

Otizm Spektrum Bozukluğunda Endokrin Bozucuların Rolü

The Role of Endocrine Disruptors in Autism Spectrum Disorder

Gizem AYTEKİN ŞAHİN^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Erciyes Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Kayseri, TÜRKİYE

Received: 30 May 2018

Received in revised form: 20 Jun 2018

Accepted: 20 Jun 2018

Available online: 21 Jun 2018

Correspondence:

Gizem AYTEKİN ŞAHİN

Erciyes Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi,

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri,

TÜRKİYE/TURKEY

gizemaytekin@erciyes.edu.tr

ÖZET Otizm spektrum bozukluğu (OSB), günümüzde oldukça yaygın görülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, çevresel kirlenmelere maruziyetin genetik duyarlılığı olan bireylerde nörogelişimsel bozukluk riskinin artmasında rol oynayabileceğini göstermiştir. Endokrin bozucu bileşikler, bu çevresel kirlenmelerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Endokrin bozucular kısaca, "Vücutta görev yapan hormonların metabolizmasını etkileyen kimyasal maddeler" olarak tanımlanmıştır. Özellikle cıva, kurşun, bisfenol A, ftalatlar gibi çevresel toksik maddelere maruz kalmanın OSB riskinin artışı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle prenatal ve perinatal dönemdeki maruziyetin ciddi risk oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada, literatürde OSB gelişim riski ile ilişkilendirilmiş endokrin bozuculardan bisfenol A, ftalatlar, dioksinler, poliklorlu bifeniller ve ağır metallerin OSB gelişimindeki potansiyel rollerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu; endokrin bozucular

ABSTRACT Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that is common today. Genetic, biological and environmental factors are thought to play a role in ASD development. Studies have shown that exposure to environmental pollutants may play a role in increasing the risk of neurodevelopmental disorder in genetically susceptible individuals. Endocrine disrupting compounds are an important part of these environmental pollutants. Endocrine disruptors are briefly described as "Chemical substances that affect the metabolism of hormones acting in the body". In particular, exposure to environmental toxic substances such as mercury, lead, bisphenol A, phthalates may be associated with an increase in ASD risk. It has been suggested that exposure in the prenatal and perinatal period poses a serious risk. In this review, the potential roles of endocrine disruptors bisphenol A, phthalates, dioxins, polychlorinated biphenyls and heavy metals in the development of ASD have been discussed.

Keywords: Autism spectrum disorder; endocrine disruptors

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde ciddi bozulma ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışların varlığı ile karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır.¹ Geniş bir hastalık grubunu kapsamakta olup, Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması-10 kriterlerine göre çocukluk çağı otizmi; Asperger sendromu, Rett sendromu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk olarak sınıflandırılmıştır.² Daha sonra, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-V kriterlerine göre Rett sendromu bu gruptan çıkarılmıştır.³

Yaklaşık 50 yıl önce nadir bir hastalık olarak düşünülen OSB, günümüzde oldukça yaygın görülen nörogelişimsel bozukluklar arasında yer almaktadır.⁴ Patogenezi oldukça karmaşık olmakla birlikte; genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Genel olarak genetiğin OSB gelişimine neden olabilecek bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Ancak; epigenetik ve transkriptomik faktörler, immün sistemin bozulması ve çeşitli çevresel faktörler de rol oynayabilmektedir.⁵ Hızla artan OSB prevalansı nedeni ile son yıllarda OSB gelişimine potansiyel etkisi olan çevresel kirleticiler üzerine odaklanılmıştır.^{6,7} Yapılan çalışmalar hava, su ve besin yoluyla maruz kalınan çevresel kirleticilerin genetik duyarlılığı olan bireylerde nörogelişimsel bozukluk riskinin artmasında rol oynayabileceğini göstermiştir.⁸ Özellikle cıva, kurşun, bisfenol A [bisphenol A (BPA)], fitalatlar gibi çevresel toksik maddelere maruz kalmanın, OSB riskinin artışı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Genler ve çevresel faktörler arasındaki bu karmaşık ilişki prenatal, perinatal veya postnatal dönemde gerçekleşebilmektedir.⁵

Cinsiyet hormonlarının beyin gelişimindeki önemi nedeni ile, endokrin bozuculara prenatal veya perinatal dönemdeki maruziyetin normal hormon sinyal yolağını bozarak nörolojik ve davranışsal değişikliklere yol açabileceği ve OSB riskini artırabileceği düşünülmektedir.⁹⁻¹¹ Endokrin bozucularından özellikle BPA, poliklorlu bifenil [polychlorinated biphenyl (PCB)]'ler ve fitalatlar gibi östrojenik etkiye sahip bileşiklerin, otizm de dâhil olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta etkilenen östrojen ve nükleer respiratuar faktör 1'in sinyal yollarında değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir.¹²

Endokrin bozucu kimyasallara prenatal maruziyetin insanlarda OSB ve çeşitli otistik davranışlar ile ilişkili olduğu düşünülse de mekanizması net olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmayı açıklayabilmek için endokrin bozuculara maruz kalan hayvan ve hücre modelinde gen ekspresyonundaki değişiklikleri araştırmak ve endokrin bozucular ile değiştirilmiş genleri otizmin etiyojisi ve patogenezi ile spesifik olarak ilişkili

olanlarla karşılaştırmak gerektiği savunulmaktadır.¹³

Bu çalışmada, literatürde OSB gelişim riski ile ilişkilendirilmiş endokrin bozuculardan BPA, fitalatlar, dioksinler, PCB'ler ve ağır metallerin OSB gelişimindeki potansiyel rollerinin tartışılması amaçlanmıştır.

