مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية المجلد: (40) العدد: 3 (2024) الصفحات: (25-34)

دور الزئبق في حدوث اضطراب طيف التوحد (ASD): دراسة حالة ـ شاهد على أطفال سوريين

سمر الزير[1]

[1] مدرس في قسم علم تأثير الأدوية والسموم – كلية الصيدلة – جامعة دمشق.

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: اضطراب طيف التوحد هو اضطراب تطوري يؤثر على التفاعل الاجتماعي والاتصال اللغوي للأفراد ويشخص خلال فترة الطفولة. على الرغم من أن أسباب مرض التوحد لا تزال غير معروفة بشكل كامل، إلا أن العديد من الأبحاث تشير إلى وجود عوامل جينية وبيئية تلعب دورًا في تطور هذا الاضطراب. واحدة من النظريات التي أثيرت حول العوامل البيئية الممكنة هي علاقة بين مرض التوحد ومستويات التعرض للزئبق. نظراً لزيادة التلوث بالمعادن الثقيلة في سوريا وأثرها على الصحة العامة، فقد هدف هذا البحث إلى قياس تراكيز الزئبق الدموية عند أطفال سوريين مشخصين باضطراب طيف التوحد ومقارنتها مع أخوتهم ومع مجموعة شاهدة لا ترتبط بهم بصلة قرابة.

المواد والطرائق: اشتملت الدراسة على 30 طفل مشخص باضطراب طيف التوحد، و 30 طفلاً شاهداً مقسماً إلى 15 طفلاً هم أخوة للمرضى و15 طفلاً شاهداً. استخلص الزئبق من الدم الكامل وحلل بوساطة جهاز الامتصاص الذري الغرافيتي.

النتائج: تراوحت تراكيز الزئبق بين 51.6 و1926.2 ng/ml عند الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد، وبين 72 و1984.8 ng/ml عند الأشقاء، وبين 40.8 و1707.2 ng/ml عند الشواهد غير الأخوة. أظهر التحليل الإحصائي وجود فارق جوهري بين تراكيز الزئبق عند الأطفال والأخوة مقارنة مع الشواهد ، وبين إناث الدراسة مقارنة مع الذكور. لم يكن هناك أي فارق إحصائي في تراكيز الزئبق بين الأطفال المشخصين ب ASD وأخوتهم.

الاستنتاجات: تثير هذه الدراسة أسئلة عن العلاقة السببية بين التعرض للزئبق وبين تطور اضطراب مرض التوحد. لاتزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد مدى تأثير التعرض البيئي مقارنة بالعوامل الجيني.

الكلمات المفتاحية: اضطراب طيف التوحد، الزئبق، الدم الكامل، جهاز الامتصاص الذري الغرافيتي.

تاريخ الإيداع :2023/9/19 تاريخ القبول:2023/10/26

حقوق النشر: جامعة دمشق – سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب **CC BY-NC-SA**

ISSN: 2789-7214 (online)

http://journal.damascusuniversity.edu.sy

The role of mercury in the occurrence of autism spectrum disorder (ASD): A case-control study on Syrian children

Samar Alzeer [1]

[1]Assistant Professor in the Department of pharmacology and toxicology ،Faculty of pharmacy Damascus University

Abstract:

Background: Autism spectrum disorder (ASD) is a disorder that affects social movement and language communication and is diagnosed during childhood. Although the cause of autism is still not fully understood, many researches indicated that there are genetic and environmental factors that contribute to the occurrence of this disorder. One theory that has been raised is the relationship between ASD and mercury exposure levels. Therefore, due to the increase in heavy metals pollution in Syria, and the negative impact on public health, this research aimed to measure blood mercury concentrations in Syrian children diagnosed with autism spectrum disorder, their siblings, and unrelated controls.

