

Derleme

## Otizm Spektrum Bozukluğu ve Endokrin Bozucular

### Otizm Spektrum Bozukluğunda Endokrin Bozucuların Rolü Var mıdır?

Azad İlhan <sup>1</sup>, Aylin Ayaz <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

#### Özet

İnsan sağlığı ve neslinin devamı metabolizma, büyüme-gelişme, zihinsel işlevler, bağışıklık sistemi ve üreme için yaşamsal rolü bulunan hormon ve benzeri sinyal taşıyıcı maddelerin kusursuz çalışmasına bağlıdır. Bebekler ve küçük çocuklar yetişkinlere oranla besinlerdeki kirleticilere daha duyarlıdır. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde endokrin bozuculara maruz kalmak, çocukluk çağı hastalıklarının gelişimi açısından önemlidir. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) yaşam boyu devam eden ve genellikle tahrip edici etkisi olan, hem bu hastalığa sahip bireyi hem de tüm ailesini önemli düzeyde etkileyen bir durumdur. OSB'ye neden olan faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik temelli olduğu bildirilmiştir. Çevresel faktörlerin de OSB'ye neden olabileceği düşünülmektedir. Özellikle bisfenol A (BPA), kurşun ve civa maruziyetinin OSB riskinin artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tiroid hormon fonksiyonunun ve nöral ağların yapımında önemli rolü olan GABAerjik sinyalin bozulması gözlemlenen ilişkiler için muhtemel mekanizmalar olarak ön plana çıkmaktadır. Hem genetik faktörlerin hem de çevresel faktörlerin etkileri üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda, hamile kadınların vücut sıvılarının (idrar, serum) endokrin bozucu madde içerikleri ile ölçülen kimyasalların prenatal vücut yüküne ve bunların çocuklara olan etkisi ve OSB ile ilişkisine bakılmaktadır. Endokrin bozucuların OSB ile ilişkisi üzerine çalışmalar olmasına rağmen bu konuda daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır. Bu derleme yazıda OSB ve endokrin bozucular arasındaki olası ilişkinin güncel çalışma sonuçlarına göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Endokrin bozucular, otizm spektrum bozukluğu, endojen hormonlar

**Sorumlu Yazar:** Azad İlhan, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, +90 312 305 10 94/195, azadilhan@hacettepe.edu.tr

**Gönderim Tarihi:** 3 Mayıs, 2018

**Kabul Tarihi:** 31 Ocak, 2019

**Basım Tarihi:** 24 Şubat, 2019

Review

**Autism Spectrum Disorder and Endocrine Disruptors.**

## Is There the Role of Endocrine Disruptors in Autism Spectrum Disorder?

Azad İlhan <sup>1</sup>, Aylin Ayaz <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University, Faculty of Health Sciences

---

### Abstract

The maintenance of human health and generation depends on the perfect functioning of hormones and similar signal carrier substances, which are vital for metabolism, growth-development, mental functions, immune system and reproduction. Infants and young children are more sensitive to contaminants in food than adults. Exposure to endocrine disruptors in infancy and early childhood is important for the development of childhood diseases. Autism spectrum disorder (ASD) is a condition that affects both the individual with the disorder and his or her entire family, and has a life-long and often destructive effect. The factors that cause ASD are not definitively known, but there are findings that it is genetically based. Environmental factors may also lead to ASD. Especially, bisphenol A (BPA), lead and mercury exposure have been reported to be associated with increased risk of ASD. Impairment of the GABAergic signal, which has an important role in the production of neural networks, and thyroid hormone function is considered as possible mechanisms for the observed relationships. A large number of research has been carried out on the effects of both genetic and environmental factors. In recent studies, pregnant women's body fluids (urine, serum) endocrine disruptive substance content and the prenatal body load of chemicals measured and the effects of these on children and their relationship to ASD are examined. Although there are studies on the relationship of endocrine disruptors with ASD, more studies are needed on this subject. In this review, it was aimed to evaluate the possible relationship between ASD and endocrine disruptors according to current study results.

**Keywords:** Endocrine disruptors, autism spectrum disorder, endogenous hormones

---

**Corresponding Author:** Azad İlhan, Hacettepe University, Faculty of Health Sciences Department of Nutrition and Dietetics, +90 312 305 10 94/195, azadilhan@hacettepe.edu.tr

