

# Otizm Spektrum Bozukluklarında Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Olası Rollerini: Sistemik Derleme

## Possible Roles of Endocrine Disrupting Chemicals in Autism Spectrum Disorders: Systematic Review

<sup>1</sup> Nigar MERCAN<sup>a</sup>, <sup>2</sup> Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE<sup>a,b</sup>, <sup>3</sup> Anıl YİRÜN<sup>a,c</sup>, <sup>4</sup> Pınar ERKEKOĞLU<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Burdur, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Otizm spektrum bozukluğu (OSB), tekrar eden davranışlar ve sınırlı dikkatin yanı sıra sosyal fonksiyon eksiklikleri ve iletişim alanlarında bozulmayla karakterize kompleks nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. OSB'nin ortaya çıkmasında, çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar arasında en önemlileri; oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, serotonerjik sistemde anomaliler, beyaz cevher yapısında anormal değişiklikler, anormal sitokin düzeyleri, immün sistem disregülasyonu, beyin dokusuna karşı oluşan fetal-maternal antikolar ve mikroglial aktivasyondur. Bu bozukluğa sebep olan başlıca etmenler; genetik faktörler, çevresel etkenler ve prenatal faktörlerdir. Erken dönemde çevresel maruziyetler, genetik yatkınlıklarla birlikte otizmin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Bireylerin genetik yatkınlığı ve toplumun geneline göre daha duyarlı olmaları da bu çevresel etkenlerin, otizm ve benzeri nörogelişimsel bozuklukları oluşturma riskini artırabilir. Prenatal maruziyet, otizmin ortaya çıkmasının en önemli olası nedeni olarak kabul edilebilir. Ayrıca farklı çevresel maruziyetler ve kalıtsal özellikler arasındaki etkileşimin, otizm fenotipinde gözlemlenen heterojenliği de açıklayabileceği varsayılmaktadır. Endokrin bozucu kimyasal maddeler (EDC) endokrin sistemin işlevini değiştirerek, organizmada ve doğacak nesillerde olumsuz sağlık etkilerine neden olan ekzojen madde veya madde karışımları olarak tanımlanır. EDC'lere maruziyet sonucu, otizm ve diğer nörogelişimsel hastalıkların riskinin arttığı düşünülmektedir. Bu derleme kapsamında; OSB, belirtileri, ortaya çıkmasında etkili olan faktörler ve çevresel faktörlerden EDC'lerin (ftalatlar, poliklorlu bifeniller, perflorokimyasallar, organoklorlu pestisitler, bisfenol A, ağır metaller) OSB ile olası ilişkisi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Autism spectrum disorder (ASD) is defined as a complex neurodevelopmental disorder, characterized by recurrent behaviors and limited attention, as well as social function deficiencies and disruption in communication. Many mechanisms play a role in the emergence of ASD. The most important mechanisms are oxidative stress, mitochondrial dysfunction, serotonergic system abnormalities, abnormal changes in white matter structure, abnormal cytokine levels, immune system dysregulation, fetal maternal antibodies against brain tissue and microglial activation. Main factors causing ASD are genetic factors, environmental factors and prenatal factors. Environmental exposures in early stages of life, together with genetic predisposition, might be effective in the emergence of autism. Individuals' genetic predisposition and higher sensitivity compared to general population may also increase the risk of these environmental factors to cause autism and similar neurodevelopmental disorders. Prenatal exposure can be considered as the most important possible cause of autism. It is also assumed that interaction between different environmental exposures and hereditary characteristics may explain the heterogeneity observed in autistic phenotype. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are defined as exogenous substances or mixtures that change the functioning of endocrine system and cause negative health effects in an organism and the future generations. Risk of autism and other neurodevelopmental diseases is thought to increase as a result of exposure to endocrine disruptors. In this study, we aimed to give information about ASD, symptoms, factors that affect its occurrence and the possible association between EDCs (phthalates, polychlorinated biphenyls, perfluorochemicals, organochlorine pesticides, bisphenol A, heavy metals) and ASD.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm spektrum bozukluğu; endokrin bozucu kimyasal madde; ftalat; bisfenol A; ağır metaller

**Keywords:** Autism spectrum disorders; endocrine disruptors; phthalate; bisphenol A; heavy metals

**Correspondence:** Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** erkekp@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 28 Sep 2020

**Received in revised form:** 26 Feb 2021

**Accepted:** 14 Mar 2021

**Available online:** 22 Mar 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Otizm, ilk olarak 1943 yılında Leo Kanner tarafından incelenen 11 olgunun şizofreniden farklı olduğu belirtilerek tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Otizm, küçük yaşta başlayıp ömür boyu süren, stereotipik davranışların eşlik ettiği, sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleriyle seyreden karakteristik nörogelişimsel bir bozukluktur.<sup>2</sup> El çırpma, kafa ve vücut sallama, parmak uçlarında yürüme gibi hareketler stereotipik davranışlara örnek verilebilir.<sup>3</sup> Hastalar değişime karşı direnç gösterirler, rutin günlük davranışlarını aynı şekilde tekrar ederler. Göz teması kurmaktan kaçınıp, durum ve olaylara ilgisiz kalabilirler. Nesnelere döndürmek, belirli bir düzende dizelemek gibi kompulsif davranışlar sergileyebilirler.<sup>4</sup>

Dünyada her 68 çocuktan 1'i otizimli doğmaktadır. "Otizm spektrum bozuklukları (OSB)" dünyadaki çocukların ~%0,6-0,7'sini etkilemektedir. Ülkemizde ise 0-18 yaş grubu arasında 352.000 otizimli çocuk bulunmakta, toplamda 600.000 otizimli birey olduğu düşünülmektedir. Otizmin, ABD'de insidansı 10.000 çocukta 0,7-2,1'dir. Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi 2006 yılında 150 kişiden 1'inde, 2012 yılında 88 kişiden 1'inde ve 2014 yılında 64 kişiden 1'inde görüldüğü bildirilmiştir.<sup>5,6</sup>

Otistik çocukların yaklaşık %50'sinde zihinsel engel bulunmaktadır. Bazılarında beyin boyutları normal sınırlar içinde değildir. Üçte biri geç ergenlik döneminde en az 2 epileptik nöbet geçirir, yarısı ciddi konuşma bozukluğuna sahiptir. Ancak özellikle Asperger sendromu olanlar, bazen matematik gibi belirli alanlarda son derece gelişmiş becerilere sahiptir. Bu heterojenlik nedeniyle tüm bu türleri kapsayan "OSB" terimi kullanılmaktadır.<sup>7</sup> OSB, 3 alan temelinde teşhis edilir; bozulmuş sosyal etkileşim, anormal iletişim, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayan davranışlar. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'na [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (DSM IV)] göre bireyler, zihinsel engel gibi faktörlerin varlığına/yokluğuna göre 4 alt tipten birine göre tanı alır. Bu alt tipler; "Asperger Sendromu", "çocukluk otizmi/otistik bozukluk", "atipik otizm" ve "yaygın gelişimsel bozukluk"tur.<sup>8</sup>

Bu makale kapsamında otizmin belirtileri, nedenleri ve sıklıkla maruz kalınan bazı endokrin bozucu kimyasal maddeler ve otizmle ilişkileri değerlendirilecektir. Bu derleme makalesi yazılırken, PubMed, Google Scholar, Web of Science ve Scopus veri tabanlarından yararlanılmıştır. Farklı anahtar kelimeler ve bu kelimelerin kombinasyonları ile (autism, autism spectrum disorders, autism symptoms, autism signs, autism causes, environmental factors, neuroinflammation, heavy metals, lead, mercury, arsenic, aluminum, phthalates, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, di(2ethylhexyl)phthalate, bisphenol A, dichlorodiphenyldichloroethane) literatürde aramalar gerçekleştirilmiştir.

## OTİZM BELİRTİLERİ

OSB'de beyin patolojisi incelendiğinde, belirgin bir nöroinflamasyon varlığı saptanmıştır. Görülen nöroinflamatuvar reaktivite ve nöronal hasarı gösteren belirtiler şunlardır:<sup>9</sup>

- Aktifleşmiş mikroglia/astrositler,
- Yüksek glial fibriler asidik protein,
- Oksidatif stres,
- 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) artışı,
- Proinflamatuvar sitokin artışları,
- Aktif B hücrelerinde nükleer faktör kappa B'nin anormal ekspresyonu,
- Nöronal hücre kaybı.

