GÜSBD 2023; 12(3): 1464 - 1473 | **Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi** | **Derleme**
GUJHS 2023; 12(3): 1464 - 1473 | Gümüşhane University Journal of Health Sciences | Review

Propiyonik Asit ve Otizm Spektrum Bozukluğu İlişkisi

The Relationship Between Propionic Acid and Autism Spectrum Disorder

İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN[1], Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP[2]

ÖZ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), etiyolojisi ve patofizyolojisi belirsiz olan bileşik bir beyin gelişimi bozukluğudur. OSB patofizyolojisinde çevresel faktörlerin yanında genetik faktörler de etki etmektedir. Gıda katkı maddesi ve ilaç olarak kullanılmakta olan propiyonik asit (PA) moleküler yolların modülasyonu yoluyla beyin gelişiminin genetik süreçlerini etkileyebilmektedir. Propiyonik asit, prenatal ve neonatal dönemde mTOR/Gskβ, sitokin dengesizliğine ve gelişimsel moleküler yollarının bozulmasına neden olarak OSB'nin oluşmasına neden olur. Bu derleme, PA'nın olası etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Otizm, Hayvan modeli, Gıda katkı maddesi, Propiyonik asit.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a compound brain development disorder of uncertain etiology and pathophysiology. In addition to environmental factors, genetic factors also affect the pathophysiology of ASD. Propionic acid (PA), which is used as a food additive and drug, can affect the genetic processes of brain development through the modulation of molecular pathways. Propionic acid causes the formation of ASD by causing mTOR/Gskβ, cytokine imbalance and disruption of developmental molecular pathways in the prenatal and neonatal period. This review was made to investigate the possible effects of PA.

Keywords: Autism, Animal model, Food additive, Propionic acid.

[1] Öğr. Gör. Dr. İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN, Beslenme ve Diyetetik, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, dyt.ihcagiran@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3125-1198

[2] Prof. Dr. Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP, Gıda Bilimleri, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, gulcincelep@gazi.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4598-5814

İletişim / Corresponding Author: İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN
e-posta/e-mail: dyt.ihcagiran@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 29.12.2022
Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2023

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal beceride eksiklik, dil bozukluğu, sınırlı ilgi ve davranış varlığı ile yaygın olarak yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan nörogelişimsel kalıcı bozukluk olarak tanımlanmaktadır.[1] Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı (DSM-5), OSB'yi sosyal etkileşimde kalıcı bozuklukların ortaya çıkması ve sınırlı, tekrarlayan davranış, ilgi veya faaliyet kalıplarının varlığı olarak tanımlamaktadır.[2, 3] Neokorteks, hipokampus, amigdala ve bazal ganglionlar gibi beyin bölgelerindeki nörolojik anormallikleri de içeren karmaşık bir hastalık olan OSB, düzensiz motor duyusal davranışlarla birlikte sosyal, iletişim eksikliğin yanında şiddet açısından farklılık gösteren semptomlar göstermektedir. Otizm spektrum bozukluğu, kişinin günlük rutinini etkileyen tekrarlanan ve düzensiz motor duyusal davranışlarla birlikte sosyal ve iletişim eksikliklerinin sayısını etkiler.[4–6] ABD Hastalık Kontrol Merkezlerinin (CDC) 2005 raporuna göre her 59 çocuktan birinde (%1,69) OSB olduğunu belirtmişken, günümüzde bu oran 44 çocukta bire yükselmiştir.[7]

Otizm spektrum bozukluğu ile ilgili mekanizmaların incelenmesi ve semptomların değerlendirilebilmesi için otizmin hayvan modelleri geliştirilmektedir.[8] Propiyonik asit (PA), sindirilemeyen karbonhidratların fermantasyonu sonucu enterik bakteriler tarafından en çok sentezlenen kısa zincirli yağ asitlerinden biridir.[9] Propiyonik asit vücutta tümör baskılayıcı olarak işlev görür, enterik nöroendokrin sistemi ve çeşitli metabolik ve antiinflamatuar süreç düzenleme, apoptoza katılma gibi farklı durumda olumlu etkileri bulunmaktadır.[10] Aşırı PA seviyesi, gelişimsel gecikme, mitokondriyal işlev bozukluğu, oksidatif stres, diğer metabolik ve immün reaksiyonu gibi olumsuz etki oluşturmaktadır. Ek olarak PA bağırsak-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve işlevsel beyin ağlarını etkileyerek nörotransmiter sentezi, nörotransmisyon, beyin sinyali ve mitokondriyal fonksiyon değişikliğine neden olur. Artmış PA seviyesi, otizm gibi birçok nörolojik bozukluk ile ilişkilendirilmektedir.[11, 12] Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde normalden 10 kat daha yüksek seviyede PA bulunmaktadır. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda kronik PA uygulaması sosyal beceri, bilişsel bozukluk ve uyum sorunu gibi OSB'de karşılaşılan semptomlara neden olmaktadır.[12]

Propiyonik asit endokrin ve sinir sistem fonksiyonu üzerinde etkili olmaktadır. Bağışıklık, sinir ve endokrin sistem arasında etkileşim olarak tanımlanan immunonöroendokrin ağ, kan-beyin bariyeri yoluyla taşınan dolaşımdaki çözünür sitokinlerden, vagus siniri yoluyla periferik bağışıklık hücrelerinden ve beyin bağışıklık mikroglial hücrelerinden bağışıklık sinyali almasına neden olur. İmmunonöroendokrin ağ işlevini bozan çevresel faktörler arasında mikrobiyal, kimyasal, fiziksel ve psikolojik stres faktörlerine maruz kalma yer almaktadır.[13] Bu nedenle, clostridia türü bakterinin son ürünü olan PA, bağışıklık ve sinir sistemi için bir stresör olarak kabul edilmektedir.[4]

Bu çalışma PA ile yapılmış çalışmaları inceleyerek PA'nın otizm spektrum bozukluğu üzerindeki olası etkilerini göstermek amacıyla yapılmıştır.

