



ENDOKRİN BOZUCULAR (ENDOCRINE DISRUPTORS)

VE ÇEVRESEL ENDOKRİN BOZUCULAR

(ENVIRONMENTAL ENDOCRINE DISRUPTORS)

ÖNSÖZ

Endokrin bozucular hem insan sağlığını, hem de çevre sağlığını tehdit eden kimyasallardır. Endokrin sistemin işleyişini etkileyerek tüm endokrin organlarda hastalıklara yol açtıkları gibi obezite ve kanser gibi hastalıkların gelişiminde de rol oynarlar. Vücuda girdikten sonra uzun süre depolanırlar, bu nedenle etkileri uzun vadede ortaya çıkabilir. Özellikle fetüs ve yenidoğanları etkilemekle birlikte yaşamın her döneminde sağlık üzerine olumsuz etkileri olabilir. Etkileri nesiller boyunca sürebilir.

Son yıllarda hem endokrin bozucu kimyasallarla ilgili bilimsel yayınların sayısı hem de ulusal ve uluslararası kuruluşların konuyla ilgili aktiviteleri artmaktadır. Ancak halen bu konu ile ilgili bilgi karmaşası ve öneri açığı bulunmaktadır. Endokrin bozucularla ilgili deneysel, epidemiyolojik ve insan çalışmaları planlanması, bu konuda eğitim toplantıları yaparak farkındalığın artırılması ve konuyla ilgili paydaşlarla işbirliği yaparak konsensus ve politika geliştirilmesini sağlamak amacıyla Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Yönetim Kurulu, Ocak 2020’de TEMĐ üyelerinden oluşan Endokrin Bozucular Komisyonu’nun kurulmasını kararlaştırmıştır. Şubat 2020’de komisyon kurulmuş, ancak araya giren COVID-19 pandemisi nedeniyle aktif çalışmalarına Aralık 2021’de başlamıştır.

TEMĐ Endokrin Bozucular Komisyonu üyeleri tarafından, dernek üyelerimiz için hazırlanan bu derlemelerde, endokrin bozucu kimyasallar ayrı ayrı değerlendirilerek etki mekanizmaları, sağlığımız üzerindeki olumsuz etkileri ve yol açtığı hastalıklar hakkında bilgilendirmeler yapılmıştır. Başta Endokrin Bozucular Komisyonu Başkanı Prof. Dr. İlhan Yetkin olmak üzere, derlemeleri hazırlayan komisyon üyelerine teşekkür eder, tüm üyelerimize yararlı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Ayşegül Atmaca

TEMĐ Yönetim Kurulu Başkanı

ÖNSÖZ

Endokrin bozucular (EB); endüstrileşmenin kaçınılmaz sonucu olarak gündelik hayatımızın her alanına girmiş olan endüstriyel çözücüler ve yan ürünleridir. Bunlar, organizma ile farklı hormonal basamaklarda etkileşime geçme potansiyeli olan, dış kaynaklı bir kimyasal ya da kimyasal karışımlarıdır. Üreme ve gelişimsel süreçlerin dengesi için gerekli hormonların üretim, salgı, transport, metabolizma, reseptör bağlanma fonksiyonu ve uzaklaştırılma süreci ile etkileşime geçebilirler. Epigenetik etki ile; DNA işleme fonksiyonlarını düzenleyen genlerin ifadesini bozabilirler. Doğal steroid hormonları taklit edebilir ve steroid hormon reseptörlerine bağlanabilirler. Lipofilik oldukları için adipöz dokuda birikirler. Organizmanın çevreyle ilişkisini veya çevreye yanıtını sağlayan hormonal veya homeostatik sistemleri değiştirebilirler. Kadın ve erkek üreme sistemi, meme ve prostat kanseri gelişimi, nöroendokrinoloji, tiroid bezi, metabolizma, obezite ve kardiyovasküler endokrinoloji üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair önemli veriler bulunmaktadır. Endokrin bozucular üzerine giderek artan sayıda çalışma, güncel literatürde yerini almaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) bünyesinde, Ocak 2022’de kurulmuş olan “Endokrin Bozucular Komisyonu”, meslektaşlarımızı ve halkımızı bu önemli konuda öncelikle bilgilendirmek ve farkındalık sağlamak üzere kurulmuştur. İlgili konuda, bilimsel araştırmalar planlayarak gerçekleştirmek, komisyonun diğer önemli misyonlarından. Bu derlemede, EB’la ilgili güncel literatür bilgileri özetlenmiştir. Camiamız için çok değerli olduğunu düşündüğüm bu eserin oluşturulmasında emeği geçen başta Endokrin Bozucular Komisyonu Başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan Yetkin olmak üzere katılımcı tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim.