ENDOKRİN BOZUCULAR

Endokrin bozucu bileşikler, Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı tarafından, "Vücutta homeostaz, üreme, gelişme ve/veya davranışlar üzerinde etkisi olan doğal hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, bağlanmasını veya atılımını etkileyen kimyasal maddeler" olarak tanımlanmıştır.¹⁴ Bu ekzojen bileşikler, endokrin sistemin fonksiyonlarını değiştirerek organizmada ve/veya sonraki nesillerde sağlık üzerine olumsuz etkiler ortaya çıkmasına neden olabilmektedirler.^{15,16}

İlk kez 1962 yılında, Rachel Carson'un "Silent Spring" adlı eserinde kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkilerini sunmasıyla endokrin bozucu kimyasallar gündeme gelmiştir.¹⁷ Birleşmiş Milletler'in 1997 yılında düzenlediği Çevre ve Kalkınma Toplantısı'nda, endokrin bozucular konusu görüşülmüş, insan vücudunda ölçülebilen en az 500 kimyasalın var olduğu ve bunların 1920 yılı öncesinde organizmada bulunmadığı belirtilmiştir. Ayrıca, son 20 yılda doğan bebeklerin anne karnında bu maddelere maruz kaldığı da bildirilmiştir.¹⁸

Endokrin bozucular, oldukça heterojen bileşiklerdir. Sınıflandırılmaları iki şekilde yapılmaktadır:^{19,20}

A. OLUŞMA ŞEKİLLERİNE GÖRE

1. Doğal Olarak Oluşanlar

Bu gruptaki kimyasallar insan ve hayvan besinlerinde doğal olarak bulunmaktadır (fitoöstrojenler, genistein ve coumestrol gibi).

2. Sentetikler

-Endüstride çözücü veya yağ olarak kullanılanlar ve bunların ürünleri PCB'ler, polibromatlı bifeniller, dioksinler gibi),

- Plastikler (BPA gibi),
- Plastikfiyanlar,
- Pestisitler (diklorodifeniltriokloroetan gibi),
- Fungisitler (vinklozolin gibi),
- Bazı farmasötik ajanlar (dietilstilbestrol gibi).

B. KAYNAKLARINA GÖRE

1. Doğal ve yapay hormonlar (fitoöstrojenler, omega-3 yağ asitleri, kontraseptif haplar ve tiroid ilaçları gibi),
2. Hormonal yan etki yapan ilaçlar (naproksen, metoprolol ve klofibrat gibi),
3. Endüstriyel ve ev kimyasalları (fitalatlar, deterjanlar, çözücüler, PCB gibi),
4. Endüstriyel ve evsel son ürünler (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dioksinler, pentaklorobenzen gibi).²¹

Bir bileşenin endokrin bozucu olarak tanımlanabilmesi için sağlık üzerine endokrin sistem üzerinden olumsuz etki yapması gerekmektedir.¹⁵ Bu etki, endokrin sistemin kontrolündeki herhangi bir fizyolojik süreçte doğrudan veya dolaylı şekilde gözlenebilmektedir.²²

1. BİSFENOL A

BPA, $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$ formülüne sahip karbon bazlı sentetik organik bir bileşiktir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'nin 2010 yılında yayımladığı bir raporda; fetüsler, bebekler ve küçük çocuklar için potansiyel olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.²³ İnsanlarda başlıca maruziyet yolu kontamine olmuş su ve besinlerdir.²⁴ BPA; yiyecek kapları, plastik şişeler, biberonlar ve teneke kutuların iç kısımları dâhil olmak üzere birçok plastik ürünün yapısında bulunmaktadır.²⁵ Tahminlere göre, yılda yaklaşık 4 milyon ton BPA üretilmekte ve bu üretimin bir sonucu olarak her yıl yaklaşık 100 ton atmosfere salınmaktadır.²⁶ Emziren annelerin sütünde de BPA saptanmıştır. Bu durum göz önüne alındığında, fetüs ve yenidoğanların bu kimyasal maddeye kolayca maruz kalabileceği düşünülmektedir.²⁷

BİSFENOL A VE OTİZM İLİŞKİSİ

BPA maruziyetinin sağlık üzerine çeşitli olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bebek ve çocukların detoksifikasyon sistemleri tam olarak gelişmediğinden, asıl risk grubunun bebek ve çocuklar olduğu düşünülmektedir. Yapılan birçok insan ve hayvan çalışmasında, BPA maruziyetinin nörodavranışsal değişiklikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur.²⁸⁻³⁰

Yapılan hayvan çalışmalarında, BPA'ya gestasyonel maruziyetin çeşitli östrojen reseptörlerinde ve "sosyal hormonlar" olarak adlandırılan oksitosin ve vazopressinin ekspresyonunda kuşaklar arası değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.³¹ Ayrıca, bu prenatal maruziyetin sosyal kabul ve lökomotor aktivite üzerinde de kuşaklar arası etkisi olduğu bulunmuştur.³⁰

Kemirgenlerle yapılan çalışmalarda, prenatal dönemde BPA maruziyetinin artmış saldırganlık, hiperaktivite ve hafıza bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{32,33} Ayrıca, gestasyonel maruziyetin beynin morfolojisini ve fonksiyonlarını bozduğu ve davranışlarda değişikliklerle ilişkili olduğu saptanmıştır.³⁴

Yapılan bir çalışmada, gebeliğin 16 ve 26. haftalarında maternal idrarda BPA konsantrasyonu ölçülmüştür. Bebeklerde prenatal maruziyet, postnatal 5. hafta ölçülen nörodavranış skorları ile ilişkili bulunmamıştır.³⁵ Bir başka çalışmada, 16 ve 26. gestasyon haftaları ile doğumda annelerin idrar örnekleri toplanmıştır. Doğum öncesi BPA maruziyetinin 1 yaşında, özellikle kız çocuklarında davranış bozukluklarına sebep olduğu belirlenmiştir.³⁶ Aynı araştırmacılar testi tekrarladıkları diğer çalışmalarında yine benzer sonuca ulaşmışlardır.³⁷ Stein ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise OSB'li çocukların idrar örneklerinde toplam BPA konsantrasyonunun sağlıklı çocuklardan üç kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.³⁸ Kardas ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise otizmli çocukların serum BPA konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.³⁹

2. FİTALATLAR

Fitalatlar, fitalik asitten türetilen endokrin bozucu kimyasallardır. İlk kez 1920'li yıllarda üretilmiştir.