**Date of Submission:** 3<sup>rd</sup> May 2018

**Date of Acceptance:** 31<sup>st</sup> January 2019

**Pub. Date:** 24<sup>th</sup> of March, 2019

## Giriş

Endokrin bozucular, endokrin sistemin işlevini değiştirerek organizmada ve doğacak nesillerde olumsuz sağlık etkilerine neden olan ekzojen madde veya madde karışımları olarak tanımlanmıştır (Bergman et al., 2013). İlk olarak 1962 yılında Rachel Carson tarafından endokrin bozucuların insan ve hayvan sağlığı üzerine etkileri bildirilmiştir (Langston, 2012). Son yıllarda endokrin sistem ile etkileşime girme potansiyeline sahip kimyasallara maruziyet sonucunda oluşabilecek potansiyel olumsuz etkileri konusunda endişeler tüm dünyada artış göstermiştir (Damstra, Barlow, Bergman, Kavlock, & Van Der Kraak, 2002). Bu maddeler etkilerini toksikokinetik (maruziyet, doz, biyolojik etkin doz) ve toksikodinamik (moleküler ve hücreyel olaylar, organ ve doku değişimleri) olarak göstermektedir (Kortenkamp et al., 2011). Endokrin bozucuların kanser türleri, nörolojik hastalıklar, metabolik sendrom, obezite, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, tiroid fonksiyonu ve üreme sağlığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Bergman et al., 2013). Doğal hormonları taklit eden veya onların hücredeki ve organizmadaki fonksiyonlarına ve/veya homeostazlarına antagonist etki gösteren bu maddelere çevresel, tarımsal, endüstriyel, beslenme ve kullanılan ilaçlar yoluyla maruz kalınabilmektedir. Genellikle yağ dokusunda biriken endokrin bozucular, prenatal dönemde plasenta yoluyla ve doğum sonrası bebeğe anne sütüyle geçebilmektedir (Grandjean & Jensen, 2004).

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), tekrar eden davranışlar ve sınırlı dikkatin yanı sıra bazı sosyal fonksiyon ve iletişim alanlarında bozulma ile karakterize kompleks nöro gelişim bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (American Psychiatric Association, 2013). Endokrin bozuculara maruziyetin otizm ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi nöro gelişimsel hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir (de Cock, Maas, & van de Bor, 2012). Bu derleme yazıda OSB ve endokrin bozucular arasındaki olası ilişkinin güncel çalışma sonuçlarına göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Endokrin Bozucuların Sınıflandırılması

Endokrin bozucuların farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmaktadır. Bu maddeler doğal endokrin bozucular, sentetik olarak üretilen hormonlar ve insan yapımı kimyasallar olarak sınıflanabildiği gibi (Çetinkaya, 2009) yarılanma sürelerine göre; kısa ömürlü (yarılanma süresi < 1 yıl) ve uzun ömürlü (yarılanma süresi > 1 yıl) olarak da sınıflanabilmektedir (Moosa, Shu, Sarachana, & Hu, 2017). Günümüzde yaygın olarak kullanılan endokrin bozucular ve buldukları yerler, yarılanma sürelerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Yarılanma ömrü kısa olan endokrin bozucular genellikle suda çözünüp idrardaki düzeyi değerlendirilirken,

yarılanma ömrü uzun olanlar ise yağda çözünür ve serumdaki düzeyine göre değerlendirilir (Moosa et al., 2017).

**Tablo 1.** Yaygın olarak kullanılan endokrin bozucular ve buldukları yerler (Moosa et al., 2017).

<b>Kısa ömürlü endokrin bozucular (yarılanma süresi&lt;1 yıl)</b>	<b>Bulunduğu yer</b>
Atrazin	Bitki öldürücüler
Bisfenol A (BPA)	Plastikler, alışveriş fişleri, diş dolguları
Dietilstilbestrol (DES)	Düşük önleyici ilaçlar
Etinil östradiol	Doğum kontrol ilaçları
Genistein (ve diğer fitoöstrojenler)	Soya ve diğer bitkisel ürünler
Fitalatlar	Oyuncaklar, kozmetik ürünleri, oda spreyi, yer kaplama malzemeleri, kişisel bakım ürünleri
Triklozan	Antibakteriyal sabunlar, diş pastaları, deterjanlar, kişisel bakım ve temizlik ürünleri, tıbbi temizleme solüsyonları
Valproik asit (VPA)	Epilepsi, bipolar bozukluk ve majör depresyon ilaçları
Vinklozolin	Pestisitler
<b>Uzun ömürlü endokrin bozucular (yarılanma süresi&gt;1 yıl)</b>	
Organoklor	Pestisitler
Perflorooktanoik asit (PFOA)	Alev geciktirici, sürfaktan, yapışmaz pişirme kapları
Perflorooktan sülfonik asit (PFOS)	Alev geciktirici, sürfaktan, leke çıkarıcılar
Poliklorlu bifeniller (PCBs)	Soğutma malzemeleri, yağlayıcı maddeler
Polibromine difenil eterler (PBDEs)	Alev geciktirici, tekstil ürünleri
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAHs)	Kömür, tütün ürünleri, egzoz gazları, kanalizasyon suları
Dikloro difenil trikloroethan (DDT)	Pestisitler

Toplumda seyrek görülen nöro gelişim bozukluğu hastalıklarında 1970’li yıllardan itibaren önemli artış olduğu belirlenmiştir. Örneğin otizm prevalansı 1970’lerde 10000’de 4-5 arasında iken, günümüzde 68 çocuktan 1’inin OSB’den etkilendiği düşünülmektedir (Bergman et al., 2013; Christensen et al., 2016). Farkındalık düzeyinin artmasının ve tanı kriterlerinin değişmesinin tanı prevalansındaki hızlı artışa katkı sağladığı düşünülmektedir. (Hertz-Picciotto & Delwiche, 2009). Görülme sıklığı erkeklerde 4 kat daha fazla olup, bu durum artmış fetal testosteron seviyelerinin OSB için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (Simon Baron-Cohen, Knickmeyer, & Belmonte, 2005).