Bu belirtiler dışında OSB'ye sahip bireylerde görülen davranışsal belirtiler ise şunlardır:<sup>5,6,10</sup>

- Göz temasından rahatsızlık duyma, görsel dikkat eksikliği,
- İsmine yanıt vermeme,
- Aynı kelimenin sürekli tekrarı (ekolali) ve aynı rutin hareketleri tekrar etmek,
- Taklit etmede eksiklik,
- Etkiye yetersiz tepki, acı ve tehlikeye karşı duyarsızlık,
- Sosyal ilgide azalma,
- Bir nesneye sabitlenme,
- Anlamı olmayan sesler çıkarma,
- Yüz ifadesinin, normal mimik ve duygusal ifadelerin olmaması,

### ■ Fiziksel temastan hoşlanmama.

Bunların dışında biyokimyasal bulgularda; hiperserotoninemi, oligopeptitüri, azalmış plazma yağ asitleri ve azalmış plazma melatonin düzeyleri görülebilir. Nöroanatomik/morfolojik belirtiler olarak ise makrosefali, makrozomi, minör fiziksel anomaliler var olabilir.<sup>2</sup>

### OTİZMİN OLASI NEDENLERİ

OSB’de birçok farklı mekanizmanın, tek tek veya bir arada etkin olduğu belirtilmiştir. Bu mekanizmaların en önemlileri; oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, serotonerjik sistemde anomaliler, beyaz cevher yapısında değişiklikler, ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz yolağındaki değişiklikler gibi genetik değişikliklerden kaynaklanan değiştirilmiş sinapslar, anormal sitokin düzeyleri ve büyüme faktörlerini içeren immün sistem disregülasyonu, beyin dokusuna karşı oluşan fetal-maternal antikolar ve mikrogliyal aktivasyondur.<sup>9</sup> Otizme sebep olan başlıca etmenler **Şekil 1**’de gösterilmiştir.

Otizmin ortaya çıkmasında nöroglinin 3 ve 4, NRXN1, SHANK ve PTEN genlerinde görülen polimorfizmlerin etkili olduğuna dair literatürde veriler bulunmaktadır. Otizme sıklıkla ilişkilendirilen çevre-

sel kimyasal maddeler arasında bazı farmasötik ürünler, ağır metaller, pestisitler, ftalatlar ve PAH’ler sayılabilir. Diğer tarafında prenatal maruziyetlerin (annenin gebelikte sigara ve/veya alkol kullanması, viral enfeksiyon geçirmesi ve annenin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar) de otizmin gelişmesine yol açabileceği ifade edilmektedir.

### Genetik Faktörler

Genetik faktörler, otizmde büyük bir öneme sahiptir. Otizm, ailede birden fazla bireyde ve ikizlerin her ikisinde de görülebilir. Tek yumurta ikizlerinde otizm varsa, hastalığın belirtilerinde %90’a yakın benzerlikler bildirilmektedir.<sup>7</sup>

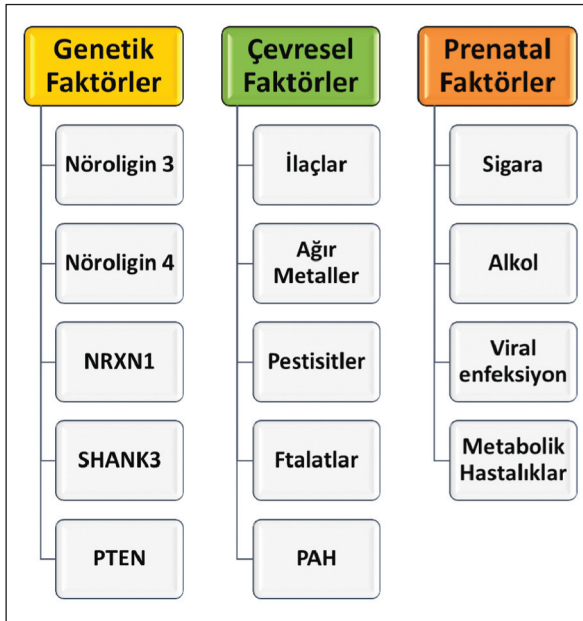
Otizm; Frajil X, Down, Cohen, Prader-Willi, Angelman, Joubert, Turner, Timothy, Williams, Smith-Magenis, Klinefelter, XYY, Smith-Lemli-Opitz, Sanfilippo ve Rett sendromları gibi farklı genetik hastalıklarla birlikte de ortaya çıkabilir.<sup>11,12</sup>

Birçok genin ve çevresel faktörün, otizm etiolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu da hastalık genlerini izole etmeyi zorlaştırır. On ila 100 veya daha fazla genin allellerin otistik fenotipin temelini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Otizimli bireylerin %1’inde *Nöroligin-3* ve *Nöroligin-4* genlerinin mutasyona uğradığı görülmüştür. OSB’de *nöroksin 1* gen mutasyonları da tanımlanmıştır. SH3 ve çoklu ankirin protein 3 mutasyonları, ciddi sözel ve sosyal eksikliklerle karakterize edilen otizme neden olmaktadır. Otizm ve makrosefalisi olan 18 kişide *fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataz (PTEN)* geni analiz edildiğinde 3 erkte *PTEN* mutasyonları tanımlanmıştır.<sup>11</sup>

### Çevresel Faktörler

Otizmde hiçbir genetik faktör, vakaların tümünü açıklayamamaktadır. Erken çevresel maruziyetlerin nedenselliğe katkıda bulunabileceği ve genetik yatkınlıklarla birlikte hareket edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca farklı çevresel maruziyetler ve kalıtsal özellikler arasındaki etkileşimlerin, otizm fenotipinde gözlemlenen heterojeniteyi açıklayabileceği varsayılmaktadır.<sup>7</sup>

Otizme çevresel bir maruziyetin yol açma olasılığı, henüz bir hipotez olsa da insan beyninin çevre-



ŞEKİL 1: Otizme sebep olan başlıca etmenler.

NRXN1: Nörotoksin 1; SHANK3: Çoklu ankirin protein 3; PTEN: Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataz; PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbon.

sel kimyasallara gerek prenatal gerekse postnatal maruziyette hassas oluşu, bu hipotezi desteklemektedir. Gelişmekte olan beynin toksik kimyasallara karşı savunmasızlığı göz önüne alındığında, çevresel kimyasalların gelişmekte olan beyne zarar verme ve aralarında otizmin de bulunduğu nörogelişimsel bozukluklara neden olma potansiyeli yüksektir.<sup>7</sup>

Otizmle ilgili olabileceği düşünülen ve sinir sistemi üzerine etkili çevresel etkenler arasında; ilaçlar, endokrin bozucu kimyasal maddeler (EDC), ağır metaller, pestisitler, ftalatlar, polibromludifenil eterler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar sayılabilir (Şekil 2). Bireylerin, genetik yatkınlığı ve toplumun geneline göre daha duyarlı olmaları da bu çevresel etkenlerin otizm ve benzeri nörogelişimsel bozuklukları oluşturma riskini artırabilir. Prenatal maruziyet, bu etkenlerin otizme yol açmasının olası en önemli nedeni olarak kabul edilebilir.<sup>13</sup>

### Prenatal Faktörler

Düşük doğum ağırlığı (<2500 g), 5. dk'da düşük Apgar skoru (<6-<7), 37 haftadan kısa gebelik süresi, sezaryen ve konjenital malformasyonların otizmle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ailenin psikiyatrik öyküsü ve perinatal faktörler, otizme katkıda bulunabilir. Kardeşlerin kontrol olarak kullanıldığı, bazı perinatal risk ve otizm çalışmalarında ailevi bir eği-

lim olduğu görülmüştür. Ayrıca sosyoekonomik durum, sorunlu gebelik ve otizm arasında da ilişki olabileceği öne sürülmüştür.<sup>14</sup>

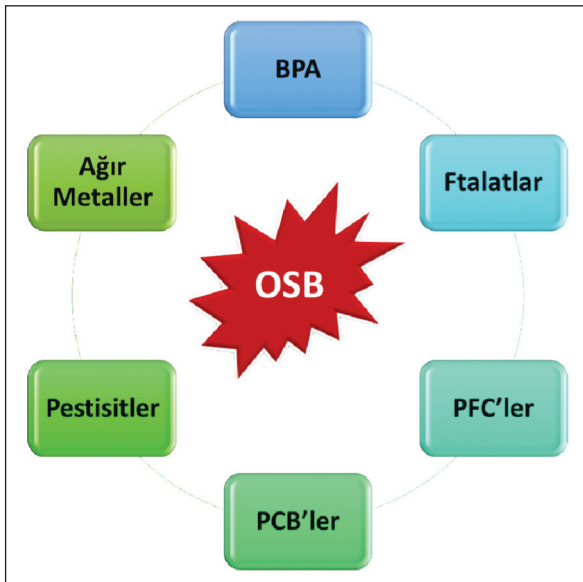
Prenatal dönem nörogelişim için hassas bir dönem olduğundan, çocuğun maruz kalabileceği çevresel etkenler OSB için önemli bir risk faktörü olabilir. Gebelerin valproik asit, antidepressanlar, ağır metaller, kirli hava ve pestisit maruziyetleri, sigara, alkol ve madde kullanımıyla OSB arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar, oluşan geç cevap antikorları veya annenin immün sisteminde görülen düzensizlikler OSB riskini artırabilir. Rubella, Epstein-Barr, Herpes Simplex virüsleri, sitomegalovirüs gibi virüslerin, otizimli bireylerin beyin dokusunda daha sık rastlandığı belirlenmiştir. Gebelikte görülen diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi metabolik hastalıklar ve hatta babanın yaşı da otizm etiolojisinde rol alabilir.<sup>16</sup>

