

**ERKEN ÇOCUKLUKTA GELİŞİMSEL SORUNLAR VE
ENDOKRİN BOZUCULAR**

ENDOCRINE DISRUPTORS AND EARLY CHILDHOOD
DEVELOPMENTAL DISORDERS

Elif N. Özmert

Atıf için: Özmert, Elif N. (2022). Erken Çocuklukta Gelişimsel Sorunlar ve Endokrin Bozucular. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 99-116). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch06.

ERKEN ÇOCUKLUKTA GELİŞİMSEL SORUNLAR VE ENDOKRİN BOZUCULAR

Prof. Dr. Elif N. Özmert
Hacettepe Üniversitesi

Özet

Günümüzde nörogelişimsel sorun sıklığı, insandaki kimyasal sayısı ve kimyasallar arasında endokrin bozucu olan kimyasalların sayısı artmaktadır. Nörogelişimsel sorun sıklığındaki artışın en azından bir kısmı da çevre ile ilişkilendirilmektedir. Bu yazıda nörogelişimsel sorun olarak, zihinsel gelişim, otizm spektrum bozukluğu ve davranışsal sorunlar üzerinde durulacaktır. Erişkin sağlığı ve hastalığı fetal dönemde gen ve çevre etkileşimi ile programlanmaktadır. Beslenme, stres ve çevresel kimyasallar başlıca çevresel faktörleri oluşturmaktadır. Fetal dönemden sonra da gelişimin hızlı olduğu ilk 2 yıl içindeki etkilenmeler de, yaşamın diğer dönemlerine göre özellik taşımaktadır. Endokrin sistem ile nörolojik gelişim arasında sıkı bir ilişki olduğu için endokrin bozucular nöroendokrin bozucular olarak da tanımlanabilir. Bu yazıda ağır metaller (kurşun, civa, kadmiyum, arsenik, manganez), plastikleştiriciler (fitalatlar, bisfenoller, perfloroalkil bileşikler -PFAS, PFUA), pestisitler (organoklorinler, organofosfatlar, atrazin), çözücüler (glikoleter), alev geciktiriciler (polibromlu difenil eterler-PBDE) ve kalıcı çevresel kirleticiler (PCB, dioksinler) üzerinde durulacaktır. Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizması; hipotalamo-pitüiter-gonadal/adrenal aks disfonksiyonu, tiroid hormonu, immün disregülasyon/ inflamasyon, oksidatif stres, nörotransmitter sistem, apopitoz, prefrontal korteks- hipokampus yapı ve fonksiyon değişikliği ve epigenetik mekanizmalar ile olmakta, cinsiyete özgü farklılıkları da içermektedir. Özellikle vücutta yağ dokusunda depolanan bazı kimyasallar ile nörogelişimsel sorunlar arasındaki ilişki için güçlü kanıtlar elde edilmiş ve bu kimyasalların kullanımı yasaklanmış olmasına karşın (kurşunlu benzin, PCB, organofosfat pestisitler vb) özellikle vücutta depolanmayan fakat günümüzde çok yaygın olarak karşılaşılan özellikle plastikleştiricilerin nörogelişimsel sorunların oluşmasında bir etken olabileceği konusunda kanıtlar olmakla birlikte, çalışmalarda, farklı yaş dönemlerinde, farklı metabolitler ve farklı tanı yöntemleri kullanılmıştır. Aslında birey bazında değerlendirildiğinde çok önemli bir fark oluşturmayacak olan 5 puanlık IQ azalmasının tüm topluma yansımaları zihinsel yetersizlikte %54 vaka artışı olacaktır. Günümüzde karşılaşmalar ve etkilenimler artık çoklu kimyasallar ile olmaktadır. Non-monotonik doz-cevab eğrisi düşük dozlarda da etki göstererek güvenli bir alt sınırmı belirlenmesini güçleştirmektedir. Yaşamın kritik dönemlerindeki (konsepsiyon öncesi, gebelik -ilk 1000 gün ve ergenlik) karşılaşmanın etkisi hemen ortaya çıkmamakta etkilerin ortaya çıkması için sessiz bir latans süresi geçmektedir. Çevrede bulunan pek çok endokrin bozucu kimyasal sadece insan sağlığını değil biyolojik çeşitlilik dengesini de olumsuz etkilemektedir. Yüksek doz akut toksisiteler az yaşanıyor olsa da aslında düşük doz sürekli karşılaşmanın sonuçları önümüzdeki 10 yıllarda daha çok ortaya çıkacaktır. Şu anda kimyasal toksinlerle ilgili olarak bir sessiz pandemi dönemindeyiz. Temel sorun aksi kanıtlanana kadar yeni kimyasal ve teknolojilerin güvenli olduğu varsayımdır. Unutulmamalıdır ki kanıtın yokluğu, yokluğun kanıtı değildir. İlk adım olarak toplumda ve sağlık çalışanları arasında endokrin bozucular, sağlık etkileri ve korunma konusunda daha çok farkındalık oluşturulmalıdır. Bunun sonucunda da üretim, tüketim ve yaşam tarzı değişiklikleri yapılabilir.

Anahtar kelimeler

Endokrin Bozucu Kimyasallar, Zihinsel Gelişim, Otizm Spektrum Bozukluğu, Davranış, Konuşma Gecikmesi

ENDOCRINE DISRUPTORS AND EARLY CHILDHOOD DEVELOPMENTAL DISORDERS

Abstract

Not only the prevalence of neurodevelopmental disorders but also the number of chemicals in the human body, endocrine-disrupting chemicals and neurotoxic chemicals are increasing. At least some of the increase in the prevalence of neurodevelopmental disorders can be attributed to environmental chemicals. In this chapter, intellectual development, autism spectrum disorders, and behavioral problems will be discussed. Gene and environment interaction during fetal life programs adult health and diseases. Nutrition, stress, and chemicals are the essential environmental factors. The effects of these environmental factors are also vital during the first 2 years of life. Due to the close interaction of the endocrine system with neurologic development, endocrine disruptors can also be defined as neuroendocrine disruptors. In this chapter, heavy metals (lead, mercury, cadmium, arsenic, manganese), plasticizers (phthalates, bisphenols, perfluoroalkyl compounds-PFAS, PFUA), pesticides (organochlorines, organophosphates, atrazine), solvents (glycoether), flame retardants (polybrominated diphenyl ether-PBDE), persistent organic pollutants (PCB, dioxins) will be discussed. Endocrine-disrupting chemicals express their neurotoxic effect in several mechanisms; hypothalamo-pituitary-gonadal/adrenal axis dysfunction, thyroid hormone, immune dysregulation/inflammation, oxidative stress, neurotransmitter system, apoptosis, the prefrontal cortex- hippocampus structure and function, and epigenetic mechanisms and may differ according to sex. Strong evidence for the neurotoxic effects has been demonstrated for several chemicals, and they have been banned (lead in gasoline, PCB, OP pesticides etc). Unfortunately, This Is Not The Case For Those Chemicals Which Are Not Stored In The Body, especially the plasticizers. Plasticizers are widely used, and the populations have high exposure. Most studies show an adverse effect of plasticizers on neurodevelopment. However, the time points, the metabolites studied, and the methods used for neurodevelopment assessment differ among studies. In fact, even a small decrease in IQ, which may not be significant for the individuals, can make essential deviance for the whole population. Now the exposures are with multiple chemicals. The non-monotonic dose-response curve makes it difficult to define a safe lower limit. Exposure during the critical life periods (starting before conception, first 1000 days, adolescence) has a silent latency period where the effect is seen later. Endocrine-disrupting chemicals are not only affecting human health but also the biodiversity balance. We are not encountering many high dose acute toxicity cases but relatively low dose continuous exposures, which will manifest in the future 10 years. Now we are in a period of a silent pandemic for chemical toxins. The main issue is that all new chemicals and technologies are considered safe unless proven otherwise. In fact, we should all keep in mind that “absence of evidence is not the evidence of absence”. As a first step, awareness about the health effects and prevention of endocrine-disrupting chemicals among health care workers and the population could be increased, leading to changes in production, consumption, and lifestyle.

