkilemektedir (Kinney ve ark. 2018).

Manyetik rezonans-pozitron emisyon tomografisi (MR-PET) taraması kullanarak yapılan bir çalışmada, OSB bulunan genç yetişkin erkeklerde, mikrogliya ve astrositler tarafından eksprese edilen mitokondriyal bir protein olan, mitokondriyal homeostaz ve bağışıklık düzenlenmesinde rol alan translokator proteinin (TSPO), kontrol grubuna göre daha düşük ekspresyonunun olduğu bildirildi. Translokator proteinin (TSPO) düşük saptandığı yerler; angular girus, bilateral insular korteks, lateral oksipital korteks, sol postsantral girus, orbitofrontal korteks, precuneus, posterior singulat korteks, putamen, superior temporal girus ve supramarjinal girus olarak bildirilmiştir. Semtomların şiddeti ile translokator proteinin (TSPO) ters orantılı olarak bulunmuştur (Zürcher ve ark. 2021).

Yapılan bazı çalışmalarda OSB'li çocukların beyinlerindeki sinapslarında artış ve sinaptik budanmanın azaldığı bulunmuştur (Tang ve ark. 2014). Nöronların işlevlerini anlamlı sürdürebilmesi için gerekli olan sinaptik budanmanın TNF  $\alpha$  gibi mikrogliya türevli sitokinler tarafından gerçekleştirildiği bulunmuştur (Onore ve ark. 2012). Sinaptik budanma daha çok 2 yaşından itibaren aktifleşmekte ve OSB için hayati önem taşımaktadır (Hansel 2019). OSB ile ilişkili davranışların 3 yaş civarında aktifleşmesi bu durum ile paralellik gösterebilir (TSAİ 2014). Yapılan bazı çalışmalarda ise mikrogliya tarafından üretilen TNF  $\alpha$  artışı sonucu sinaptik budanmanın arttığı gösterilmiştir (Li ve ark. 2009). Sinaptik budanma OSB için önemli görüle de çalışmalarda karşıt sonuçlar çıkmakla birlikte daha fazla çalışma ve araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## OSB'de Nörotransmitter Değişiklikleri

Nörotransmitterler, hafıza, davranış ve beyin gelişiminde önemli rol oynamakla birlikte, OSBnin patofizyolojisinde ki yeri çok önemlidir. OSB patofizyolojisi ile en sık ilişkilendirilen nörotransmitterler, gama aminobütirik asit (GABA), glutamat, serotonin ve dopamindir. (Marotta ve ark. 2020) GABA, beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olarak MSS'nin gelişiminde olgunlaşmadan ve glutamat ile birlikte uygun inhibisyon/uyarma dengesinden sorumludur (Gzielo ve ark. 2021). GAD, glutamatın GABA dönüşümünü sağlayan enzim olmakla birlikte, GAD salınımının azalması, inhibisyon azalmasına yol açar. OSB'de GABA ile ilişkili patofizyolojinin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ekspresyonunun azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fatemi ve ark. 2002).

Beyindeki önemli nörotransmitterlerden biri olan glutamat, sinir sisteminde uyarıcı sinyallere eşlik etmekle birlikte, sinaptogenezi düzenler, öğrenme ve hafızada görev alır (Zhou ve ark. 2014). OSB bulunan kişiler ve kemirgenlerle yapılan çalışmalarda glutamat ve GABA düzeylerinin bölgesel olduğu gösterilmiştir. Proton manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmada OSB bulunan beyinde ana uyarıcı nörotransmitter seviyesinin beyin strial yapılarında değişiklik gösterdiği bulunmuştur (Horder ve ark. 2018). Beyinde ki uyarma/inhibisyon dengesi homeostazi astrositler tarafından sağlanmakla birlikte, astroglial işlevinin bozulması, beyinde uyarıcı olayları kolaylaştırmaktadır (Mahmoud ve ark. 2019). OSB patofizyolojisinde dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerde değişiklikler olduğu ile ilgili raporlamalar bulunmaktadır (Pavál 2017). OSB'de dopaminerjik reseptörlerinin, dopamin taşıyıcılarının ve dopamin düzeylerinin ekspresyonunda değişiklikler bulunmuştur (DiCarlo ve ark. 2020).