Kozmetik ürünler, parfüm ve şampuanlar, duş perdeleri, yer döşemeleri, oyuncaklar ve tıbbi ekipmanlar gibi pek çok ürünün yapısında bulunmaktadır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 5 milyon ton fitalat üretilmektedir.⁴⁰

Fitalatlar yağda çözünür özelliktedir. Vücuda oral yolla, inhalasyon ve deri yoluyla girebilmektedirler. Nispeten kısa bir yarı ömre (en az 24 saat) sahiptir ve vücutta önemli miktarda birikmemektedirler.⁴¹ Fitalat metabolitleri idrar, kan, anne sütü ve mekonyumda ölçülebilmektedir.⁴²

Di(2-etilhekzil) fitalat [Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)], en çok kullanılan ve üzerinde en çok çalışılan fitalat türüdür. Dalı zincirli oluşu nedeni ile metabolik özellikleri karmaşıktır.⁴³ Mono-(2-etilhekzil) fitalat [mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)] ise DEHP'nin en zehirli metabolitidir.⁴⁴

FİTALATLAR VE OTİZM İLİŞKİSİ

Yapılan çalışmalarda, bazı fitalatlara maruziyetin nörodavranışsal etkileri olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında fitalatlar; bozulmuş doğrulma refleksi, zayıf kavrama gücü ve kavrama süresi, zayıf öğrenme ve hafıza, artmış hiperaktivite ve azalmış özbakım davranışı ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁵⁻⁴⁹ Bu nörodavranışsal bozuklukların birçoğunun, erkek üzerinde dişi hayvanlara göre daha belirgin olduğu da belirtilmiştir.⁴⁹

Fitalat maruziyeti ile insanlarda meydana gelen nörodavranışsal değişikliklerin incelendiği çalışmalar sınırlıdır.⁴⁹ Fitalat maruziyeti olduğu belirlenen çocukların ebeveynleri tarafından, özellikle yaş aralığı 4-9 yıl olan erkek çocuklarında saldırganlık, davranış bozukluğu, dikkat sorunları, depresyon, bozulmuş duygusal kontrol gibi davranış problemleri bildirilmiştir.⁵⁰ Ayrıca, okul çağında azalmış mental kapasite ve daha yüksek oranda dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu saptanmıştır.^{51,52}

Miodovnik ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, annelerin gebelik boyunca spot idrarları toplanmış ve idrarda fitalat metabolitleri analiz edilmiştir.⁵³ Maternal idrar monoetil fitalat konsantrasyonunun bu annelerin çocuklarında, yaş aralığı 7-

9 yıl olanlarda daha yüksek davranış bozukluğu skorları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kardas ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise serum MEHP ve DEHP seviyeleri OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.³⁹ Bir başka çalışmada da DEHP metabolitlerinin otizmlili çocuklarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.⁵⁴ Gebelik döneminde fitalatlara maruziyetin 4-5 yaş çocuklarda otistik davranışlarla ilişkisini inceleyen bir diğer çalışmada ise ikisi arasında bir ilişki bulunamamıştır.⁵⁵

Çevresel kimyasallara maruz kalmanın, bu bileşikler detoksifiye etme yeteneği zayıf olan genetik olarak duyarlı çocuklarda OSB'yi şiddetlendirebileceği yönünde yaygın bir endişe bulunmaktadır.^{56,57} Çoğu ksenobiyotik ve endobiyotik için, glukuronidasyon; detoksifikasyon ve eliminasyon için önemli bir yoldur. Glukuronidasyon; ilaçlar ve toksinler gibi maddeleri daha az toksik ve daha fazla suda çözünür hâle getirmekte, böylece idrarla vücuttan atılmasına izin vermektedir.^{58,59} Yapılan bir çalışmada, fitalat metabolizması ile OSB arasında bir ilişki olduğu, glukuronidasyon derecesinin OSB grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur.⁶⁰

3. DİOKSİNLER

Dioksin; PCB'ler, furanlar gibi bileşiklerin tüm toksik türleri için kullanılan bir terimdir.⁶¹ Bu bileşikler suda çok az çözünmektedirler. Çevrede oldukça geniş yayılım gösteren, kalıcı ve toksik maddelerdir.⁶² Parçalanmaları oldukça zordur. Toprakta yaklaşık 20 yıl, insan organizmasında ise yaklaşık 10 yıl kalabilmektedir.⁶³ Grubun en zehirli bileşiği olan 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin [2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)]'dir.⁶¹ İnsanlar, başlıca hayvansal besinler olmak üzere çeşitli besinler vasıtasıyla dioksine maruz kalmaktadırlar. Özellikle yüksek yağ içeriğine sahip hayvansal besinler kontaminasyon açısından risklidir.⁶³