Keywords

Endocrine-Disrupting Chemicals, Development, Autism Spectrum Disorder, Behavior, Speech Delay

Giriş

Günümüzde nörogelişimsel sorun sıklığı, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Tanımlar ve değerlendirme yöntemlerinde farklılıklar olmakla birlikte, sıklığın gelişmiş ülkelerde %10-20 arasında olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise 250 milyon çocuğun doğuştan getirdiği potansiyeli yakalayamadığı bildirilmektedir (Lu, Black & Richter, 2016). Burada nörogelişimsel sorun ile ifade edilen beyin işlevlerini etkileyen ve çocuğun davranışı, hafızası ve öğrenme becerisindeki bozuklardır. Bunlara en sıklıkla verilebilecek örnekler, zihinsel yetersizlik, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB), serebral palsi (SP)'dir.

Nörogelişimsel bozukluk vakalarındaki artışın bir kısmı tanı ve değerlendirme yöntemlerindeki bir kısmı ise vakaların bildirimindeki değişiklik ve gelişmeler ile açıklanabilir. Bununla birlikte artışın halen açıklanamayan %40'lık kısmında ise çevresel faktörlerdeki değişimin de etkili olduğu düşünülmektedir (Hansen, Schendel & Parner, 2015). Artan sadece vakalar değildir, vücudumuzdaki kimyasal maddelerde de artış vardır. Çevre Çalışma Grubunun 2005 yılında bildirdiğine göre bebeklerin kordon kanında 287 farklı kimyasal saptanmıştır. Bunların 180'i insan ve hayvanlarda kanserojen, 217'si beyin ve sinir sistemine toksik, 208'i hayvan deneylerinde doğumsal anomali veya anormal gelişime neden olmuştur (Houlihan vd., 2005). Bunun yanı sıra endokrin bozucu kimyasalların sayısı da gittikçe artmaktadır. En son FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) 1800 kimyasalı, Avrupa Komisyonu ise incelediği 575 kimyasaldan 320'sini endokrin bozucu olarak tanımlamıştır (Kahn vd., 2020).

Beyin gelişimi, nörogenез, migrasyon, nöronal diferansiyasyon, sinaptogenez, sinaptik olgunlaşma, gliyagenez, myelinizasyon, nörotransmitterler ve apoptoz ile olmaktadır. Gelişimin en hızlı ve yoğun olduğu dönem intrauterin dönem olmakla birlikte erken çocukluk dönemi özellikle de ilk 2 yıl beyin gelişiminin halen hızlı devam ettiği bir dönemdir. Bununla birlikte gelişim, ilk beş yıl ilk 8 yıl ve ardından ergenlik de hızlı devam eder (Grantham-McGregor vd., 2007).

Gerek hastalıklar, gerekse de gelişim, çevre ve genlerin etkileşimi ile oluşur. Kişinin ilk çevresi de anne karnındaki çevredir. Hastalığın ve sağlığın gelişimsel programlaması, başka bir deyiş ile erişkin hastalıklarının fetal programlaması hipotezine göre anne karnındaki besinsel, çevresel kimyasal ve stres faktörleri bebeğin hastalık ve sağlığını bir ömür boyu belirlemektedir. Bunun yanı sıra beslenmede olduğu gibi çevresel kimyasallardan etkilenme açısından da intrauterin yaşamla birlikte yaşamın ilk 1000 günü yani gebelik ve doğum sonrası ilk 2 yaş programlama için

önemlidir. Çevresel kimyasallar için de geçerli olan bu programlama sürecindeki özellikler şöyle sıralanabilir; (Hanson &Gluckman, 2014)

- Gelişimsel plastisitenin olduğu spesifik zamanlarda oluşur
- Hafif (belirsiz) işlevsel değişikliklere yol açar
- «Etkilenim» ile hastalık/disfonksiyon arasında latans süresi vardır.
- Çeşitli hastalıklara hassasiyet artar.
- Germ hücreleri ile gelecek nesillere taşınır.
- Cinsiyete özgü etkileri vardır.
- Belirli genetik bileşenlerle etkileşir.
- Kısmen geri dönüşümsüz epigenetik değişikliklere yol açar.
-

Sonuç olarak erişkin sağlığı ve hastalıkları gen, çevre ve karşılaşılan yaşın etkileşimi sonucunda belirlenmektedir (Boyce vd., 2021).

Beyin gelişimini etkileyen başlıca biyolojik faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir (Özmert 2008):

- Beslenme Bozuklukları
 - Malnutrisyon
 - İyot
 - Demir
 - Diğer vitamin ve mineral eksiklikleri
- Enfeksiyonlar
- Alkol
- Sigara
- Çevresel toksin maruziyeti

Yukarıda özetlenen tüm durumlar nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve UNICEF, çocukların tam potansiyeline kavuşabilmeleri için beş yaş altındaki tüm çocukların “*Nurturing Care-Geliştiren Bakım*” hizmetlerine erişiminin sağlanmasını sağlayacak politikaların ve uygulamaların yapılmasını önermektedir (World Health Organization, 2018). “*Nurturing Care-Geliştiren Bakım*” hizmetleri 5 bileşenden oluşmaktadır;

- Sağlık
- Beslenme
- Duyarlı bakım
- Erken öğrenme imkanlarına erişim
- Güvenli ve güvenilir çevre- İşte çevre konusu burada bir kez daha karşımıza çıkmaktadır.