TEMĐ Yönetim Kurulu-Endokrin Bozucular Komisyonu Temsilcisi

Prof. Dr. M. Eda Ertörer

ENDOKRİN BOZUCULAR (ENDOCRINE DISRUPTORS) VE ÇEVRESEL ENDOKRİN BOZUCULAR (ENVIRONMENTAL ENDOCRINE DISRUPTORS)

Endokrin Bozucular (EB), modernitenin insan ve doğada var olan sorunları azaltmak ya da ortadan kaldırmak için geliştirmiş olduğu organik maddelerin, bireyleri hücre düzeylerinde ve organlarında bozulma düzeyinde olumsuz etkilemesi olarak tanımlanabilir. Sanayileşmenin giderek arttığı son 200 yılda, dünya boyutunda insanlar tarafından yaratılmış sorunlarından biridir. Bugüne kadar doğanın genetiğinde ve kayıtlarında olmayıp, insanların keşfettiği biyolojik aktif maddeler bu grupta bulunmaktadır. EB maddeler son yıllarda çığ gibi değişmekte ve genişlemektedir. Bazı kaynaklar 1600 üzerinde endokrin bozucuların varlığından söz etmektedir. Hem kişinin EB'lara maruz kaldığı zaman içerisindeki sağlığını ve hem de gelecek yıllarda genetik zedelenmelerle sağlığını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu arada bununla da kalmaz kalıtım yollarında genlerimizi etkileyerek gelecek nesillerin sağlığının bozulmasına da neden olabilirler.

EB'lerin ortaya çıkmasındaki en önemli etken doğada zararlı olduğu düşünülen bazı mikroorganizma ya da kısaca canlıları etkisiz hale getirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca bir diğer amaç gıda üretimini artırmak, üretilen ürüne zarar verdiği düşünülen maddeleri ortadan kaldırmak olarak ifade edilebilir.

EBÇEB grubunun temel amacı, ülkemizde hem hekimler ve hem de ülke insanlarımız arasında EB'lar ile ilgili farkındalığı artırmak ve bu alanda ulusal ve uluslararası gelişmeleri yakından takip etmektir. Bu nedenle ülkemizde en çok ve sıklıkla kullanılan EB'lar güncel literatür ışığında detaylı bir şekilde incelenerek tüm üyelerimizin ve halkımızın bilgilerine sunulmuştur.

Bunlara ilave olarak çevresel faktörlerin (iklim değişiklikleri, hava kirliliği, ışık kirliliği, non-iyonizan ışınlar, okyanuslarda oluşan değişimler vs) endokrin sistemleri ya da genel sağlığı ve ekosistemi hangi oranda bozduğu giderek daha fazla tartışma alanlarından biri olmaktadır.

Sanayi devriminin başladığı 1800'lerden beri yeryüzü ısısı doğal sürecin dışında yükseliyor. Bunun başlıca nedeni, fosil yakıtların (kömür, petrol ve gaz) kullanımı ile

ortaya çıkan emisyonlardır. Fosil yakıt kullanımı ile birlikte artan sera gazı yoğunluğu yeryüzünde ortalama sıcaklığın artmasına neden oluyor. 10.000 yılı aşkın bir süredir görece sabit seyreden yeryüzü ortalama sıcaklığı son 140 yılda 1,1 °C arttı. Oysa, dünyada yaşamı mümkün kılmak için bu artışın da bir sınırı vardır, bu sınırdan 1,5°C'den fazla olmamalıdır. Bu nedenle nihai hedef “net sıfır emisyon”, olmalıdır.

Bu atmosferik değişimlerin yanı sıra son 40 yılda hayatımızın tam merkezinde yer alan non-iyonizan ışınlar, ışık kirliliği, ses kirliliği giderek yaşamımızın önemli sorunları olmaya adaylardır.