Materials And Methods: The study included 30 children diagnosed with autism spectrum disorder, and 30 control children, divided into 15 children who were siblings of the patients and 15 control children. Mercury was extracted from whole blood and measured using graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS)

Results: Mercury concentrations ranged between 51.6 and 1926.2 ng/ml in children with ASD, between 72 and 1984.8 ng/ml in siblings, and between 40.8 and 1707.2 in non-sibling controls. Statistical analysis showed a significant difference between mercury concentrations in children and siblings compared to controls, and in female children compared to males. However, there was no significant difference between ASD and siblings' children.

Conclusions: This study raises questions about the causal relationship between mercury exposure and the development of autism spectrum disorder. More studies are still needed to determine the extent of the influence of environmental exposure in comparison to to genetic factors.

Key Words: Autism Spectrum Disorder (ASD), Mercury, Whole Blood, Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry.

Submitted: 19/9/2023 Accepted:26/10/2023

Copyright: Damascus University Syria.
The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

المقدمة:

اضطراب طيف التوحد Autism Spectrum disorder (ASD)هو حالة معقدة تؤثر على نمو الدماغ وتسبب قصورًا في الوظائف العصبية والنفسية والسلوكية. تشمل الأعراض الأولية لاضطراب طيف التوحد صعوبات في التفاعل الاجتماعي والتواصل، فضلاً عن أنماط السلوك المتكررة. يظهر هذا الاضطراب عادةً بعد سن معينة ويمكن أن يكون له تأثير دائم على الأداء الاجتماعي والمهني واليومي (Bhat *et al.*,2014)

وفقًا لتقرير نشر عام 2021، تم تشخيص واحد من كل 44 طفل (2.3٪) بعمر 8 سنوات بالتوحد، وهو ما يمثل زيادة بنسبة 241٪ في انتشار التوحد منذ عام 2000(TACA). 2021.

اعتمدت المراجعة الأخيرة للإصدار الخامس للدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders fifth edition* (*DSM-5*) والتي نشرت في عام 2013، المصطلح الشامل لاضطراب طيف التوحد دون وضع تعريفات للأنواع الفرعية، وقد شدّدت على معيارين أساسين لتشخيص هذا الاضطراب وهما:

1. الصعوبات في التواصل والتفاعل الاجتماعي
2. السلوك و/أو الاهتمامات و/أو الأنشطة المقيدة والمكررة

ذُكرت العديد من عوامل الخطورة التي تساهم في تطور اضطراب طيف التوحد ، إما وحدها أو مجتمعة ، حيث تقترح نظريات مختلفة أسبابًا محتملة ، مثل تأثير الإجهاد التأكسدي على الدماغ (TACA. 2021; Nasrallah and Alzeer ,2022). كذلك بيّنت عدة دراسات أن 30-35% من حالات اضطراب طيف التوحد لها أسباب وراثية ، أما النسبة المتبقية (بحدود 70-65 %)، فيكون من مسبباتها العوامل البيئية المختلفة(Abruzzo *et al.* 2019) . من الأسباب البيئية المقترحة كان التعرض لبعض المعادن الثقيلة ذات السمية العصبية مثل الرصاص والزرنيخ والزئبق.

يعد الزئبق من المعادن الثقيلة المعروفة بسميتها العصبية. يوجد الزئبق بعدة أشكال كيميائية، وهي الشكل الأولي elemental mercury (Hg^0)، والشكل اللاعضوي Inorganic mercury مثل كلوريد الزئبق، والشكل العضوي Organic mercury مثل ميتيل الزئبق (Martins *et al.* 2021)، ويتمتع كلاً من الزئبق الأولي والزئبق العضوي بسمية عصبية واضحة لكونهما محبان للدسم وقادران على عبور الحاجز الدموي الدماغي blood brain barrier (BBB)، بينما تكون سمية الزئبق اللاعضوي ذو الانحلالية الأقل بالدسم مركزة على الكلية والجهاز الهضمي(Langford and Ferner 1999).