Öte yandan DSÖ toplum sağlığı için zararlı 10 kimyasalı da şöyle sıralamaktadır (WHO, 2021);

- *Hava kirliliği*
- *Arsenik*
- *Asbest*
- *Benzen*
- *Kadmiyum*
- *Dioksin ve dioksin benzeri maddeler*
- *Eksik veya fazla flor*
- *Kurşun*
- *Cıva*
- *Pestisitler*

Bunlardan italik yazılanların nörotoksik etkisi vardır. Altı çizili olanların ise endokrin bozucu etkisi. Endokrin bozucuların tanımı daha önce yapılmıştı. Yukarıdaki listede yer almayan fakat günümüzde kullanımı çok yaygın olan başta plastikleştiriciler olmak üzere başka endokrin bozucu diğer kimyasallar da vardır. Bunlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çevresel endokrin bozucu kimyasallar

Ağır Metaller	Plastikleştiriciler	Pestisitler	Çözücüler	Alev Geciktiriciler	Çevresel Kirleticiler
Kadmiyum	Fitalatlar	Organoklorinler	Glikoleter	Polibromlu Difenil Eterler (PBDE)	PCB
Cıva	BFA...	Organofosfatlar			Dioksinler
Kurşun	Perfloraalkil Bileşikler (PFAS, PFUA)	Atrazin			
Arsenik					
Manganez					

Beyin gelişimi ile endokrin sistem arasında sıkı bir ilişki olduğu için aslında endokrin bozucular aynı zamanda nöroendokrin bozucular olarak da tanımlanabilir. Endokrin bozucuların bu etkileri direk endokrin sistem üzerinden olabildiği gibi başka sistemler üzerinden de olmaktadır. Bu etki mekanizmalarının neler olduğu aşağıda kısaca özetlenmiştir (Heyer & Meredith, 2017):

- Hipotalamo-pitüiter-gonadal/adrenal aks disfonksiyonu
 - Östrojen
 - Androjen
 - Cinsiyete özgü farklılaşma
- Tiroid hormonu
 - SSS için gerekli pek çok genin ekspresyonunu düzenler
 - Sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin-3, nörotrofin-4/5, ve miyelin basic protein

- Nöronal büyüme ve migrasyon için gerekli aktin polimerizasyonu ve mikrotübül sentezi
- Sinaps oluşumu ve nörotransmitter sistem gelişimi
- İmmün disregülasyon/İnflamasyon
 - Gelişim sırasında sitokinler nöronal proliferasyon, diferensiasyon, migrasyon ve sinaptogenezde yer alır
 - Fetustaki proinflatuvar IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerdeki artış beyin morfolojisinde patolojiye yol açabilir
 - IL-6 artışı Janus kinaz yolu üzerinden plasental gen ekspresyonunu değiştirip nöronal gelişimi bozabilir
 - Pro-inflatuvar sitokin artışı oksidatif stres ve apopitozu da tetikleyebilir
 - Pro-inflatuvar sitokin artışı serotonin transporter (SERT) aktivitesini artırarak hiperserotonemiye ve beyin serotonin düzeylerinde düşüklüğe yol açabilir
- Oksidatif stres
 - Artmış ROS üretimi gen ekspresyonunda değişiklik ve DNA hasarı oluşturabilir, mutasyon veya hücre ölümüne yol açabilir
 - Nöronal proliferasyon bozulur
 - Apopitoz artabilir
- Nörotransmitter sistem
 - Hiperserotonemi
 - Dopamin disfonksiyonu
 - GABA, glutamate
 - E/I (Eksitasyon/İnhibisyon) dengesi
- Apopitoz
 - Peroksizom aktivasyonu ile «peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)»ler ile in vitro PPAR γ aşırı ekspresyonu ile
- Prefrontal korteks- hipokampus yapı ve fonksiyon değişikliği
- Epigenetik

Bu etki mekanizmalarından epigenetik etki şöyle tanımlanabilir: DNA diziliminde değişiklik olmaksızın kromozomda oluşan ve kalıcı olarak kalıtılabilen değişikliktir. DNA metilasyonu, demetilasyonu, kromatin ekspresyonu, histona bağlanma, DNA kondenzasyonu ve kodlanmayan RNA ekspresyonun düzenlenmesi gibi ve nesillerarası epigenetik kalıtım ile sonuçlanabilmektedir (Lucaccioni vd., 2021).

Endokrin bozucular genel olarak tek bir etki mekanizması ile zarar oluşturmazlar. Beyin gelişimini etkilemeleri çoklu etkiler ile oluşmaktadır. Bunların bazıları Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2. Endokrin bozucu kimyasalların beyin gelişimine olumsuz etki mekanizmaları

Oksidatif Stres	İmmün Sistem Disrefülasyonu	Hiperserotonemi	Dopamin Disfonksiyonu	E/I Dengesi	Tiroid Hormon Bozukluğu
PCB	Kurşun	PCB	PCB	PCB	PCB
Civa	Atrazin	Organofosfatlar	Civa	Kurşun	Civa
Kurşun	Organofosfatlar	Organoklorinler	Kurşun	Organofosfatlar	Organofosfatlar
Organoklorinler	Piretroidler		Arsenik	Organoklorinler	Organoklorinler
BPA	BPA		Kloropyrifoslar	Piretroidler	BPA
			BPA		

Hastalığın ve sağlığın gelişimsel programlanması dışında da bazı özellikleri bebek ve çocuk beyninin endokrin bozuculara olan hassasiyetini artırmaktadır. Bebek ve çocuklar, vücut hacimlerine göre daha fazla miktarda kimyasal ile karşılaşmakta, akciğerlerinden, bağırsaklarından ve derilerinden daha çok emilmektedir. Bunları vücutlarından uzaklaştıracak detoksifikasyon mekanizmaları henüz tam olarak gelişmemiştir. Bunun dışında endokrin bozucular gibi lipofilik maddelerin bazıları annenin yağ dokusunda depolanarak bebeğe 100 kat daha fazla geçmektedir. Kan-beyin bariyerinin gelişimi 6. ayda tamamlanır ve hidrofobik bir yapıya sahiptir. Beyin hem lipid hem de kan akımı yönünden zengin bu da lipofilik maddelerin geçişini ve etkisini kolaylaştırmaktadır.

Özellikle gelişim ve programlama için kritik zamanlardan bahsedilmiştir. Endokrin bozucuların etkileri ile yapılmış çalışmalarda da ilk 1000 günün önemi ortaya çıkmakla birlikte farklı çalışmalar ve kimyasallar için farklı vurgular da vardır. Örneğin özellikle bilişsel gelişim alanında yapılan çalışmalarda ilk trimesterin daha kritik olduğu belirtilirken (Zhu vd., 2020) düşük doğum ağırlığı için özellikle son trimesterdeki etkilenmenin daha önemli olduğu bildirilmiştir (Steenland, Barry & Savitz, 2018). Bununla birlikte ABD’de yapılan bir izlem çalışmasında IQ skorları ve 3 yaşındaki DEHP düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuş ve bu ilişki de sadece erkekler için istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Li, vd., 2019).