Tanım

Propiyonik asit, bazı bakteriler tarafından sentezlenen üç karbonlu bir organik asittir. Günümüzde PA farklı endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. 1844 yılında Johann Gottlieb tarafından tanımlanan PA, yağ asidi özelliğine sahip kısa organik asit olması nedeniyle Yunanca'da ilk manasına gelen "protos" ve yağ manasına gelen "pion" kelimelerinden türemiştir.[14]

Propiyonik Asit ve Gıda Endüstrisi

Propiyonik asit, antifungal özellikleri nedeniyle gıda ve hayvan yemi endüstrisinde ekmek, diğer unlu mamuller, işlenmiş et ürünleri, süt ürünleri, meyve sektörü gibi birçok üründe raf ömrünü uzatmak için

kullanılmaktadır.[15] Ülkemizde de başta unlu mamuller olmak üzere tütün, çikolata ve süt endüstrisinde "E282" gıda katkı maddesi koduyla yaygın olarak kullanılmaktadır.[16] Ek olarak plastik, ilaç ve kozmetik endüstrisinde de kullanılmaktadır.[17] Dünya genelinde yıllık küresel PA üretimi ortalama %2,7'lik bir büyüme oranıyla 450.000 tonun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Piyasa fiyatı şu anda kimyasal olarak üretilen için 1,00 $/kg ve biyolojik olarak üretilen PA için 2,00-3,00 $/kg'dır. BASF (Almanya), Dow Chemical (ABD), Eastman Chemical (ABD) ve Perstorp (İsveç) firmaları dünya çapında önde gelen üreticilerdir.[18]

Propiyonik Asit ve Otizm Spektrum Bozukluğu

Bağırsak lümeninde yer alan enterik bakterilerin metabolik fermantasyon ürünü olarak sentezlenen PA, bağırsaklardan emilerek beyne taşınır.[19] Hayvan modellemesinde, propiyonik asidemi, kan ve nöronlardaki yüksek PA seviyelerini karakterize ederek bunu sonucunda PA, kan-beyin bariyerini geçer nörotransmiter salınımını ve hücre içi asidozu arttırır ve merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluklarına neden olur.[20] Propiyonik asit, sinaptik iletimi ve diğer nöronal aktiviteyi etkileyerek nörolojik bozulmaya neden olabilir. Propionik asidemilerin nörolojik bulguları OSB'li hastalarda benzer semptom göstermiştir.[21] Propiyonik asit uygulaması yapılan sıçanların beyin dokusunun incelenmesi, OSB hastalarının bulgularıyla uyumlu olarak reaktif astroglioz, oksidatif stres, glutatyon tükenmesi, mitokondriyal işlev bozukluğu ve fosfolipid/asilkarnitin profillerinde değişiklikler belirtmiştir. Bu nedenle, PA kullanan hayvan deneyleri, OSB'yi araştırmak için otizm benzeri fare modeline yardımcı olabilmektedir.[22]

Tablo 1. Propiyonik Asidin Olası Etkisi

Referanslar	Tür	Yaş	Ağırlık	Cinsiyet	Doz	Uygulama Süresi	Olası Etkiler
Al-Ghamdi ve ark. [23]	Western Albino Sıçan	21 günlük	45-60 g	Erkek	250 mg /kg	3 gün	GABA ↓ Serotonin ↓ Dopamin ↓ Oksitosin ↓ Koenzim Q ↑ Melatonin ↑
Khalil ve ark. [24]	Sprague Dawley Sıçan	21 günlük	N.A.	Dişi	250 m g/kg	3 gün	SOD, CAT, GSH ↓ MDA ↑ Kaspaz-3 ↑ Bcl-2 ekspreyonu ↓ Amigdala kompleksi, kümelenmiş piknotik çekirdek ve mitokondri ile nöronların sayısı, şekli ve boyutunda farklılaşma DNA hasarı (kuyruk uzunluğu, kuyruk DNA'sı ve kuyruk momenti)
Al-Salem ve ark.[25]	Western Albino Sıçan	21 günlük	45- 60 g	Erkek	250 mg /kg& 75 mg/kg	3 gün & 10 gün	Fγ, Caspase-3 ↑ Nörotransmitter (NA , DA and 5HT) ↓
Al-Salem ve ark.[25]	Suriye Hamsteri	7 haftalık	60- 70 g	Erkek	250 mg /kg	3 gün	Candida albicans yoğunluğu ↑ Clostridia yoğunluğu ↑ Mg2+↓ GABA ↓