يستخدم الزئبق الأولي elemental في العمليات الصناعية مثل التعدين والصهر، ويوجد في بعض الأجهزة المنزلية مثل موازين الحرارة والمفاتيح الكهربائية، بالإضافة إلى حشوات الأسنان المسماة بالأملغم، حيث يحدث التعرض عبر الاستنشاق نظراً لكونه يتبخر بدرجة حرارة الغرفة (Caravati *et al.* 2008).

يعد الزئبق العضوي شديد السمية لقدرته على التراكم في الجهاز العصبي المركزي مؤدياً إلى سمية عصبية واضحة. تقوم الجراثيم الموجودة في الماء والتربة بتصنيعه انطلاقاً من الزئبق اللاعضوي، مما يجعله يتراكم في الأسماك والمأكولات البحرية (Bjørklund *et al.* 2019) يسبب الزئبق السمية العصبية عبر عدة آليات: مثل قدرته على تحريض الموت المبرمج للخلايا apoptosis، وعبر تشكل أنواع الأوكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS). يسبب الزئبق نضوب الغلوثاثيون عبر ارتباطه مع مجموعات السلفهيدريل، حيث يكون معقد معها GS-HgCH3 قابلاً للإطراح (Abdel Moneim 2015; Mieiro *et al.* 2011)

إنَّ الأجنَّة هُم الأكثر عرضة للآثار العصبية للزئبق على الدماغ، حيث ينجم تعرضهم للزئبق داخل الرحم إلى التأثير سلباً على نمو الدماغ والجهاز العصبي، مما قد يؤثر على القدرات المعرفية والذاكرة والانتباه واللغة والمهارات الحركية والبصرية الدقيقة عند الأطفال (WHO, 2017) في سوريا، دُرست سابقاً العلاقة بين الرصاص (المعروف بتأثيراته العصبية خاصة في مرحلة الطفولة) وبين اضطراب طيف التوحد عند الأطفال (Hawari *et al.*, 2020)، حيث كانت تراكيز الرصاص مرتفعة عند الأطفال المشخصين باضطراب طيف التوحد والذين تقل أعمارهم عن خمس سنوات مقارنة بالأطفال الشواهد، وعند الذكور أعلى من الإناث بفارق ذي دلالة إحصائية، لكن لم يتم دراسة العلاقة مع التعرض للزئبق ، لذلك هدفت هذه الدراسة إلى قياس تراكيز الزئبق الدموية عند أطفال مشخصين باضطراب طيف التوحد و مقارنتها مع أطفال شواهد سليمين يرتبطون أو لا يرتبطون مع الأطفال المرضى بصلة قرابة.

المواد وَالطَّرائق Materials and methods:

تصميم الدِّراسة Study design:

دراسة حالة– شاهد Case- control study.

الاعتبارات الأخلاقية:

تم إعداد نموذج موافقة مستنيرة للحصول على موافقة أولياء أمور الأطفال المشتركين في الدراسة (الشواهد والمرضى).

حُصل على الموافقة الأخلاقية لهذا البحث من لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الصيدلة، جامعة القلمون.

مجموعات الدِّراسة Study subject:

شارك في الدراسة 60 طفلاً قُسموا إلى مجموعة مرضية ومجموعة شاهدة.

المجموعة المرضية: ضمت 30 طفلاً مشخصين باضطراب طيف التوحد. جُمعت العينات من جمعية زهرة المدائن وجمعية شمعة أمل. شُخص الأطفال باضطراب طيف التوحد بناء على معايير DSM-5، وعلى مقياس تقييم التوحد في مرحلة الطفولة theChildhood Autism Rating Scale(CARS)

المجموعة الشاهدة: ضمَت أيضاً 30 طفلاً وقُسمت إلى مجموعتين. ضمَت المجموعة الأولى 15 طفلاً هم أخوة سليمين لأطفال المجموعة المرضية، وضمَت المجموعة الثانية 15 طفلاً لا تربطهم صلة قرابة بأطفال المجموعة المرضية. استبعد الأطفال المصابون بأمراض عقلية ونفسية غير التوحد أو الذين عانوا من إصابات في الرأس أو المصابون بأمراض مزمنة.