Yukarıda anlatılan genel ilkelerden sonra kimyasalların gruplarına göre erken çocukluk döneminde gelişime olan etkileri aşağıda biraz daha ayrıntılandırılmıştır.

Ağır Metaller

Kurşun: Ağır metaller arasında bilinen en eski nörotoksik etkenlerdendir. Nörotoksik etkisi 1943 yılında tanımlanmış olmakla birlikte güvenli kurşun düzeyi ile ilgili bilgiler sürekli güncellenerek 1970 yılında $60\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak kabul edilen güvenli düzeyin günümüzde $0\mu\text{g}/\text{dl}$ olması gerektiği kabul edilmiştir (Bellinger, 2008). Bu sonuçlara sadece yüksek doz etkilenmelerin değil, çocuklarda düşük doz ve uzun süreli etkilenmelerin etkileri konusunda yapılan çalışmalar ile varılmıştır. Yine yapılan çalışmalar nörotoksik etkinin doz bağımlı olduğunu, daha düşük düzeylerde etkilenmenin daha az, daha yüksek düzeylerde ise daha çok olduğunu göstermiştir (Lanphear vd., 2005). Bu konuda Türkiye’de yürüttüğümüz ilkökul birinci sınıflar arasındaki çalışmada da kan kurşun düzeyi $> 4\mu\text{g}/\text{dl}$ olan çocuklarda normalin altında IQ riskinin 8 kat arttığı gösterilmiştir (Özmert vd., 2005). Çalışmanın yapıldığı 2000 yıllarının başında güvenli kan kurşun düzeyi $10\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak tanımlıydı. Günümüzde güvenli kan kurşun düzeyi olmadığı, kurşun nörotoksitesinin kalıcı olduğu, beyin hacminde küçülme ile, DEHB, IQ ve okul başarısında azalma ile davranış bozukluğunda artışa neden olduğu kabul edilmiş ve önemli bir toplumsal kurşun kaynağı olan benzin kurşunu Türkiye dahil pek çok ülkede kaldırılmıştır. Bununla birlikte bazı ülkeler benzindeki kurşunun yerine manganez eklemişler ve bu da yeni bir nörotoksitesite riski getirmiştir (Grandjean, Landrigan, 2014).

Metil civa: Diğer bir eski düşman metil civadır. Metil civanın olumsuz etkileri de öncelikle kirliliğin yoğun olduğu Japonya’daki Minamata körfezinden yakalanmış balıkları tüketen gebelerin bebeklerinde, körlük, spastisite ve zihinsel yetersizliği olan bebekler ile 1956 yılında gündeme gelmiş, ardından Irak’ta 1971 yılında zararlı haşarelere karşı metil civa ile korunmuş tohumluk zehirli buğdayların yanlışlıkla tüketilmesi sonucu benzer tabloların ortaya konması ile güçlenmiştir. Yüksek doz karşılaşmalar ile gündeme gelmiş olan metil civa nörotoksitesitesi ardından yapılan çalışmalar ile özellikle intrauterin yaşamdan itibaren düşük doz karşılaşmanın zeka üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koymuştur (Grandjean, Landrigan, 2014). Günümüzde intrauterin dönemden itibaren, uzun süreli metil civaya maruz kalmanın IQ düşüklüğü, hafıza, dikkat, dil, görsel-mekânsal algıda doza bağlı bozulma olduğu (White vd., 2011), etkilenme açısından yukarıda da anlatıldığı gibi kişilerin genetik özelliklerine göre farklılık olabildiği belirtilmiştir (Julvez vd., 2013).

Arsenik: Japonya’da 1955 yılında meydana Morinaga kurutulmuş süt zehirlenmesi faciası sonrası görülen arsenik nörotoksitesitesinden etkilenen çocukların %20.6’sının IQ puanının 85’in altında olduğu, Japonya’da standard popülasyon için bunun %2.04 olduğu bildirilmiştir (Dakeishi, Muarta & Grandjean, 2006). Bu yüksek dozla karşılaşmanın sonuçlarının ardından arsenik düzeyi

ve IQ konusunda yapılan bir metanaliz çalışmasında, saç arsenik düzeyinin her %50'lik artışı ile IQ puanı 0.7 puan düştüğü saptanmıştır (Rodriguez-Barranco vd., 2013).

Kadmiyum: Fosil yakıt yakılması, atık yakılması, eritme işlemleri ve fosfat gübre kullanımı gibi olaylar ile ortama giren ayrıca sigara dumanında da bulunan bir ağır metaldir. Çalışmalar en yüksek çeyrekteki idrar kadmiyumu olan çocuklar ile en düşük çeyrekteki çocukların karşılaştırmasında öğrenme güçlüğü ve özel eğitim gereksiniminin yaklaşık 3 kat arttığını göstermiştir (Ciesielski vd., 2012). Yine kord kanı kadmiyum düzeyi ile IQ skorları arasında negatif ilişki de gösterilmiştir (Tian vd., 2009).

Bunun yanı sıra yine bebeğin gelişimini etkileyecek pretem doğumların ve düşük doğum ağırlığının ve bunun dışında düşüklerin de gebelikte maruz kalınan kadmiyum düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Iavicoli, Fontana & Bergamaschi, 2009).

Manganez: Kutu içecek kaplarında ve bazı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzinde kurşun yerine konulmuş olan manganezin de saçtaki düzeyinin artışı ile IQ puanının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bunun dışında DEHB ile de ilişkilendirilmiştir (Rodriguez-Barranco vd., 2013).

Günümüzde bazı ağır metal kaynakları ortadan kaldırılmış olsa da halen çocuk sağlığı için önemini korumaktadır. Özellikle elektronik atıklar da yeni bir ağır metal kirliliği kaynağı olarak çevreyi tehdit etmektedir.

Poliklorlu Bifeniller (PCB)

Berrak, uçucu olmayan, metabolize edilmeye dirençli, hidrofobik yağ yapısında olan bu kimyasallar 1930'dan başlayarak 1.5 milyon ton üretilmiştir. En yaygın olarak da elektrik endüstrisinde kullanıldı. Üretimleri 1970'lerin sonunda ABD ve kuzey Avrupa'da yasaklandı. Bununla birlikte metabolize edilmeye dirençli kalıcı özellikleri nedeniyle halen çevrede vardır ve polihalojenli hidrokarbonlar üretilmeye devam etmektedir. Prenatal PCB etkilenimi yürütücü işlevlerde bozulma ve işleme hızı, sözel beceriler ve görsel tanıma hafızasında olumsuz etkiler ile ilişkili bulunmuştur (Boucher, Muckle & Bastien, 2009). Son yapılan ve yaklaşık 1779 vakanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında da PCB maruziyetinin OSB riskini 1.8 kat artırdığı saptanmıştır (Mehri vd., 2021).