Tablo 1. (Devamı)

Bhandari & Kuhad. [26]	Sprague Dawley Sıçan	3– 4 aylık	250–280 g	Erkek	4 µl	1 gün	Sosyal etkileşim ↓ Yeni fare ile etkileşim ↓ TNF-a ↑ Metalloproteinazlar-9 ↑
Choi ve ark. [27]	Sprague Dawley Sıçan	3 haftalık	80–100 g	Erkek	500 mg/kg	5gün	
Alfawaz ve ark. [28]	Western Albino Sıçan	Genç	80–120 g	Erkek	250 mg /kg	3 gün	Cytosolic PLA2 ↑ Fosfolipid ↓
Lobzhanidze ve ark. [29]	Wistar Sıçan	30- 35 günlük	115–125 g	Erkek	175 mg/kg	N.A.	Yabancı nesne tanıma testinde anlamlı fark yok Sosyal davranışta ↓ Amigdala glial hücre ↑
Hospital & Sciences, [30]	Wistar Sıçan	21 günlük	N.A.	Erkek	250 mg/kg	3 gün	IL-6 ↑ TNF-a ↑ IL-10 ↓
Aabed ve ark. [31]	Suriye Hamsteri	N.A.	60-100g	Erkek	250 mg	3 gün	IL-la ↑ IL-6 ↑ IFN-y ↑ IL-10 ↓ VEGF ↓ TNFa ↓
Mirza & Sharma. [32]	Wistar Albino Sıçan	3– 4 aylık	N.A.	Erkek & Dişi	250 mg /kg	3 gün	GSH ↓ TBARS ↑ IL-6 ↑ TNF-α ↑ sIL-10 ↓
Al-Suwailem ve ark. [33]	Wistar Albino Sıçan	28 günlük	60-180	Erkek & Dişi	250 mg/kg	3 gün	Glutamat ↑ Glutamat taşıyıcı 1 gen ekspresyonunda farklılaşma
Lobzhanidze ve ark. [34]	Wistar Sıçan	30-35 gün	110-115g	Erkek	175 mg /kg	1 gün	Lokomotor aktivite ↓ Hipokampusta farklılaşma
Tiwari ve ark. [35]	Wistar Sıçan	Yetişkin	180-220 g	Erkek & Dişi	N.A.	11 gün	TNF-a ↑ IL-1β ↑ AchE ↑ LDH ↑ MDA ↑ Nitrit ↑ GSH ↓ SOD ↓
Jiji & Muralidharan. [36]	Wistar Sıçan	4- 8 haftalık	150-180 g	Erkek	N.A.	5 gün	TNF-a ↑ IL-6 ↑ Korpus kallosum, hipokampusta reaktif glioz, lenfositik infiltrat ve kan damarında tıkanıklık
Solmaz. [37]	Wistar Albino Sıçan	10–12 haftalık	150–200 g	Erkek	250 mg/kg	5 gün	Yabacı fare ile etkileşim↓ MD ↑ TNF-a ↑ IL-2 ↑

Tablo 1. (Devamı)

							IL17 ↑ NF-kB ↑ Laktat ↑ NGF ↓ NRF2 ↓ Nöron CA1, CA3 ve Purkinje hücre sayısı ↓
Alonazi ve ark. [38]	Wistar Albino Sıçan	21 günlük	80 g	N.A.	250 mg/kg	3 gün	IL-1β ↑ IL-8 ↑ IFN-y ↑ TNF-a ↑ IL-10 ↓ IL-12 ↓
Aljumaiah ve ark. [39]	Wistar Sıçan	N.A.	280 ± 10 g	Dişi	250 mg/kg	3 gün	Lipid peroksidasyonu (MDA) ↑ IL-6 ↑ GABA ↓ GSH ↓ Vitamin C ↓ GST ↓ Gut mikrobiyotasında farklılaşma
Alonazi ve ark. [40]	Wistar Albino Sıçan	3 haftalık	80 g	N.A.	250 mg/kg	3 gün	IL-1β ↑ IL-8 ↑ IFN-y ↑ TNF-a ↑ IL-10 ↓ IL-12 ↓
Sahin ve ark. [41]	Wistar Sıçan	3 haftalık	80–100 g	Erkek	500 mg/kg	5 gün	Serotonin ↓ Dopamin ↓ Biyotin ↓ Mg ↓ MDA ↑ CAT ↓ GPx ↓ GSH ↓ SOD ↓ TNF-a ↑ IL-6 ↑ IL-17 ↑ CCL-3, CCL-5 ve CXCL-16 ↑ OPG ve MMP-9 ekspresyonu ↓ Beyin ACC-1, ACC-2, PC, PCC ve MCC ↓
Sharma ve ark. [42]	Wistar Sıçan	6 aylık	250–300 g.	N.A.	10 µl/0.26 M	11 gün	PI3K ↑ mTOR ↑ Miyelin bazik protein (MBP) ↓ Kaspaz-3 ve Bax protein ↑ Anti-apoptotik Bcl-2 ↓ Dopamin ↓ Serotonin ↓ Asetilkolin ↓ TNF ve IL-1β1 ↑ AchE, LDH, Nitrit ve MDA ↑

Tablo 1. (Devamı)