Bailey ve arkadaşları (Bailey et al., 2009) otizmin tanısı ile ilgili olarak tek yumurta ikizleri ve kardeşler arasında yaptıkları çalışmada, genetik yatkınlığın bu hastalığa önemli ölçüde etki ettiğini göstermiş olmasına rağmen; genetik etmenlerin tek başına hastalığın tüm patogenezi ve çeşitliliğini açıklamadığını belirtmiştir. (Moosa et al., 2017). Yapılan çalışmalarda OSB'ye genetik yatkınlığın tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek olduğu belirlenmesine rağmen penetransı henüz net değildir. Hastalığın etiolojisinde ve/veya patogenezi çevresel faktörlerin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Hallmayer et al., 2011; Tordjman et al., 2014).

### **Endokrin Bozucuların Endojen Hormonlar Üzerine Etkisi**

Endokrin bozucu kimyasallar insanlarda serum endojen hormon düzeylerini değiştirebilmektedir. Endokrin bozucuların bu hormonlar üzerindeki etkilerinden bağımsız veya dolaylı yoldan ilişkili olarak nörotoksik etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Örneğin bu kimyasallar davranış, biliş, hafıza ve öğrenmenin gerçekleşmesinde anahtar rol oynayan bazı nörotransmitterlerin (dopamin, serotonin, norepinefrin ve glutamat gibi) sentezlerini, salınımlarını ve taşınmalarını bozarak olumsuz etki göstermektedir (De Luca, 2016).

Hamile kadınlarda birden fazla fetalat türüne maruziyetin azalan tiroid hormonu ve progesteron seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Johns et al., 2015). Hamilelik sırasında endokrin bozuculara maternal maruziyetin çocukta hormonal değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, alev geciktirici heksabromodifenil etere (BDE-153) maternal maruziyetin erkek çocuklarda 12 yaşında folikül uyarıcı hormon seviyelerinde %22.2, lüteinleştirici hormon seviyelerinde %96.6 ve testosteron seviyelerinde %92.4 artış ile ilişkili bulunmuştur (Eskenazi et al., 2017). Chevrier ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, hamile kadınlarda BPA maruziyetinin azalan tiroksin (T4) ve erkek çocuklarda azalan tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri ile ilişkili olduğu belirlenirken, kız çocuklarda ilişki saptanmamıştır (Chevrier et al., 2013). Yapılmış bir hayvan çalışmasında insan amniyotik sıvısında yaygın olarak tespit edilen 15 kimyasalın yavru hayvanlarda; tiroid hormonuna bağlı transkripsiyon ve gen ekspresyonunda, beyindeki nöron ve glia gelişiminde ve davranışsal bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (Fini et al., 2017). Endokrin bozucular; normal hormon sinyalizasyonu ile hormon homeostazını, steroid hormonlara agonist ve antagonist etki göstererek, steroid metabolizmasındaki önemli enzimlerin aktivite ve ekspresyonlarını düzenleyerek etkilemektedir. Yaklaşık olarak 800 kimyasalın endokrin sistem fonksiyonunu etkileme özelliği olabileceği düşünülmektedir. Endokrin bozucu kimyasallar ticari, tarımsal, endüstriyel veya

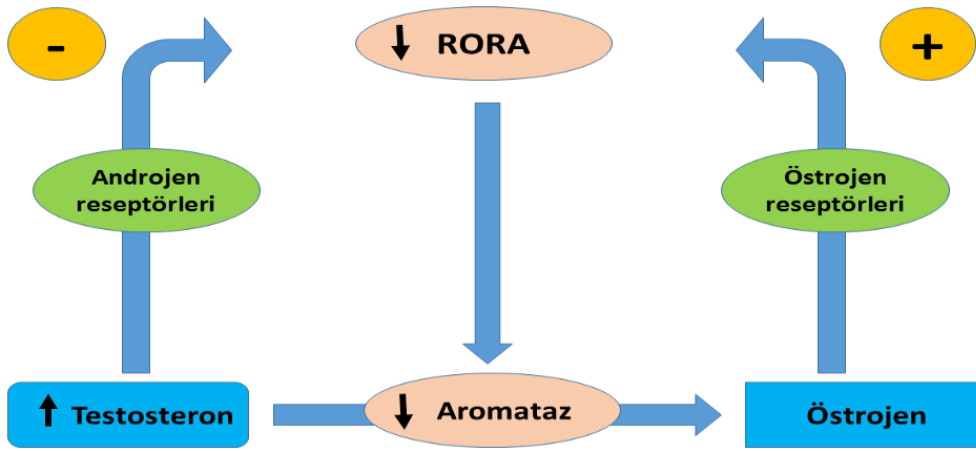
farmasötik uygulamalarda kullanılmaktadır ve günlük hayatta kullanılan plastik, mobilya, böcek ilacı, kozmetik ürünler, ilaçlar gibi çok sayıda ürüne dahil edilir. Endokrin bozuculara maruziyet birçok kaynak tarafından hava, besin, su ve dış çevre aracılığıyla meydana gelebilir (Bauset et al., 2018). Ayrıca OSB gibi nöro gelişim bozukluğu görülen hastalıklarda maruziyetin zamanı da önemlidir. Birçok epidemiyolojik çalışmada gelişimle ilgili kritik dönemler olan prenatal ve yaşamın ilk yıllarındaki maruziyete odaklanmaktadır (Braun et al., 2017; Vrijheid et al., 2016).