Dioksinlerin aril hidrokarbon (AhR) reseptörleri aracılığıyla etki gösterebildikleri saptanmıştır. AhR reseptörleri aracılığıyla meydana gelen moleküler olaylar zinciri henüz net olarak açıklanamamıştır. Ancak, dioksinlerin sebep olduğu akut

toksitenin AhR reseptörlerinin olmadığı durumlarda azaldığı görülmüştür.⁶⁴

Dioksinlerin yol açtığı gen sentezindeki değişimler sonucu bu bileşiklerin neden olduğu toksik etkiler meydana gelmektedir. Ayrıca, dioksinlerin sebep olduğu bazı zehirlenme olaylarının AhR reseptörü aracılığıyla oluşmadığı, bu etkilerin oluşması için bu bileşiklere yüksek dozlarda maruz kalınması gerektiği söylenmektedir.⁶⁵ Dioksinler, karaciğerde ilaçlar ve toksinlerin metabolize edilmesinde görev alan sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmektedir.⁶⁶

DIOKSİNLER VE OTİZM İLİŞKİSİ

Yapılan hayvan çalışmalarında, TCDD'nin sosyal ve iletişim yeteneklerinin nörogelişimi üzerindeki etkileri gösterilmiştir.^{67,68} Ayrıca, PCB'ler ve poliklorlu dibenzo-p-dioksinler/furanlar (F'ler) da beynin erken yaşamda lipofilik çevresel nörotoksinlere karşı oldukça hassas olmasından dolayı endişe uyandırmaktadır.⁶⁹ Epidemiyolojik çalışmalar, perinatal dioksin maruziyetinin doğumdan 3 yıla kadar çocuklarda büyüme ve nörogelişim üzerinde önemli olumsuz etkilere sahip olduğunu göstermiştir.⁷⁰⁻⁷³ Hollanda ve Japonya'da, gebelik sırasında PCB ve dioksinlere maruz kalan annelerin bebeklerinde erken yaşamda nörogelişimsel gecikmeler olduğu rapor edilmiştir.^{74,75} Yapılan diğer çalışmalarda da dioksinlere perinatal maruziyet ve dibenzofuranlara erken postnatal maruziyetin çocuklarda motor koordinasyon ve bilişsel becerilerde zayıflama ile çeşitli otistik davranışlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.^{73,76}

Hays ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, TCDD'ye maternal maruziyet sonucu, neonatal rat beynindeki gama aminobütirik asit sentezleyen enzimin gen ekspresyonunun cinsiyete bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir.⁷⁷ Bir başka çalışmada ise TCDD'ye maternal maruziyetin kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz II seviyelerini, limbik sistem aktivitesini veya her iki faktörü cinsiyete bağlı olarak değiştirebileceği gösterilmiştir.⁶⁸

4. POLİKLORLU BİFENİLLER

PCB'ler birden çok klorlu bifenil içeren bileşikler için kullanılan bir terimdir. PCB'ler, oda sıcaklığı

ğında ısıya dayanıklı, yanmaz, elektriksel olarak iletken olmayan ve viskoz sıvı hâlde bulunmaktadır. Ek olarak; yüksek termal iletkenlik, yüksek elektrik direnci ve suda çözünmezlik gibi farklı özellikleri mevcuttur ve bu nedenle elektrikli aletlerin yapımında ideal bir malzemedir.⁷⁸ Üretimine 1930 yılında başlanmış, 1970'li yıllarda ise maksimum miktarlara ulaşmıştır. Günümüzde yaklaşık %10'unun hâlâ çevrede olduğu düşünülmektedir.⁷⁹

Pek çok ülkede hem toksik özellikleri hem de doğada uzun süre kalıcılıkları dolayısıyla 1970'li yıllarda PCB kullanımı yasaklanmıştır. Ülkemizde ise 2007 yılından itibaren ithalat ve ihracatı yasaklanmış durumdadır. Ancak, birçok ülkede hâlâ kullanımına devam edilmektedir.^{80,81}

Çok uçucu olmamalarına karşın buharlaşma yoluyla uzak mesafelere giderek toprak ve su kaynaklarında uzun süre kalıcı olabilmektedirler. Besin zinciri yoluyla insanlara ulaşarak kan, anne sütü ve adipoz dokuda; besinlerden de özellikle süt ürünleri ve balıkta bulunabilmektedirler.⁷⁸ Besinler içerisinde bulunmasında sakınca bulunmayan en yüksek miktarları; balık ve diğer su ürünlerinde 2 mg/kg, süt ve süt ürünlerinde 1,5 mg/kg, yumurtada ise 0,3 mg/kg'dır.⁶³ PCB'ler karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından katabolize edilmektedir.⁸²

POLİKLORLU BİFENİL VE OTİZM İLİŞKİSİ

PCB'lerin insan beyni işlevleri üzerine etkisi henüz net olarak anlaşılmamış olsa da çalışmalar, beynin cinsel olarak dimorfik bölgelerinde nükleer östrojen reseptörleri ile etkileşime girdiklerini göstermiştir. Maruziyet, hipokampal ve hipotalamik nöronlarda nöronal bağlantıyı etkilemektedir.⁸³ Ayrıca, PCB'nin serotonin konsantrasyonlarını etkilediği ileri sürülmüştür. Bu etkiyi, aril karbon reseptörlerine bağlanarak triptofan hidrolazı inhibe etme (Dioksin benzeri PCB'ler) ve veziküler monoamin taşıyıcısı-2'ye bağlanarak veziküllere serotonin girişini engelleme yoluyla (Dioksin benzeri olmayan PCB'ler) yaptığı düşünülmektedir.⁸⁴

PCB'lerin insanlarda hastalık ve duygusal düzensizliklerde rol oynadığı öne sürülmüştür. Plusquellec ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada,

prenatal PCB maruziyetinin okul öncesi dönemde daha yüksek mutsuzluk ve kaygı puanları ile ilişkili olduğunu bulunmuştur.⁸⁵ DeSoto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise toksisiteye maruz kalmanın potansiyel olarak otizm ve diğer sosyal gelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasında bir etken olduğu belirtilmiştir.⁸⁶