تراوحت أعمار الأطفال في كلا المجموعتين من سنة وحتى ثلاث عشر سنة. حيث اختيرت هذه الفئة العمرية لأنها الأكثر تعرضاً لخطورة المعادن الثقيلة.

المواد المستخدمة:

أحضر حمض الآزوت المركز (65%) وعياري الزئبق (بتركيز 1000 µg/ml) من شركة ميريك الأمريكية.

نُقعت جميع الأواني الزُّجاجيّة جيِّداً في حمض الآزوت بنسبة 10 % لمدة 48 ساعة ثمَّ شُطفت بماء منزوع الشَّوارد قبل إجراء التَّحليل.

جمع العينات الدموية:

بُزل 5 مل من الدم الوريدي لكل طفل على أنابيب هيبارين للحصول على الدم الكامل. يتراكم الزئبق العضوي في الدم الكامل ويبقى من يومين إللى أربعة أيام وهي عينة سهلة الجمع من الأطفال. حُفظت العينات في مجمدة بدرجة حرارة C^0 80 حتى التحليل.

استخلاص الزئبق من الدم عبر طريقة الهضم الرطب:

استخدمت طريقة الهضم الرطب لاستخلاص الزئبق من الدم حسب ما هو مذكور سابقاً (Gok *et al.* 2016). حُضن2 مل من الدم الكامل في بوتقة خزفية تتحمل الحرارة المرتفعة بدرجة حرارة 550˚C لمدة ثلاث ساعات. نقل بعدها إلى دورق لسحب الرطوبة لمدة 30–40 دقيقة، ثم أضيف إلى الرماد 5 مل من حمض الآزوت المركز في أنابيب زجاجية من البيركس. أضيف بعدها 5 مل من الماء المقطر.

قياس تراكيز الزئبق الدموية بوساطة جهاز الامتصاص الذري الغرافيتي

Graphite furnace atomic absorption spectroscopy (GFAAS)

حُللت عينات الدم بوساطة جهاز الامتصاص الذري الغرافيتي ماركة ZEEnit 700 analytic Jena ألماني باستعمال Graphite tube

استخدم مصباح زئبقي كاثود أجوف Hollow cathode lamp على طول موجة 253.7 nmاستخدم الأرغون كغاز خامل بمعدل تدفق1 ml/min ، لكن تم إيقاف التدفق عند الإرذاذ.

حُضر المنحنى العياري للزئبق عبر إضافة تراكيز متزايدة من المحلول العياري واستخلاصها كما سبق، ثم قُرأت الامتصاصية على طول موجة 253.7nm .

حُسب حد الكشف (LOD) limit of detection بتطبيق المعادلة:

LOD= (3.3 SD) / Slope،

بينما حُسب حد الكشف الكمي Limit of quantification (LOQ) بتطبيق المعادلة:

LOD=(10 SD) / Slope

الدراسة الإحصائية:

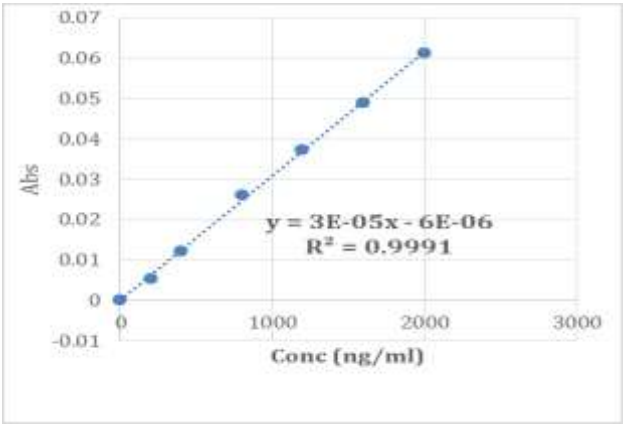
استخدم برنامج Graph pad Prism لدراسة الفروق الإحصائية بين مجموعات الدراسة.