### **Cinsiyet Hormonları ve Otizm Spektrum Bozukluğu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), kadınlara oranla erkeklerde yaklaşık olarak 4.5 kat daha fazla görülmektedir (Christensen et al., 2016). Erkeklerde daha fazla görülüyor olmasının cinsiyet hormonları ile ilişkili olduğu ve prenatal yüksek androjen maruziyetinin bu durumun olası nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu durum 'extreme male brain' veya aşırı erkek beyni kuramı olarak nitelendirilmektedir (Simon Baron-Cohen et al., 2005). Aşırı erkek beyni kuramını destekleyici bir husus olarak, maruziyetin görüldüğü çocukta amniyotik sıvıdaki artmış testosteron seviyelerinin zayıf sosyal ilişkiler ve kısıtlanmış davranış gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Knickmeyer, Baron-Cohen, Raggatt, & Taylor, 2005). Ayrıca artmış fetal testosteron seviyelerinin 12 aya kadar azalan göz teması sıklığı, 18 aydan 24 aya kadar azalan kelime hazinesi gibi OSB özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (Moosa et al., 2017). Fakat son dönemde göbek kordonu kanındaki androjen seviyeleri ile OSB'ye sahip kardeşi olan bebeklerin fenotiplerinin incelendiği çalışmada bu doğrudan ilişki belirlenememiştir (Park et al., 2017).

Nguyen ve arkadaşları 2010 yılında otizm ile ilişkili olan retinoik asit ile bağlantılı orphan reseptör-alfa'yı (RORA) tanımlamışlardır (Nguyen, Rauch, Pfeifer, & Hu, 2010). Bu genin OSB görülen bireylerin lenfoblastoid hücre dizisinde ve ölüm sonrası beyin dokusunda ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır Sarachana ve arkadaşları ise androjen (özellikle dihidrotestosteron) ve östrojenin (beta östradiol) RORA ekspresyonunu baskıladığını bulmuşlardır (Sarachana, Xu, Wu, & Hu, 2011). Bu durum artmış testosteron seviyelerinin ve OSB'nin erkeklerde daha fazla görülüyor olmasının muhtemel nedeni olarak kabul görmüştür (Moosa et al., 2017). Östradiol RORA ekspresyonunu arttırdığı için kadınlarda yüksek östradiol seviyelerinin RORA yetersizliğinin neden olabileceği olumsuz durumlara karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir ve bu durum OSB'nin kadınlarda görülme oranının düşük olmasını

açıklayabilir (Şekil 1). Cinsiyet hormonlarının RORA ekspresyonu üzerine olan bu etkisi OSB'nin görülme oranının cinsiyete göre farklılık göstermesine neden olmaktadır. Yapılan genetik ve fonksiyonel analizlerde RORA'nın 2500'ün üzerinde gen için düzenleyici etkisinin olduğu ve bu genlerden 400'den fazlasının otizm için riskli genler olduğu tespit edilmiştir (Sarachana & Hu, 2013). Sonuç olarak hormonlar veya hormon benzeri maddelerin (endokrin bozucular gibi) RORA ekspresyonunu bozması, otizm patogenezinde rol oynayan genlerin transkripsiyonel regülasyonunun bozulmasına neden olabileceği bildirilmiştir (Hu, 2012).



Şekil 1. Otizm spektrum bozukluğunda RORA ve cinsiyet hormonları (Hu, 2012).

Testosteron ve östradiol dışındaki diğer steroid hormonların da OSB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hamile kadınların amniyotik sıvılarında yapılan ölçümlerde progesteron, 17 $\alpha$ -hidroksi-progesteron, androstenedion ve kortizol seviyelerinin OSB ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular yüksek fetal steroidjenik aktivitenin OSB ile ilişkili olduğunu göstermektedir (S. Baron-Cohen et al., 2015). Ayrıca erkek çocuklarında endokrin bozucuların hedeflerinden biri olan ve beyin gelişimi için önemli bir unsur olan tiroid uyarıcı hormon seviyelerinin düşmesinin OSB ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Moosa et al., 2017).

### Endokrin Bozucuların Nöro Gelişim ve Otizm Spektrum Bozukluğuna Etkisi

Cinsiyet hormonlarının beyin gelişimindeki öneminden dolayı endokrin bozuculara prenatal ve perinatal maruziyetlerin, normal hormonal sinyal yollarını bozarak veya disregüle ederek kalıcı nörolojik ve davranışsal etkiler yaratıp OSB riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (Rebuli & Patisaul, 2016). Son dönemde yapılan çalışmalarda, hamile kadınların vücut