5. AĞIR METALLER

Ağır metaller; genellikle 5 g/cm³'ten fazla özgül yoğunluğa sahip olan, çevreyi ve canlı organizmaları olumsuz etkileyen metaller olarak adlandırılmaktadır.⁸⁷ Bu metaller, çok düşük konsantrasyonlarda canlı organizmada çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları korumak için çok önemlidir, ancak belirli eşik konsantrasyonlarını aştıklarında olumsuz etkiler gösterebilmektedirler. Ağır metallerin sağlık üzerine birçok olumsuz etkisi olduğu kabul edilmesine rağmen, maruziyet devam etmekte ve gün geçtikçe artmaktadır. Ağır metaller, önemli çevresel kirleticilerdir. Toksikitelevi ekoloji, evrim, çevre ve beslenme açısından önemli bir problemdir.^{88,89}

İnsan sağlığı ve çevre için risk oluşturan, atık sularında en fazla bulunan ağır metaller; arsenik, kadmiyum, krom, bakır, kurşun, nikel ve çinkodur.⁹⁰

İçme suları; arsenik pestisitlerinin kullanımı, doğal mineral tortuları veya arsenik kimyasallarının uygun şekilde imha edilmemesi nedeni ile kontamine olabilmektedir.^{91,92} İnsanlarda besinlerle arsenik alımı büyük oranda deniz ürünleri tüketimi ile ilişkilidir.⁷⁸

Kurşun; dünyanın birçok yerinde yaygın olarak kullanılan, yaygın çevresel kirlenme ve sağlık sorunlarına neden olan oldukça zehirli bir metaldir.⁷³ Kurşun maruziyetinin başlıca kaynakları; endüstriyel işleme süreçleri, yiyecekler, sigara ve içme suyudur.⁹⁴ Kurşun maruziyetinin bir diğer kaynağı sırlı seramik kaplardır. Asit konsantrasyonu yüksek besinlerin bu kaplarda saklanması sonucu kurşun tuzları açığa çıkabilmektedir. Ayrıca, gazete kâğıdına sarılan besinlerde de kurşun geçişi olabilmektedir.⁹⁵

Cıva, özellikle deniz yaşamını olumsuz etkilediğinden çalışmalar genellikle su ortamındaki cıva

maruziyetine yöneliktir. Başlıca cıva kirliliği kaynaklarında; endüstriyel atık sular, belediye atık su deşarjları, madenler gibi insan kaynaklı faaliyetler yer almaktadır.⁹⁶ Balık, diyetle alınan cıvanın temel kaynağıdır. Büyük deniz balıkları küçük balıklara kıyasla daha fazla cıva konsantrasyonuna sahiptir.⁷⁸

Alüminyumun başlıca kaynakları içme suyu, yiyecek ve içecekler ile alüminyum içeren ilaçlardır. Alüminyum, besinlerde doğal olarak bulunmaktadır.⁹⁰ Ayrıca, asit ortamda çözünme özelliğine sahip olduğundan asit içeriği yüksek olan besinlerin alüminyum içeren kaplarda pişirilmesi ve saklanması da bulaş açısından risk oluşturmaktadır.⁹⁷

AĞIR METALLER VE OTİZM İLİŞKİSİ

Kadmiyum, arsenik, cıva, kurşun ve çinko gibi ağır metallerin birçok toksikolojik özelliklerinin yanı sıra endokrin bozucu özellikleri de bulunmaktadır. Çalışmalar, metallerin protein katlanması ve protein-protein etkileşimlerine müdahale edebildiğini ve böylece reseptör aracılı endokrin aktiviteyi bozduğunu göstermiştir.⁹⁸ Birçok çalışmada, düşük dozda ağır metal maruziyetinin gonadotropinler, prolaktin, adrenokortikotropik hormon, büyüme hormonu ve tiroid uyarıcı hormon konsantrasyonları üzerinde etkileri olduğu saptanmıştır.^{99,100} Genel olarak ağır metallerin, beş steroid reseptör yolağını (östrojen, progesteron, testosteron, kortikosteroidler ve mineralokortikoidler); ayrıca retinoik asit, tiroid hormon ve peroksizom proliferatör aktive reseptörlerini de etkilediği bilinmektedir.¹⁰¹

Otizimde esas sorunun ağır metallere yüksek oranda maruziyet değil, ağır metallerin atımının bozulması olduğu öne sürülmüştür. Birçok çalışmada, otizimli çocukların toksik metabolitleri vücuttan uzaklaştırma yeteneklerinin azaldığı görülmüştür. Bu duruma neden olan en önemli faktörün, glutasyonun otizimli çocuklarda düşük olması nedeni ile toksik metallerin atımında önemli bir rol oynayan glutasyon konjugasyonunun bozulması olduğu söylenmiştir.^{102,103} Feçesle toksik maddeleri atma yeteneğini azaltan bir diğer faktörün ise oral antibiyotik alımının artması ile

değişmiş bağırsak florası sonucu ağır metal atımının inhibisyonu olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁴

Otizimli çocuklar ve sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada; otizimli çocukların saç örneklerindeki cıva, kurşun ve alüminyum konsantrasyonlarının, sağlıklı çocuklardan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bakır, kurşun ve alüminyum düzeylerinin maternal balık tüketimi, yakınlarda benzin istasyonu bulunma durumu ve alüminyum tava kullanımı ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Toksik ağır metallerle çevresel maruziyetin, gelişimin kritik zamanlarında otizm gelişiminde nedensel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür.¹⁰⁵ Bir başka çalışmada ise kurşun, bakır ve arsenik maruziyetinin OSB riski üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada, birden fazla ağır metale maruziyet sonucu oluşan sinerjik etkinin OSB riskini artırabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁰⁶ Kore’de yapılan bir çalışmada ise daha öncesinde gelişim bozukluğu bulunmayan 2.473 çocuğun kan kurşun düzeylerine bakılmıştır. 7-8 yaşındaki çocukların kan kurşun konsantrasyonu, 11-12 yaşında ortaya çıkan otistik davranışlarla (sosyal farkındalıkta azalma, kavrama, iletişim ve motivasyonda bozulma gibi) ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁷ Yapılan bir diğer çalışmada, otizimli çocukların kırmızı kan hücrelerinde ve idrar örneklerinde kurşun seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁰⁸

SONUÇ

Endokrin bozucu kimyasalların sağlık üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmesine rağmen, endüstrileşme ile birlikte maruziyet her geçen gün artmaktadır. Yapılan çalışmalar, özellikle fetal hayatta ve erken çocukluk döneminde bu toksinlere maruz kalmanın OSB de dâhil, birçok nörolojik bozukluğa sebep olabileceğini göstermektedir. Bu se-

beple, maternal dönemde ve erken çocukluk döneminde endokrin bozuculara maruziyetin azaltılması için gerekli önlemlerin alınması önem taşımaktadır. Tarım alanlarının otoyol ve benzinliklerden uzak alanlara kurulması ile tarım ürünlerinin bu kimyasallarla kontaminasyonu azaltılabilmektedir. Yağlı hayvansal besinler yerine, az yağlı besinlerin tercih edilmesi, bebek ve çocukların plastik oyuncak ve materyallerden uzak tutulması, plastik biberonlar yerine cam biberonların tercih edilmesi, besinlerin plastik kaplarda saklanmaması ve plastik kaplarla mikrodalgada ısıtılmaması, ağır metal geçişi olabilecek alüminyum tencere/ folyo ve gazete kâğıdı gibi materyallerle besinin temasının önlenmesi, daha fazla ağır metal birikimi olabilen büyük balıklar yerine daha küçük balıkların tercih edilmesi gibi uygulamalar diyetle endokrin bozuculara maruziyeti azaltılabilmektedir. Ayrıca, özellikle ağır metallerin vücuttaki toksik etkilerini önlemek için diyetin yeterli miktarda kalsiyum, magnezyum ve fosfor içermesi sağlanmalı ve bütün besin gruplarını içeren, yeterli ve dengeli bir beslenme alışkanlığı benimsenmelidir.

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

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-DSM-IV-TR*. Köroğlu E, çeviri editörü. 2. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2005. p.344.
- World Health Organization (WHO). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva: WHO; 1993. p.263. <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRN-BOOK.pdf>
- American Psychiatric Association. *DSM-5 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. Köroğlu E, çeviri editörü. 5. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013. p.396.
- Bryn V, Aass HC, Skjeldal OH, Isaksen J, Saugstad OD, Ormstad H. Cytokine profile in autism spectrum disorders in children. *J Mol Neurosci*. 2017;61(1):1-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ye BS, Leung AOW, Wong MH. The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children. *Environ Pollut*. 2017;227:234-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hu VW. From genes to environment: using integrative genomics to build a "systems level" understanding of autism spectrum disorders. *Child Dev*. 2013;84(1):89-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- LaSalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *J Hum Genet*. 2013;58(7):396-401. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
- Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: a redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology*. 2008;29(1):190-201. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Braun JM. Endocrine disrupting compounds, gonadal hormones, and autism. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(11):1068. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rebuli ME, Patisaul HB. Assessment of sex specific endocrine disrupting effects in the prenatal and pre-pubertal rodent brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:148-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*. 2015;156(6):1941-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Preciados M, Yoo C, Roy D. Estrogenic endocrine disrupting chemicals influencing NRF1 regulated gene networks in the development of complex human brain diseases. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):1-62. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
- Moosa A, Shu H, Sarachana T, Hu VW. Are endocrine disrupting compounds environmental risk factors for autism spectrum disorder? *Horm Behav*. 2018;101:13-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kavlock RJ, Daston GR, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect*. 1996;104 Suppl 4:715-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, et al. State of the art assessment of endocrine disruptors. Final Report Project. European Commission, Directorate-General for the Environment (Project Contract No.070307/2009/550687/SER/D3); 2011. p.135. Erişim Tarihi: 01.05.2018. [[Crossref](#)]
- Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, et al. Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol*. 2017;91(2):1001-6. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Çetinkaya S. [Endocrine disruptors and their effects on puberty]. *Dicle Tıp Dergisi*. 2009;36(1):59-66.
- Goldman LR. New approaches for assessing the etiology and risk for developmental abnormalities from chemical exposure. *Reprod Toxicol*. 1997;11(2-3):443-51. [[Crossref](#)]
- Grün F, Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(1-2):19-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Grün F. Obesogens. *Cur Opin Endocr Diabetes Obes*. 2010;17(5):453-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Caliman FA, Gavrilesco M. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment-a review. *Clean-Soil Air Water*. 2009;37(4-5):277-303. [[Crossref](#)]
- Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:135-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Bisphenol A (BPA): use in food contact application. Access Date: 01.01.2018. [[Crossref](#)]
- Cichna-Markl M. Sample clean-up by sol-gel immunoaffinity chromatography for the determination of bisphenol A in food and urine. *Methods*. 2012;56(2):186-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters rc3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2010;118(8):1055-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ Health Perspect*. 2009;117(5):784-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Xu XH, Zhang J, Wang YM, Ye YP, Luo QQ. Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm Behav*. 2010;58(2):326-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Saili KS, Corvi MM, Weber DN, Patel AU, Das SR, Przybyla J, et al. Neurodevelopmental low-dose bisphenol A exposure leads to early life-stage hyperactivity and learning deficits in adult zebrafish. *Toxicology*. 2012;291(1-3):83-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wolstenholme JT, Goldsby JA, Rissman EF. Transgenerational effects of prenatal bisphenol A on social recognition. *Horm Behav*. 2013;64(5):833-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wolstenholme JT, Edwards M, Shetty SR, Gatewood JD, Taylor JA, Rissman EF, et al. Gestational exposure to bisphenol A produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology*. 2012;153(8):3828-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Miyagawa K, Narita M, Narita M, Akama H, Suzuki T. Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-A. *Neurosci Lett*. 2007;418(3):236-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Narita M, Miyagawa K, Mizuo K, Yoshida T, Suzuki T. Prenatal and neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and rewarding effect. *Neurosci Lett*. 2006;402(3):249-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*. 2011;59(3):296-305. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Harley KG, Gunier RB, Kogut K, Johnson C, Bradman A, Calafat AM, et al. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environ Res*. 2013;126:43-50. [[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](#)]

