

## Review Article

## Received Date

12 / 01 / 2022

## Accepted Date

10 / 03 / 2022



How to Cite:

# Autism and Environmental Relations: Review

## Otizm ve Çevresel İlişkiler: Derleme

Esra Daharlı<sup>1</sup>   
Sinan Yılmaz<sup>2</sup>   
Zahide Koşan<sup>3</sup>

Daharlı, E. vd. (2022). Otizm ve Çevresel İlişkiler. *Journal of Environmental and Natural Studies*, 4 (1), 73-80.  
<https://doi.org/10.53472/jenas.1056639>

### ABSTRACT:

Autism; Inadequate social communication, repetitive behavior is a life-long spectrum disorder of a lifestyle that insists on sameness, starting from infancy. The striking increase in incidence (59:1) brings with it an interest in the causes of the disease. Despite numerous etiological studies, a definite cause has not been found yet, and environmental factors are among the most accused agents along with genetic predisposition. This study is in the form of a compilation of many publications examining the relationship between autism and environment. Most of the studies in the literature in terms of environmental exposures were on heavy metals and air pollution. Although there were studies for some endocrine disruptors, it was seen that there were not enough studies in terms of results. In addition, studies have found that similar substances have different results in different countries. Considering the country-specific exposure differences, it was concluded that there is a need for studies investigating the relationship between each country's own environmental pollutants and autism.

**KEYWORDS:** Autism spectrum disorder, Environmental pollution, Heavy metals

### Öz:

Otizm; sosyal iletişimde yetersizlik, tekrarlayıcı davranış, aynılıkta ısrar eden bir yaşam biçiminin bebeklikten itibaren tüm hayat boyu süren bir spektrum bozukluğudur. Çarpıcı bir şekilde görülme sıklığındaki (59:1) artış hastalığın sebeplerine olan ilgiyi beraberinde getirmektedir. Çok sayıda etiyolojik çalışmaya rağmen henüz kesin bir sebep bulunamamış olmakla beraber çevresel etmenler genetik yatkınlıkla beraber en çok suçlanan ajanların başında gelmektedir. Bu çalışma otizm- çevre ilişkisinin incelendiği çok sayıda yayının bir derlemesi şeklindedir. Literatürde çevresel maruziyetler açısından yapılmış çalışmaların çoğu ağır metaller ve hava kirliliği üzerine idi. Bazı endokrin bozucular için de çalışmalar olmasına rağmen sonuçlar açısından yeterli çalışma olmadığı görüldü. Ayrıca yapılan çalışmalarda benzer maddelerin farklı ülkelerde farklı sonuçlar doğurduğu tespit edildi. Ülkelere özgü maruziyet farklılıkları dikkate alındığında her ülkenin kendi çevresel kirleticileri ile otizm ilişkisinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm spektrum bozukluğu, Çevre kirliliği, Ağır metaller

### GİRİŞ:

Otizm spektrum bozukluğu(OSB); bebeklikten itibaren göz temasında kısıtlılık, ortak dikkat ve işaret etme davranışlarındaki yetersizlik ve isteksizlikle kendini belli eden, yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan ve ciddi sosyal etkileşim ve iletişim bozukluğunun yanında sosyal davranış, dil, algısal fonksiyonlar, tekrarlayan davranışlar ve özel ilgilerle kendini gösteren, yaşam boyu belirtilerin görünümünde ve şiddetinde bireyden bireye farklılık gösterebilen, geniş bir spektrumda incelenen nöro-gelişimsel bir bozukluktur

<sup>1</sup> **Corresponding Author:** Atatürk Üniversitesi, Halk Sağlığı ABD, [e.c.daharli2012@gmail.com](mailto:e.c.daharli2012@gmail.com), ORCID: 0000-0003-0343-8051

<sup>2</sup> Atatürk Üniversitesi, Halk Sağlığı ABD, [dr\\_syilmaz@hotmail.com](mailto:dr_syilmaz@hotmail.com), ORCID: 0000-0001-7784-3274

<sup>3</sup> Atatürk Üniversitesi, Halk Sağlığı ABD, [zkosan@hotmail.com](mailto:zkosan@hotmail.com), ORCID: 0000-0002-1429-6207

(Birliği., 2013). Görölme sıklığındaki artışlar, etiyolojide belirsizlikler, tedavilerdeki çeşitlilikler son zamanlarda otizme olan ilgiyi artırmıştır.

İlk kez otizm terimi 1911'de İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleur tarafından kullanılmış, otizmin ilk tanımı da 1947' de Leo Kanner tarafından yapılmıştır (Kanner, 1943). Bu tarihlerden itibaren OSB'nin tanı kriterlerinde günümüze kadar çeşitli değişiklikler yapılmış olup son olarak DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder)'te yaygın gelişimsel bozukluk ile eş anlamlı kabul edilen çeşitli klinik bulgularla kendini belli eden bir hastalık olarak kabul edilmiştir (Burns & Matson, 2017). İlk tanılanmanın başladığı yıllardan itibaren otizm insidansında sürekli bir artış görölmektedir. CDC son verilerinde insidans; 1000'de 18 oranında (her 54 çocuktan birinde) şeklinde açıklanmıştır (Maenner MJ, 2016).