sıvılarında (idrar, serum) ölçülen endokrin bozucu kimyasalların prenatal vücut yüküne ve bunların çocuklara olan etkisi ile OSB ilişkisine bakılmaktadır (Cheslack-Postava et al., 2013; Lyall et al., 2017; Miodovnik et al., 2011; Windham et al., 2006). Finlandiya’da yapılan ve 150 bireyin (75 OSB, 75 kontrol grubu) katıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında kalıcı organik kirleticilere (PCBs ve DDT gibi) maruziyet ile serumdaki düzeyleri ve OSB tanısı alma durumları arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışmanın sonunda endokrin bozuculara maruziyet ile OSB tanısı alma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Cheslack-Postava et al., 2013). Liew ve arkadaşlarının (Liew et al., 2015) yapmış oldukları vaka-kontrol çalışmasında, kalıcı endokrin bozucular olan perfloroalkil maddelere (PFOS ve PFOA) prenatal maruziyetin OSB ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Miodovnik ve arkadaşları (Miodovnik et al., 2011) 3.trimesterde bulunan hamile kadınların idrarında 10 fetalat metaboliti ve BPA konsantrasyonlarını incelemiştir. Çalışmanın sonucunda prenatal fetalat maruziyeti çocukluk çağı sosyal bozulma ile ilişkili bulunmuşken, BPA maruziyetiyle ilişki saptanmamıştır. Yapılan başka bir çalışmada, 25 çevresel kirleticiye maruziyetin OSB gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir. Metilen klorür, trikloretilen, vinil klorür, kadmiyum, civa ve nikel maruziyetinin OSB gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Windham, Zhang, Gunier, Croen, & Grether, 2006). Endokrin bozucuların insan gelişimi üzerindeki toksik etkileri için en savunmasız ve kritik dönemler embriyonik ve fetal süreçlerdir. Plasenta, fetal gelişim sırasında endokrin bozuculara karşı etkili bir bariyer görevi göremez. Embriyonik yaşamın yaklaşık ilk 5 haftasında anneden fetüse geçişler meydana gelebilir (Bauset et al., 2018). Fitalatlar anti-androjenik veya zayıf androjenik aktiviteye sahipken BPA zayıf östrojen olarak hareket eder. Her iki bileşen de tiroid hormon regülasyonunu olumsuz yönde etkiler (Crofton, 2008; Boas et al., 2010).

Fetüs gelişimi sırasındaki gen-çevre etkileşimleri erken dönem epigenetik değişikliklere yol açıp beyindeki gen ekspresyonlarını etkiler ve doğum öncesi meydana gelen çevresel maruziyetler OSB gelişimiyle ilişkili muhtemel riskler arasındadır. Epigenetik değişiklikler (DNA dizisinde değişiklik olmadan DNA transkripsiyonunun değişmesi) gen regülasyonunu etkilemektedir. Gen ekspresyonundaki bu değişiklikler çevresel faktörlerden de (yetersiz beslenme, endokrin bozucular, hava kirliliği, ilaçlar vs.) kaynaklanmaktadır (Bauset et al., 2018; Siniscalco, Cirillo, Bradstreet, & Antonucci, 2013). İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, prenatal dönemde endokrin bozuculara maruziyetin OSB ve otistik davranışlar ile ilişkili olduğu saptanmasına rağmen (Braun et al., 2017; Eskenazi et al., 2017), bu duruma neden olan mekanizma bilinmemektedir. Bu mekanizmayı açıklayabilmek amacıyla hem



hayvan hem de hücre çalışmaları yapılmakta ve endokrin bozucuların genler üzerine etkisi ile bu genlerin otizmin etiyojisi ve patogeneziyle olan ilişkisi incelenmektedir. Wolstenholme ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan çalışmasında ise gestasyonel BPA maruziyetinin kuşaklar arasında bazı östrojen hormon reseptörlerinin yanı sıra oksitosin ve vazopresin hormonlarının değişikliklerini uyardığı görülmüştür (Wolstenholme et al., 2012). Yapılmış başka bir çalışmada fetal BPA maruziyetinin serum östradiol düzeylerini düşürdüğü, X-kromozom inaktivasyonunda rol alan genleri (Xist ve Tsix) değiştirdiği ve OSB'ye neden olabileceği düşünülen X'e bağlı nöral gelişimle ilişkili Fmr1 ve Nlgn3 gibi genleri baskıladığı saptanmıştır (Kumamoto & Oshio, 2013). Zebra balığı kullanılarak yapılan ve BPA'nın embriyonik maruziyetinin incelendiği bir çalışmada, insanlar için kabul edilebilir maruziyet düzeyinin %0.1'inin bile nörojenezi bozduğu, hiperaktiviteye neden olduğu ve beyindeki aromataz transkripsiyonunu bozduğu bildirilmiştir (Kinch et al., 2015).

**Tablo 2.** Endokrin Bozucuların Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Üzerine Etkisini İnceleyen Bazı Çalışmalar