اختبر تجانس توزع العينات بوساطة اختبار كولموغوروف سميرنوف Smirnov Kolmogorov- استخدم تحليل Kruskal-Wallis test للمقارنة بين أكثر من مجموعتين، وتحليل Mann Whitney test للمقارنة بين مجموعتين

النتائج Results:

يبين الجدول (1) توزع المشاركين في الدراسة من ناحية العمر والجنس . كان معظم مرضى التوحد من الذكور (70%) ، وكانت أعمار ثلثي المرضى أكبر من خمس سنوات.

يبين الشكل (1) المنحنى العياري للزئبق، حيث كانت العلاقة خطية بين التركيز والامتصاصية حتى تركيز 2000 ng/ml

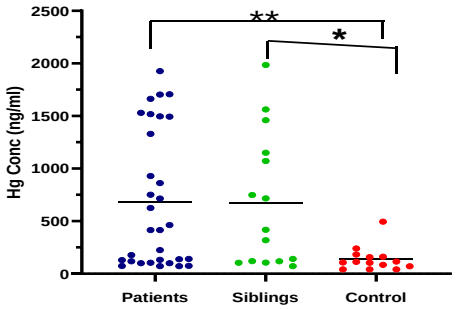


الشكل (1): المنحنى العياري للزئبق في الدم الكامل

بلغ حد الكشف للزئبق 0.001 =LOD، بينما بلغ الحد الكمي LOQ= 0.005

عند حساب تراكيز الزئبق عند مجموعات الدراسة

تراوحت التراكيز بين 72 و1926.2 ng/ml في مجموعة مرضى التوحد، وبين 72 و1984.8 ng/ml في مجموعة أخوة مرضى التوحد، وبين 40.8 و494.5 ng/ml في مجموعة الشواهد غير الأخوة (الشكل2)



الشكل (2): تراكيز الزئبق الدموية عند أطفال التوحد وأخوتهم السليمين والمجموعة الشاهدة.

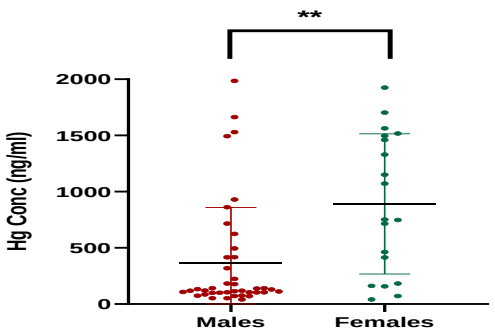
اختبر تجانس توزع العينات عبر اختبار اختبار كولموغوروف سميرنوف Kolmogorov- Smirnov عند مستوى معنوية 5 %. تبين من نتائج التحليل الإحصائي أن $P < 0.05$ أي أن التوزع غير طبيعي، وبالتالي أجريت الاختبارات اللامعلمية وهي Kruskal-Wallistest و Mann Whitney test

أظهر اختبار Kruskal-Wallis test أن هناك فارق إحصائي جوهري بين مجموعة مرضى التوحد ومجموعة الشواهد غير الأخوة ، حيث كانت P value أقل من0.01، كما ظهر فارق إحصائي جوهري بين مجموعة أخوة مرضى التوحد وبين مجموعة الشواهد، إذ كانت قيمة P value أقل من 0.05، بينما لم يكن هناك أي فارق إحصائي بين مجموعة مرضى التوحد وبين أخوتهم (الجدول 2).