Otizmdeki en temel klinik bulgular sosyal etkileşim ve iletişim sorunları, sınırlı ilgi alanları veya faaliyetlerin ve tekrarlayan davranışların varlığıdır (WHO, 2020).

Temel gruplama ilkelerine ek olarak otizimli çocuklarda; zeka seviyesinde farklılıklar, uyku bozuklukları, çeşitli psikiyatrik bozukluklar(depresyona yatkınlık vb.) ve eşlik eden bazı komorbid bozukluklar ile yaşam boyu değişen bir klinik tablo görölür (Levy SE, 2009).

Etiyolojik çalışmalarda ilk önceleri davranışsal yapı sonucu bu bulguların ortaya çıktığı düşünölse de ilerleyen dönemlerde genetik alt yapı olduğu düşünölmeye başlanmıştır. Genetik araştırmaların farklı bölgelerde farklı sonuçlarla ortaya konması tek başına bir gen yapısı bozukluğundan ziyade çevresel sebeplere ilgi duyulmasını sağlamıştır.

#### AMAÇ-YÖNTEM:

Çalışmada etiyolojisi aydınlatılmaya çalışılan bir hastalık olan otizmin; çevresel faktörlerle olan ilişkisi gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 1990'lü yılların başından günümüze kadar çevresel maruziyetler ile otizmin ilişkisi ile ilgili bilimsel yayınlar incelenmiştir. Bilgiler Google scholar, pubmed, skopus, cross Ref, ISI Web of Science taranarak elde edilmiştir.

#### BULGULAR VE SONUÇ:

Çevresel kirliliğin artması ile birlikte artan maruziyetler otizmin ortaya çıkışına ve artışına sebep olmaktadır. Çevresel kirliliğe bağlı otizm sebepleri aşığıda belli başlıklar altında incelenmiştir.

##### 1. Mikroelementler ile otizm ilişkisi:

1999'dan Şubat 2016'ya kadar cıva ve OSB arasındaki potansiyel ilişkiyi inceleyen 91 çalışmanın derlendiği bir çalışmada (Kern et al., 2016) çalışmaların % 74'ünde cıvanın OSB için doğrudan ve dolaylı bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Cıva maruziyeti sonucunda oluşan bazı semptomlar ile otizm bulguları tablo-1'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1: Cıva (Hg) maruziyeti ve otizm' in nörokimyasal bazda karşılaştırılması (Kar, 2019)

Hg maruziyeti sonucu görölenler	Otizm' de görölenler
Pre-sinaptik uçta serotonin salınımı durdurur ve serotoninin taşınmasını engeller; bunun sonucunda da kalsiyumun bozulmasına sebebiyet verir	Çocuklarda serotonin sentezini düşürür.
Dopamin sistemini değiştirir; ratlarda görölen peroksit eksikliği insanlarda cıva zehirlenmesini andırır.	Beynin belli bölgelerinde (örneğin, prefrontal korteks) Dopamin seviyesi düşüktür
Beyin sapındaki Nor-adrenalin seviyesi yüksektir.	Plazmada artmış Adrenalin ve Nor-adrenalin.
Glutamat artar.	Artmış Glutamat ve Aspartat
Kortikal asetilkolin eksikliğine yol açar; hipokampus ve cerebellum' da ki muskarinik reseptör yoğunluğu artar	Kortikal asetilkolin eksikliği görölür.

Demiyelizasyon' a bağlı Nöropati' ye sebebiyet verir.

Beyinde demiyelizasyon görölür.

1982'den 2019'a kadar farklı ölkelerde yapılmış yaşları 2 ile 16 arasında değişen 1797 hasta (981 vaka ve 816 kontrol) 'nın incelendiği bir çalışmada vakaların saç, tırnak ve kan örnekleri bakır, kurşun ve cıva konsantrasyonları açısından incelenmiş, sonuçlar bakır konsantrasyonu ile otizm arasında istatistiksel ağıdan anlamlı bir ilişki sunmazken; cıva konsantrasyonu ve kurşun konsantrasyonu ile otizm arasında da anlamlı bir ilişki sunmuştur (Jafari Mohammadabadi et al., 2020). Biyo-elementlerden (bakır, çinko, magnezyum ve selenyum) ve toksik elementlerden olan kurşun ve cıvanın incelendiği 45 otistik çocuğun sağlam kontrol denekleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise otistik çocukların sağlıklı kontrollere göre saç ve tırnak örneklerindeki bakır ve cıva düzeyinde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Mg ve Se seviyelerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış tespit edilmiştir. Otistik deneklerin saç ve tırnak örneklerinde gözlenen Cu, Pb ve Hg konsantrasyonundaki önemli artış ve Mg ve Se konsantrasyonundaki önemli düşüş, şiddet dereceleri ile de ilişkilendirilmiş ve kurşun ve cıva ne kadar yüksek tespit edilmişe otizm kliniği o denli ağır klinik göstermiştir (Lakshmi Priya & Geetha, 2011). 2017'ye kadar 44 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizin sonuçlarında da cıvanın OSB etiyolojisinde önemli bir nedensel faktör olduğunu ortaya konmuş, OSB hastalarında vücutta cıva birikimine yol açan detoksifikasyon ve boşaltım mekanizmalarının bozulduğu sonucuna varılmıştır (Jafari et al., 2017). Farklı örneklere (tam kan, plazma, serum, kırmızı hücreler, saç ve idrar) toksik metallerin (antimon, arsenik, kadmiyum, kurşun, manganez, cıva, nikel, gümüş ve talyum) seviyelerini ölçen gözlemsel 52 çalışmanın derlendiği bir çalışmada da cıva ve kurşun ek olarak antimon, arsenik ve kadmiyum düzeylerinin de otizmlilerde çocuklarda kontrollerine göre daha yüksek tespit edildiği ortaya konmuştur (Saghazadeh & Rezaei, 2017). Aynı çalışmada bu bulguların ölkelerin gelişmişlik düzeyi ile de ilişkili olduğu sonucuna varılmış ve gelişmekte olan ölkelerde toksik metallerin otizm etiyolojisinde daha çok rolü olduğu belirtilirken gelişmiş ölkelerde daha farklı çevresel etkilenimler olabileceği görüşüne yer verilmiştir (Saghazadeh & Rezaei, 2017). Element-otizm ilişkisinin incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında 4-5 yaş arası 60 çocuk Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti, Ba, Pb, As, Hg, Cd, Sb, Zr, Sn, Bi düzeyleri açısından incelenmiş ve otizmlilerde çocuklarda en eksik elementler sırasıyla çinko (hedefte% 92 ve kontrolde% 20), daha sonra manganez (% 55 ve% 8) ve selenyum (% 38 ve% 4) olarak tespit edilmiş. Kurşun (% 78 ve% 16), cıva (% 43 ve% 10) ve kadmiyum (% 38 ve% 8) ağır metal kontaminasyonlarının da otizmlilerde çocuklarda yüksekliği tespit edilmiş. Sağtaki çinko, manganez, molibden ve selenyum gibi eser elementlerin eksik konsantrasyonlarının, kurşun, cıva ve kadmiyum elementlerinin yüksek konsantrasyonlarının OSB ile bağlantılı olduğu istatistiksel ağıdan gösterilmiştir (Tabatadze et al., 2015).