		Demiyelinizasyon ↑ Ağırlıkta anlamlı olmayan azalma Hafıza sorunu Kognitif bozukluk Lokomotor aktivitede bozulma Beyin dokusunda dejenerasyon (parçalanma ve pıhtılaşma) Beyin dilimlerinde anormallik

N.A: Belirtilmemiş

Tablo 1'de PA ile oluşturulan otizm hayvan modeli ile ilgili farklı çalışmalar ve PA'nın hayvanlar üzerindeki olası etkileri gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalar OSB patagonezine benzer semptomlara neden olabilmektedir.[41, 43, 44] Glutamat, beyindeki ana uyarıcı nörotransmiterdir. Otizm spektrum bozukluğunda yer alan önemli bir nörotransmitter olarak kabul edilmektedir.[45] Yapılan farklı hayvan çalışmalarında 250mg/kg PA uygulaması sonucu GABA aktivitesinde azalmaya neden olduğu görülmüştür.[23, 25, 40] Serotonin sinyalizasyonu GABAerjik nörotransmisyon üzerine 5-HT2A, 5-HT3 ve 5-HT7 reseptörleri aracılığı ile eksitatör etki gösterir.[46] Serotonin hafıza, ruh hali, duygular, uyanıklık, uyku, iştah ve sıcaklık düzenlemesi gibi bir dizi davranışsal, fizyolojik ve bilişsel işlev üzerinde etkileri olan bir hormondur.[47] OSB'de serotonin seviyesinde bozulma biyobelirteç olarak kabul edilmektedir[48], 1961 yılında Schain ve Freedman, ilk kez "infantil otizm" teşhisi konan 23 kişilik bir grupta yer alan çocukların kan bulgularında 5-hidroksitriptamin(5-HT) seviyesinin arttığını belirtmiştir.[49] Otizm insan çalışmasına benzer olarak tablo-1'de yer alan Al-Ghamdi ve arkadaşlarının (2014) western albino sıçan üzerinde yapmış olduğu çalışmada, 3 gün boyunca 250mg/kg PA uygulaması sonucunda serotonin düzeyinde düşüş olduğunu bildirmiştir.[23] Yapılan farklı çalışmalarda PA uygulaması sonucunda OSB'ye benzer şekilde serum serotonin seviyesinde değişikliklere neden olmuştur.[41, 42] Propiyonik asit ile oluşturulan hayvan modellerinde de OSB'ye benzer şekilde serum serotonin seviyesinde değişikliklere neden olmuştur.[23, 43, 44] Dopamin öğrenme ve motivasyon için kritik bir modülatördür.[50] OSB'li bireyler sosyal eksiklik ve basmakalıp davranışlar sergiler. Bu davranış farklılığı, orta beyin dopaminerjik sinyalinde değişiklik nedeniyle kaynaklanmaktadır. Orta beyin dopaminerjik nöronlarının iki alt popülasyonu olan ventral tegmental alan ve substantia nigra, OSB'de etkilenen fonksiyonların kontrolünde yer almaktadır.[51] Bu 2 nöron grubu, beyin boyunca geniş bir şekilde dağılmış bağlantılar oluşturan 2 yaygın modülatör sistemin kaynağıdır. Böylece, postsinaptik nöronları modüle eder ve temel davranışsal farklılaşmaya neden olur.[51, 52] Propiyonik asit ile oluşturulan hayvan modellemelerinde de OSB'ye muhtemel etki edecek şekilde kan dopamin seviyesinde azalmaya etki etmektedir.[23, 41, 42] Otizm spektrum bozukluğunda bağışıklık sistemi disfonksiyonu inflamatuar durum tarafından desteklenmektedir. Özellikle, proinflamatuar sitokinler interlökin IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12p40, tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-17 düzeyleri OSB'li çocuk hastaların plazmasında artış göstermektedir.[53, 54] Yapılan hayvan çalışmalarında PA uygulaması sonucunda IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF-a seviyesinde bozulmalar olmaktadır.[26, 30-32, 35-42] İnsan bağırsağı mikrobiyotası, konağın tüm yaşam süresi boyunca konak sağlığını etkileyen çoklu etkileşime neden olmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası doğumdan sonra yenidoğan bağırsağını kolonize eder.[55]