الجدول (2): مقارنة قيم الزئبق بين أطفال التوحد وأخوتهم والشواهد غير الأخوة باستخدام تحليل Kruskal-Wallis test

Kruskal-Wallis test	
P value	0.0070
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	**
Do the medians vary signif. (P < 0.05)?	Yes
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	9.913

أظهر اختبار Mann Whitney وجود فارق إحصائي في تراكيز الزئبق حسب الجنس كما يظهر الشكل (3) ، حيث كانت قيمة P value تساوي 0.0011



الشكل (3): تراكيز الزئبق الدموية عند الذكور والإناث في الدراسة

المناقشة Discussion:

في هذه الدراسة كانت تراكيز الزئبق الدموية أعلى عند الأطفال المشخصين باضطراب طيف التوحد وأخوتهم مقارنة مع المجموعة الشاهدة ، كما كانت تراكيز الزئبق الدموية عند إناث الدراسة أعلى بفارق إحصائي واضح من الذكور.

إن ارتفاع تراكيز الزئبق عند أخوة الأطفال المشخصين ب ASD يدل على تعرض عائلي للزئبق ، وفي المقابل ينفي العلاقة السببية بين التعرض للزئبق وبين حدوث ASD . تدعم هذه الدراسة مساهمة العوامل الجينية بالإضافة إلى التعرض البيئي.

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة ويليام وزملائه والتي لم تجد فارقاً في مستويات الزئبق في الشعر بين الأطفال المرضى وأخوتهم الأصحاء. على أن عدد المشاركين في الدراسة كان صغيراً (15 طفلاً مريضاً مقابل 16 طفلاً من الشواهد الأخوة) (Williams *et al.* 2008). لم تجد دراسة ثانية أي فارق إحصائي بين تراكيز الزئبق في البول واطراحه عند الأطفال المرضى وأخوتهم والأطفال الشواهد (Wright *et al.* 2012)

في المقابل، توافقت نتائجنا أيضاً مع دراسة لي وزملائه والتي وجدت فارقاً إحصائياً واضحاً بين الأطفال المشخصين باضطراب طيف التوحد والأطفال الشواهد غير الأخوة (Li *et al.*,2017). على أن التراكيز المذكورة للزئبق في دراستنا لكلا المجموعتين كانت أعلى بكثير، حيث أن مستويات الزئبق في دراستنا عند الشواهد كانت أعلى من مستويات الزئبق في الدراسة المذكورة عند المرضى ، مما يدل على تعرض عام للزئبق عند الأطفال. بينما في دراسة أخرى ، لم يُلحظ أي اختلاف بين تراكيز الزئبق في البول والشعر بين أطفال التوحد والمجموعة الشاهدة. علماً أن الدراسة المذكورة لم تقم بقياس تراكيز الزئبق الدموية. (Gil-Hernández *et al.* 2020)

في دراسة سابقة أجريت في سوريا على مستويات الزئبق في الأغذية السمكية المعلّبة (التونة والسردين)، تراوحت تراكيز الزئبق بين 0.001-0.02 ppm في عشر عينات من منتجات التونة، وبين

ppm 0.01-0.04 في ثماني عينات من منتجات السردين (العاني والزير، 2020). أي أقل من الحد المسموح به من قبل منظمة الصحة العالمية World health organization (WHO)، ومنظمة الزراعة والأغذية التابعة للأمم المتحدة Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (Al-Sulaiti *et al.* 2023)،
مما يدل أن تناول المنتجات السمكية المعلّبة المتوافرة في الأسواق ليس من مصادر التعرض للزئبق. قد يكون تلوث الهواء بالجسيمات الدقيقة أحد طرق التعرض، حيث أظهرت أبحاث سابقة تلوث الهواء في سوريا بهذه الجسيمات والتي قد تتكون من العديد من المعادن الثقيلة (Meslmani 2004; Tsiouri, Kakosimos, and Kumar 2015)
أظهرت دراسة Ryu وزملائه أن التراكيز الدموية العالية من الزئبق في نهاية الحمل عند الأم، وفي الحبل السري عند الولادة وفي الثانية والثالثة من عمر الطفل، تترافق مع تصرفات توحدية عند الأطفال قبل سن المدرسة (Ryu *et al.* 2017). كما بينت دراسة مرجعية من نوع التحليل البعدي Meta-analysis اشتملت على 18 بحثاً وجود علاقة إحصائية مهمة بين تراكيز الزئبق وبين اضطراب طيف التوحد، بينما لم تجد أي علاقة مع الرصاص أو النحاس.
إن عدم وضوح العلاقة بين التعرض للزئبق والإصابة باضطراب طيف التوحد هو موضوع أثار العديد من النقاشات والأبحاث العلمية على مر السنوات، حيث أن ASD له خصائص سريرية وفيزيولوجية مرضية تشير بقوة إلى سمية الزئبق. لاتزال نتائج الأبحاث غير قاطعة بخصوص وجود علاقة سببية بينهما. بالعبارة الأخرى، لا يمكننا حتى الآن القول بأن التعرض للزئبق هو العامل الوحيد أوالأساسي الذي يسبب اضطراب طيف التوحد.