## 2. Endokrin Bozucular ve Otizm İlişkisi:

Endokrin bozucular, doğal hormon sistemlerine müdahale ederler ve maruziyet durduktan çok sonra dahi etkilerini gösterirler. Endokrin bozuculara maruz kalmanın ömür boyu etkileri olabilir ve hatta sonraki nesil için kalıtsal bozukluklara sebebiyet verebilir (Monneret, 2017). EDC'ler hormonlara yapısal benzerlikleriyle ve bu mekanizmaları kullanarak normal hormon konsantrasyonlarını değiştirirler, hormonların üretimini ve metabolizmasını inhibe eder veya uyarırlar, hormonların vücuttaki hareketini değiştirirler (Reddy et al., 2002). Bu etkilerin insan sağlığı ve gelişiminin yanı sıra üreme sistemi, nörolojik sistem başta olmak üzere birçok sistem üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. EDC'ler, dokuya özgü bir şekilde düşük dozlarda dahi etkilere neden olabilir ve bir kişinin EDC'lere maruz kaldığı yaş, EDC cinsi, maruziyet süresi ve miktarı klinik sonucu belirler (Reddy et al., 2002). Özellikle prenatal maruziyet, üreme patolojilerine, çocuklarda nörogelişimsel gecikmelere (Monneret, 2017) yol ağabilir ve gelişimsel programlama sırasında normal hücresel ve doku gelişimini ve fonksiyonunu değiştirerek yaşamın sonraki dönemlerinde nörolojik işlev bozukluğuna sebep olabilir. EDC'ler vücuda solunum, yeme-içme, inhalasyon ve deri yoluyla girebilir. Ayrıca gebelikte plasenta yoluyla ve emzirme döneminde anne sütü yoluyla da geçiş gösterilmiştir. En çok karşımıza çıkan EDC'lerin başlıcaları; farmasötikler, dioksin ve dioksin benzeri bileşikler, poliklorlu bifeniller, bisfenol A, DDT ve diğer pestisitler dahil olmak üzere hem doğal (hormonlar, genistein gibi [fitoöstrojenler](#)) hem de insan yapımı olan çok çeşitli maddeler olarak sıralanabilir. Bu endokrin bozucular, plastik şişeler, metal gıda kutuları, deterjanlar, alev geciktiriciler, yiyecekler, oyuncaklar, kozmetikler ve pestisitler dahil birçok günlük üründe bulunabilir (Monneret, 2017).

### 2.1. Bisfenol A (BPA):

BPA, 1960'lardan beri belirli plastik ve reğinelerin yapımında kullanılan endüstriyel bir kimyasaldır. Östrojenik özelliklere sahiptir. Su şişeleri gibi yiyecek ve içecekleri depolayan kaplarda ve diğer tüketim mallarında sıklıkla kullanılan polikarbonat plastiklerde; gıda kutuları, şişe kapakları ve su besleme hatları gibi metal ürünlerin iini kaplamak için kullanılan epoksi reğinelerde plastik gıda ambalajları, teneke kutular, plastik içecekler ve biberonlar gibi ürünlere bulunan bir plastikleştirici olarak kullanılır (Lyll et al., 2014). Bazı diş dolgu macunları ve kompozitler de BPA içerebilir (Monneret, 2017). BPA'nın; gebelerde obezite yapmasına (Trasande et al., 2012) ve maternal diyabete sebebiyet vermesine (Silver et al., 2011) dair yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte OSB için artmış risk ile ilişkilendirildiği yayınlar da mevcuttur (Krakowiak et al., 2012). Gelişim sırasında BPA'ya maruz kalma, bir steroid hormon agonisti / antagonisti ve / veya bir epigenetik değiştirici olarak da etki edebildiği için beyin organizasyonunu ve nörolojik davranışları etkileyebilir. Bununla alakalı yapılmış bir çalışmada BPA'nın genlerde ve davranışta kuşaklar arası değişiklikler ürettiği

gösterilmiştir (Wolstenholme et al., 2012). BPA' nın etkilerine ve kuşaklar arası devam eden epigenetik rollerine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2.2. Fitalatlar:

Genellikle plastikleştiriciler olarak adlandırılan fitalatlar, plastikleri daha esnek ve kırılması daha zor hale getirmek için kullanılan bir grup kimyasaldır. Vinil döşeme, yapıştırıcılar, deterjanlar, yağlama yağları, otomotiv plastikleri, plastik giysiler (yağmurluklar) ve kişisel bakım ürünleri (sabunlar, şampuanlar, saç spreyleri ve oje) gibi çok çeşitli ürünlerde kullanılmaktadır. Dibutil-ftalat (DBP), di (2-etilheksil) -fitalat (DEHP) ve dimetil-fitalat (DMP) en yaygın olarak kullanılan fitalatlardır. İnsanlarda, fitalat içeren kaplar ve ürünlerle temas eden yiyecekleri yiyip içmeyle maruziyet meydana gelir. Daha az ölçüde, fitalat buharı veya fitalat parçacıklarıyla kirlenmiş toz içeren havanın solunması ile de maruziyet oluşabilir. Gebeliğin ilk dönemlerindeki fitalat maruziyeti, otizm spektrum bozukluklarına ve gelişimsel gecikmeye yol açan tiroid hormonlarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Huang, 2016).

OSB ve gelişimsel gecikme geriliği olan CHARGE ( *CH* ildhood *A* utism *R* isks from *G* enetics and the *E* nvironment) kayıtlı bir grup çocukla yapılan vaka-kontrol çalışmasında ev tozundaki fitalat konsantrasyonlarının OSB ve GG (Gelişimsel Gerilik) ye sebep olma riski incelenmiştir. Ev tozu içinde ölçülen fitalatların hiçbiri ASD ile ilişkilendirilememiştir. Bu çalışmada önceki maruziyet miktarı ve şekli son maruziyetlerden ayırt edilemediğinden maruziyet risk ilişkisi tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Bununla beraber GG'li çocukların evlerinde (DEHP) ve butilbenzil ftalat (BBzP) konsantrasyonları daha yüksek tespit edilmiştir. Ev tozundaki artan dietil ftalat (DEP) konsantrasyonları ile ilişkili olarak sosyal iletişim, günlük yaşam ve uyarlanabilir bileşik standart puanları daha düşük tespit edilmiştir (Philippat et al., 2015). Fitalat ile ilgili çeşitli etkilerin sunulduğu çalışmalar olsa da otizmle ilişkisi yönünden literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır. Konuyla alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2.3. Polibromlu Difenil Eterler (PBDE'ler):

PBDE'ler; tekstil (çocuk giysileri de dahil), plastik, tel yalıtımı ve otomobiller dahil olmak üzere bir dizi uygulamada alev geciktirici olarak kullanılır. Plasentayı kolayca geçer (Frederiksen et al., 2010) ve kemirgenlerde (Gee & Moser, 2008) ve insanlarda hiperaktivite ve değişen motor davranış ve gelişim, zihinsel ve psikomotor gelişimde eksiklikler (Herbstman et al., 2010) ve okul çağında artan dikkat problemlerine sebep olur. PBDE'nin etkileri arasında belirli genetik duyarlılıkları taşıyan insanlarda OSB ile potansiyel ilgiyi ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (Woods et al., 2012). Yapılan bir çalışmada yüksek bromlu türdeşlerin artan seviyeleri, yeni döşemeli mobilya veya şiltelerin satın alınması ve domuz eti tüketimiyle ilişkilendirilirken, düşük bromlu türdeşlerin konsantrasyonları, kümes hayvanı tüketiminin sıklığı ile artmıştır. En yüksek PBDE seviyeleri en genç yaşlarda görülmüştür (Rose et al., 2010). Yaşla beraber biriken madde miktarı azalma eğilimi gösterse de yaptığı etkilerin kalıcılığı ve kalıtsallığı açısından değerlendirilmesi için konuyla ilgili ileri çalışmaların prenatal ya da yenidoğan döneminden itibaren yapılması gerekir.

## 2.4. Parabenler:

Parabenler, kozmetikte, yiyeceklerde ve ilaçlarda koruyucu olarak yaygın şekilde kullanılan *p*-hidroksibenzoik asit esterleridir. Kozmetikte en yaygın olarak kullanılan parabenler [metilparaben](#), propilparaben, butilparaben ve etilparabendir. Hayvan deneyleri, parabenlerin zayıf östrojenik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Otizmle ilgili ilişki bildiren çalışma bulunamamıştır.