Bağırsak mikrobiyatası disbiyoz ile obezite, alerjiler, otoimmün bozukluklar, hassas bağırsak sendromu, inflamatuar bağırsak hastalığı ve psikiyatrik bozukluk gibi durumlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık, sinir ve endokrin yolağı üzerinde ve "bağırsak-beyin ekseni" yolu ile OSB üzerinde etki etmektedir.[56, 57] Al-Salem ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu çalışmada *Candida albican*s ve *Clostridia* bakteri yoğunluğunda artış olduğunu bildirmiştir.[25] Aljumaiah ve arkadaşlarının (2022) yapmış olduğu çalışmada 3 gün boyunca 250mg/kg PA uygulaması sonucunda mikrobiyota bakteri yoğunluğunda farklılaşma olduğunu bildirmiştir.[39] Adını kurbağa derisi pigmentasyonu (melanin) üzerindeki etkisinden ve serotonine yapısal benzerliğinden alan melatonin, karanlık ortam ya da geceleri epifiz bezi tarafından salgılanan metoksiindoldür ve hipotalamik suprakiazmatik çekirdeklerde bulunan sirkadiyen saat tarafından düzenlenir. Melatonin, esansiyel bir amino asit olan triptofandan sentezlenir.[58, 59] OSB'de anormal melatonin sekresyonu görülebilmektedir. Özellikle noktürnal melatonin sekresyonu, metabolitlerin atılımı ve melatonin kaynaklı sirkadiyen düzensizlik görülmektedir.[60] Al-Ghamdi ve arkadaşlarının (2014) hayvan çalışmasında, 21 günlük Western Albino sıçanlara 3 gün süreyle PA uygulaması yapmış ve OSB'ye benzer şekilde serum melatonin seviyesinin arttığını belirtmiştir.[23]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Otizm spektrum bozukluğu, artan prevalansı ve yaşam boyu morbiditesi olan bir hastalık ailesidir ve hastalık patogenezi karmaşık bir genetik ve çevresel etkileşimi temsil eder. Otizm spektrum bozukluğu ile ilgili bakterilerin, PA ve ilgili enterik yağ asidi fermantasyon ürünleri, OSB ile bağlantılı olan ve bağırsak, beyin ve davranış üzerinde yaygın etkilere neden olma yeteneğine sahip bir bileşik grubunu temsil eder. Propiyonik asit henüz OSB hastalarında doğrudan çalışılmamasına rağmen, PA'nın ve ilgili bileşiklerin OSB sıçan modellemelerinde, sosyal davranış, anormal motor hareket, tekrarlayan ilgi eksikliği, bilişsel eksiklik, nöbet sıklığı, konvülsif davranış gibi bozulmalara neden olmaktadır. Propiyonik asit uygulaması yapılan sıçanlardan alınan beyin dokusu, doğuştan gelen inflamasyon, artan oksidatif stres, glutatyon tükenmesi ve OSB hastalarındaki bulgularla tutarlı değişmiş fosfolipid/asilkarnitin profilleri gibi bir dizi nörokimyasal değişiklik gösterebilmektedir. Propiyonik asit ek olarak nörotransmiter sistemleri, hücre içi asitleştirme, mitokondriyal fonksiyon, boşluk bağlantı geçidi, bağışıklık fonksiyonu ve daha fazla araştırmayı garanti eden gen ekspresyonunun değiştirilmesi üzerinde başka biyoaktif etkileri bulunmaktadır. Bu bulgular, OSB'nin semptomları ve altta yatan mekanizmaları ile tutarlı olduğu görülmektedir. Farklı çalışma sonuçlarına göre PA ile oluşturulan hayvan modellemelerinde, kemirgenlerin otizm spektrum bozukluğuna benzer semptomlar gösterdiği görülmektedir. Bu sayede OSB ile ilgili daha ayrıntılı ve çığır açıcı çalışmalar yapılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Livingston, L.A. and Happé, F. (2017). "Conceptualising Compensation İn Neurodevelopmental Disorders: Reflections From Autism Spectrum Disorder". Neurosci Biobehav Reviews, 80, 729-742. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.005

2. Simpson, R.L. (2005). "Evidence-Based Practices and Students With Autism Spectrum Disorders". Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 20, 140-149. https://doi.org/10.1177/10883576050200030201

3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association (2013).

4. Rahi, S, Gupta, R, Sharma, A. and Mehan, S. (2021). "Smo-Shh Signaling Activator Purmorphamine Ameliorates Neurobehavioral, Molecular, And Morphological Alterations in An Intracerebroventricular Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism". Human and Experimental Toxicology, 40, 1880-1898. https://doi.org/10.1177/09603271211013456

5. Amaral, D.G, Schumann, C.M. and Nordahl, C.W. (2008) "Neuroanatomy of Autism". Trends in Neurosciences, 31, 137-145. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.005

6. Lee, J.M, Kyeong, S, Kim, E. and Cheon, K.A. (2016). "Abnormalities of Inter- and Intra-Hemispheric Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Study Using The Autism Brain Imaging Data Exchange Database". Front Neuroscience. 10, https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00191

7. Maenner, M.J, Shaw, K.A, Bakian, A.V, Bilder, D.A, Durkin, M.S, Esler, A, Furnier, S.M, Hallas, L, Hall-Lande, J, Hudson, A, Hughes, M.M, Patrick, M, Pierce, K, Poynter, J.N, Salinas, A, Shenouda, J, Vehorn, A, Warren, Z, Constantino, J.N, DiRienzo, M, Fitzgerald, R.T, Grzybowski, A, Spivey, M.H, Pettygrove, S, Zahorodny, W, Ali, A, Andrews, J.G, Baroud, T, Gutierrez, J, Hewitt, A, Lee, L.C, Lopez, M, Mancilla, K.C, McArthur, D, Schwenk, Y.D, Washington, A, Williams, S. and Cogswell, M.E. (2021). "Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network". 11 Sites, United States, 2018. MMWR Surveillance Summaries. 70, 1-16. https://doi.org/10.15585/MMWR.SS7011A1

8. Dantzer, R. (2009). "Cytokine, Sickness Behavior, and Depression". Immunology and Allergy Clinics of North America. 29, 247-264. https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002