Bu kaynakçanın hazırlanmasında emeği geçen Endokrin Bozucular ve Çevresel Endokrin Bozucular (EBÇEB) komisyon üyesi meslektaşlarıma ve özellikle de derlemeyi yazan 14 meslektaşına (Yazar isimleri derlemelerde sunulmuştur) teşekkür eder, şükranlarımı sunarım. Bu hizmetin zaman içerisinde daha da genişletilmesi hedefimiz olacaktır.

Bu değerli derlemenin ikinci kısmı, halkımıza hitap edecek şekilde bir süre sonra Web sayfamızda yer alacaktır.

TEMD, EBÇEB komisyonunu hayata geçirerek ilgilendiği alanları genişletmiştir. Endokrin bozucular ve çevre sorunları sağlıkçı meslektaşlarımız için olduğu kadar, politika yapıcılar, yöneticiler ve tüm halkımız için çok önemli duyarlılık gerektiren konulardır. Endokrin Bozucular ile ilgili ulusal düzeyde endokrin camiası içerisinde yaptığımız bir anket çalışmasında, önemli düzeyde ilgi gösterdiklerini ve bu alanda araştırma yapma hususunda da istekli oldukları anlaşılmıştır.

EBÇEB komisyonu, TEMD yönetim kurulunun kararı ile kurulmuştur. Bu komisyonun kurulmasında TEMD başkanı Prof. Dr. Ayşegül Atmaca'nın katkıları çok önemlidir. Prof. Dr. Ayşegül Atmaca'nın kuruluş aşamasındaki katkıları yanı sıra uluslararası Endokrin Bozucuları ile ilgili toplantılara katılması ve o toplantılardaki bilgi ve heyecanlarını paylaşması da ivmemizin artışına önemli katkı sağlamıştır.

EBÇEB Grubu adına

Prof. Dr. İlhan Yetkin

İÇİNDEKİLER

1. Ağır metaller.....	7
2. Atrazin.....	16
3. Bisfenol A.....	34
4. Fitoöstrojenler.....	40
5. Ftalatlar.....	58
6. Glikol Eterler.....	65
7. Organofosfat Pestisitler.....	73
8. Organoklorlu Pestisitler.....	80
9. Parabenler.....	94
10. Perflorlu Bileşikler.....	101
11. Polibromlu Difenil Eterler.....	119
12. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar.....	125
13. Tribütiltin.....	130
14. Zearalenone.....	138

*Endokrin bozucu maddeler alfabetik sıra ile verilmiştir

AĞIR METALLER

Doç. Dr. Narin NASIROĞLU İMGA

T.C. SB. Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Ağır metal tanımı, genellikle düşük derecelerde bile toksisite özelliği taşıyabilen metal veya yarı metal (metalloid) elementler için kullanılır. Doğada altmıştan fazla ağır metal bulunmakla beraber en sık bilinenler arsenik, cıva, kurşun, kadmiyum, demir, bakır, krom, kobalt, nikel ve çinkoya bağlı ağır metal toksisiteleridir. Organizmaya ağız, solunum ve deri yolu ile alınabilirler ve vücuttan atılmaları çoğu zaman zor olabilmektedir. Bu nedenle vücutta birikip etkili dozlara ulaştığında ciddi hastalıklara yol açabilmektedir. Ağır metallerin kadınlar ve erkeklerde özellikle gonadal, pubertal ve nöroendokrin sistemler üzerine toksik etkileri görülebilmektedir.

ARSENİK:

Arsenik (As) yer kabuğunda havada ve suda yaygın olarak bulunabilen doğal olarak oluşan metalloid bir elementtir. Tek başına bulunabildiği gibi oksijen, hidrojen, karbon ve kükürt gibi elementlerle bileşik yapabilmektedir. İnorganik, organik ve arsin gazı (AsH_3) formlarında bulunabilir. Arsenik toprakta, kayalarda ve çökeltilerde doğal olarak bulunmaktadır. Suyu karışması kayalıkların doğal erozyonu sonucu oluşabileceği gibi endüstriyel tesis atıkları, arsenik içeren pestisitlerin kullanımı sonucu da oluşmaktadır. Ayrıca tarım ve madencilik gibi insan faaliyetleri sonucu çevreye dağılabilmektedir (1).