## Sonuç

Otizm spektrum bozukluğunun gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile birlikte glia hücrelerinde fonksiyon değişiklikleri meydana gelmektedir. Glia hücreleri sinir sisteminde nöronlara destek olması, homeostazı sağlaması inflamasyonda, sinaptogenez ve nörogenezde rol oynaması gibi birçok önemli görevlere sahip olduğundan fonksiyonlarında çeşitli nedenlerden dolayı bozulma olması nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB'nin çeşitli semptomlarının oluşmasına neden olur. OSB'li bireylerde astrosit, mikroglia, oligodentrogliya patolojileri tespit edilmiştir, ancak bu patolojilerin OSB sonucu mu geliştiği, yoksa bu patolojilerden dolayı mı OSB bulguları geliştiği konusunda fikir birliği sağlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Glia hücrelerinin nörotransmitterden glutamat, GABA, ATP üzerinde roller oynaması ilerde çeşitli ilaçların OSB'nin belirli semptomlarına yönelik kullanımında yeni ilaçlar geliştirmesine olanak sağlayabilecektir. Çalışmalarda çoğunlukla çeşitli durumlardan dolayı glia patolojilerinin geliştiği, bunun da OSB'ye zemin hazırladığı üzerinde durulmuştur. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalar otizm spektrum bozukluğunda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde de rol oynayacaktır.

## Kaynaklar

- Aabed K, Bhat RS, Al-Dbass A, Moubayed N, Algahtani N, Merghani NM et al. (2019) Bee pollen and propolis improve neuroinflammation and dysbiosis induced by propionic acid, a short chain fatty acid in a rodent model of autism. *Lipids Health Dis*, 18:200.
- Adamsky A, Kol A, Kreisel T, Doron A, Ozeri-Engelhard N, Melcer T et al. (2018) Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. *Cell*, 174:59-71.
- Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M et al. (2015) Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*, 40:1569-1579.
- Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW (2008) Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*, 31:137-145.
- Ameis SH, Lerch JP, Taylor MJ, Lee W, Viviano JD, Pipitone J et al. (2016) A diffusion tensor imaging study in children with ADHD, autism spectrum disorder, OCD and matched controls distinct and non-distinct white matter disruption and dimensional brain-behavior relationships. *Am J Psychiatry*, 173: 1213-1222.
- Amina S, Falcone C, Hong T, Wolf-Ochoa MW, Vakilzadeh G, Allen E et al. (2021) Chandelier cartridge density is reduced in the prefrontal cortex in autism. *Cereb Cortex*, 31:2944-2951.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Aronson M, Hagberg B, Gillberg C (1997) Attention deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation, a follow-up study. *Dev Med Child Neurol Suppl*, 39:583-587.
- Bedford SA, Park MTM, Devenyi GA, Tullo S, Germann J, Patel R et al. (2020) Large-scale analyses of the relationship between sex, age and intelligence quotient heterogeneity and cortical morphometry in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 25:614-628.
- Bergles DE, Roberts JDB, Somogyi P, Jahr CE (2000) Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature*, 405:187-191.
- Block CL, Eroglu O, Mague SD, Smith CJ, Ceasrine AM, Sriworarat C et al. (2022) Prenatal environmental stressors impair postnatal microglia function and adult behavior in males. *Cell Rep*, 40:111161.
- Block ML, Calderón-Garcidueñas L (2009) Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci*, 32:506-516.
- Bolton JL, Marinero S, Hassanzadeh T, Natesan D, Le D, Belliveau C et al. (2017) Gestational exposure to air pollution alters cortical volume, microglial morphology, and microglia-neuron interactions in a sex-specific manner. *Front Synaptic Neurosci*, 9:10.
- Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios PA, Goode S, Crowson M et al. (1994) A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 35:877-900.
- Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J (2021) Prevalence of autism spectrum disorder and comorbidities in children and adolescents: A systematic literature review. *Front Psychiatry*, 12:744709.
- Bradl M, Lassmann H (2010) Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 119:37-53.
- Carniglia L, Ramirez D, Durand D, Saba J, Turati J, Caruso C et al. (2017) Neuropeptides and microglial activation in inflammation, pain, and neurodegenerative diseases. *Mediators Inflamm*, 2017:5048616.
- Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E (2002) Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*, 16:1038-1051.
- Chantler J, Smyrnis L, Tai G (1995) Selective infection of astrocytes in human glial cell cultures by rubella virus. *Lab Invest*, 72:334-340.
- Choudhury PR, Lahiri S, Rajamma U (2012) Glutamate mediated signaling in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Pharmacol Biochem Behav*, 100:841-849.