9. Ding, H.T, Taur, Y. and Walkup, J.T. (2017). "Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings". Journal of Autism and Developmental Disorders. 47, 480-489. https://doi.org/10.1007/s10803-016-2960-9

10. Macfabe, D, Caın, D, Rodrıguezcapote, K, Franklın, A, Hoffman, J, Boon, F, Taylor, A, Kavalıers, M. and Ossenkopp, K. (2007). "Neurobiological Effects of Intraventricular Propionic Acid In Rats: Possible Role of Short Chain Fatty Acids On The Pathogenesis And Characteristics of Autism Spectrum Disorders". Behavioural Brain Research, 176, 149-169. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.025

11. El-Ansary, A, Bacha, A, Bjørklund, G, Al-Orf, N, Bhat, R.S, Moubayed, N. and Abed, K. (2018). "Probiotic Treatment Reduces The Autistic-Like Excitation/Inhibition Imbalance in Juvenile Hamsters Induced By Orally Administered Propionic Acid and Clindamycin". Metabolic Brain Disease, 33, 1155-1164. https://doi.org/10.1007/s11011-018-0212-8

12. MacFabe, D.F. (2015). "Enteric Short-Chain Fatty Acids: Microbial Messengers of Metabolism, Mitochondria, and Mind: Implications in Autism Spectrum Disorders". Microbial Ecology in Health and Disease, 26, https://doi.org/10.3402/mehd.v26.28177.

13. Masi, A, Glozier, N, Dale, R. and Guastella, A.J. (2017). "The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder". Neuroscience Bulletin, 33, 194-204. https://doi.org/10.1007/s12264-017-0103-8

14. Gonzalez-Garcia, R.A, McCubbin, T, Navone, L, Stowers, C, Nielsen, L.K, Marcellin, E. (2017). "Microbial propionic acid production". Fermentation, 3(2), 21.

15. Atamanchemical. (2022). "Calcium Propionate". https://www.atamanchemicals.com/calcium-propionate_u25033/ (16.11.2022).

16. Kalyoncu, F. (2008). "Gıda Sanayinde Sıklıkla Kullanılan Antifungal Katkı Maddeleri". e-Journal of New World Sciences Academy, 3, 3, 462 – 426.

17. Lobzhanidze, G, Lordkipanidze, T, Zhvania, M, Japaridze, N, MacFabe, D.F, Pochkidze, N, Gasimov, E. and Rzaev, F. (2019). "Effect of Propionic Acid on The Morphology of The Amygdala In Adolescent Male Rats and Their Behavior". Micron, 125, 102732. https://doi.org/10.1016/j.micron.2019.102732

18. Ammar, E.M. and Philippidis, G.P. (2021). "Fermentative Production of Propionic Acid: Prospects and Limitations of Microorganisms and Substrates". Applied Microbiology and Biotechnology, 105, 6199-6213. https://doi.org/10.1007/s00253-021-11499-1.

19. Mepham, J.R, Boon, F.H, Foley, K.A, Cain, D.P, MacFabe, D.F. and Ossenkopp, K.P. (2019). "Impaired Spatial Cognition in Adult Rats Treated with Multiple Intracerebroventricular (ICV) Infusions of the Enteric Bacterial Metabolite, Propionic Acid, and Return to Baseline After 1 Week of No Treatment: Contribution to a Rodent Model of OSB". Neurotoxicity Research, 35, 823-837. https://doi.org/10.1007/s12640-019-0002-z

20. Brock, M. and Buckel, W. (2004). "On The Mechanism of Action of The Antifungal Agent Propionate". European Journal of Biochemistry, 271, 3227-3241. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04255.x

21. Witters P, Debbold, E, Crivelly, K, Vande Kerckhove, K, Corthouts, K, Debbold, B, Andersson, H, Vannieuwenborg, L, Geuens, S, Baumgartner, M, Kozicz, M, Settles, L, Morava, E. (2016). "Autism in Patients With Propionic Acidemia". Mol Genet Metab, 119(4), 317-321. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.10.009

22. Erten, F. (2021). "Lycopene Ameliorates Propionic Acid-Induced Autism Spectrum Disorders by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress In Rats". Journal of Food Biochemistry, 45. https://doi.org/10.1111/jfbc.13922

23. Al-Ghamdi, M, Al-Ayadhi, L. and El-Ansary, A. (2014). Selected Biomarkers As Predictive Tools in Testing Efficacy of Melatonin and Coenzyme Q On Propionic Acid- Induced Neurotoxicity In Rodent Model Of Autism. BMC Neuroscience, 15, 34. https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-34

24. Khalil, S.R, Abd-Elhakim, Y.M, Selim, M.E. and Al-Ayadhi, L.Y. (2015). "Apitoxin Protects Rat Pups Brain From Propionic Acid-Induced Oxidative Stress: The Expression Pattern of Bcl-2 and Caspase-3 Apoptotic Genes". Neurotoxicology, 49, 121-131. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.05.011

25. Al-Salem, H.S, Bhat, R.S, Al-Ayadhi, L. and El-Ansary, A. (2016). "Therapeutic Potency of Bee Pollen Against Biochemical Autistic Features Induced Through Acute and Sub-Acute Neurotoxicity of Orally Administered Propionic Acid". BMC Complementary Medicine and Therapies, 16, 120. https://doi.org/10.1186/s12906-016-1099-8