Araştırmacı, yıl	Çalışma örneklemi	Çalışmanın amacı	Yöntem	Sonuç
Mohamed ve ark., 2015 (Mohamed Fel et al., 2015)	2-15 yaş aralığındaki çocuklar (OSB grubu (n=100), kontrol grubu (n=100))	Alüminyum, kurşun ve civa metallerinin düzeylerinin ve olası çevresel risk faktörlerinin incelenmesi	Saç analizi	Saç alüminyum (p=0.0001), kurşun (p=0.023) ve civa düzeyleri (p=0.015) OSB görülen çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
Alabdali ve ark., 2014 (Alabdali, Al-Ayadhi, & El-Ansary, 2014)	3-12 yaş aralığındaki erkek çocuklar (OSB grubu (n=58), kontrol grubu (n=30))	Kırmızı kan hücrelerindeki kurşun ve civa düzeylerinin incelenmesi	Kırmızı kan hücresi	OSB olan çocuklarda kurşun (p=0.042) ve civa konsantrasyonları (p=0.041) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
Kondolot ve ark., 2016 (Kondolot et al., 2016)	Çocuklar (OSB grubu (n=51, yaş ortalaması=5.6±2.5), kontrol grubu (n=50, yaş ortalaması: 5.8±2.5))	Plazma fitalat ve BPA düzeylerinin değerlendirilmesi	Venöz kan	İki grubun plazma di etil hekzil fitalat, mono fitalat ve BPA konsantrasyonları benzer bulunmuştur (p>0.05).
Shelton ve ark., 2014 (Shelton et al., 2014)	2-5 yaş aralığındaki çocuklar (OSB tanısı almış 486, gelişim bozukluğu olan 168 ve normal gelişime sahip 316 çocuk)	Yerleşim yerlerinin tarım alanlarına (zirai mücadele ilaçlarına) olan uzaklığının hamilelik sırasında OSB gelişimine değerlendirilmesi	Çevresel maruziyet ile ilgili detaylı anket	Gestasyonel pestisit maruziyetinin (özellikle organofosfatlar OR=3.3) OSB ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
Domingues ve ark., 2016 (Domingues et al., 2016)	5-12 yaş aralığındaki çocuklar (OSB grubu (n=21), kontrol grubu (n=19))	Piretiroid metaboliti olan 3 peroksi hekzoik asitin (3-PBA) idrardaki ve metaller ile mikroelementlerin saçtaki konsantrasyonlarının OSB ile ilişkisinin değerlendirilmesi	İdrar numunesi ve saç analizi	İdrar örneğindeki 3-PBA'nın (p=0.054) ve saçtaki magnezyumun (p=0.038) OSB olan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

\*OR: Odd ratio

**Tablo 2.** Endokrin Bozucuların Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Üzerine Etkisini İnceleyen Bazı Çalışmalar (devamı)

Araştırmacı, yıl	Çalışma örneklemi	Çalışmanın amacı	Yöntem	Sonuç
Stein ve ark., 2015 (Stein, Schluter, Steer, Guo, & Ming, 2015)	Çocuklar (OSB grubu (n=46, yaş ortalaması 10.09±3.7), kontrol grubu (n=52, yaş ortalaması 10.83±4.01)	BPA maruziyetinin OSB ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi	İdrar numunesi	İdrar örneğindeki toplam BPA miktarı OSB olan grupta kontrol grubuna göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Çalışmanın sonucu BPA ile OSB arasında ilişki olduğunu göstermiştir.
Kardas ve ark., 2016 (Kardas et al., 2016)	3-12 yaş aralığındaki çocuklar (OSB grubu (n=48), kontrol grubu (n=41)	Mono fitalat, di fitalat ve BPA maruziyetinin OSB ile ilişkisinin incelenmesi	Serum örneği	OSB olan çocuklarda serum mono fitalat (p<0.001), di fitalat (p<0.001) ve BPA konsantrasyonlarının (p<0.001) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
Lyall ve ark., 2017 (Lyall et al., 2017)	Doğum yılı ortalaması 2001±1.0 olan çocuklar (OSB grubu (n=545), zihinsel yetersizlik grubu (n=181) ve kontrol grubu (n=418)	Doğum öncesi poliklorobifenil (PCB) ve organoklor maruziyetinin bebeklerde OSB ve zihinsel yetersizliği etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi	Serum örneği	PBC türleri OSB grubunda zihinsel yetersizliği olan gruba ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Organoklor maruziyetini ile OSB gelişim riski arasında ilişki bulunmamışken, zihinsel yetersizlik gelişim riski ilişkili bulunmuştur (OR= 2.41).
Larsson ve ark., 2009 (Larsson, Weiss, Janson, Sundell, & Bornehag, 2009)	Çocuklar (n=4779, yaş ortalaması= 6.67), 72 çocukta (60 erkek, 12 kız) OSB tespit edilmiştir.	Ev içi faktörler ile OSB ilişkisinin değerlendirilmesi	Geniş kapsamlı anket (Bireyler 5 yıl takip edilmiş ve anket farklı dönemlerde 3 kez uygulanmıştır)	Annenin sigara kullanımı, erkek cinsiyet, ailenin ekonomik problemlerinin olması, polivinil klorür (PVC) kullanımı (özellikle ebeveynlerin yatak odalarında) OSB ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (p<0.05).

\* OR: Odd ratio

### **Sonuç ve Öneriler**

Son yıllarda OSB'nin patogenezi daha iyi açıklayabilmek için tıp alanında önemli çalışmalar yapılmasına rağmen, etiyojisi halen net değildir. Birçok faktörün etkilediği düşünülen bu durumun prevalansı da önemli oranda artmaktadır. Son dönem çalışmalarında endokrin bozuculara maruziyetin OSB'nin tanısal ve davranışsal özellikleri ile ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen endokrin bozucuların nöro gelişim ve davranışlara etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olup, bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Hem hayvan hem de hücre modellerinde yapılan çalışmalarda endokrin bozucuların OSB patogenezi ve patolojisinde rolü olan genlerin (RORA, CD38 gibi) ekspresyonunda önemli değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Düşük doz endokrin bozucu maruziyetinin neden olduğu epigenetik değişiklikleri inceleyen çalışmaların çoğu sıçanlarda yapılmış olup insan çalışmaları sınırlıdır. Endokrin bozucularla ilişkili genlerin, OSB'de görülen davranışsal ve fenotipler üzerindeki değişikliklerin oluşum mekanizmalarının (hem biyokimyasal hem de nörolojik olarak) belirlenmesine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### **Kaynakça**