### ENDOKRİN BOZUCU KİMYASAL MADDELER

EDC'ler, Çevre Koruma Ajansı tarafından "vücutta bulunan doğal hormonların sentezine, salgılanmasına, taşınmasına, metabolizmasına, aktivitesine, bağlanmasına veya yıkılmasına müdahale eden ve homeostaz, üreme ve gelişim sürecini bozan ekzojen ajanlar" olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda elde edilen veriler, EDC'lerin nükleer reseptörler, nonnükleer steroid hormon reseptörleri (örneğin membran ER'leri), nonsteroid reseptörler (örneğin serotonin, dopamin ve norepinefrin reseptörleri), steroid biyosentezi ve/veya metabolizmasında yer alan enzimatik yollar ve endokrin ve üreme sistemlerine benzer diğer birçok mekanizma aracılığıyla etki ettiğini göstermektedir. Fizyolojik bir perspektiften bakıldığında EDC'ler, organizmanın iç dinamiklerini sağlamasını ve çevresel faktörlere yanıt vermesini sağlayan, hormonal ve homeostatik sistemleri değiştiren, doğal veya sentetik bileşikler olarak tanımlanabilir.<sup>17</sup>

EDC'ler birçok tüketici ürününde yer alabilir. İnsanlarda maruziyet genellikle oral, dermal ve inhalasyon yoluyla gerçekleşir. Farklı EDC'lerin, nöroendokrin sistemi bozucu etkiler dâhil geniş bir yelpazede etkileri bulunabilir.<sup>18</sup>



ŞEKİL 2: Otizmle ilişkili bulunan endokrin bozucu kimyasal maddeler.

PCB: Poliklorlu bifenil; PFC: Perflorokimyasallar.

Doğal EDC'lerin vücutta yarılanma süreleri kısadır, genellikle dokularda birikmeden vücuttan atılır ve önemli yan etki oluşturmazlar. Sentetik EDC'ler endüstriyel, tarımsal ve tüketim ürünlerinde bulunurlar. Yağ dokusunda birikirler, bu nedenle vücutta uzun süre kalırlar ve çok sayıda doku, organ ve sistem üzerinde toksik etki oluşturabilirler.<sup>19</sup>

## SIKLIKLA MARUZ KALINAN BAZI ENDOKRİN BOZUCU KİMYASAL MADDELER VE OTİZMLE İLİŞKİLERİ

### **Ftalatlar**

Ftalik anhidritle uygun bir alkolün (6-13 karbonlu) reaksiyonuyla elde edilen, renksiz ve oda ısısında sıvı olan maddelerdir. 1,2-benzendikarboksilik asidin di-alkil veya alkil/aryl esterleridir.<sup>20</sup> İnsanlar, intrauterin gelişim de dâhil olmak üzere tüm ömürleri boyunca oral, dermal ve inhalasyonla ftalatlarla maruz kalabilirler.<sup>21</sup> Ana hedefleri erkek üreme sistemidir ve antiandrojenik maddelerdir.<sup>22</sup>

### **Ftalatlar ve Otizmle İlişkisi**

Ftalatların nörolojik gelişime müdahale etmeleri sebebiyle OSB'nin patogenezi için potansiyel risk faktörleri olabileceği düşünülmektedir.<sup>23</sup> Carbone ve ark., di(2-etilhekzil) ftalatın [di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)] sıçanlarda antiandrojenik etkilerinin, anksiyojenik benzeri etkilerle ilişkilendirilebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca ftalatların, tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceği ve bunun sonucunda nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Lichtensteiger ve ark., sıçanlara gebelik ve laktasyonda 0,01 mg/kg Dibütil ftalat (DBP) ve 0,02 mg/kg DEHP uygulamışlardır. Kombine ftalat uygulamasının glutamaterjik işlevleriyle ilgili genlerin ve yavrularda otizmle ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştirdiğini, gama-aminobütirik asit (GABA) erjik ve glutamaterjik nöronların yapısında anomalilere neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>25</sup>

Ftalat maruziyetiyle insanlarda otizm gelişme riski arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için bir dizi epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Miodovnik ve ark. New York'ta, 1998-2002 yılları arasında doğmuş 4-9 yaşlarında, cinsiyeti belirtilmemiş 137 örnek vaka üzerinde yaptıkları çalışmada, annelerden gebelik sırasında alınmış (25-40 haftalık, gebelik süresi ortalama 31,2 haftalık) idrar örneklerinde 10 farklı

ftalat metabolitine rastlamışlardır. Çocuklara 7-9 yaş arasında iken Sosyal Duyarlılık Ölçeği [Social Responsiveness Scale (SRS)] testi yapılmıştır. SRS skoruna göre 106 çocuğun normal sosyal yetersizlik aralığında olduğu, 25 çocuğun hafif sosyal bozukluğu ve diğer 6 çocuğun OSB klinik tanısıyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilen 75'ten yüksek puanı olduğu saptanmıştır.<sup>26</sup>

Testa ve ark. Siena, İtalya'da 48 otizmlilik çocuk (36 erkek, 12 kız, 11±5 yaş) ve 45 sağlıklı kontrol (25 erkek, 20 kız, 12±5 yaş) üzerinde bir çalışma yürütmüşlerdir. İdrarda DEHP'nin primer ve sekonder metabolitlerinin düzeyleri ölçülmüştür. Çocuklarda OSB tanısı, DSM IV ile teşhis edilen ve otizm tanısı gözlem programı, otizm davranış kontrol listesi [autism behavior checklist (ABC)] ve çocukluk otizm derecelendirme ölçeği [The Childhood Autism Rating Scale (CARS)] puanları kullanılarak değerlendirilmiştir. Otizmlilik bireylerde DEHP metabolitlerinin [mono(2-etil-5-hidroksihekzil) ftalat (mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5-OH-MEHP), mono(2-etil-5-oksohekzil) ftalat (5-okso-MEHP) ve mono(2-etilhekzil) ftalat MEHP] idrar atılımı kontrol grubundan anlamlı derecede ( $p<0,05$ ) yüksek çıkmıştır. Bu çalışma, ftalat maruziyetiyle OSB riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>27</sup>

Kardas ve ark. Kayseri, Türkiye'de 48 otizmlilik (27 erkek, 21 kız, 7,54±2,92 yaş) ve 41 sağlıklı çocuk (24 erkek, 17 kız, 7,47±2,79 yaş) üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serumda MEHP ve DEHP düzeyleri belirlenmiştir. Bireylere otizm tanısı, DSM IV ve ABC ile konulmuştur. OSB grubunda serum MEHP ve DEHP düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Sonuçta, ftalat düzeyleriyle OSB riskinin artabileceği belirtilmiştir.<sup>28</sup>

### **Bisfenol A**

BPA [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], 2 hidroksifenil grubundan oluşan organik bir bileşiktir. Hayvan çalışmaları, BPA'nın östrojenik etki oluşturduğunu ve bu nedenle beyinde cinsel farklılaşmayı yöneten bölgelerde anomaliler meydana getirebileceğini göstermektedir. BPA'nın, öğrenme gücüne ve hafıza sorunlarına yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>29</sup> Düşük doz BPA maruziyetinin deney hayvanlarında; hiperaktivite bozukluğu, agresiflik, içgüdüsel davranışlarda

bozukluklar, ağrı ve korku uyarılarına yanıtlarda değişiklik gibi bozukluklara neden olduğu ileri sürülmüştür.<sup>30</sup>

### ***Bisfenol A ve Otizm İlişkisi***

Hayvan çalışmaları, gestasyonel BPA maruziyetinin normal nöronal gelişimi bozduğunu; saldırganlık, kaygı ve mekânsal hafıza gibi cinsel olarak dimorfik bazı davranışları etkilediğini göstermektedir. BPA uygulanmasıyla hayvanlarda görülen bu davranışların, insanlarda da dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm ve depresyon gibi cinsel olarak dimorfik klinik bozukluklarla korelasyonu olabileceği bildirilmiştir. Bu etkilerin, endokrin sistemin yaşamın erken dönemlerinde bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>31</sup>

Wolstenholme ve ark., erişkin dişi fareleri 2 gruba ayırmış ve bir grubu fitoöstrojen içermeyen (n=11), diğer grubu ise kg diyet başına 1,25 mg BPA (n=12) ile takviye edilen yem (günlük ortalama 4 g, gebeliğin son 10 günü) ile beslemişlerdir (günde ~5 µg BPA). BPA maruziyetini gebelikle sınırlandırmak için doğumdan 12 saat sonra yavrular, kontrol diyetiyle beslenmiştir. Alışkanlık ve davranış testleri karanlıkta kırmızı ışık altında gerçekleştirilmiştir. Davranışlar kaydedildikten sonra grupların cinsiyet ve beslenme şeklini bilmeyen bir gözlemci tarafından puanlanmıştır. Gözlemlenen bazı davranışların, cinsel olarak dimorfik olduğu saptanmıştır. Genel olarak, erkekler sosyal olmayan davranışlara, dişiler ise sosyal etkileşime daha çok zaman ayırmıştır. Ancak kontrole göre BPA'ya maruz kalan dişilerde sosyal etkileşimin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca BPA'ya maruz kalan embriyoların beyinlerinde, ER'nin, oksitosin ve vazopressinin gen transkripsiyon seviyeleri azalmıştır. Çalışmanın sonucunda, yaşamın erken dönemlerindeki BPA maruziyetinin, beyindeki normal sinyalleri değiştirebileceği, OSB ile ilişkili patofizyolojiler, obsesif kompulsif bozukluk ve zihinsel gerilik gibi anomalilere yol açabileceği ifade edilmiştir.<sup>32</sup>