Pestisitler

Özellikle organofosfat pestisitlerin (OP) gelişim üzerindeki olumsuz etkisi gösterilmiştir. Yapılmış olan 7 çalışmanın 6'sında IQ skorlarında veya IQ alt bileşenlerinden birinde olumsuz etkilenme saptanmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesinde de bu sonuçları açıklayacak santral sinir sisteminde parietal ve kortikal değişiklikler gösterilmiştir. Paraoxonase 1 (PON1), antioksidan ve OP deaktivasyonunda anahtar enzimdir. PON1 polimorfizmi etkilenmeyi artırabilmektedir (Kahn vd., 2020; Engel vd., 2016; Liu & Schelar, 2012; Rauh vd., 2012).

Organofosfat pestisitlerin yerini şimdilerde piretiroidler almaktadır. Bu pestisit ile yapılan 2 çalışmadan biri yine olumsuz bilişsel etkilenme olduğunu göstermiştir (Kahn vd., 2020). Güncel ve 3167 vakanın dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında da organofosfat ve organoklorinli pestisitlerin OSB riskini 1.2 kat artırdığı gösterilmiştir (Mehri vd., 2021).

Alev Geciktiriciler

Günlük yaşamımızda kullandığımız pek çok eşyanın yanmasının geciktirilmesi için kullanılan polibromlu difenil eterler (PBDE) ile yapılan çalışmalarda da iki küçük çalışmanın dışında tümü, maruziyet ile IQ arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Günümüzde PBDE yerine organofosfor alev geciktiricilerin kullanımına geçilmektedir. Bununla birlikte bunlarla yapılan 2 çalışmada da ne yazık ki IQ'nun olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (Kahn vd., 2020).

Plastikleştiriciler

Yukarıda anlatılan kimyasalların ve ağır metallerin bir ortak özellikleri de vücutta depolanmalarıdır. Bir diğer ortak özellik ise bir kısmı ile ilgili önlemlerin alınmış veya yasaklanmış olmalarıdır. Bununla birlikte kalıcı olmaları nedeniyle halen çevremizde bulunabilmektedirler.

Plastikleştiriciler ise vücutta depolanmıyor olmalarına karşın, şu anda çevremizde çok yoğun kullanılıyor olmaları ve hemen herkesin her gün oral, solunum veya dermal yol ile plastikleştiricilere maruz kalmaları nedeniyle çok önemli bir çevresel tehdit oluşturmaktadır.

Gerek plastikleştiricilerin günlük yaşamımızdaki yeri gerekse de endokrin bozucu etkileri hakkında diğer bölümlerde ayrıntılı bilgi yer almaktadır. Burada sadece erken dönem çocukluk gelişimi ile ilgili etkileri üzerinde durulacaktır.

Doğum Ağırlığı ve Prematürite

Sağlığın ve gelişimin önemli belirleyicilerinden biri de doğum ağırlığı ve doğum haftasıdır. Bu nedenle bu konuya burada yer verilmiştir.

Plastikleştiricilerin doğum ağırlığına etkisi konusunda 24 çalışmanın metaanalizi, anne veya kordon kanındaki her ng/mL perfluorooktanoik asit (PFOA) konsantrasyonundaki artışa göre doğum ağırlığının -10.5 g (95% CI -16.7 to -4.4) azaldığını ve özellikle son trimesterdeki düzey ile ilişkinin daha kuvvetli olduğunu göstermiştir (Steenland, Barry & Savitz, 2018). PBDE, fenoller ve fitalatlar ile yapılan çalışmalarda ise doğum ağırlığı üzerindeki etki ile ilgili kanıtlar güçlü değildir (Kahn vd., 2020).

Pek çok çalışmada di-2-etilheksil fitalat (DEHP) ile preterm doğum arasında ilişki gösterilmiştir. LIFECODES çalışmasında çeşitli fitalatların gebedeki oksidatif stres belirteçleri ile ilişkili olduğu ve bunun da erken doğumun ve DEHP metabolitleri arasındaki ilişkiyi düzenleyen faktörlerden biri olabileceği belirtilmiştir. Dibütil fitalat ile de en az iki çalışmada erken doğum ile ilişki gösterilmiştir (Kahn vd., 2020).

Hem annenin, hem babanın konsepsiyon öncesi DEHP-bisfenol A (BPA) karışım düzeylerinin prematürite üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada ise annenin karışım düzeyinin tek başına preterm doğum riskini 1.36 kat artırdığı, hem anne hem baba karışım düzeylerinin ise konsepsiyon öncesi dönemden başlayarak preterm doğum riski ile doğrusal olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang vd., 2021).

Bilişsel Gelişim

Plastikleştiricilerin bilişsel gelişim üzerine etkisi ile ilgili çeşitli fitalat metabolitleri ile yapılmış çalışmaların çoğunda (2019 yılına kadar 13 çalışmanın 10'unda) olumsuz etkilenme olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda yukarıda belirtildiği gibi farklı fitalat metabolitlerinin etkileri farklı yaşam dönemlerinde (intrauterin ve erken çocukluk) farklı değerlendirme araçları kullanılarak yapılmıştır. Yine bu çalışmaların bir kısmında etki cinsiyete özgü saptanmış, bazısında sadece kız, bazısında sadece erkeklerde etki gösterilebilmiştir (Zhang vd., 2019).

Öte yandan ABD'de 1015 anne bebek çifti ile yürütülen CANDLE kohort çalışmasında 34. haftadaki fitalat metabolitleri ve 3 yaştaki Bayley III bilişsel skorları ile herhangi bir ilişki gösterilememesine karşın, dil skorları ile mono-benzil fitalat düzeyi arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($\beta = -0.68$, 95% CI: -1.37 , 0.00) (Loftus vd., 2021). Benzer şekilde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yürüttüğümüz bir çalışmada konuşma gecikmesi olan 24-72 ay arası 50 çocuk ile benzer yaştaki sağlıklı 40 çocuğun

fitalat metabolit düzeyleri incelenmiştir. Çoklu lojistik regresyon ile logMEPH ($\beta = -0.573$, 95% CI: - 1.635, -0.666) ve sqrtDBP ($\beta = -0.525$, 95% CI:- 0.447, -0.134) düzeylerinin konuşma gecikmesi ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır (Yaman-Artunç, 2020).

Bisfenol A ile yapılmış 3 kohort çalışmasında da yine bilişsel gelişim ve BPA düzeyleri arasında negatif ilişki gösterilmiştir. Yine etkilenme açısından cinsiyet farkı bazı çalışmalarda saptanmıştır (Kahn vd., 2020). Zararlarının gösterilmesinden sonra BPA'nın yerine yeni türevleri Bisfenol-F, S gibi kullanılmaktadır. Ne yazık ki bu yeni türevlerle ilgili yapılan bir izlem çalışmasında BPF düzeyinin her 0.054-0.350 ng/mL artışı ile 7 yaşındaki erkek çocuklarda IQ puanının 1.6 puan azaldığı saptanmıştır (Bornehag vd., 2021).