Arsenik maruziyeti havadan solunum yoluyla, içme sularıyla veya kontamine yiyecek ve içecek tüketilmesi sonucu oluşmaktadır. Ayrıca bazı ahşap koruma ürünlerinde, elektronik bileşenlerin yapımında ve belirli cam ve seramik ürünlerin imalatı sırasında kullanıldığından bu alanlarda çalışan işçilerde arsenik teması sık görülmektedir.

Sigara dumanı arsenik içerir ve sigara içmek günde alınan miktarı ikiye katlayabilir. Solunum yoluyla genellikle inorganik arsenik alınmaktadır. Çapı 2 µm'den

küçük olan parçacıkların çoğu alveollere ulaşmaktadır. İnsan çalışmaları inhale edilen arseniğin %30-60 oranında akciğerlerde biriktiğini ve bunun tamamı olmasa da büyük bir kısmının daha sonra emildiğini göstermektedir (2). Emilen arsenik, kan dolaşımı yoluyla vücuda dağılmaktadır. Otopsilerden elde edilen verilerde kas, kemik, böbrekler, karaciğer ve akciğerlerde yüksek miktarlarda arsenik birikimi gösterilmiştir. Vücuda yüksek miktarlarda arsenik girmesi toksik etkiye neden olup organlara zarar verir.

Arsenik teması olmuş gebe sıçanlarda mRNA ekspresyonlarının ve hipotalamusta GnRH düzeylerinin arttığı ve yavrularında erken puberteye eğilim olduğu bildirilmiştir (3). Vücuttaki arsenik fazlalığı sperm motilitesini bozabilmekte ve semen hacmi düşüklüğüne yol açabilmektedir. Gebelerde plasental arsenik düzeyleri yüksek oksidatif hasar riski ile ilişkili bulunmuştur (4). Ayrıca yüksek çevresel arsenik miktarına maruz kalmak spontan abortus ve ölü doğum sayısının artmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Akut zehirlenmede yüksek dozda maruz kalma vücutta ciddi hasarlara yol açabilir. Solunarak alındığında üst solunum yollarını tahriş eder ve akut inhalasyonu takiben şiddetli vakalarda trakeal ve bronşiyal kanama yapabilen bronşit, rinit ve larenjit görülebilmektedir. Ayrıca akut ensefalopati, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı oluşabilmektedir. Ciddi vakalarda aşırı sıvı kaybı, hipotansiyon, akut tübüler nekroz, elektrolit dengesizliği ve hipovolemik şok gelişebilmektedir. Saatler içinde çoklu organ yetmezliği, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği gelişip ölüme yol açabilir (5).

Kronik maruziyet en sık içme suyundan kaynaklanır. Ciltte eritem, kontakt dermatit, hiperkeratoz, siğiller ve yağmur damlası pigmentasyonu oluşabilmektedir. Tırnaklarda tekli veya çoklu enine beyaz çizgiler ("Mee çizgileri") emilimden birkaç hafta sonra görülebilir. Gözlere bulaşma sonucu ağrı, lakrimasyon, fotofobi, kornea hasarı ve konjonktivite yol açmaktadır. Periferik vasküler sistemde Raynaud fenomeni, endarterit obliterans ve şiddetli vakalarda kangren görülebilir. Periferik sensorimotor nöropati gelişebilir.

İnorganik arsenik plasenta bariyerini geçebilir ve akut maternal zehirlenmeyi takiben fetal ölüm oluşabilir. Erken yaşta arseniğe kronik maruz kalmanın çocuklarda davranışsal etki bozukluğuna neden olduğu belirtilmiştir. Bu çocuklarda zeka, motor ve

davranışsal test puanı düşüklüğü ile içme suyundaki yüksek arsenik seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur (6).

Uzun süreli maruziyet sonucu çeşitli kanserlerde artış bildirilmiştir. İnorganik arsenik ve metabolitleri, hücre proliferasyonunu ve hücre sinyal yollarını bozarak DNA hasarı ve DNA onarımının inhibisyonuna yol açıp kanser riskinin artmasına neden olur (7). En sık akciğer, deri ve mesane kanserlerine neden olmaktadır.