26. Bhandari, R. and Kuhad, A. (2017). "Resveratrol Suppresses Neuroinflammation in The Experimental Paradigm of Autism Spectrum Disorders". Neurochemistry International, 103, 8-23. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.12.012

27. Choi, J, Lee, S, Won, J, Jin, Y, Hong, Y, Hur, T.Y, Kim, J.H, Lee, S.R. and Hong, Y. (2018). "Pathophysiological and Neurobehavioral Characteristics of A Propionic Acid-Mediated Autism-Like Rat Model". PLoS One, 13, e0192925. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192925

28. Alfawaz, H, Bhat, R.S, Al-Mutairi, M, Alnakhli, O.M, Al-Dbass, A, AlOnazi, M, Al-Mrshoud, M, Hasan, I.H. and El-Ansary, A. (2018). "Comparative Study on The Independent and Combined Effects of Omega-3 and Vitamin B12 on Phospholipids and Phospholipase A2 As Phospholipid Hydrolyzing Enzymes in PPA-Treated Rats As a Model for Autistic Traits". Lipids in Health and Disease, 17, 205. https://doi.org/10.1186/s12944-018-0850-1

29. Lobzhanidze, G, Lordkipanidze, T, Zhvania, M, Japaridze, N, MacFabe, D.F, Pochkidze, N, Gasimov, E. and Rzaev, F. (2019). "Effect of Propionic Acid on The Morphology of The Amygdala in Adolescent Male Rats and Their Behavior". Micron, 125, 102732. https://doi.org/10.1016/j.micron.2019.102732

30. Hospital, I.H. and Sciences, M. (2019). "Accepted Manuscript Accepted Manuscript (Uncorrected Proof)". 1-21.

31. Aabed, K, Bhat, R.S, Al-Dbass, A, Moubayed, N, Algahtani, N, Merghani, N.M, Alanazi, A, Zayed, N. and El-Ansary, A. (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 in Health and Disease, 18, 200. https://doi.org/10.1186/s12944-019-1150-0

32. Mirza, R. and Sharma, B. (2019). "A Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Γ Agonist Benefited Propionic Acid Induced Autism-Like Behavioral Phenotypes in Rats By Attenuation of Neuroinflammation and Oxidative Stress". Chemico-Biological Interactions, 311, 108758. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108758

33. Al-Suwailem, E, Abdi, S, Bhat, R.S. and El-Ansary, A. (2019). "Glutamate Signaling Defects in Propionic Acid Orally Administered to Juvenile Rats as an Experimental Animal Model of Autism". Neurochemical Journal, 13, 90-98. https://doi.org/10.1134/S1819712419010021

34. Lobzhanidze, G, Japaridze, N, Lordkipanidze, T, Rzayev, F, MacFabe, D. and Zhvania, M. (2020). "Behavioural and Brain Ultrastructural Changes Following The Systemic Administration of Propionic Acid in Adolescent Male Rats Further Development of a Rodent Model of Autism". International Journal of Developmental Neuroscience, 80, 139-156. https://doi.org/10.1002/jdn.10011

35. Lobzhanidze, G, Japaridze, N, Lordkipanidze, T, Rzayev, F, MacFabe, D. and Zhvania, M. (2020). "Behavioural and Brain Ultrastructural Changes Following The Systemic Administration of Propionic Acid in Adolescent Male Rats Further Development of a Rodent Model of Autism". International Journal of Developmental Neuroscience, 80, 139-156. https://doi.org/10.1002/jdn.10011

36. Tiwari, A, Khera, R, Rahi, S, Mehan, S, Makeen, H.A, Khormi, Y.H, Rehman, M.U. and Khan, A. (2021). "Neuroprotective Effect of A-Mangostin in Ameliorating Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism in Wistar Rats". Brain Sciences, 11, 288. https://doi.org/10.3390/brainsci11030288

37. Jiji, K.N. and Muralidharan, P. (2022). "Evaluation of The Protective Effect of Clitoria Ternatea L. Against Propionic Acid Induced Autistic Spectrum Disorders in Rat Model". Bulletin of the National Research Centre, 46, 71. https://doi.org/10.1186/s42269-022-00738-8

38. Solmaz, V. (2022). "Lowering Propionic Acid Levels by Regulating Gut Microbiota with Ursodeoxycholic Acid Appears to Regress Autism Symptoms: An Animal Study". https://doi.org/https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1963818/v1

39. Alonazi, M, ben Bacha, A, al Suhaibani, A, Almnaizel, A.T, Aloudah, H.S. and El-Ansary, A. (2022). "Psychobiotics Improve Propionic Acid-Induced Neuroinflammation in Juvenile Rats, Rodent Model of Autism". Translational Neuroscience, 13, 292-300. https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0226

40. Aljumaiah, M.M, Alonazi, M.A, Al-Dbass, A.M, Almnaizel, A.T, Alahmed, M, Soliman, D.A. and El-Ansary, A. (2022). "Association of Maternal Diabetes and Autism Spectrum Disorders in Offspring: a Study in a Rodent Model of Autism". Journal of Molecular Neuroscience, 72, 349-358. https://doi.org/10.1007/s12031-021-01912-9