37. 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](#)]
38. 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](#)]
39. 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](#)]
40. Technical Briefing. Phthalates and Their Alternatives: Health and Environmental Concerns. Massachusetts Lowell: The Lowell Center for Sustainable Production at the University of Massachusetts Lowell; 2011. p.21. Access date: 02.05.2018. [[Crossref](#)]
41. Wittassek M, Angerer J. Phthalates: metabolism and exposure. *Int Androl*. 2008;31(2):131-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr*. 2009;15(4):500-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect*. 1982;45:19-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Li L, Zhang T, Qin XS, Ge W, Ma HG, Sun LL, et al. Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes. *Mol Biol Rep*. 2014;41(3):1227-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Li Y, Zhuang M, Li T, Shi N. Neurobehavioral toxicity study of dibutyl phthalate on rats following in utero and lactational exposure. *J Appl Toxicol*. 2009;29(7):603-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in a cross-mating toxicity study of mice. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(4):581-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Ishido M, Masuo Y, Sayato-Suzuki J, Oka S, Niki E, Morita M. Dicyclohexylphthalate causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity. *J Neurochem*. 2004;91(1):69-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Hoshi H, Ohtsuka T. Adult rats exposed to low-doses of di-n-butyl phthalate during gestation exhibit decreased grooming behavior. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2009;83(1):62-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33(5):558-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect*. 2010;118(4):565-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, et al. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-aged children. *Environ Health Perspect*. 2010;118(7):1027-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry*. 2009;66(10):958-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. 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](#)]
54. 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](#)]
55. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjödin A, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(5):513-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. de Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta Paediatr*. 2012;101(8):811-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Pessah IN, Seegal RF, Lein PJ, LaSalle J, Yee BK, Van De Water J, et al. Immunologic and neurodevelopmental susceptibilities of autism. *Neurotoxicology*. 2008;29(3):532-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Wells PG, Mackenzie PI, Chowdhury JR, Guillemette C, Gregory PA, Ishii Y, et al. Glucuronidation and the UDP-glucuronosyltransferases in health and disease. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(3):281-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Argikar UA, Iwuchukwu OF, Nagar S. Update on tools for evaluation of uridine diphosphoglucuronosyltransferase polymorphisms. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(7):879-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Stein TP, Schluter MD, Steer RA, Ming X. Autism and phthalate metabolite glucuronidation. *Autism Dev Disord*. 2013;43(11):2677-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Baytok E, Bingöl NT. [Dioxin: toxin entered in our table and life with our food]. *YYU Vet Fak Derg*. 2013;24(1):45-9.
62. Yalçın H. [Dioxin and polychlorinated biphenyls]. *Türkiye Klinikleri J Food Hyg Technol-Special Topics*. 2015;1(1):38-47.
63. Artık N, Şanlıer N, Ceyhan Sezgin A. [Food-borne diseases and risks in food safety]. *Gıda Güvenliği ve Mevzuatı*. 1. Baskı. Ankara: Detay Yayıncılık; 2017. p.133-75.
64. Mimura J, Yamashita K, Nakamura K, Morita M, Takagi TN, Nakao K, et al. Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin TCDD in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes Cells*. 1997;2(10):645-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Hossain A, Tsuchiya S, Minegishi M, Osada M, Ikawa S, Tezuka FA, et al. The Ah receptor is not involved in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated apoptosis in human leukemic T cell lines. *J Biol Chem*. 1998;273(31):19853-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Çiftçi O. [The investigation of effect mechanism, chemical structure and toxicokinetics properties of dioxins compounds]. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;17(4):413-22.
67. Nishijo M, Kuriwaki J, Hori E, Tawara K, Nakagawa H, Nishijo H. Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on fetal brain growth and motor and behavioral development in offspring rats. *Toxicol Lett*. 2007;173(1):41-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Nguyen AT, Nishijo M, Hori E, Nguyen NM, Pham TT, Fukunaga K, et al. Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on socioemotional behaviors in offspring rats. *Environ Health Insights*. 2013;7:1-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Weiss B. Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:375-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Tai PT, Nishijo M, Anh NT, Maruzeni S, Nakagawa H, Van Luong H, et al. Dioxin exposure in breast milk and infant neurodevelopment in Vietnam. *Occup Environ Med*. 2013;70(9):656-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Nishijo M, Tai PT, Nakagawa H, Maruzeni S, Anh NTN, Luong HV, et al. Impact of perinatal dioxin exposure on infant growth: a cross-sectional and longitudinal studies in dioxin-contaminated areas in Vietnam. *PLoS One*. 2012;7(7):e40273. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Pham TT, Nishijo M, Nguyen ATN, Tran NN, Hoang LV, Tran AH, et al. Perinatal dioxin exposure and the neurodevelopment of Vietnamese toddlers at 1 year of age. *Sci Total Environ*. 2015;536:575-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