## 2.5. Poliklorlubifeniller (PCB):

PCB'ler geniş bir toksisite aralığına ve ince, açık renkli sıvılardan, sarı veya siyah mumu katıya kadar farklı özelliklere sahiptir. Yanmazlık, kimyasal stabilite, yüksek kaynama noktası ve elektriksel yalıtım özellikleri nedeniyle PCB'ler, elektrik, ısı iletimi ve hidrolik cihazlar; boya, plastik ve sünger ürünlerinde plastizer; pigment, boya ve karbonsuz kopya kağıdı; diğer endüstriyel uygulamalarda kullanılırlar (*Komisyondan Konseye, Avrupa Parlamentosuna ve Ekonomik ve Sosyal Komite Topluluğuna Tebliğ - Dioksinler, Furanlar ve Poliklorlu Bifeniller Stratejisi*, 2001). PCB'ler insan sağlığı ve çevreyi dünya genelinde olumsuz yönde etkileyen toksik kimyasallardır. Rüzgar ve su ile taşınabildiklerinden, bir ülkede üretilen KOK (Kalıcı Organik Kirletici)'ların çoğu, kullanıldığı veya salındığı yerden çok uzaktaki insanları ve yaban hayatını etkileyebilir. Çevrede uzun süre kalıcı oldukları için biyolojik olarak birikebilir ve besin zinciri içerisinde bir türden diğerine geçebilirler. PCB'lerin birçok sağlık problemine yol açtığı gösterilmiş olsa da otizmle PCB arasındaki ilişkiyi açıklayacak yeterli çalışma bulunamamıştır. Tek bir çalışmada PCB ile prenatal maruziyet değerlendirilmeye çalışılmış ancak (75otizmi+75 kontrol) yeterli örneklem sayısına ulaşamadığından istatistiksel anlam ifade eden sonuçlara ulaşamamıştır.

## 2.6. Tarım İlaçları (Organofosfatlar) ve Pestisitler:

Bakteri, virüs ve haşerelerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılan kimyasallar, bazı organik bileşenler, dezenfektanlar gibi maddelere ve yöntemlere pestisit ismi verilir. Yaygın olarak kullanılan tarımsal pestisitlerin büyük bir kısmının nörolojik etkileri bulunduğu için otizmle ilişkisi açısından da pek çok araştırmaya konu olmuştur. Hava yoluyla taşınabilir olma özelliğinden dolayı uzun süreler boyunca uygulama sahasının dışındaki yerlerde de ölçülebilir miktarları görülebilir (Lee et al., 2002). Fetüsler ve küçük çocuklarda vücut ağırlığı başına düşen miktarın fazla olması ve büyüme gelişmenin hızlı olmasından dolayı etkilenim daha fazladır. Ayrıca organofosfatları deaktive eden detoksifiye edici enzimlerin (paraoksonaz veya klorpirifos-oksonaz) çocuklarda yetişkinlerden daha düşük seviyelere sahip olduğu gösterilmiştir (Furlong et al., 2006). Konuyla alakalı yapılan bir çalışmada annenin gebeliği kilit dönemlerinde tarımsal pestisit uygulamalarının yakınında kalmasının çocuklarda OSB gelişimi ile ilişkili olabileceği araştırılmış. Kranial nöral tüp kapatıldıktan hemen sonraki 8 hafta boyunca uygulanan en yüksek pestisit çeyreğine yakın yerlerde bulunanlar arasında ilişkinin en güçlü olduğu gösterilmiştir (Roberts et al., 2007). Kaliforniyada 445 tanesi zihinsel engelli olan 2961 OSB'li hasta ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında pestisitlere doğum öncesi ve bebek maruziyetlerini tahmin etmek için anne ikametgahından 2000 m içinde akr / ay başına uygulanan 11 yüksek kullanımlı pestisit seçilmiş ve ölçümü değerlendirilmiştir. Zihinsel engelli otizm spektrum bozukluğu için, glifosata doğum öncesi maruz kalma; klorpirifos ve diazinona göre için tahmini olasılık oranları yaklaşık %30 oranında daha yüksek tespit edilmiştir. Permetrin, metil bromür ve miklobutanile; yaşamın ilk yılında maruziyet, komorbid zihinsel engelli bozukluk olasılığını% 50'ye kadar artırmıştır. Sonuç olarak; bu tür pestisitlere maruziyet olmaksızın aynı tarım bölgesinden gelen kadınların çocuklarına kıyasla hamilelik sırasında annelerinin ikamet ettiği yere 2000 metre mesafede ortamdaki pestisitlere doğum öncesi maruziyetin zihinsel engelli OSB riskini artırdığı gösterilmiştir (von Ehrenstein et al., 2019). Gebelik sırasında organoklorlu pestisit uygulamalarına konut yakınlığı ile çocuklar arasında OSB arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka çalışmada; OSB riskinin uygulanan organoklorun ağırlığı ile arttığı ve tarla alanlarından uzaklaştıkça azaldığı gösterilmiştir (Roberts et al., 2007).