الخلاصة Conclusions:

أظهرت هذه الدراسة تواجد الزئبق بمستويات مرتفعة عند الأطفال المرضى باضطراب طيف التوحد وعند أخوتهم مقارنة مع الشواهد الأصحاء. رغم ذلك، لا يزال دور الزئبق في تطور المرض مبهماً، حيث أن ارتفاع مستوياته عند الأخوة يدل على عدم وجود علاقة سببية مباشرة. اضطراب طيف التوحد هو اضطراب معقد يعتقد أنه ينشأ نتيجة تفاعل متعدد العوامل، بما في ذلك العوامل الوراثية والبيئية. ولذلك ينبغي النظر في عوامل متعددة قد تسهم في تطور اضطراب طيف التوحد بدلاً من تحديد عامل واحد كالزئبق. يجب متابعة الأبحاث العلمية بعناية للتوصل إلى فهم أعمق لهذا الاضطراب والعوامل التي تسهم في ظهوره وانتشاره.

محدوديات الدراسة:

كان حجم العينة الصغير عائقًا في هذه الدراسة، حيث حدت العوامل المالية واللوجستية من القدرة على اشتمال عدد أكبر من الأطفال في الدراسة.

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. (TACA)., The Autism Community in Action. 2021. "Autism Prevalence Is Now 1 in 44, Signifying the Eighth Increase in Prevalence Rates Reported by the CDC Since 2000." *PR Newswire*.
2. Abdel Moneim, Ahmed E. 2015. "Mercury-Induced Neurotoxicity and Neuroprotective Effects of Berberine." *Neural Regeneration Research* 10(6):881–82.
3. Abruzzo, P. M., A. Matté, A. Bolotta, E. Federti, A. Ghezzo, T. Guarnieri, M. Marini, A. Posar, A. Siciliano, L. De Franceschi, and P. Visconti. 2019. "Plasma Peroxiredoxin Changes and Inflammatory Cytokines Support the Involvement of Neuro-Inflammation and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder." *Journal of Translational Medicine* 17(1):1–12.
4. Al-Sulaiti, Maetha M., Mohammad A. Al-Ghouti, Gouda A. Ramadan, and Lama Soubra. 2023. "Health Risk Assessment of Methyl Mercury from Fish Consumption in a Sample of Adult Qatari Residents." *Environmental Monitoring and Assessment* 195(5).
5. Bhat S, Acharya UR, Adeli H, Bairy GM, Adeli A. 2014. "Autism: Cause Factors, Early Diagnosis and Therapies." *Rev Neurosci* 25:841–50.
6. Bjørklund, Geir, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Monica Butnariu, and Salvatore Chirumbolo. 2019. "Exposure to Environmental Organic Mercury and Impairments in Human Fertility." *Journal of Reproduction and Infertility* 20(3):195–97.
7. Caravati, E. Martin, Andrew R. Erdman, Gwenn Christianson, Lewis S. Nelson, Alan D. Woolf, Lisa L. Booze, Daniel J. Cobaugh, Peter A. Chyka, Elizabeth J. Scharman, Anthony S. Manoguerra, and William G. Troutman. 2008. "Elemental Mercury Exposure: An Evidence-Based Consensus Guideline for out-of-Hospital Management." *Clinical Toxicology* 46(1):1–21.
8. Gil-Hernández, Fernando, Antonio R. Gómez-Fernández, María Josede La Torre-Aguilar, Juan L. Pérez-Navero, Katherine Flores-Rojas, Pilar Martín-Borreguero, and Mercedes Gil-Campos. 2020. "Neurotoxicity by Mercury Is Not Associated with Autism Spectrum Disorders in Spanish Children." *Italian Journal of Pediatrics* 46(1):1–7.