Günlük yaşamda gerek plastikleştiriciler, gerek ağır metaller veya pestisitler yani tüm kimyasal toksinler aslında bir arada bulunarak etki etmektedir. Bu nedenle çoklu etkilenim çalışmaları çok önemlidir. Bu konuda İsveç'te 718 anne-bebek çifti ile yapılan SELMA uzun izlem çalışmasında bilişsel gelişim ve fenoller, plastikleştiriciler, PFAS ve persistan klorlu bileşiklerin ilişkisi değerlendirilmiş, en önemli etkinin bisfenol-F ile olduğu belirlenmiştir (Tanner vd., 2020). Öte yandan Çin'de yapılan 326 anne-bebek çiftinin yer aldığı ve bilişsel gelişim ile ağır metaller, pestisitler ve fenollerin ilişkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, erkek çocuklar için IQ ile kurşun ve bisfenol-A düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (Guo vd., 2020). Tüm bu çalışmalar bize aslında yukarıda bahsedilen tüm kimyasalların toksik etkilerinin olduğunu, yaşanan çevrede hangisi var ise, o kimyasalın en önemli faktör olarak öne çıkabildiğini ve hedefin "0" maruziyet olması gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB'nin etiopatogenezinde, immün disregülasyon, hiperserotoninemi, mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres ve nöronal eksitasyon /inhibisyon denge bozukluğu gibi aslında endokrin bozucu kimyasalların da etki mekanizması içinde yer alan mekanizmalardan söz edilmektedir (Heyer & Meredith, 2017). Bununla birlikte prenatal PBDE düzeyleri ve OSB ilişkisi ile ilgili yapılan 3 kohort çalışmasında ilişki bulunmamıştır (Kahn vd., 2020). Prenatal fitalat ekilenimi ile yapılan dört çalışmanın ikisinde kozmetiklerdeki düşük molekül ağırlıklı fitalatlar ve İsveç'ten yapılan polivinilklorid yer kaplaması ile ilişki bulunmuştur. PFAS etkilenimi ile yapılan 4 çalışmada ilişki bulunamamıştır (Kahn vd., 2020).

Prenatal BPA etkilenimi ile ilişki, üç çalışmanın bir tanesinde gösterilmiştir (Kahn vd., 2020). Yeni yapılan bir çalışmada ise 658 anne-çocuk çiftinin izleminde 5 yaşında kızlarda prenatal BPA ve OSB skorları arasında risk artışı bildirilmiştir (Hansen, vd., 2021). Türkiye'den bu konuda

yapılmış iki çalışmadan bir tanesinde 3-12 yaş arasındaki OSB tanısı ile izlenen çocuklarda DEHP, MEHP ve BPA düzeyleri anlamlı yüksek saptanırken (Kardas vd., 2016), 18-24 ay arasında yeni tanı almış OSB vakalarındaki diğer bir çalışmada, DEHP ve MEHP düzeylerinde bir fark saptanamamış, sadece atipik OSB olarak tanılanmış vakalarda BPA düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Kondolot vd., 2016). OSB vakalarında gen, çevre ve protein etkileşiminin incelendiği bir başka çalışmada da öne çıkan çevresel kimyasallar, arsenik, kurşun ve BPA olarak saptanmıştır (Farahani vd., 2020).

Davranış

Davranış başlığı altında pek çok davranışsal sorun ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Bir örnek olarak dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ele alındığında altta yatan mekanizmalar arasında prefrontal korteks, kaudat ve serebellum hacmi ve aktivitesinde azalma ki bu bölgelerde dopaminerjik ve noradrenerjik bağlantılar biliş, dikkat, duygu ve davranış ile ilişkilidir; immün disregülasyon ve tiroid hormon bozukluğu gibi mekanizmalar tanımlanmaktadır. Bu mekanizmalar yine endokrin bozucu kimyasalların da etki mekanizması ile benzerlik göstermektedir (Heyer & Meredith, 2017).

Fitalat maruziyeti ve davranış sorunlarının değerlendirildiği 9 kohort çalışmanın 8 tanesinde ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmalarda farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmış, farklı fitalat metabolitleri çalışılmış ve çalışmalarda cinsiyet farkı ile ilgili de değişik sonuçlara ulaşılmıştır (Kahn vd., 2020).

Bisfenol A ile farklı yaşam dönemlerindeki karşılaşmanın davranışa etkisinin çalışıldığı 9 çalışmanın 6 tanesinde anlamlı ilişki gösterilmiş olmakla beraber bu davranış sorunları içevurum sorunları (anksiyete, depresyon, somatizasyon) ve dışavurum sorunları (agresyon, hiperaktivite, dikkat, davranım) olarak geniş bir yelpazede yer almaktadır. Cinsiyetler arasındaki fark da değişken şekilde bildirilmektedir (Grohs vd., 2019). Yukarıda bahsedilen 658 anne-çocuk çiftinin izlem çalışmasında ise 5 yaşında BPA ve DEHB arasında bir ilişki gösterilememiştir (Hansen vd., 2021).

Sonuç olarak endokrin bozucu kimyasalların ve gelişimsel nörotoksin olarak tanımlanan kimyasalların sayısı giderek artmaktadır. Sadece kurşun, metil civa ve organofosfat pestisitlerin yol açtığı toplam IQ puan kaybının 41.436.938 olduğu, bunun tüm preterm ve postnatal travmatik beyin hasarının yol açtığı 39.858.325 puan IQ kaybindan fazla olduğu hesaplanmıştır (Grandjean & Landrigan, 2014). Aslında birey bazında değerlendirildiğinde çok önemli bir fark

oluşturmayacak olan 5 puanlık IQ azalmasının tüm topluma yansması zihinsel yetersizlikte %54 vaka artışı olacaktır (Muir & Zegarac, 2001).

Karşılaşmalar ve etkilenimler artık çoklu kimyasallar ile olmaktadır. Non-monotonik doz-cevap eğrisi düşük dozlarda da etki göstererek güvenli bir alt sınırmı belirlenmesini güçleştirmektedir. Bu konuda tüm dünya “güvenli kurşun” düzeyi ile ilgili deneyimi aklında tutmalıdır (60µg/dl’den 0µg/dl’ye). Yaşamın kritik dönemlerindeki (konsepsiyon öncesi, gebelik -ilk 1000 gün ve ergenlik) karşılaşmanın etkisi hemen ortaya çıkmamakta daha sonra görülmektedir. Hastalığın ve sağlığın gelişimsel programlanması hipotezi içinde beslenme, stres ve çevresel kimyasal toksin etkileşimleri beraber ele alınmalı, gen-çevre ve yaş etkileşimi aklında tutulmalıdır.