- Christianson AL, Chester N, Kromberg JG (1994) Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol*, 36:361-369.
- Chrobak AA, Soltys Z (2017) Bergmann glia, long-term depression, and autism spectrum disorder. *Mol Neurobiol*, 54:1156-1166.
- Codagnone MG, Podestá MF, Uccelli NA, Reinés A (2015) Differential local connectivity and neuroinflammation profiles in the medial prefrontal cortex and hippocampus in the valproic acid rat model of autism. *Dev Neurosci*, 37:215-231.
- Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallet MJ et al. (2011) Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 306:2001-2010.
- Cregg JM, DePaul MA, Filous AR, Lang BT, Tran A, Silver J (2014) Functional regeneration beyond the glial scar. *Exp Neurol*, 253:197-207.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M et al. (2019) The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 99:1877-2013.
- De Punder K, Pruijboom L (2015) Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol*, 6:223.
- Depino AM (2013) Peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders. *Mol Cell Neurosci*, 53:69-76.
- Derecki NC, Cronk JC, Kipnis J (2013) The role of microglia in brain maintenance: implications for Rett syndrome. *Trends Immunol*, 34:144-150.
- DiCarlo GE, Aguilar JI, Matthies HJ, Harrison FE, Bundschuh KE, West A et al. (2020) Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors. *J Clin Investig*, 129:3407-3419.
- Djukic B, Casper KB, Philpot BD, Chin LS, McCarthy KD (2007) Conditional knock-out of Kir4. 1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci*, 27:11354-11365.
- Edmonson C, Ziats MN, Rennert OM (2014) Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum. *Mol Autism*, 5:3.
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E et al. (2015) Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 18:965-977.
- Escartin C, Rouach N (2013) Astroglial networking contributes to neurometabolic coupling. *Front Neuroenergetics*, 5:4.
- Eshraghi RS, Davies C, Iyengar R, Perez L, Mittal R, Eshraghi AA (2020) Gut-induced inflammation during development may compromise the blood-brain barrier and predispose to autism spectrum disorder. *J Clin Med*, 10:27.
- Falcone C, Mevises NY, Hong T, Dufour B, Chen X, Noctor SC et al. (2021) Neuronal and glial cell number is altered in a cortical layer-specific manner in autism. *Autism* 25:2238-2253.
- Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Lee S (2008) Expression of astrocytic markers aquaporin 4 and connexin 43 is altered in brains of subjects with autism. *Synapse*, 62:501-507.
- Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR (2002) Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry*, 52:805-810.
- Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Sidwell RW (2008) Viral regulation of aquaporin 4, connexin 43, microcephalin and nucleolin. *Schizophr Res*, 98:163-177.
- Franco R, Fernandez-Suarez D (2015) Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Prog Neurobiol*, 131:65-86.
- Franklin RJ, Goldman SA (2015) Glia disease and repair—remyelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7:a020594.
- Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S et al. (2010) Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 330:841-845.
- Graciarena M, Seiffe A, Nait-Oumesmar B, Depino AM (2019) Hypomyelination and oligodendroglial alterations in a mouse model of autism spectrum disorder. *Front Cell Neurosci*, 12:517.
- Guizzetti M, Moore NH, Giordano G, VanDeMark KL, Costa LG (2010) Ethanol inhibits neuritegenesis induced by astrocyte muscarinic receptors. *Glia*, 58:1395-1406.
- Gzielo K, Nikiforuk A (2021) Astroglia in autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci* 22:11544.
- Gzielo K, Soltys Z, Rajfur Z, Setkowicz Z (2019) The impact of the ketogenic diet on glial cells morphology. A quantitative morphological analysis. *Neuroscience*, 413:239-251.
- Haida O, Al Sagheer T, Balbous A, Francheteau M, Matas E, Soria F et al. (2019) Sex-dependent behavioral deficits and neuropathology in a maternal immune activation model of autism. *Transl Psychiatry*, 9:1-12.
- Hanisch UK, Kettenmann H (2007) Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*, 10:1387-1394.
- Hansel C (2019) Deregulation of synaptic plasticity in autism. *Neurosci Lett*, 688:58-61.
- Harry GJ, Kraft AD (2012) Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology*, 33:191-206.
- Hartline D, Colman D (2007) Rapid conduction and the evolution of giant axons and myelinated fibers. *Curr Biol*, 17:R29-R35.