73. Nishijo M, Pham TT, Nguyen AT, Tran NN, Nakagawa H, Hoang LV, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in breast milk increases autistic traits of 3-year-old children in Vietnam. *Mol Psychiatry*. 2014;19(11):1220-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*. 1996;97(5):700-6.
75. Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect*. 2006;114(5):773-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
76. Tran NN, Pham TT, Ozawa K, Nishijo M, Nguyen AT, Tran TQ, et al. Impacts of perinatal dioxin exposure on motor coordination and higher cognitive development in Vietnamese preschool children: a five-year follow-up. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147655. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
77. Hays LE, Carpenter CD, Petersen SL. Evidence that GABAergic neurons in the preoptic area of the rat brain are targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin during development. *Environ Health Perspect*. 2002;110 Suppl 3:369-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
78. Shibamoto T, Bjeldanes L. Food contaminants from industrial wastes. In: Taylor SL, ed. *Introduction to Food Toxicology*. 2nd ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2009. p.181-206.
79. Balci A, Erkekoğlu P, Koçer Gümüşel B. [Evaluation of relationship between obesity and endocrine disrupting chemicals-II: polychlorinated biphenyls: review]. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*. 2015;4(2):50-67. [[Crossref](#)]
80. Ahlborg UG, Beck H, Berg M, Birnbaum LS, Dybing E, Hagenmaier H, et al. *Air Quality Guidelines-Polychlorinated biphenyls (PCBs)*. 2nd ed. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2000. p.1-22. Access Date: 05.05.2018. [[Crossref](#)]
81. Töpfer K. *Guidelines for the Identification of PCBs and Materials Containing PCBs*. UNEP Chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme; 1999. p.40.
82. Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls and human health. *Int J Occup Med Environ Health*. 1998;11(4):291-303.
83. 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](#)]
84. Boix J, Cauli O. Alteration of serotonin system by polychlorinated biphenyls exposure. *Neurochem Int*. 2012;60(8):809-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
85. Plusquellec P, Muckle G, Dewailly E, Aytte P, Bégin G, Desrosiers C, et al. The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*. 2010;31(1):17-25. [[Crossref](#)]
86. DeSoto MC. Ockham's Razor and autism: the case for developmental neurotoxins contributing to a disease of neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 2009;30(3):331-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
87. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*. 2003;68:167-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
88. Jaishankar M, Mathew BB, Shah MS, Murthy K, Gowda KRS. Biosorption of few heavy metal ions using agricultural wastes. *Journal of Environment Pollution and Human Health*. 2014;2(1):1-6.
89. Nagajyoti PC, Lee KD, Sreekanth TVM. Heavy metals, occurrence and toxicity for plants: a review. *Environ Chem Lett*. 2010;8(3):199-216. [[Crossref](#)]
90. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*. 2014;7(2):60-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
91. Guha Mazumder DN. Chronic arsenic toxicity & human health. *Indian J Med Res*. 2008;128(4):436-47.
92. Saha JC, Dikshit AK, Bandyopadhyay M, Saha KC. A review of arsenic poisoning and its effects on human health. *Crit Rev Env Sci Technol*. 1999;29(3):281-313. [[Crossref](#)]
93. Sharma P, Dubey RS. Lead toxicity in plants. *Brazilian Journal of Plant Physiology*. 2005;17(1):35-52. [[Crossref](#)]
94. Thürmer K, Williams E, Reutt-Robey J. Autocatalytic oxidation of lead crystallite surfaces. *Science*. 2002;297(5589):2033-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
95. Ayaz A. Yurttaşları M. Çevresel kirlenmeler. *Besinlerdeki Toksik Öğeler II*. 2. Baskı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2012. p.8-13.
96. Chen CW, Chen CF, Dong CD. Distribution and accumulation of mercury in sediments of Kaohsiung River Mouth, Taiwan. *APCBEE Procedia*. 2012;1:153-8. [[Crossref](#)]
97. Türköz D, Şanlıer N. [Current overview: heavy metal contamination of food]. *Selçuk Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*. 2012;26(4):73-80.
98. Sharma SK, Goloubinoff P, Christen P. Heavy metal ions are potent inhibitors of protein folding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;372(2):341-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
99. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12(3):206-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
100. Hu H, Téllez-Rojo MM, Bellinger D, Smith D, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, et al. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11):1730-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
101. World Health Organization (WHO). *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012*. Geneva: WHO Press; p.296. Access Date: 01.01.2018. [[Crossref](#)]
102. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(8):947-56. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
103. James SJ, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O, et al. Efficacy of methylcobalamin and folic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):425-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
104. Adams JB, Romdalvik J, Levine KE, Hu LW. Mercury in first-cut baby hair of children with autism versus typically-developing children. *Toxicol Environ Chem*. 2008;90(4):739-53. [[Crossref](#)]
105. El Baz Mohamed F, Zaky EA, Bassuoni El-Sayed A, Elhossieny RE, Zahra SS, Eldin WS, 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;3:1-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
106. Dickerson AS, Rahbar MH, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, Pettygrove S, et al. Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury, and arsenic. *Environ Monit Assess*. 2016;188(7):407. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
107. Kim KN, Kwon HJ, Hong YC. Low-level lead exposure and autistic behaviors in school-age children. *Neurotoxicology*. 2016;53:193-200. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
108. Mostafa GA, Bjørklund G, Urbina MA, Al-Ayadhi LY. The positive association between elevated blood lead levels and brain-specific autoantibodies in autistic children from low lead-polluted areas. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1047-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]