### 3. Hava Kirliliği ve Otizm İlişkisi:

Hava kirliliği, parçacıkların, gazların, eser metallerin ve adsorbe edilmiş organik kirletici maddelerin karmaşık bir karışımı olarak ifade edilir. Parçacık boyutları, kaba (2,5-10 µm) ile ince (<2,5 µm) ile ultra ince ( UFP , <100 nm veya 0,1 µm) arasında değişir. Solunan UFP'nin %50'si çapının küçük olması sebebiyle pulmoner interstisyumu ve çapraz endotel hücrelerini geçebilir. Buradan alveolakapiller bariyeri de geçerek kan dolaşımına ulaşır ve kalp ve beyin dahil olmak üzere birçok organı etkiler (Allen et al., 2017). UFP'ler ayrıca burun boşluğunda birikerek beyne translokasyonla geçebilir (Elder et al., 2006). Havadaki UFP'ler genel olarak fosil yakıtların yanmasından yani motorlu taşıt trafiğinden kaynaklanır(Lippmann et al., 2013). Dünyanın birçok bölgesinde devam eden kentleşme eğilimleri ve artan karayolu trafiğinin, UFP'ye bağlı hava kirliliğine karşı nüfus maruziyetini daha da artıracığı tahmin edilmektedir. Yapılan araştırmalarda Asya şehirlerindeki dış mekan UFP'lerine ortalama maruziyetinin Avrupa şehirlerindeki kadar yaklaşık dört kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Kumar et al., 2014).

Son zamanlarda hava kirliliğinin beyin fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sayısı artmıştır. Hava kirliliğinin bileşenlerinin spesifik etkilerinin yanı sıra ortak etki olarak beyinde dejenerasyon ve kronik inflamasyona sebep olduğu gösterilmiştir (Levesque et al., 2011).

Çocukların hava kirliliğinin farklı bileşenlerine maruz kalmaları sonucunda oluşan çeşitli klinik durumları ortaya koyan çalışmalar vardır:

Bilişsel yeteneklerde azalma; Hamileliğin geç dönemleri ve çocukluk dönemleri için, siyah karbon (BC) ve ince partikül madde (PM<sub>2.5</sub>) maruziyetlerinin izlendiği 1109 anne-çocuk kohortu çalışmasında (Harris et al., 2015), siyah karbonun izlendiği 15 yıllık başka bir kohort çalışmasında (Harris et al., 2015) sonuçlar maruziyetin arttıkça bilişsel yeteneğin azaldığını ortaya koymuştur.

Dikkat eksikliği; araştırmalar siyah karbona maruziyetin artmasıyla dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sıklığının arttığı tespit edilmiştir (Chiu et al., 2013; Siddique et al., 2011). Bu bulgularla beraber ek olarak azalmış zihinsel gelişim indeksi ve IQ skorları (Perera et al., 2009), anksiyete / depresyon semptomları (Perera et al., 2006), sözel olmayan muhakeme becerisinde azalma (Edwards et al., 2010), gecikmiş psikomotor gelişim (Guxens et al., 2016), depresif benzeri davranışlar, bozulmuş uzamsal öğrenme ve hafıza, azalmış apikal dendritik omurga yoğunluğu ve dendritik dallanma bulguları yine hava kirliliği maruziyeti ile ilişkilendirilen çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan elde edilen birçok bulgunun OSB'nin bulgularıyla örtüşmesi konuyla alakalı ileri çalışmalar yapılmasını sağlamıştır. OSB ile hava kirliliği ilişkisi diğer çevresel faktörlerin ilişkisinden çok daha fazla tutarlı sonuçlarla gösterilmiştir. Hava kirliliği bileşenlerinden; metallere, aromatik solventler, stiren ve krom, gazlar (özellikle NO<sub>2</sub>) ,dizel egzozu ile OSB ilişkisinin incelendiği çalışmaların yanı sıra partikül madde (PM<sub>2.5</sub> ve / veya PM<sub>10</sub>) OSB ilişkisi ile ilgili çalışmalar da mevcuttur(Allen et al., 2017). Bu çalışmaların sonucunda da özellikle NO<sub>2</sub> , SO<sub>2</sub> , PM<sub>2.5</sub> otizmle ilişkili bulunmuş. İleri düzey lojistik regresyon çalışmalarıyla risk artış yüzdeleri belirtilmiştir (Ritz et al., 2018).

### SONUÇ:

Çalışmalar göstermektedir ki çevresel maruziyetler ve genetik altyapının birlikteliğinde ortaya çıkan OSB; etyolojik yönü aydınlatılmaya ihtiyaç olan bir hastalıktır. Gittikçe artan insidans belli maruziyetlerin sonucunda oluşmakta ve bu maruziyetler ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Ülkemizde maruziyetler ve OSB riski adına çalışmalar çok az olup konu araştırılmaya muhtaçtır. İlerleyen dönemlerde ülkemize, bölgelerimize özgü OSB riski oluşturacak maruziyetleri belirleyecek çalışmalar, projeler yapılmalıdır. Ortaya konan sonuçlara göre halk sağlığının temel ilkesi olan koruyucu hekimlik kapsamında maruziyetleri azaltacak her türlü önlemler alınmalıdır. Erken tanı, tarama ve farkındalık için konuyla ilgili çalışanlara, ailelere ve çocuklara sağlık eğitimleri düzenlenmelidir.

#### ETİK STANDARTLAR:

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Etik Kurul İzni:** Çalışma mevcut literatürün derlenmesiyle oluşturulduğu için ayrıca bir etik kurul izni alınmamıştır.