- Holder J, Petrinovic MM, Mendez MA, Bruns A, Takumi T, Spooren W et al. (2018) Glutamate and GABA in autism spectrum disorder—a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl Psychiatry*, 8:106.
- Hughes JR (2007) Autism: the first firm finding—underconnectivity? *Epilepsy Behav*, 11:20-24.
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA et al. (2012) A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*, 4:147ra111.
- Innis SM, Dyer RA (2002) Brain astrocyte synthesis of docosahexaenoic acid from n-3 fatty acids is limited at the elongation of docosapentaenoic acid. *J Lipid Res*, 43:1529-1536.
- Jeste SS, Geschwind DH (2014) Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nat Rev Neurol*, 10:74-81.
- Jia YF, Wininger K, Ho AMC, Peyton L, Baker M, Choi DS (2020) Astrocytic glutamate transporter 1 (GLT1) deficiency reduces anxiety-and depression-like behaviors in mice. *Front Behav Neurosci*, 14:57.
- Jia YF, Wininger K, Peyton L, Ho AMC, Choi DS (2021) Astrocytic glutamate transporter 1 (GLT1) deficient mice exhibit repetitive behaviors. *Behav Brain Res*, 396:112906.
- Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, Heuer L, Hansen R, Zerbo O et al. (2017) Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry*, 22:273-279.
- Kettenmann H, Verkhratsky A (2011) Neuroglia—living nerve glue. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 79:588-597.
- Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A (2013) Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron*, 77:10-18.
- Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT (2018) Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv*, 4:575-590.
- Laurence J, Fatemi S (2005) Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. *Cerebellum*, 4:206-210.
- Li K, Li J, Zheng J, Qin S (2019) Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Aging Dis*, 10:664.
- Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM et al. (2009) Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*, 207:111-116.
- Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, Gris D (2019) Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. *Cell J*, 8:184.
- Malkova NV, Collin ZY, Hsiao EY, Moore MJ, Patterson PH (2012) Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain Behav Immun*, 26:607-616.
- Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L et al. (2020) The neurochemistry of autism. *Brain Sci*, 10:163.
- Matta SM, Hill-Yardin EL, Crack PJ (2019) The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun*, 79:75-90.
- Matta SM, Moore Z, Walker FR, Hill-Yardin EL, Crack PJ (2020) An altered glial phenotype in the NL3R451C mouse model of autism. *Sci Rep*, 10:1-13.
- Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP (2012) Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med*, 366:733-743.
- Meyer U (2014) Prenatal poly (i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol Psychiatry*, 75:307-315.
- Mony TJ, Lee JW, Dreyfus C, DiCicco-Bloom E, Lee HJ (2016) Valproic acid exposure during early postnatal gliogenesis leads to autistic-like behaviors in rats. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 14:338.
- Moore S, Turmpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd D, Montgomery T, Dean J (2000) A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*, 37:489-497.
- Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK (2021) The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, 19:241-255.
- Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J et al. (2010) Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry*, 68:368-376.
- Mottron L (2021) A radical change in our autism research strategy is needed: Back to prototypes. *Autism Res*, 14:2213-2220.
- Nagai J, Yu X, Papouin T, Cheon E, Freeman MR, Monk KR et al. (2021) Behaviorally consequential astrocytic regulation of neural circuits. *Neuron*, 109:576-596.
- Nanson J (1992) Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. *Alcohol Clin Exp Res*, 16:558-565.
- Nishiyama A, Yang Z, Butt A (2005) Astrocytes and NG2-glia: what's in a name? *J Anat*, 207:687-693.
- Noh HS, Kang SS, Kim DW, Kim YH, Park CH, Han JY et al. (2005) Ketogenic diet increases calbindin-D28k in the hippocampi of male ICR mice with kainic acid seizures. *Epilepsy Res*, 65:153-159.
- Onore C, Careaga M, Ashwood P (2012) The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun*, 26:383-392.
- Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C (2004) Neuropathological findings in autism. *Brain Sci*, 127:2572-2583.
- Park K, Lee SJ (2020) Deciphering the star codings: astrocyte manipulation alters mouse behavior. *Exp Mol Med*, 52:1028-1038.
- Pastural É, Ritchie S, Lu Y, Jin W, Kavianpour A, Su-Myat KK et al. (2009) Novel plasma phospholipid biomarkers of autism: mitochondrial dysfunction as a putative causative mechanism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81:253-264.