Çevrede bulunan pek çok endokrin bozucu kimyasal sadece insan sağlığını değil biyolojik çeşitlilik dengesini de olumsuz etkilemektedir. Yüksek doz akut toksisitelerle karşılaşmakta ama aslında düşük doz sürekli karşılaşmanın sonuçları önümüzdeki 10 yıllarda daha çok ortaya çıkacağı düşünülmektedir. Şu anda kimyasal toksinlerle ilgili olarak bir sessiz pandemi döneminde olduğumuzu söyleyebiliriz (Demeneix, 2019).

Bu konuda daha çok kanıt gereksinim vardır. Bunun için kohort çalışmaları ve kritik yaş dönemlerindeki düşük doz etkilenimleri çalışılmalıdır. Temel sorun aksi kanıtlanana kadar yeni kimyasal ve teknolojilerin güvenli olduğu varsayımdır. Unutulmamalıdır ki kanıtın yokluğu, yokluğun kanıtı değildir. *“Elimizdeki kanıt her zaman istediğimiz kanıt değildir; İsteddiğimiz kanıt her zaman ihtiyacımız olan kanıt değildir; İhtiyacımız olan kanıt her zaman elde edebileceğimiz kanıt değildir; Elde edebileceğimiz kanıt ödemek istediğimizden daha pahalıdır”* (Gouin vd., 2021).

İlk adım olarak toplumda ve sağlık çalışanları arasında endokrin bozucular, sağlık etkileri ve korunma konusunda daha çok farkındalık oluşturulmalıdır. Bunun sonucunda da yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Kaynakça / References

- Bellinger DC. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20(2), 172-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b.
- Bornehag C-G, Engdahl E, Hallerbäck MU, Wikström S, Lindh C, Rüegg J et al. (2021). Prenatal exposure to bisphenols and cognitive function in children at 7 years of age in the Swedish SELMA study. *Environ Int*,150,106433. doi:10.1016/j.envint.2021.106433.
- Boucher O, Muckle G, Bastien CH.(2009). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environ Health Perspect*, 117(1), 7-16. doi10.1289/ehp.11294.
- Boyce WT, Levitt P, Martinez FD, McEwen BS, Shonkoff JP. (2021). Genes, Environments and Time: The Biology of Adversity and Resilience. *Pediatrics*, 147(2), e20201651. doi:10.1542/peds.2020-1651.

- Ciesielski T, Weuve J, Bellinger DC, Schwartz J, Lanphear B, O Wright R. (2012). Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children. *Environ Health Perspect*, 120(5), 758-63. doi: 10.1289/ehp.1104152.
- Dakeishi M, Murata K, Grandjean P. (2006). Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environ Health*, 5(31). doi: 10.1186/1476-069X-5-31.
- Demeneix BA. (2019). Evidence for Prenatal Exposure to Thyroid Disruptors and Adverse Effects on Brain Development. *Eur Thyroid J*, 8(6), 283-292. doi: 10.1159/000504668.
- Engel SM, Bradman A, Wolff MS, Rauh VA, Harley KG, Yang JH, et al. (2016). Prenatal Organophosphorus Pesticide Exposure and Child Neurodevelopment at 24 Months: An Analysis of Four Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*, 124(6), 822-30. doi: 10.1289/ehp.1409474.
- Farahani M, Rezaei-Tavirani M, Zali A, Zamanian-Azodi M. (2020). Systematic Analysis of Protein-Protein and Gene-Environment Interactions to Decipher the Cognitive Mechanisms of Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Neurobiol*, Nov 9. doi: 10.1007/s10571-020-00998-w. Online ahead of print.
- Gouin T, Cunliffe D, De France J, Fawell J, Jarvis P, Koelmans AA et al. (2021). Clarifying the absence of evidence regarding human health risks to microplastic particles in drinking-water: High quality robust data wanted. *Environ Int*, 150, 106141. doi: 10.1016/j.envint.2020.106141.
- Grandjean P. (2014). Landrigan PL. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*, 13(3), 330-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70278-3.
- Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueta S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, and the International Child Development Steering Group. (2007). Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*, 369(9555), 60-70. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60032-4.
- Grohs MN, Reynolds JE, Liu J, Martin JW, Pollock T, Lebel C et al. (2019). Prenatal maternal and childhood bisphenol A exposure and brain structure and behavior of young children. *Environ Health*, 18(1), 85. doi: 10.1186/s12940-019-0528-9.
- Guo J, Wu C, Zhang J, Qi X, Lv S, Jiang S, et al. (2020). Prenatal exposure to mixture of heavy metals, pesticides and phenols and IQ in children at 7 years of age: The SMBCS study. *Environ Int*, 139(105692). doi: 10.1016/j.envint.2020.105692.
- Hansen JB, Bilenberg N, Timmermann CAG, Jensen RC, Frederiksen H, Andersson AM et al. (2021). Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort. *Environ Health*, 20(1), 24. doi: 10.1186/s12940-021-00709-y.
- Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. (2015). Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr*, 169(1):56-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1893.
- Hanson MA, Gluckman PD. (2014). Early Developmental Conditioning of Later Health and Disease: Physiology or Pathophysiology? *Physiol Rev*, 94(4), 1027-1076. doi: 10.1152/physrev.00029.2013.
- Heyer DB, Meredith RM. (2017). Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *NeuroToxicology*, 58, 23-4. doi: 10.1016/j.neuro.2016.10.017.
- Houlihan, J., Kropp T, Wiles R, Gray S, Campbell C. Body Burden. The Pollution in Newborns. Environmental Working Group 2005 <http://www.ewg.org/research/body-burden-pollution-newborns> (en son erişim 03.07.2021)

- Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. (2009). The effects of metals as endocrine disruptors *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 12(3), 206-23. doi: 10.1080/10937400902902062.
- Julvez J, Smith GD, Golding J, Ring S, St Pourcain B, Gonzalez JR, Grandjean P. (2013). Prenatal methylmercury exposure and genetic predisposition to cognitive deficit at age 8 years. *Epidemiology*, 24(5), 643-50. doi: 10.1097/EDE.0b013e31829d5c93.
- Kahn LG, Philippiat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. (2020). *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(8), 703–18. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30129-7.
- Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, Kendirci M, et al. (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), 629-35. doi: 10.1177/0883073815609150.
- Kondolot M, Ozmert EN, Asci A, Erkekoglu P, Oztop DB, Gumus H., et al. (2016). Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environ Toxicol Pharmacol*, 43:149-58. doi: 10.1016/j.etap.2016.03.006.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC et al. (2005). Low- level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis *Environ Health Perspect*, 113(7), 894-9. doi: 10.1289/ehp.7688.
- Li N, Papandonatos, Calafat AM, Yolton K, Lanphear BP, Chen A, Braun JM. (2019). Identifying periods of susceptibility to the impact of phthalates on children's cognitive abilities *Environ Res*, 172, 604-614. doi: 10.1016/j.envres.2019.03.009.
- Liu J, Schelar E. (2012). Pesticide exposure and child neurodevelopment: summary and implications *Workplace Health Saf*, 60(5), 235-42. doi: 10.1177/216507991206000507.
- Loftus CT, Bush NR, Day DB, Ni Y, Tylavsky FA, Karr CJ et al. (2021). Exposure to prenatal phthalate mixtures and neurodevelopment in the Conditions Affecting Neurocognitive Development and Learning in Early childhood (CANDLE) study. *Environ Int*, 150, 106409. doi: 10.1016/j.envint.2021.106409.
- Lu C, Black MM, Richter LM. (2016). Risk of poor development in young children in low- income and middle-income countries: an estimation and analysis at the global, regional, and country level. *Lancet Glob Health*, 4(12), e916–22. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30266-2.
- Lucaccioni L, Trevisani V, Passini E, Righi B, Plessi C, Predieri B, Iughetti L. (2021). Perinatal Exposure to Phthalates: From Endocrine to Neurodevelopment Effects. *Int. J. Mol. Sci*, 22(8), 4063. doi: 10.3390/ijms22084063.
- Mehri F, Bashirian S, Khazaei S, Jenabi E. (2021). Association between pesticide and polychlorinated biphenyl exposure during pregnancy and autism spectrum disorder among children: a meta-analysis *Clin Exp Pediatr*, 64(6), 286-292. doi: 10.3345/cep.2020.00864.
- Muir T, Zegarac M. (2001). Societal Costs of Exposure to Toxic Substances: Economic and Health Costs of Four Case Studies That Are Candidates for Environmental Causation. *Environ Health Perspect*, 109 (suppl 6), 885–903. doi: 10.1289/ehp.01109s6885.
- Ozmert EN, Yurdakök K, Soysal S, Kulak-Kayikçi ME, Belgin E, Ozmert E, Laleli Y, Saraçbasi O. (2005). Relationship between physical, environmental and sociodemographic factors and school performance in primary school children *J Trop Pediatr*, 51(1), 25-32. doi: 10.1093/tropej/fmh070.

- Özmert E.N. Erken Çocukluk Gelişiminin Desteklenmesi, Eğitimciler İçin Eğitim Rehberi Çocuk ve Ergen Sağlığı Modülleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Eğitimi Genel Müdürlüğü, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 722, Ankara, 2008.
- Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, et al. (2012). Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(20), 7871-6. doi: 10.1073/pnas.1203396109.
- Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, Rojas-García A. (2013). Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*, 454-455, 562-77. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.03.047.
- Steenland K, V Barry, D Savitz. (2018). Serum Perfluorooctanoic Acid and Birthweight: An Updated Meta-analysis With Bias Analysis. *Epidemiology*, 29(6), 765-776. doi: 10.1097/EDE.0000000000000903.
- Tanner EM, Hallerback MU, Wikström S, Lindh C, Kiviranta H, Gennings C, Bornehag C-G. (2020). Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environ Int*, 134, 105185. doi: 10.1016/j.envint.2019.105185.
- Tian LL, Zhao YC, Wang XC, Gu JL, Sun ZJ, Zhang YL, Wang JX. (2009). Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years *Biol Trace Elem Res*, 132(1-3), 51-9. doi: 10.1007/s12011-009-8391-0.
- White RF, Palumbo CL, Yurgelun-Todd DA, Heaton KJ, Weihe P, Debes, Grandjean P. (2011). Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity *Neurotoxicology*, 32(6), 975-80. doi: 10.1016/j.neuro.2011.04.001.
- WHO. 10 Chemical of Public Health Concern. <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemical-of-public-health-concern> (son erişim 04.07.2021)
- World Health Organization, United Nations Children's Fund, World Bank Group. (2018). Nurturing care for early childhood development: a framework for helping children survive and thrive to transform health and human potential. Geneva: World Health Organization.
- Yaman-Artunç N. Çocuklarda konuşma gecikmesi ile plazma ftalat düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tamamlanmış Uzmanlık Tezi. Ankara 2020
- Zhang Q, Chen X-Z, Huang X, Wang M, Wu J. (2019). The association between prenatal exposure to phthalates and cognition and neurobehavior of children-evidence from birth cohorts. *Neurotoxicology*, 73:199-212. doi: 10.1016/j.neuro.2019.04.007.
- Zhang Y, Mustieles V, Williams PL, Wylie BJ, Souter I, Calafat AM, et al. (2021). Parental preconception exposure to phenol and phthalate mixtures and the risk of preterm birth *Environment International*, 151, 106440. doi: 10.1016/j.envint.2021.106440.
- Zhu YD, Wu XY, Yan SQ, Huang K, Tong J, Gao H et al. (2020). Domain- and trimester specific effect of prenatal phthalate exposure on preschooler cognitive development in the Ma'anshan Birth Cohort (MABC) study. *Environ Int.*, 142, 105882. doi: 10.1016/j.envint.2020.105882.

**Prof. Dr. ELİF N. ÖZMERT | Hacettepe Üniversitesi |
nozmert [at]hacettepe.edu.tr | ORCID 0000-0002-4911-9200**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra, 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimini tamamladı. 1997 yılında doçent, 2003 yılında profesör oldu. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri Doktora Programını 2000 yılında tamamladı. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdür Yardımcılığı (2004-2012) ve Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Dekan Yardımcılığı (2009-2012) görevlerinde bulundu. Gelişimsel Pediatri uzmanlık belgesini 2012 yılında aldı. Halen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı Başkanı ve Sosyal Pediatri Bilim dalında öğretim üyesi ve olarak görev yapmaktadır. Ulusal ve uluslararası 180'nin üzerinde yayını vardır. Gelişim, gelişimin desteklenmesi, sağlığın geliştirilmesi, beslenme, davranışsal yeme sorunları ve çevre öncelikli ilgi ve araştırma alanlarıdır.

**Prof. Dr. ELİF N. ÖZMERT | Hacettepe University |
nozmert [at]hacettepe.edu.tr | ORCID 0000-0002-4911-9200**

After receiving her medical doctor degree (MD) from Hacettepe University Faculty of Medicine, Dr.Elif N.Özmert completed her residency training at Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Pediatrics in 1994. She received her PhD degree in Social Pediatrics from Hacettepe University Institute of Child Health in 2000. She was assigned as Assistant Professor at the same institution between 1996-1997. She became Associate Professor in 1997 and Professor in 2003. She has been the Vice Director of Hacettepe University Institute of Child Health between 2004-2012 and Associate Dean of Hacettepe University Faculty of Medicine between 2009-2012. She was certified as a Developmental Pediatrician in 2012 by The Ministry of Health. She then established the subdepartment of Developmental Pediatrics in Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Pediatrics and since then is the head of the subdepartment of Developmental Pediatrics as well as continuing her work in Social Pediatrics as staff. She is the acting chief of the Department of Pediatrics since 2015. She is author to more than 180 international, national article or book chapter. Her specific areas of research and study are development and developmental disorders, nutrition, environment and health education.