9. Gok, Sumeyye, Fatmanur Hacievliyagil Kazanci, Husamettin Erdamar, Nurcan Gokgoz, Sitisugih Hartiningsih, and Senol Dane. 2016. "Is It Possible to Remove Heavy Metals from the Body by Wet Cupping Therapy (Al-Hijamah)?" *Indian Journal of Traditional Knowledge* 15(4):700–704.
10. Hawari I, Eskandar MB, and Alzeer S. 2020. "The Role of Lead, Manganese, and Zinc in Autism Spectrum Disorders (ASDs) and Attention-Deficient Hyperactivity Disorder (ADHD): A Case-Control Study on Syrian Children Affected by the Syrian Crisis." *Biol Trace Elem Res.* 197(1):107–14.
11. Langford, N. J., and R. E. Ferner. 1999. "Toxicity of Mecrury." *Journal of Human Hypertension* 13(March):651–56.
12. Martins, Airton C., Tao Ke, Aaron B. Bowman, and Michael Aschner. 2021. "New Insights on Mechanisms Underlying Methylmercury-Induced and Manganese-Induced Neurotoxicity." *Current Opinion in Toxicology* 25:30–35.
13. Meslmani. 2004. "Some Trends Related to Air Pollution in Damascus." *Manag Environ Qual* 15(4):353–63.
14. Mieiro, C. L., M. E. Pereira, A. C. Duarte, and M. Pacheco. 2011. "Brain as a Critical Target of Mercury in Environmentally Exposed Fish (Dicentrarchus Labrax)-Bioaccumulation and Oxidative Stress Profiles." *Aquatic Toxicology* 103(3–4):233–40.
15. Nasrallah, Oula, and Samar Alzeer. 2022. "Measuring Some Oxidative Stress Biomarkers in Autistic Syrian Children and Their Siblings: A Case-Control Study." *Biomarker Insights* 17.
16. Ryu, Jia, Eun Hee Ha, Boong Nyun Kim, Mina Ha, Yangho Kim, Hyesook Park, Yun Chul Hong, and Kyoung Nam Kim. 2017. "Associations of Prenatal and Early Childhood Mercury Exposure with Autistic Behaviors at 5 Years of Age: The Mothers and Children's Environmental Health

(MOCEH) Study." *Science of the Total Environment* 605–606:251–57.
17. Tsiouri, Vasiliki, Konstantinos E. Kakosimos, and Prashant Kumar. 2015. "Concentrations, Sources and Exposure Risks Associated with Particulate Matter in the Middle East Area—a Review." *Air Quality, Atmosphere and Health* 8(1):67–80.
18. WHO. 2017. "Mercury and Health."
19. Williams, P. Gail, Joseph H. Hersh, Anna Mary Allard, and Lonnie L. Sears. 2008. "A Controlled Study of Mercury Levels in Hair Samples of Children with Autism as Compared to Their Typically Developing Siblings." *Research in Autism Spectrum Disorders* 2(1):170–75.
20. Wright, Barry, Helen Pearce, Victoria Allgar, Jeremy Miles, Clare Whitton, Irene Leon, Jenny Jardine, Nicola McCaffrey, Rob Smith, Ian Holbrook, John Lewis, David Goodall, and Ben Alderson-Day. 2012. "A Comparison of Urinary Mercury between Children with Autism Spectrum Disorders and Control Children." *PLoS ONE* 7(2).