**Finansal Destek:** Çalışma için herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

#### KAYNAKÇA:

- Allen, J. L., Oberdorster, G., Morris-Schaffer, K., Wong, C., Klocke, C., Sobolewski, M., Conrad, K., Mayer-Proschel, M., & Cory-Slechta, D. A. (2017). Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: Parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 59, 140-154. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.014>
- Birliği., A. P. (2013). *Ruhsal bozuklukların teşhis ve istatistiksel el kitabı* (V. A. P. B. Arlington, Ed. 5.baskı ed.).
- Burns, C. O., & Matson, J. L. (2017). An evaluation of the clinical application of the DSM-5 for the diagnosis of autism spectrum disorder. *Expert Rev Neurother*, 17(9), 909-917. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1351301>
- Chiu, Y. H., Bellinger, D. C., Coull, B. A., Anderson, S., Barber, R., Wright, R. O., & Wright, R. J. (2013). Associations between traffic-related black carbon exposure and attention in a prospective birth cohort of urban children. *Environ Health Perspect*, 121(7), 859-864. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205940>
- Edwards, S. C., Jedrychowski, W., Butscher, M., Camann, D., Kiełtyka, A., Mroz, E., Flak, E., Li, Z., Wang, S., Rauh, V., & Perera, F. (2010). Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and children's intelligence at 5 years of age in a prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect*, 118(9), 1326-1331. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901070>
- Elder, A., Gelein, R., Silva, V., Feikert, T., Opanashuk, L., Carter, J., Potter, R., Maynard, A., Ito, Y., Finkelstein, J., & Oberdorster, G. (2006). Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*, 114(8), 1172-1178. <https://doi.org/10.1289/ehp.9030>
- Frederiksen, M., Vorkamp, K., Mathiesen, L., Mose, T., & Knudsen, L. E. (2010). Placental transfer of the polybrominated diphenyl ethers BDE-47, BDE-99 and BDE-209 in a human placenta perfusion system: an experimental study. *Environmental Health*, 9(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-32>
- Furlong, C. E., Holland, N., Richter, R. J., Bradman, A., Ho, A., & Eskenazi, B. (2006). PON1 status of farmworker mothers and children as a predictor of organophosphate sensitivity. *Pharmacogenet Genomics*, 16(3), 183-190. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000189796.21770.d3>
- Gee, J. R., & Moser, V. C. (2008). Acute postnatal exposure to brominated diphenylether 47 delays neuromotor ontogeny and alters motor activity in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 30(2), 79-87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.11.001>
- Guxens, M., Ghassabian, A., Gong, T., Garcia-Esteban, R., Porta, D., Giorgis-Allemand, L., Almqvist, C., Aranbarri, A., Beelen, R., Badaloni, C., Cesaroni, G., de Nazelle, A., Estarlich, M., Forastiere, F., Forn, J., Gehring, U., Ibarluzea, J., Jaddoe, V. W., Korek, M., . . . Sunyer, J. (2016). Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ Health Perspect*, 124(1), 133-140. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408483>
- Harris, M. H., Gold, D. R., Rifas-Shiman, S. L., Melly, S. J., Zanochetti, A., Coull, B. A., Schwartz, J. D., Gryparis, A., Kloog, I., Koutrakis, P., Bellinger, D. C., White, R. F., Sagiv, S. K., & Oken, E. (2015). Prenatal and Childhood Traffic-Related Pollution Exposure and



- Childhood Cognition in the Project Viva Cohort (Massachusetts, USA). *Environ Health Perspect*, 123(10), 1072-1078. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408803>
- Herbstman, J. B., Sjödin, A., Kurzon, M., Lederman, S. A., Jones, R. S., Rauh, V., Needham, L. L., Tang, D., Niedzwiecki, M., Wang, R. Y., & Perera, F. (2010). Prenatal Exposure to PBDEs and Neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives*, 118(5), 712-719. <https://doi.org/doi:10.1289/ehp.0901340>
- Huang, P.-., Tsai, C. -, Liang, W. -, Li, S. -, Huang, H. -, & Kuo, P. -. (2016). Early phthalates exposure in pregnant women is associated with alteration of thyroid hormones. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159398>
- Jafari Mohammadabadi, H., Rahmatian, A., Sayehmiri, F., & Rafiei, M. (2020). The Relationship Between the Level of Copper, Lead, Mercury and Autism Disorders: A Meta-Analysis. *Pediatric Health Med Ther*, 11, 369-378. <https://doi.org/10.2147/phmt.S210042>
- Jafari, T., Rostampour, N., Fallah, A. A., & Hesami, A. (2017). The association between mercury levels and autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*, 44, 289-297. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.002>
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217-250.
- Kar, F., Cihaner, Ö, Hacıoğlu, C, Kanbak, G. . (2019). Otizm: Psikolojik, biyokimyasal ve faktörlerin faktörlerinin. . *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 12 (2), 206-212. . <https://dergipark.org.tr/en/pub/biodicon/issue/59577/858507>
- Kern, J. K., Geier, D. A., Sykes, L. K., Haley, B. E., & Geier, M. R. (2016). The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *J Trace Elem Med Biol*, 37, 8-24. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.06.002>
- Komisyon'dan Konseye, Avrupa Parlamentosuna ve Ekonomik ve Sosyal Komite Topluluğuna Tebliğ - Dioksinler, Furanlar ve Poliklorlu Bifeniller Stratejisi. (2001). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52001DC0593>
- Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 129(5), e1121-1128. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2583>
- Kumar, P., Morawska, L., Birmili, W., Paasonen, P., Hu, M., Kulmala, M., Harrison, R. M., Norford, L., & Britter, R. (2014). Ultrafine particles in cities. *Environ Int*, 66, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.01.013>
- Lakshmi Priya, M. D., & Geetha, A. (2011). Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol Trace Elem Res*, 142(2), 148-158. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8766-2>
- Lee, S., McLaughlin, R., Harnly, M., Gunier, R., & Kreutzer, R. (2002). Community exposures to airborne agricultural pesticides in California: ranking of inhalation risks. *Environ Health Perspect*, 110(12), 1175-1184. <https://doi.org/10.1289/ehp.021101175>
- Levesque, S., Surace, M. J., McDonald, J., & Block, M. L. (2011). Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*, 8, 105. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-105>
- Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet*. 2009;374(9701):1627-38.
- Lippmann, M., Chen, L. C., Gordon, T., Ito, K., & Thurston, G. D. (2013). National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. *Res Rep Health Eff Inst*(177), 5-13.
- Lyall, K., Schmidt, R. J., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 443-464. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt282>
- Maenner MJ, S. K., Baio J, et al. (2016). 8 Yaşındaki Çocuklar Arasında Otizm Spektrum Bozukluğunun Yaygınlığı - Otizm ve Gelişimsel Engeller İzleme Ağı, 11 Site, Amerika Birleşik Devletleri, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
- Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies*, 340(9), 403-405. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crv.2017.07.004>
- Perera, F. P., Li, Z., Whyatt, R., Hoepner, L., Wang, S., Camann, D., & Rauh, V. (2009). Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and child IQ at age 5 years. *Pediatrics*, 124(2), e195-202. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3506>
- Perera, F. P., Rauh, V., Whyatt, R. M., Tsai, W. Y., Tang, D., Diaz, D., Hoepner, L., Barr, D., Tu, Y. H., Camann, D., & Kinney, P. (2006). Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Environ Health Perspect*, 114(8), 1287-1292. <https://doi.org/10.1289/ehp.9084>