- Patel S, Dale RC, Rose D, Heath B, Nordahl CW, Rogers S et al. (2020) Maternal immune conditions are increased in males with autism spectrum disorders and are associated with behavioural and emotional but not cognitive co-morbidity. *Transl Psychiatry*, 10:265.
- Pavál D (2017) A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci*, 39:355-360.
- Pekny, M., Wilhelmsson, U., Bogestål, Y. R. Ve Pekna, M. (2007). The role of astrocytes and complement system in neural plasticity. *Int Rev Neurobiol*, 82:95-111.
- Perry VH, Teeling J (2013) Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol*, 35:601-612.
- Rahn KA, Slusher BS, Kaplin AI (2012) Glutamate in CNS neurodegeneration and cognition and its regulation by GCP II inhibition. *Curr Med Chem*, 19:1335-1345.
- Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S et al. (2006) Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*, 63:1026-1032.
- Rodriguez JI, Kern JK (2011) Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron Glia Biol*, 7:205-213.
- Schmitz C, Rezaie P (2008) The neuropathology of autism: where do we stand? *Neuropathol Appl Neurobiol*, 34:4-11.
- Schmitz T, Chew LJ (2008) Cytokines and myelination in the central nervous system. *Sci World J*, 8:1119-1147.
- Schumann CM, Amaral DG (2006) Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci*, 26:7674-7679.
- Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA et al. (2019) Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder. *Neuron*, 101:246-259.e246.
- Smith SE, Zhou YD, Zhang G, Jin Z, Stoppel DC, Anderson MP (2011) Increased gene dosage of Ube3a results in autism traits and decreased glutamate synaptic transmission in mice. *Sci Transl Med*, 3:103ra197-103ra197.
- Sofroniew MV (2015) Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation. *Nat Rev Neurosci*, 16:249-263.
- Stallcup WB (1981) The NG2 antigen, a putative lineage marker: immunofluorescent localization in primary cultures of rat brain. *Dev Biol*, 83:154-165.
- Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K et al. (2013) Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA*, 70:49-58.
- Tang G, Gudsnuk K, Kuo SH, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A et al. (2014) Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*, 83:1131-1143.
- Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ et al. (2012) Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord*, 42:2569-2584.
- Tremblay MÈ, Lowery RL, Majewska AK (2010) Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol*, 8:e1000527.
- Tsai LY (2014) Impact of DSM-5 on epidemiology of Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord*, 8:1454-1470.
- van Kooten IA, Palmen SJ, von Cappeln P, Steinbusch HW, Korr H, Heinsen H et al. (2008) Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain*, 131:987-999.
- Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*, 57:67-81.
- Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, Warda T, Wicinski B, Dickstein DL et al. (2017) Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathol*, 134:537-566.
- Verkhatsky A, Butt A (2013) *Glial Physiology and Pathophysiology*. Oxford, UK, Wiley.
- Verkhatsky A, Nedergaard M (2018) Physiology of astroglia. *Physiol Rev*, 98:239-389.
- Virchow R (2020) *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Glasgow, UK, Good Press.
- Wang Q, Kong Y, Wu DY, Liu JH, Jie W, You QL et al. (2021) Impaired calcium signaling in astrocytes modulates autism spectrum disorder-like behaviors in mice. *Nat Commun*, 12:3321.
- Waterhouse L, Morris R, Allen D, Dunn M, Fein D, Feinstein C, Rapin I, Wing L (1996) Diagnosis and classification in autism. *J Autism Dev Disord*, 26:59-86.
- Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT et al. (2011) IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation*, 8:52.
- Weinhard L, Di Bartolomei G, Bolasco G, Machado P, Schieber NL, Neniskyte U et al. (2018) Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun*, 9:1228.
- Williamson SJ, Yooseph S (2012) From bacterial to microbial ecosystems (metagenomics). *Methods Mol Biol*, 804:35-55.
- Wong RS (2022) Neuroinflammation in autism spectrum disorders: potential target for mesenchymal stem cell-based therapy. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 58:91.
- Wu S, Wu F, Ding Y, Hou, Bi J, Zhang Z (2017) Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 135:29-41.
- Yousef AM, Roshdy EH, Abdel Fattah NR, Said RM, Atia MM, Hafez EM et al. (2021) Prevalence and risk factors of autism spectrum disorders in preschool children in Sharkia, Egypt: A community-based study. *Middle East Curr Psychiatry*, 28:36.
- Yu Y, Zhao F (2021) Microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. *J Genet Genomics* 48:755-762.

- Zeidán-Chuliá F, Salmina AB, Malinovskaya NA, Noda M, Verkhatsky A, Moreira JCF (2014) The glial perspective of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 38:160-172.
- Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F et al. (2014) Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci* 17:400-406.
- Zhou Y, Danbolt NC (2014) Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm*, 121:799-817.
- Zikopoulos B, Barbas H (2010) Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. *J Neurosci*, 30:14595-14609.
- Zürcher N, Loggia M, Mullett J, Tseng C, Bhanot A, Richey L et al. (2021) [11C] PBR28 MR-PET imaging reveals lower regional brain expression of translocator protein (TSPO) in young adult males with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 26:1659-1669.

**Yazarların Katkıları:** Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Authors Contributions:** The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared.

**Financial Disclosure:** No financial support was declared for this study.