İnsanlarla yapılan araştırmalara bakıldığında Stein ve ark., 45 otizmlilik çocuk ve 52 kontrolden aldığı idrar örneklerinde serbest ve total BPA konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Toplam BPA ve BPA metabolit düzeylerinin, OSB olan çocuklarda kont-

role göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>33</sup>

Kardas ve ark., Kayseri'de 48 otizmlilik (27 erkek, 21 kız, 7,54±2,92 yaş) ve 41 sağlıklı çocuk (24 erkek, 17 kız, 7,47±2,79 yaş) üzerinde yaptıkları çalışmada, OSB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre serum BPA konsantrasyonlarının önemli ölçüde yüksek olduğunu belirtmişlerdir.<sup>28</sup>

Braun ve ark., Cincinnati'de prenatal BPA maruziyetiyle 2 yaşındaki çocuklarda davranış değişikliklerini incelemek ve doğum öncesi BPA maruziyetiyle çocukluk davranışı arasındaki ilişkiyi araştırmak için çalışmalar yapmışlardır. Gebe kadınlardan (16. ve 26. gebelik haftalarında ve doğumda) 3 idrar örneğinde BPA'nın toplam (serbest+konjuge) düzeyini ölçmüşlerdir. Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği [Behavior Assessment System for Children-2 (BASC-2)] ve Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği kullanılarak davranışlar 2 yaşında değerlendirilmiştir. Gestasyonel BPA maruziyetiyle 2 yaşındaki çocuklarda (kız çocuklarda daha fazla) artan hiperaktivite ve saldırganlık puanları ilişkili bulunmuştur.<sup>34</sup>

Braun ve ark. bir başka çalışmalarında, Cincinnati'de 244 anne ve 3 yaşındaki çocuklarından elde edilen verileri kullanmıştır. Maternal (16 ve 26 haftalık gebelik ve doğum) ve çocuk (1, 2 ve 3 yaş) idrar örneklerinde ortalama BPA konsantrasyonları kullanılarak, gebelik ve çocukluk dönemi BPA maruziyetleri belirlenmiştir. Davranış testleri, BASC-2 ve Okul Öncesi Davranış Derecelendirme Envanteri [Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version (BRIEF-P)] kullanılarak değerlendirilmiştir. Gebelik (medyan=2,0 µg/L) ve çocukluk (medyan=4,1 µg/L) idrar örneklerinin %97'sinde BPA saptanmıştır. Gebelik BPA konsantrasyonlarındaki her 10 kat artış, BASC-2 üzerinde daha endişeli/depresif davranış ve BRIEF-P üzerinde daha zayıf duygusal kontrolle ilişkilendirilmiştir. Çocuk cinsiyetine göre BPA düzeyleri farklılık göstermiştir; BASC-2 ve BRIEF-P skorları kızlar arasında 9 ila 12 puan artmıştır. Ancak erkeklerde değişiklik görülmemiştir. Çalışmanın sonucunda, gebelikte BPA maruziyeti sonucu özellikle 3 yaşındaki kızlarda davranışsal ve duygusal özelliklerin etkilendiği belirlenmiştir.<sup>31</sup>

### **Perflorokimyasallar**

Perflorokimyasallar (PFC), tencere kaplamaları, halılar ve tekstil ürünleri dâhil olmak üzere, endüstri ve tüketici ürünlerinde yaygın olarak kullanılan florlu hidrokarbon zincirleri içeren organik maddelerdir. Serumda albümine bağlı olarak taşınırlar, uzun süreli maruziyetlerinde insan kanında tespitleri kolaydır.<sup>35</sup>

### **Perflorokimyasallar ve Otizm İlişkisi**

Perfloroalkil süstituentleri (PFAS) plasenta bariyerini geçebilir, en savunmasız gelişim döneminde fetüsü etkileyebilir. Deneysel veriler PFAS'nin nöronal hücre gelişimini etkileyebilen, bilişsel işlevi değiştirebilen ve farelerde alışkanlık ve öğrenme yeteneğini azaltan gelişimsel nörotoksikanlar olabileceğini düşündürmektedir. PFAS'nin, ayrıca fetal beyin gelişimini düzenlemek için gerekli olan tiroid hormon fonksiyonunu da etkileyebileceği düşünülmektedir. PFOA'nın, kemirgen modellerinde immünotoksisite ve nörotoksisite dâhil çok sayıda sistemde toksik etkilere neden olduğu bildirilmiştir.<sup>36</sup> PFOA'ya gelişimsel dönemde maruziyetin, nörodavranışsal bozukluklara ve normal beyin gelişimi için gerekli protein seviyelerindeki değişikliklere sebep olarak, nörotoksisiteyi indüklediği bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Sobolewski ve ark., düşük dozlarda atrazin (10 mg/kg), PFOA (0,1 mg/kg), BPA (50 µg/kg) ve 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksini (0,25 µg/kg) tek başına veya bir karışım hâlinde dişi gebe farelere uygulamışlardır. Gebeliğin 7. Gününden, süttan kesime kadar maruziyet sonucu ağırlıklı olarak erkek yavrularda davranışsal toksisite saptanmıştır. Yapılan testlerde EDC'lere maruziyetin erkeklerde 3 test seansı boyunca, gecikmiş alışkanlığın göstergesi olarak önemli ölçüde daha yüksek yatay aktivite seviyesine sebep olduğu, kadınlarda herhangi bir etki gözlenmediği bildirilmiştir. PFOA'nın erkeklerde ambulator lökomotor aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı da belirtilmiştir.<sup>38</sup>

Lau ve ark., gebe Sprague-Dawley sıçanlara gestasyon günü (GD) 2'den GD 21'e kadar gavaj yoluyla günde 1, 2, 3, 5 veya 10 mg/kg PFOS; gebe CD-1 farelere GD 1-GD 18 arasında 1, 5, 10, 15 ve 20 mg/kg PFOS uygulamışlardır. Gebelik boyunca PFOS maruziyetini takiben, sıçanlarda ve farelerde gelişimsel nörotoksik etkiler bildirmişlerdir. Yavruların canlı,

aktif ve pembe olarak doğduğu, ancak doğumdan 30-60 dk sonra en yüksek dozlama gruplarında zayıf, soluk ve inaktif hâle geldikleri ve kısa süre sonra öldükleri tespit edilmiştir. Dozlar azaldıkça, yenidoğanların hayatta kalma oranları yükselmiştir.<sup>39</sup>

Johansson ve ark., doğum sonrası 10. günde NMRI erkek farelere PFOS (0,75-11,3 mg), PFOA (0,58-8,7 mg) ve perflorodekanoik asit (0,72-10,8 mg) içeren karışımı metal gastrik tüp yoluyla uygulamışlardır. PFOS ve PFOA'ya neonatal maruziyet sonucu, erkek farelerin spontan davranışında kalıcı bozukluklar görüldüğü, erişkin kolinerjik sistemin duyarlılığının değiştiği, bu etkilerin yaşla birlikte ağırlaştığı görülmüştür. Yenidoğanlarda bu EDC'lere maruziyetin, erişkin fare beyininde geri dönüşümsüz değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir. Bu değişiklikler, erişkin hayvanlarda nikotine yanıtındaki değişiklikler olarak ortaya çıkan düzensiz kendiliğinden davranış ve alışkanlık eksikliğiyle kolinerjik sistemin duyarlılığının artması olarak kendini göstermiştir.<sup>40</sup>

Danimarka'da 1996-2002 yılları arasında tespit edilen 890 DEHB vakası ve 301 çocukluk çağı otizm vakasından 220 rastgele vaka ve çocukların cinsiyetiyle eşleşen 550 rastgele kontrolle yapılan çalışmalarda, erken gebelikte veya 2. trimesterde toplanan maternal plazmada 16 perfloroalkil ve polifluroalkil maddeler [perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS)] ölçülmüştür. Tüm numunelerde PFOS ve PFOA saptanmıştır. Araştırmacılar PFAS'lerin, nörotoksik ve endokrin bozucu olduğunu ve fetal beyin gelişimini bozabileceğini belirtmiştir. Ancak PFAS'lere doğum öncesi maruziyetin çocuklarda otizm riskini artırdığı görülmemiştir.<sup>36,41</sup>

Sonuç olarak yapılan insan çalışmalarında, PFC'lerin nörotoksik etkilere ve davranış değişikliklerine sebep olduğu belirtilmiştir, ancak otizmle kesin ilişkisi kurulamamıştır.