41. Alonazi, M, ben Bacha, A, al Suhaibani, A, Almnaizel, A.T, Aloudah, H.S. and El-Ansary, A. (2022). "Psychobiotics Improve Propionic Acid-Induced Neuroinflammation In Juvenile Rats, Rodent Model of Autism". Translational Neuroscience, 13, 292-300. https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0226

42. Sahin, K, Orhan, C, Karatoprak, S, Tuzcu, M, Deeh, P.B.D, Ozercan, I.H, Sahin, N, Bozoglan, M.Y, Sylla, S, Ojalvo, S.P. and Komorowski, J.R. (2022). "Therapeutic Effects of a Novel Form of Biotin on Propionic Acid-Induced Autistic Features in Rats". Nutrients, 14, 1280. https://doi.org/10.3390/nu14061280.

43. Sharma, A, Bhalla, S. and Mehan, S. (2022). "PI3K/AKT/Mtor Signalling Inhibitor Chrysophanol Ameliorates Neurobehavioural and Neurochemical Defects in Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism in Adult Rats". Metabolic Brain Disease, 37, 1909-1929. https://doi.org/10.1007/s11011-022-01026-0.

44. Sahin, K, Orhan, C, Karatoprak, S, Tuzcu, M, Deeh, P.B.D, Ozercan, I.H, Sahin, N, Bozoglan, M.Y, Sylla, S, Ojalvo, S.P. and Komorowski, J.R. (2022). "Therapeutic Effects of a Novel Form of Biotin on Propionic Acid-Induced Autistic Features in Rats". Nutrients, 14, 1280. https://doi.org/10.3390/nu14061280

45. Rojas, D.C. (2014). "The role of glutamate and its receptors in autism and the use of glutamate receptor antagonists in treatment. Journal of Neural Transmission, 121, 891-905. https://doi.org/10.1007/s00702-014-1216-0

46. Ciranna, L. (2006). "Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology". Curr Neuropharmacol, 4, 101–114. https://doi.org/10.2174/157015906776359540

47. Jonnakuty, C. and Gragnoli, C. (2008). "What Do We Know About Serotonin?". Journal of Cellular Physiology, 217, 301-306. https://doi.org/10.1002/jcp.21533

48. Folk, G.E. and Long, J.P. (1988). "Serotonin as a neurotransmitter: A review. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology". 91, 251-257. https://doi.org/10.1016/0742-8413(88)90193-4

49. Schain, R.J. and Freedman, D.X. (1961). "Studies on 5-Hydroxyindole Metabolism in Autistic and Other Mentally Retarded Children". The Journal of Pediatrics, 58, 315-320. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(61)80261-8

50. Berke, J.D. (2018). "What does dopamine mean?". Nature Neuroscience, 21, 787-793. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y

51. Pavăl, D. (2017). "A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder". Developmental Neuroscience, 39, 355-360. https://doi.org/10.1159/000478725

52. Haber, S.N. (2014). "The Place of Dopamine in The Cortico-Basal Ganglia Circuit". Neuroscience. 282, 248-257. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.008

53. Vargas, D.L, Nascimbene, C, Krishnan, C, Zimmerman, A.W. and Pardo, C.A. (2005). "Neuroglial Activation and Neuroinflammation in The Brain of Patients With Autism". Annals of Neurology, 57, 67-81. https://doi.org/10.1002/ana.20315

54. Morgan, J.T, Chana, G, Pardo, C.A, Achim, C, Semendeferi, K, Buckwalter, J, Courchesne, E. and Everall, I.P. (2010). "Microglial Activation and Increased Microglial Density Observed in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Autism". Biological Psychiatry, 68, 368-376. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.024

55. Milani, C, Duranti, S, Bottacini, F, Casey, E, Turroni, F, Mahony, J, Belzer, C, Delgado Palacio, S, Arboleya Montes, S, Mancabelli, L, Lugli, G.A, Rodriguez, J.M, Bode, L, de Vos, W, Gueimonde, M, Margolles, A, van Sinderen, D. and Ventura, M. (2017). "The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota". Microbiology and Molecular Biology Reviews, 81. https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17

56. Fond, G, Boukouaci, W, Chevalier, G, Regnault, A, Eberl, G, Hamdani, N, Dickerson, F, Macgregor, A, Boyer, L, Dargel, A, Oliveira, J, Tamouza, R. and Leboyer, M. (2015). "The "Psychomicrobiotic": Targeting Microbiota in Major Psychiatric Disorders: A Systematic Review". Pathologie Biologie, 63, 35-42. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.10.003)

57. Wang, Y. and Kasper, L.H. (2014). "The Role of Microbiome in Central Nervous System Disorders". Brain, Behavior, and Immunity, 38, 1-12.

58. Claustrat, B. and Leston, J. (2014). "Melatonin: Physiological Effects in Humans". Neurochirurgie, 61, 77-84. https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002.

59. Reiter, R.J, Tan, D.X. and Galano, A. (2014). "Melatonin: Exceeding Expectations". Physiology, 29, 325-333. https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014

60. Richdale, A.L. and Prior, M.R. (1995). "The Sleep/Wake Rhythm in Children With Autism". European Child & Adolescent Psychiatry, 4, 175-186. https://doi.org/10.1007/BF01980456