- Alabdali, A., Al-Ayadhi, L., & El-Ansary, A. (2014). A key role for an impaired detoxification mechanism in the etiology and severity of autism spectrum disorders. *Behavioral and Brain Functions*, 10(1), 14.
- American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.)*. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., & Rutter, M. (2009). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25(01), 63. doi:10.1017/s0033291700028099
- Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Norgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., Abdallah, M. W., Melgaard, L., Lombardo, M. V. (2015). Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry*, 20(3), 369-376. doi:10.1038/mp.2014.48
- Baron-Cohen, S., Knickmeyer, R. C., & Belmonte, M. K. (2005). Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science*, 310(5749), 819-823.
- Bauset, SM., Vargas, CD., González, AL., Sanchis, AM., Costa, IP., Morales JL., Varela, MMS. (2018). Endocrine Disruptors and Autism Spectrum Disorder in Pregnancy: A Review and Evaluation of the Quality of the Epidemiological Evidence. *Children*, 5, 157. doi: 10.3390/children5120157
- Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., & Organization, W. H. (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: summary for decision-makers.
- Boas, M., Frederiksen, H., Rasmussen, UF., Skakkebaek, NE., Hegedüs, L., Hilsted, L., Juul, A. Main, KM. (2010). Childhood Exposure to Phthalates: Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I, and Growth. *Environmental Health Perspectives*, 118 (10).
- Braun, J. M., Muckle, G., Arbuckle, T., Bouchard, M. F., Fraser, W. D., Ouellet, E., Lanphear, B. P. (2017). Associations of Prenatal Urinary Bisphenol A Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. *Environmental Health Perspectives*, 125(6), 067008. doi:10.1289/EHP984
- Cheslack-Postava, K., Rantakokko, P. V., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Surcel, H. M., McKeague, I. W., Kiviranta, H. A., Brown, A. S. (2013). Maternal serum persistent organic pollutants in the Finnish Prenatal Study of Autism: A pilot study. *Neurotoxicol Teratol*, 38, 1-5. doi:10.1016/j.ntt.2013.04.001
- Chevrier, J., Gunier, R. B., Bradman, A., Holland, N. T., Calafat, A. M., Eskenazi, B., & Harley, K. G. (2013). Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*, 121(1), 138-144. doi:10.1289/ehp.1205092
- Christensen, D. L., Bilder, D. A., Zahorodny, W., Pettygrove, S., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Yeargin-Allsopp, M. (2016). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 4-year-old children in the autism and developmental disabilities monitoring network. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 37(1), 1-8.
- Çetinkaya, S. (2009). Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 36(1).
- Crofton, KM. (2008). Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *International Journal of Andrology*, 31, 209–223. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00857.x
- Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R., & Van Der Kraak, G. (2002). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*. Geneva: World Health Organization.
- de Cock, M., Maas, Y. G., & van de Bor, M. (2012). Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta Paediatr*, 101(8), 811-818. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02693.x
- De Luca, F. (2016). Endocrinological Abnormalities in Autism. *Seminars in Pediatric Neurology*. doi:10.1016/j.spen.2016.04.001
- Domingues, V., Nasuti, C., Piangerelli, M., Correia-Sá, L., Ghezzi, A., Marini, M., Gabbianelli, R. (2016). Pyrethroid Pesticide Metabolite in Urine and Microelements in Hair of Children Affected by Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(12), 388. doi:10.3390/ijerph13040388
- Eskenazi, B., Rauch, S. A., Tenerelli, R., Huen, K., Holland, N. T., Lustig, R. H., Harley, K. G. (2017). In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent

- boys: The CHAMACOS study. *Int J Hyg Environ Health*, 220(2 Pt B), 364-372. doi:10.1016/j.ijheh.2016.11.001
- Fini, JB., Mughal, BB., Mével, SL., Leemans, M., Lettmann, M., Spirhanzlova, P., Affaticati, P., Jenett, A., Demeneix, BA. (2017). Human amniotic fluid contaminants alter thyroid hormone signalling and early brain development in *Xenopus* embryos. *Scientific Reports*, 7:43786. doi: 10.1038/srep43786
- Grandjean, P., & Jensen, A. A. (2004). Breastfeeding and the weanling's dilemma. *American journal of public health*, 94(7), 1075-1075.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68(11), 1095-1102. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
- Hertz-Picciotto, I., & Delwiche, L. (2009). The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*, 20(1), 84-90. doi:10.1097/EDE.0b013e3181902d15
- Hu, V. W. (2012). Is retinoic acid-related orphan receptor-alpha (RORA) a target for gene-environment interactions contributing to autism? *Neurotoxicology*, 33(6), 1434-1435. doi:10.1016/j.neuro.2012.07.009
- Johns, L. E., Ferguson, K. K., Soldin, O. P., Cantonwine, D. E., Rivera-González, L. O., Del Toro, L. V. A., Cordero, J. F. (2015). Urinary phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone levels during pregnancy: a longitudinal analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1), 4.
- Kardas, F., Bayram, A. K., Demirci, E., Akin, L., Ozmen, S., Kendirci, M., Per, H. (2016). 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*, 31(5), 629-635. doi:10.1177/0883073815609150
- Kinch, C. D., Ibhazehiebo, K., Jeong, J. H., Habibi, H. R., & Kurrasch, D. M. (2015). Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(5), 1475-1480. doi:10.1073/pnas.1417731112
- Knickmeyer, R., Baron-Cohen, S., Raggatt, P., & Taylor, K. (2005). Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 46(2), 198-210. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00349.x
- Kondolot, M., Ozmert, E. N., Asci, A., Erkekoglu, P., Oztop, D. B., Gumus, H., Yurdakok, K. (2016). Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environ Toxicol Pharmacol*, 43, 149-158. doi:10.1016/j.etap.2016.03.006
- Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F., & Rosivatz, E. (2011). State of the art assessment of endocrine disrupters. Final report, 23.
- Kumamoto, T., & Oshio, S. (2013). Effect of fetal exposure to bisphenol A on brain mediated by X-chromosome inactivation. *The Journal of Toxicological Sciences*, 38(3), 485-494.
- Langston, N. (2012). Rachel Carson's Legacy: Endocrine Disrupting Chemicals and Gender Concerns. *GAIA* 21 (3), 225-229.
- Larsson, M., Weiss, B., Janson, S., Sundell, J., & Bornehag, C. G. (2009). Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *Neurotoxicology*, 30(5), 822-831. doi:10.1016/j.neuro.2009.01.011
- Liew, Z., Ritz, B., von Ehrenstein, O. S., Bech, B. H., Nohr, E. A., Fei, C., Olsen, J. (2015). 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*, 123(4), 367-373. doi:10.1289/ehp.1408412
- Lyll, K., Croen, L. A., Sjodin, A., Yoshida, C. K., Zerbo, O., Kharrazi, M., & Windham, G. C. (2017). Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*, 125(3), 474-480. doi:10.1289/EHP277
- Miodovnik, A., Engel, SM., Zhu, C., Ye, X., Soorya, LV., Silva MJ., Calafat, AM., Wolff, MS. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *NeuroToxicology* 32 (2011) 261–267. doi: 10.1016/j.neuro.2010.12.009

- Mohamed Fel, B., Zaky, E. A., El-Sayed, A. B., Elhossieny, R. M., Zahra, S. S., Salah Eldin, W., Youssef, A. M. (2015). 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, 545674. doi:10.1155/2015/545674
- Moosa, A., Shu, H., Sarachana, T., & Hu, V. W. (2017). Are endocrine disrupting compounds environmental risk factors for autism spectrum disorder? *Horm Behav*. doi:10.1016/j.yhbeh.2017.10.003
- Nguyen, A., Rauch, T. A., Pfeifer, G. P., & Hu, V. W. (2010). Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *FASEB J*, 24(8), 3036-3051. doi:10.1096/fj.10-154484
- Park, B. Y., Lee, B. K., Burstyn, I., Tabb, L. P., Keelan, J. A., Whitehouse, A. J. O., Newschaffer, C. J. (2017). Umbilical cord blood androgen levels and ASD-related phenotypes at 12 and 36 months in an enriched risk cohort study. *Mol Autism*, 8, 3. doi:10.1186/s13229-017-0118-z
- Rebuli, M. E., & Patisaul, H. B. (2016). Assessment of sex specific endocrine disrupting effects in the prenatal and pre-pubertal rodent brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 160, 148-159. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.08.021
- Sarachana, T., & Hu, V. W. (2013). Genome-wide identification of transcriptional targets of RORA reveals direct regulation of multiple genes associated with autism spectrum disorder. *Molecular autism*, 4(1), 14.
- Sarachana, T., Xu, M., Wu, R. C., & Hu, V. W. (2011). Sex hormones in autism: androgens and estrogens differentially and reciprocally regulate RORA, a novel candidate gene for autism. *PLoS One*, 6(2), e17116. doi:10.1371/journal.pone.0017116
- Shelton, J. F., Geraghty, E. M., Tancredi, D. J., Delwiche, L. D., Schmidt, R. J., Ritz, B., Hertz-Picciotto, I. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect*, 122(10), 1103-1109. doi:10.1289/ehp.1307044
- Siniscalco, D., Cirillo, A., Bradstreet, J., & Antonucci, N. (2013). Epigenetic Findings in Autism: New Perspectives for Therapy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 10, 4261-4273. doi:10.3390/ijerph10094261
- Stein, T. P., Schluter, M. D., Steer, R. A., Guo, L., & Ming, X. (2015). Bisphenol A Exposure in Children With Autism Spectrum Disorders. *Autism Res*, 8(3), 272-283. doi:10.1002/aur.1444
- Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Cohen, D., Bronsard, G., Xavier, J. (2014). Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*, 5, 53. doi:10.3389/fpsy.2014.00053
- Windham, G.C., Zhang, L., Gunier, R., Croen, L.A., Grether, J.K. (2006). Autism Spectrum Disorders in Relation to Distribution of Hazardous Air Pollutants in the San Francisco Bay Area. *Environmental Health Perspectives*, 114 (9), 1438-44.
- 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.
- Vrijheid, M., Casas, M., Gascon, M., Valvi, D., & Nieuwenhuijsen, M. (2016). Environmental pollutants and child health—a review of recent concerns. *International journal of hygiene and environmental health*, 219(4-5), 331-342.