### **POLİKLORLU BİFENİLLER**

Poliklorlu bifeniller (PCB), klor atomları bifenil molekülü üzerinde sayı ve pozisyon olarak değişen geniş bir klorlu hidrokarbon kategorisini oluşturur. Gıda zincirinde biyokonsantre olurlar ve kolayca birikirler.<sup>42</sup> 1970'li yıllarda üretimleri yasaklandıktan sonra bile 1 milyar kg'dan fazla üretilmiştir. PCB'lerin uygun olmayan şekilde imha edilmesi önemli bir çev-

resel kirlenme kaynağı olmuştur. İnsan maruziyeti; sinir, üreme ve immünolojik sistemler dâhil olmak üzere çeşitli organlar üzerindeki toksik etkilerle ilişkilendirilmiştir.<sup>43</sup>

## POLİKLORLU BİFENİLLER VE OTİZM İLİŞKİSİ

PCB'lerin nörotransmitter sistemlerini, endokrin sistemi ve hücre içi sinyal yollarını bozduğu bilinmektedir. Fare modellerinde, sinaptik plastisitede değişiklikler ve nöronal ağların oluşumunun yanı sıra büyüme, üreme ve sosyallik de dâhil olmak üzere PCB'lere, perinatal maruziyetiyle ilişkili olumsuz nörogelişimsel sonuçlar görüldüğü bildirilmiştir.<sup>44</sup> Tayvan'da, PCB maruziyetinin neden olduğu Yu-Cheng olaylarında, bebeklerde bilişsel bozukluk ve hiperaktivite bildirilmiştir. Son zamanlarda, PCB'ler ve diğer çevresel kimyasalların öğrenme bozuklukları, DEHB ve otizme neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>45</sup>

Kimura-Kuroda ve ark., hidroksile poliklorlu bifeniller [hydroxylated polychlorinated biphenyl (OH-PCB)] (pentaklorobifenil ve heksaklorobifenil) serumsuz ortamda fare serebellar hücre kültürlerinde Purkinje hücrelerinin tiroid hormonlarına bağlı dendritik gelişimini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Birkaç OH-PCB tipini ve diğer östrojenik kimyasalları hangi OH-PCB tipinin nöronal gelişimi etkilediğini belirlemek için incelemişlerdir. Hücre kültür ortamına OH-PCB'ler T<sub>4</sub> varlığında ve yokluğunda ilave edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, pentaklorobifenil ve BPA'nın Purkinje hücrelerinin tiroit hormonlarına bağlı dendritik gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiğini bildirilmiştir.<sup>45</sup>

Jolous-Jamshidi ve ark., gebe dişi sıçanları ayrı ayrı kafesleyerek, PCB (12,5 ppm ve 25 ppm) içeren diyetle gebeliğin ilk gününden, yavru süten kesilene kadar beslemişlerdir. Sıçan yavruları PCB'lere gebelik ve emzirme döneminde maternal diyet yoluyla maruz bırakılmış, mevcut ölçümler için sadece erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sosyal tanıma testleri 48 genç erkek hayvanda, sosyal araştırma testleri 62 erişkin erkek hayvanda gerçekleştirilmiştir. PCB'ye maruz kalan sıçanlarda sosyal tanımanın önemli ölçüde bozulduğunu belirtmişlerdir. Erişkin hayvanlarda, PCB maruziyetinin, sosyal araştırmanın izolasyonla indüklenen gelişiminde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçları perinatal PCB ma-

ruziyetinin, farklı gelişim dönemlerinde dinamik tanıma ve yaklaşım etkileşimlerini değiştirdiği fikrini desteklemektedir. Bu tür sosyal davranış bozukluklarının, otizm ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklar gibi hastalıklarda gözlenen davranış bozukluklarına benzer olduğuna da vurgu yapılmıştır.<sup>46</sup>

Wayman ve ark. doğum sonrası ilk günde Sprague-Dawley türü sıçanlardan hipokampal nöronları ayırmışlar; PCB-95'e (2,2',3,5',6-pentaklorobifenil) subkronik (48 saat) veya akut maruziyetin hipokampal nöronlardaki Ca<sup>2+</sup> sinyalleme davranışlarını nasıl etkilediğini incelemek için gerçek zamanlı Ca<sup>2+</sup> görüntüleme tekniklerini kullanmışlardır. PCB-95'in sıçan hipokampal nöronlarında dendritik büyümeyi güçlendirdiği ve elektrikle uyarılan Ca<sup>2+</sup> geçişinin miktarında azalmaya neden olduğunu belirtmiştir.<sup>47</sup>

Eriksson ve Fredriksson, 10 günlük NMRI farelere yumurta lesitini ve yer fıstığı yağı (1:10) karışımı içinde çeşitli konsantrasyonlarda çözülmüş tek doz (0,7-14 µmol/kg vücut ağırlığı) PCB (2,4,4'-triklorobifenil, 2,2',5,5'-tetraklorobifenil, 2,3',4,4',5-pentaklorobifenil ve 2,3,3',4,4',5-heksaklorobifenil)'yi PVC tüp yoluyla oral olarak uygulamışlardır. Dört aylıkken erkek farelere spontan davranış testi, 5 aylıkken 12-14 fareye yüzme labirenti testi, 5 aylıkken 7-9 fareye radyal kollu labirent testi yapılmıştır. Araştırma sonucu, yenidoğanların 2,4,4'-tri- ve 2,2',5,5'-tetraklorobifenillere maruziyetinin, erişkin hayvanda nörotoksik etkileri indükleyebileceği ve kendiliğinden davranışta kalıcı anomalilere neden olabileceği bulunmuştur. 2,2',5,5'-tetraklorobifenile maruziyetin erişkin hayvanlarda öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını da etkilediği bildirilmiştir. Bellek ve öğrenme fonksiyonunda eksiklik gösteren hayvanların, serebral kortekste kolinerjik nikotinik reseptörlerinin etkilenmiş olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, yenidoğan gelişiminin ve gelişen kolinerjik sistemin PCB'lere duyarlı olduğu ve erişkin hayvanda kalıcı davranışsal ve kolinerjik reseptör değişikliklerine yol açabileceği görülmüştür.<sup>48</sup>

Lyall ve ark., Güney Kaliforniya doğumlarında OSB (n=545), Zihinsel Engellilik (ID) (n=181) ve genel nüfus kontrolleri (n=418) dâhil olmak üzere, nüfusa dayalı bir vaka kontrol çalışması gerçekleştirmiştir. İkinci trimester serum örneklerinde ölçülen 11 PCB ve 2 organoklorlu pestisitler (OCP) konsantras-



yonu tanı grupları arasında karşılaştırılmıştır. Birkaç PCB molekülünün ortalama seviyelerinin OSB grubunda, ID ve genel popülasyon gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. OSB riski, özellikle PCB138/158 ve PCB153 için yükselmiştir. Bu çalışma, in utero PCB moleküllerine maruz kalmanın, yavrularda OSB riskini etkileyebileceğini düşündürmektedir.<sup>49</sup>

## ORGANOKLORLU PESTİSİTLER

OCP'ler doğal ortamda bulunan ve metabolik degradasyona uğramadan vücutta birikebilen, uzun yarılanma ömrüne sahip sentetik bileşiklerdir.<sup>50</sup> Nöronlardaki voltaja bağlı sodyum kanallarına afinitesi olan OCP'ler, kanalların kapanmasını önler ve aksiyon potansiyellerinin tekrar tekrar ateşlenmesine neden olur. OCP'lerin primer olumsuz nörolojik etkileri ayrıca GABA<sub>A</sub> ve glisin reseptörlerinin inhibisyonundan kaynaklanır.<sup>51</sup>

## ORGANOKLORLU PESTİSİTLER VE OTİZM İLİŞKİSİ

OCP'lerin, enerji metabolizmasında değişikliklere, sodyum kanallarının sürekli açılmasına ve GABA reseptörleriyle etkileşerek sinir liflerinin, sodyum/potasyum akımlarının bozulmasına yol açarak, toksik etki gösterdikleri bilinmektedir.<sup>52</sup>

Lee ve ark., 10 günlük erkek NMRI farelere endosülfan (0,1 mg/kg vücut ağırlığı) ve sipermetrin (0,5 mg/kg vücut ağırlığı) vermişlerdir. Yenidoğan ve erişkin beyninde protein düzeyleri ölçülmüş, erişkin davranış testleri yapılmıştır. Sonuçlar, her 2 pestisit normal beyin gelişimi için önemli olan nöroprotein düzeylerini ve erişkin spontan davranışı değiştirebileceğini ve yeni bir ortama alışma yeteneği olarak ortaya çıkan, nörodavranışsal anomalileri indükleyebileceğini göstermiştir. Nörotoksik davranışsal etkiler, ilk testten birkaç ay sonra da devam etmiştir. Bu da uzun süreli ve hatta kalıcı geri dönüşümsüz etkiler oluşabileceğini düşündürmüştür.<sup>53</sup>

Lichtensteiger ve ark., yüksek dozlarda EDC karışımların [di-n-butilftalat, dietilheksilftalat, vinklozolin, prokloraz, prokmidon, linuron, epoksikonazol, diklorodifenildikoroetan (DDT)'nin metaboliti olan diklorodifenildikloroetilen (DDE) içeren], sıçan yavrularına prenatal olarak GD7'den süttten kesilmeye kadar oral gavajla uygulanması sonucu, glutamaterjik

işlevlerle ilgili genlerin ekspresyonunun, GABAerjik ve glutamaterjik nöronların yapısının ve yavrulardaki otizmle ilişkili genlerin ekspresyonlarının değiştiğini göstermişlerdir.<sup>25</sup>