- Philippat, C., Bennett, D. H., Krakowiak, P., Rose, M., Hwang, H.-M., & Hertz-Picciotto, I. (2015). Phthalate concentrations in house dust in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE) study. *Environmental Health*, 14(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0024-9>
- Reddy, G. P. V., Cifuentes, E., Menon, M., & Barrack, E. R. (2002). Steroid Hormone and Growth Factor Interaction in the Regulation of Cell Cycle Progression. In K. L. Burnstein (Ed.), *Steroid Hormones and Cell Cycle Regulation* (pp. 111-135). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0965-3\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0965-3_7)
- Ritz, B., Liew, Z., Yan, Q., Cui, X., Virk, J., Ketzler, M., & Raaschou-Nielsen, O. (2018). Air pollution and Autism in Denmark. *Environ Epidemiol*, 2(4), e028. <https://doi.org/10.1097/ee9.000000000000028>
- Roberts, E. M., English, P. B., Grether, J. K., Windham, G. C., Somberg, L., & Wolff, C. (2007). Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*, 115(10), 1482-1489. <https://doi.org/10.1289/ehp.10168>
- Rose, M., Bennett, D. H., Bergman, A., Fångström, B., Pessah, I. N., & Hertz-Picciotto, I. (2010). PBDEs in 2-5 year-old children from California and associations with diet and indoor environment. *Environ Sci Technol*, 44(7), 2648-2653. <https://doi.org/10.1021/es903240g>
- Saghazadeh, A., & Rezaei, N. (2017). Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 79(Pt B), 340-368. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.011>
- Siddique, S., Banerjee, M., Ray, M. R., & Lahiri, T. (2011). Attention-deficit hyperactivity disorder in children chronically exposed to high level of vehicular pollution. *Eur J Pediatr*, 170(7), 923-929. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1379-0>
- Silver, M. K., O'Neill, M. S., Sowers, M. R., & Park, S. K. (2011). Urinary bisphenol A and type-2 diabetes in U.S. adults: data from NHANES 2003-2008. *PLoS One*, 6(10), e26868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026868>
- Tabatadze, T., Zhorzholiani, L., Kherkheulidze, M., Kandelaki, E., & Ivanashvili, T. (2015). HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATION IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER. *Georgian Med News*(248), 77-82.
- Trasande, L., Attina, T. M., & Blustein, J. (2012). Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*, 308(11), 1113-1121. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11461>
- von Ehrenstein, O. S., Ling, C., Cui, X., Cockburn, M., Park, A. S., Yu, F., Wu, J., & Ritz, B. (2019). Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *Bmj*, 364, 1962. <https://doi.org/10.1136/bmj.1962>
- Wolstenholme, J. T., Edwards, M., Shetty, S. R., Gatewood, J. D., Taylor, J. A., Rissman, E. F., & Connelly, J. J. (2012). Gestational exposure to bisphenol a produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology*, 153(8), 3828-3838. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1195>
- Woods, R., Vallero, R. O., Golub, M. S., Suarez, J. K., Ta, T. A., Yasui, D. H., Chi, L. H., Kostyniak, P. J., Pessah, I. N., Berman, R. F., & LaSalle, J. M. (2012). Long-lived epigenetic interactions between perinatal PBDE exposure and Mecp2308 mutation. *Hum Mol Genet*, 21(11), 2399-2411. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds046>