Epidemiyolojik çalışmalar gebelerin, OCP'lere maruz kalmasının, yavrularda zayıf bilişsel gelişim, bozulmuş motor fonksiyonlar, dikkatsizlik ve otizm gibi nörogelişimsel bozukluklar ve doğum sonrası nöropsikolojik kusurlarla sonuçlandığını, bunun yanı sıra kanser gibi ciddi kronik hastalıkların riskinin arttığını ve endokrin sistemde işlev bozukluklarına yol açtığını göstermiştir. Ayrıca OCP'lerin, merkezi ve periferik sinir sistemleri üzerinde kalıcı etkileri olabileceği, demans, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi diğer nörodejeneratif bozukluklarla bağlantılı olabileceği görülmüştür. İnsan beyni ve sinir sisteminin gelişim süreçleri, döllenmeden kısa bir süre sonra başlar ve doğumdan sonra devam eder. Bazı çalışmalar, DDT gibi OCPlerin plasentaya ve anne sütüne geçtiklerini, daha sonra gelişimsel toksisiteye yol açtıklarını göstermiştir.<sup>52</sup>

Roberts ve ark., Kaliforniya'da 1996-1998 yılları arasında doğan OSB'li 465 çocuğu tespit etmişler, annelerinin hamilelik döneminde pestisit uygulamalarına yakınlıklarını belirlemişlerdir. Gebeliğin ilk 3 ayında OCP'lere maruz kalan annelerin çocuklarında, OSB riskinin 6,1 kat daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>54</sup>

Ribas-Fito ve ark., 1997-1999 yılları arasında İspanya, Ribera d'Ebre ve Minorka'da 2 doğum koortunu çalışmalarına dâhil etmişlerdir. DDT ve metaboliti DDE'nin, kordon serum örneklerindeki düzeyleriyle 4 yaşında nörogelişimle ilişkisini değerlendirmişlerdir. Nörogelişimsel süreç, nöropsikolojik testler (entelektüel yetenekler, dikkat ve sosyal yeterliliğin değerlendirilmesi) ile ortaya konmuştur. Ribera d'Ebre'deki hastanede doğan 102 çocuğun 70'inde (%68,6); Minorka'daki hastanede doğan 482 çocuğun 405'inde (%86) kordon serum örneklerinde DDT ve DDE varlığı bildirilmiştir. Kordon serumunda DDT konsantrasyonları >0,20 ng/mL olan çocukların (<0,05 ng/mL olanlara göre), sözel skalada ortalama 7,86 (standart hata, 3,21) puan ve bellek skalasında 10,86 (standart hata, 4,33) puan düşüşleri olduğu bildirilmiştir. Düşük seviyeli DDT ve DDE'ye prenatal maruziyetin, okul öncesi çocuklar arasında

sözel, hafıza, nicel ve algısal performans becerilerindeki azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>55</sup>

Dallaire ve ark., 7 aylık bebeklerin doğum öncesi ve doğum sonrası klordekon maruziyetinin bilişsel, görsel ve motor gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bebeklere (n=153), 7. ayda görsel tanıma belleği ve işlem hızı için Fagan Bebek Zekâ Testleri, görme keskinliği için Teller Acuity Card ve ince motor gelişimi için de Brunet-Lezine testleri yapılmıştır. Kordon kanı ve 3. ayda anne sütü örnekleri (n=88), klordekon konsantrasyonları açısından analiz edilmiştir. Doğum sonrası maruziyet ise emzirme ve bebeklerin kontamine gıda tüketim sıklığıyla belirlenmiştir. Artan kordon klordekon konsantrasyonu ve yaşamın ilk 7 ayı boyunca kontamine gıda tüketimiyle çocukların, yenilik tercihinde doğrusal bir azalma bulunmuştur. Ayrıca kontamine gıda maddelerinin, alımının artmasıyla görsel uyaranları belleğe kodlamak için daha uzun işlem süresi eğilimi gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, klordekona doğum öncesi ve sonrası düşük kronik maruziyetin bebeklik döneminde bilişsel ve motor gelişim üzerine olumsuz etkileri olduğunu düşündürmektedir.<sup>56</sup>

## AĞIR METALLER

Cıva, kurşun, alüminyum, arsenik, mangan ve kadmiyumun insan sağlığı üzerine etkileri birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu ağır metallere maruziyet, genellikle oral yolla veya inhalasyonla gerçekleşir. Toksik etkilerin türü ve hedef organlar, metalin ve maruz kalan organizma türüne, maruz kalınan süre ve zamana (prenatal, postnatal, ergenlik), etkilediği biyolojik yollara ve maruz kalma yoluna bağlıdır.<sup>57,58</sup> Ağır metallerin birçoğunun, üreme ve gelişim üzerinde olumsuz etkileri vardır. Prenatal maruziyet; doğum kusurlarına ve fetal gelişim bozukluklarına, nörolojik hasarlara, gelişimsel gecikmeye, öğrenme güçlüklerine ve davranışsal anomalilere neden olabilir. Ağır metallerin, nörogelişimi olumsuz etkilediğine ve OSB riskini artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır.<sup>59-63</sup>

## AĞIR METALLER VE OTİZM İLİŞKİSİ

Hill ve ark., C57BL/6J fareleri ağır metallere in utero maruz bırakarak yetişkin davranış fenotipleri açısın-

dan değerlendirme yapmışlardır. Gebeliğin ilk gününden nörolasyonun sonu olan 10,5. güne kadar, 10 ppm kadmiyum (kadmiyum klorür olarak), 300 ppm kurşun (kurşun asetat olarak,) 0,5 ppm arsenik (sodyum arsenat olarak), 10 ppm mangan (mangan klorür olarak) veya 20 ppm cıva (cıva klorür olarak) içme suyuyla hayvanlara verilmiştir. Hayvanlar 12 haftalık olduğunda, 4 farklı nörodavranışsal test 20 hafta boyunca uygulanmıştır. Kurşuna maruz kalan farelerin kontrole göre anormal davranışlar gösterdikleri belirtilmiştir. Manganın persistan/dürtüsel davranışta ve sosyal hâkimiyet davranışında, arseniğin ise sadece persistan/dürtüsel davranışta değişikliklere neden olduğu ve kontrol grubuna göre sosyal etkileşimde önemli anomalilere yol açtığı bildirilmiş, prenatal mangan ve kurşun maruziyetinin, yavrulardaki nörodavranışsal gelişim bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>59</sup>

Blaurock-Busch ve ark., Cidde'deki Çocuk Psikiyatri Kliniğine başvuran çocuklar arasından 3-9 yaş arası OSB'ye sahip olan 25 çocuk (22 erkek ve 3 kız) seçmişler ve psikiyatrik veya tıbbi bozukluğu olmayan 25 çocuktan oluşan bir kontrol grubuyla yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirmişlerdir. Haziran 2006-Mart 2008 döneminde, her 2 gruptan saç ve idrar örnekleri alınmış ve ağır metal düzeyleri belirlenmiştir. Otistik semptomatolojinin şiddeti, CARS ve ABC ile ölçülmüştür. Her 2 gruba da "Ağır Metallerle Maruz Kalma", "Fiziksel Belirtiler" ve "Çocuk Gelişimi" Anketleri uygulanmıştır. Kontrol grubuyla OSB grubu arasında; saç örneklerinde ortalama arsenik, kadmiyum, baryum, seryum ve kurşun düzeylerinde; idrar örneklerinde ortalama alüminyum, baryum, seryum, cıva ve kurşun düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.<sup>60</sup>

Blaurock-Busch ve ark.'nın yaptıkları diğer bir çalışmada, DSM-IV'e göre OSB olan 3-9 yaş arası 44 çocuk değerlendirilmiştir. Otistik semptomların şiddeti, CARS ile ölçülmüştür. Uzun süreli metal maruziyeti ve mineral seviyesini değerlendirmek için saç örneklerinde krom, alüminyum, arsenik, kadmiyum, cıva, antimon, nikel, bakır, kurşun ve vanadyum düzeyleri karşılaştırılmıştır. Krom, bakır, cıva, nikel ve kurşunun, otizmliler çocukların saçlarında yaş ve cinsiyetle uyumlu sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ağır metallerin saç örneklerinde

yüksek kurşun düzeyi, bozulmuş sözlü iletişim ve genel değerlendirme yetisiyle yüksek cıva konsantrasyonu, nesne kullanmada yetersizlik ve işitsel yanıttaki bozulma ile yüksek krom konsantrasyonu tat ve koku tepkilerinde, sözlü iletişimde ve genel değerlendirme yetisinde bozulma ile yüksek nikel konsantrasyonu, bozulmuş işitsel yanıt, artan korku ve sinirlilik, bozulmuş sözlü olmayan iletişimle ilişkilendirilmiştir. Esansiyel elementlerin saç örneklerinde değerlendirmesinde ise düşük çinko konsantrasyonu korku, sinirlilik ve sözlü iletişimde bozulma ile düşük lityum konsantrasyonu, insanlarla ilişkiler, duygu ve değişikliklere uyum, görsel tepkilerde bozulmayla; düşük selenyum konsantrasyonu, değişikliklere uyum sağlamada yetersizlikle ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar, elde ettikleri verilerde ağır metallerin, OSB'nin gelişiminde rol oynadığına dair kanıtları desteklediğini ifade etmişlerdir.<sup>61</sup>

Mısır'da 2-10 yaş arasında 45 OSB'li çocuktan ve kontrol grubu olarak 45 sağlıklı çocuktan kan ve saç örnekleri alınarak yapılan bir çalışmada, otizmlilerde hem kan hem saç örneklerinde, kontrole göre anlamlı derecede yüksek cıva ve kurşun düzeyleri saptanmıştır. Tedavi amacıyla şelatör olarak dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılmıştır. DMSA 10 mg/kg dozda oral olarak uygulanmıştır. Toplam günlük dozunun 30 mg/kg'ı geçmemesine özen gösterilmiştir. Toplam uygulanan DMSA dozu ise 500 mg/dozu (maksimum günlük doz 1.500 mg/gün) geçmemiştir. DMSA 3 gün uygulandıktan sonra 11 gün uygulanmamış ve bu uygulama döngüsü, ağır metal düzeyleri idrarda referans dozlara yaklaşıncaya bırakılmıştır. DMSA şelasyon tedavisiyle kanda kurşun ve cıva konsantrasyonunda önemli düşüş kaydedilmiştir ve bu düşüşün, otistik semptomlarda azalmayı sağladığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda araştırmacılar kurşun ve cıvanın, otizmin ana nedenlerinden biri olabileceğini, şelatörlerin otizmin tedavisinde önemli rol oynayabileceğini ifade etmiştir.<sup>62</sup>

Mohamed ve ark.nın yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında OSB'li çocukların (n=100); cıva, kurşun ve alüminyuma maruz kalma düzeylerini, olası çevresel risk faktörlerini ve kaynaklarını yaş açısından eşleştirilen kontrollere (n=100) göre değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Tüm katılımcılar, geçmiş maruzi-

yeti de değerlendirmek için cıva, kurşun ve alüminyum düzeyleri açısından saç analizinin yanı sıra klinik değerlendirmeye de tabi tutulmuştur. Otistik hastaların saçlarındaki ortalama cıva, kurşun ve alüminyum düzeyleri, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Cıva, kurşun ve alüminyum düzeylerinin sırasıyla; annelerin balık tüketimleri, evlerinin yakınındaki benzin istasyonlarının varlığı ve alüminyum taveların kullanımıyla ilişkili olduğu ve OSB ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, ağır metallerin gelişimin erken dönemlerinde maruziyetin, otizme yol açabileceğine dair kanıtların olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>63</sup>

Yakın zamanda İtalya'da gerçekleştirilen bir kesitsel çalışmada, 2-17 yaş aralığında otizm tanısı alan 48 çocuğun (%70,8'i erkek) saçlarındaki ağır metal düzeyleri ölçülmüştür. Ağır metal düzeyleri, otizmin ciddiyeti ve kognitif düzeylerle ilişkilendirilmiştir. Saç; kurşun, alüminyum, arsenik ve kadmiyum düzeyleriyle sosyal iletişim eksiklikleri, tekrarlayan ve kısıtlayıcı davranışlar gibi ciddi otizm belirtileri arasında belirgin ve pozitif bir korelasyon bulunmuştur.<sup>64</sup> Yine yakın zamanda Romanya'da 60 otistik çocuk üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise çocukların %90'ının kanındaki arsenik düzeyleri, %95'inin kanındaki kadmiyum düzeyleri, %30'unun kanındaki alüminyum düzeyleri ve %61,7'sinin kanındaki cıva düzeyleri tespit edilebilir sınırların altında bulunurken, tüm çocuklarda kurşun ve mangan düzeyleri tespit edilebilir sınırlar içinde belirlenmiştir.<sup>65</sup> Jamaika'da 65 kontrol ve 65 otistik çocuk üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise kontrol grubu (ortalama=4,65 µg/L) ile OSB'li grup (ortalama= 4,36 µg/L) arasında, arsenik kan konsantrasyonları açısından bir fark bulunamamıştır (p=0,23).<sup>66</sup>

## SONUÇ VE YORUM

OSB, görülme sıklığı gittikçe artan nörogelişimsel bir bozukluktur. Genetik faktörler, OSB'nin ortaya çıkmasında etkindir. Ancak sadece genetik faktörler, tüm hastalık sürecini ve otizmin farklı türlerini açıklamaya yetmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, çevresel faktörlerin de OSB'nin etiolojisinde oynadığı rollere odaklanmıştır. Bu faktörler arasında EDC'ler, önemli yer tutmaktadır.

EDC'ler, çok yaygın olarak maruz kaldığımız ve birçok farklı kimyasal yapıda olan bileşiklerdir. Hava, su, toprak ve gıdalarla maruziyet söz konusudur. Özellikle dünya genelinde her yıl üretimleri artan ftalatlar ve bisfenoller gibi plastizelere her gün farklı kaynaklardan temas söz konusudur. Ayrıca günümüzde, ağır metallerin bir kısmının da EDC olarak sınıflandırıldığı görülmektedir.

EDC'lere maruziyet prenatal dönemde başlamaktadır. Özellikle organogenez dönemindeki maruziyetin, toksikolojik açıdan oldukça önemli olduğu bilinmektedir. EDC'lere günlük hayatta karışım olarak maruziyetin olduğu da düşünüldüğünde, toksik etki potansiyelinin daha da arttığı, istenmeyen etkilerin değerlendirilmesi zorlaştığı ve fetüsün nörogelişim sürecini olumsuz etkileyebileceği belirtilebilir. Bu kimyasal maddelere erken postnatal maruziyetin de nörotoksitesite de oluşturabileceği bilinmektedir. EDC'lerin, hem doğrudan nörotoksitesite oluşturarak nörogelişimi etkilediği hem de diğer sistemlere toksik etkileri nedeniyle nörotoksitesiteye ve takiben nörogelişimsel bozukluklara yol açabilecekleri ifade edilmektedir. EDC'lere yüksek oranda ve/veya kombine maruziyetin, DNA hasarı oluşturabildiği birçok yayında ifade edilmiştir. Genetik değişikliklerin yanı sıra oksidatif stres, peroksizom proliferasyonu ve histon modifikasyonlarına yol açıp, epigenetik değişiklikler yoluyla genetik yatkınlığın fenotipe dönüşmesini kolaylaştırabilecekleri de düşünülmektedir.

Deney hayvanları çalışmaları, farklı kimyasal yapıdaki EDC'lerin farklı mekanizmalar ve yollar aracılığıyla nöronal hasara ve nöroendokrin sistemlerde bozukluklara yol açtığını ve bunlara bağlı olarak davranış değişiklikleri ve dikkat eksikliği gibi durumlara sebep olduğunu göstermektedir. İnsan çalışmalarından elde edilen epidemiyolojik verilerde, birtakım çelişkiler görülmesine rağmen otizm ve benzeri hastalıklara sahip bireylerde EDC düzeylerinin, kontrollere göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalar ağırlıktadır. Bu çalışmalar, EDC'lerin OSB dâhil,

çeşitli nörogelişimsel anomalilerle ilişkilendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak literatürde, mekanistik veriler azdır ve EDC'lerin hangi yolları etkileyerek nörogelişimsel ve nörodavranışsal bozukluklar oluşturabildiğine dair verilerin sınırlılığı, konunun detaylı olarak yorumlanmasını kısıtlayıcı bir faktördür.

EDC'lerin, farklı etki mekanizmalarını aydınlatmak, kombine maruziyet sonucu değişen toksik etkileri belirlemek ve nörogelişimsel bozukların etiolojisinde oynayabilecekleri potansiyel rolü belirlemek için mekanistik in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle bireye ait genetik ve epigenetik özelliklerin ve çevresel EDC'lere maruziyetin arasındaki etkileşimin incelenmesi, EDC'ler ve otizm arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı için geniş kapsamlı ve farklı ülkelerde yapılan insan çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

#### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

#### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

#### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Pınar Erkekoğlu; **Tasarım:** Nigar Mercan, Anıl Yirun, Selinay Başak Erdemli Köse; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar Erkekoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Nigar Mercan, Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yirun; **Analiz ve/veya Yorum:** Pınar Erkekoğlu; **Kaynak Taraması:** Nigar Mercan, Selinay Başak Erdemli Köse; **Makalenin Yazımı:** Nigar Mercan, Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yirun, Pınar Erkekoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu.

## KAYNAKLAR

- Özeren GS. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve hastalığa kanıt penceresinden bakış. *Acıbadem Univ Sağlık Bilim Derg.* 2013;4(2): 57-63. [[Link](#)]
- Sacco R, Lintas C, Persico AM. Autism genetics: methodological issues and experimental design. *Sci China Life Sci.* 2015;58(10): 946-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med.* 1995;25(1): 63-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gupta AR, State MW. Autismo: genética [Autism: genetics]. *Braz J Psychiatry.* 2006 May;28 Suppl 1:S29-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Otizm Dernekleri Federasyonu [Internet]. Odfed © 2013. [Erişim tarihi: 20.01.2020]. Otizm nedir? Erişim linki: [[Link](#)]
- Tohum Türkiye Otizm Erken Tanı ve Eğitim Vakfı [Internet]. © 2020 Tohum Otizm Vakfı. [Erişim tarihi: 20.01.2020]. Erişim linki: [[Link](#)]
- Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):219-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wilson CE, Gillan N, Spain D, Robertson D, Roberts G, Murphy CM, et al. Comparison of ICD-10R, DSM-IV-TR and DSM-5 in an adult autism spectrum disorder diagnostic clinic. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(11):2515-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Erdemli-Köse SB, Balcı A, Yırın A, Erkekoğlu P. Tiyomersal maruziyeti ve otizm spektrum bozuklukları arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi. [Evaluation of the possible association between thiomersal exposure and autism spectrum disorders]. *J Lit Pharm Sci.* 2020;9(3):304-18. [[Crossref](#)]
- Bodur Ş, Soysal AŞ. [Early Diagnosis and Importance of Autism]. *Sted.* 2004;13(10):394-8. [[Link](#)]
- Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(2):130-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene × Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry.* 2014;5:53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Dietert RR, Dietert JM, Dewitt JC. Environmental risk factors for autism. *Emerg Health Threats J.* 2011;4:7111. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161(10):916-25; discussion 926-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Erden S, Nalbant K. Autism spectrum disorder and prenatal risk factors. *Selçuk Med J.* 2019;35(4):282-90. [[Crossref](#)]
- Özbaran B. Otizm spektrum bozukluklarında çevresel faktörler etkili midir? [Do environmental factors have influence on autism spectrum disorder?]. *Pediatr Res.* 2014;1(4):170-3. [[Crossref](#)]
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lauretta R, Sansone A, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Endocrine disrupting chemicals: effects on endocrine glands. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:178. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Yeşilkaya E. Endokrin bozucular. [Endocrine disruptors]. *J Pediatr.* 2008;6(3):76-82. [[Link](#)]
- Liang DW, Zhang T, Fang HH, He J. Phthalates biodegradation in the environment. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2008;80(2):183-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(5):623-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(7):899-911. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Jeddi MZ, Janani L, Memari AH, Akhondzadeh S, Yunesian M. The role of phthalate esters in autism development: a systematic review. *Environ Res.* 2016;151:493-504. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Carbone S, Ponzo OJ, Gobetto N, Samaniego YA, Reynoso R, Scacchi P, et al. Antiandrogenic effect of perinatal exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate increases anxiety-like behavior in male rats during sexual maturation. *Horm Behav.* 2013;63(5):692-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lichtensteiger W, Bassetti-Gaille C, Faass O, Axelstad M, Boberg J, Christiansen S, et al. Differential gene expression patterns in developing sexually dimorphic rat brain regions exposed to antiandrogenic, estrogenic, or complex endocrine disruptor mixtures: glutamatergic synapses as target. *Endocrinology.* 2015;156(4):1477-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, et al. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology.* 2011;32(2):261-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Testa C, Nuti F, Hayek J, De Felice C, Chelli M, Rovero P, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro.* 2012;4(4):223-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, Kendirci M, et al. Increased serum phthalates (MEHP, DEHP) and bisphenol A concentrations in children with autism spectrum disorder: the role of endocrine disruptors in autism etiopathogenesis. *J Child Neurol.* 2016;31(5):629-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Durmaz E, Koçer Giray B. Çevresel bir endokrin bozucu: bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. [An environmental endocrine disrupter: bisphenol A and evaluation of its toxic effects]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2013;56(4):192-9. [[Link](#)]
- Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci.* 2005;84(2):319-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics.* 2011; 128(5):873-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wolstenholme JT, Taylor JA, Shetty SR, Edwards M, Connolly JJ, Rissman EF. Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PLoS One.* 2011;6(9):e25448. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Stein TP, Schluter MD, Steer RA, Guo L, Ming X. Bisphenol A exposure in children with autism spectrum disorders. *Autism Res.* 2015;8(3):272-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect.* 2009;117(12):1945-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Foresta C, Tesconi S, Di Nisio A. Impact of perfluorochemicals on human health and reproduction: a male's perspective. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(6):639-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Liew Z, Ritz B, von Ehrenstein OS, Bech BH, Nohr EA, Fei C, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder and childhood autism in association with prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: a nested case-control study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2015;123(4):367-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

37. Hu Q, Franklin JN, Bryan I, Morris E, Wood A, DeWitt JC. Does developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) induce immunopathologies commonly observed in neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*. 2012;33(6):1491-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Sobolewski M, Conrad K, Allen JL, Weston H, Martin K, Lawrence BP, et al. Sex-specific enhanced behavioral toxicity induced by maternal exposure to a mixture of low dose endocrine-disrupting chemicals. *Neurotoxicology*. 2014;45:121-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Stanton ME, et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. *Toxicol Sci*. 2003;74(2):382-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Johansson N, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology*. 2008;29(1):160-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Liew Z, Ritz B, Bach CC, Asarnow RF, Bech BH, Nohr EA, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and IQ scores at age 5; a study in the danish national birth cohort. *Environ Health Perspect*. 2018;126(6):067004. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Eriksson P, Fredriksson A. Neurotoxic effects in adult mice neonatally exposed to 3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl or 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl. Changes in brain nicotinic receptors and behaviour. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1998;5(1):17-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Ghosh S, Mitra PS, Loffredo CA, Trnovec T, Murinova L, Sovcikova E, et al. Transcriptional profiling and biological pathway analysis of human equivalence PCB exposure in vitro: indicator of disease and disorder development in humans. *Environ Res*. 2015;138:202-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Mitchell MM, Woods R, Chi LH, Schmidt RJ, Pessah IN, Kostyniak PJ, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. *Environ Mol Mutagen*. 2012;53(8):589-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Kimura-Kuroda J, Nagata I, Kuroda Y. Disrupting effects of hydroxy-polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on neuronal development of cerebellar Purkinje cells: a possible causal factor for developmental brain disorders? *Chemosphere*. 2007;67(9):S412-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Jolous-Jamshidi B, Cromwell HC, McFarland AM, Meserve LA. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls alters social behaviors in rats. *Toxicol Lett*. 2010;199(2):136-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Wayman GA, Bose DD, Yang D, Lesiak A, Bruun D, Impey S, et al. PCB-95 modulates the calcium-dependent signaling pathway responsible for activity-dependent dendritic growth. *Environ Health Perspect*. 2012;120(7):1003-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Eriksson P, Fredriksson A. Developmental neurotoxicity of four ortho-substituted polychlorinated biphenyls in the neonatal mouse. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1996;1(3):155-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Lyall K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, et al. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ Health Perspect*. 2017;125(3):474-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Lemaire G, Terouanne B, Mauvais P, Michel S, Rahmani R. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;196(2):235-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Androutsopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*. 2013;307:89-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Saeedi Saravi SS, Dehpour AR. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: a review. *Life Sci*. 2016;145:255-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Lee I, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. *Toxicology*. 2015;335:1-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*. 2007;115(10):1482-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Mu-oz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):955-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, et al. Cognitive, visual and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res*. 2012;118:79-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Martin S, Griswold W. Human health effects of heavy metals. *Environmental Science and Technology Briefs for Citizens*. 2009;15(1):1-6. [[Link](#)]
58. Mohod CV, Dhote J. Review of heavy metals in drinking water and their effect on human health. *IJIRSET*. 2013;2(7):2992-6. [[Link](#)]
59. Hill DS, Cabrera R, Wallis Schultz D, Zhu H, Lu W, Finnell RH, et al. Autism-like behavior and epigenetic changes associated with autism as consequences of in utero exposure to environmental pollutants in a mouse model. *Behav Neurol*. 2015;2015:426263. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of arab children with autistic spectrum disorder. *Maedica (Bucur)*. 2011;6(4):247-57. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica (Bucur)*. 2012;7(1):38-48. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Yassa HA. Autism: a form of lead and mercury toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;38(3):1016-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Mohamed Fel B, Zaky EA, El-Sayed AB, El-hossieny RM, Zahra SS, Salah Eldin W, et al. Assessment of hair aluminum, lead, and mercury in a sample of autistic Egyptian children: environmental risk factors of heavy metals in autism. *Behav Neurol*. 2015;2015:545674. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Fiore M, Barone R, Copat C, Grasso A, Cristaldi A, Rizzo R, et al. Metal and essential element levels in hair and association with autism severity. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;57:126409. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Hessabi M, Rahbar MH, Dobrescu I, Bach MA, Kobylinska L, Bressler J, et al. Concentrations of lead, mercury, arsenic, cadmium, manganese, and aluminum in blood of romanian children suspected of having autism spectrum disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(13):2303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Ardjomand-Hessabi M, Loveland KA, Dickerson AS, Chen Z, et al. The role of drinking water sources, consumption of vegetables and seafood in relation to blood arsenic concentrations of Jamaican children with and without Autism Spectrum Disorders. *Sci Total Environ*. 2012;433:362-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]