CİVA:

Civa (Hg) çevrede yaygın olarak bulunan toksik olabilen bir elementtir. Elementer (metalik), inorganik ve organik civa olmak üzere 3 formda bulunmaktadır. Elementer civa, oda sıcaklığında uçucu olabilen parlak, gümüş-beyaz renkli sıvı bir metaldir ve hızlı gümüş olarak da adlandırılmaktadır. İnorganik civa bileşikleri ise civanın kükürt, oksijen ve klor gibi elementlerle bileşik yapması sonucu oluşmaktadır. Bu bileşikler çoğunlukla beyaz toz veya kristal haldedir. Organik civa ise tohum korunması, fungusit olarak ve patlayıcı madde yapılan fabrikalarda (tüfek kapsülü, fişek) kullanılır.

Elementer civanın şiddetli ve uzun süre maruziyetinde böbrek, akciğer ve nörolojik sistem üzerinde toksik etkiler oluşabilmektedir (8). Oda sıcaklığında buharlaştığından uçucu olup başlıca akciğerler tarafından vücuda alınmaktadır. Ağız ve cilt yoluyla emilimi düşüktür. Vücuda alınan civanın bir kısmı çeşitli organlarda birikip büyük çoğunluğu dışkı yoluyla atılmaktadır. En fazla merkezi sinir sisteminde birikmektedir.

Civa maruziyeti termometre, barometre, nanometre, valf, pil ve kompakt floresan ampul imalatında kullanıldığından bunların üretimi veya geri dönüşümü sırasında civa buharının solunmasından kaynaklanabilir. Altın madenciliğinde teknolojinin gelişmesi ile günümüzde daha az kullanılmaktadır ancak gelişmekte olan ülkelerde bu madenlerde civa kullanılıyorsa çalışan işçiler etkilenebilir. Amalgam diş dolguları %50 oranında metalik civa içerdiğinden maruziyet için risk faktörüdür. Salınım miktarı, dolgu sayısı ve toplam amalgam yüzey alanı ile orantılıdır. Diş gıcırdatmayı alışkanlık haline getiren kişilerde amalgam dolgulardan daha fazla civa salınmaktadır.

Ayrıca klor alkali endüstrisi, altın yaldızları, metal rafinerileri ve cildi aydınlatan kozmetik ürünleridir. Yüksek fruktozlu mısır şurubunda civa içeriği yüksek olabilmektedir. Altın ve gümüş madencileri ve klor alkali sanayi işçilerinde yüksek doz civaya maruz kalmak klinik olarak nöropsikolojik anormallikler, pulmoner toksisite ve renal disfonksiyon oluşturabilir.

Civa miktarının vücutta artmasıyla obezite, insülin direnci, yağlı karaciğer hastalığı gibi birçok hastalığın gelişme riski artabilmektedir. Kadınlarda kanda civa yüksekliği ile östrojen ve östradiol yüksekliği arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Kore’li kız çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada, erken pubertesi olanlarda serum kurşun ve civa seviyeleri daha yüksek oranda bulunmuştur (9). Prenatal dönemde yüksek civaya maruz kalan annelerin çocuklarında erken puberteye rastlanmıştır. İnfertilitesi olan erkeklerde vücuttaki civa seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Civa T4’ün T3’e dönüştürülmesinden sorumlu olan 5'-deiodinaz enzimi üzerinde inhibitör etki yapmaktadır. Kloralkali tesislerinde çalışan işçilerde civa buharına mesleki maruziyetin serbest T3/serbest T4 oranındaki artış ve serum serbest T3 düzeylerindeki azalış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10).

Civa zehirlenmesinin klinik belirtileri maruz kalmanın ciddiyetine bağlıdır. Elementer civa buharının 1000 mcg/m³’ü aşan konsantrasyonları solunduğunda ölümcül olabilen bir interstisyel pnömoni oluşabilmektedir.

Akut civa toksisitesi belirtileri; öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, stomatit, mide bulantısı, kusma, ishal, konjonktivit ve dermatittir. İnorganik civadan akut zehirlenmede akut hemorajik gastroenterit, karın ağrısı ve sıvı kaybı sonucu şok ve ölüm gerçekleşebilmektedir.

Kronik civa toksisitesinde daha çok sinir sistemi etkilenmektedir. Titreme ve uykusuzluk gibi hafif nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Kişilik değişikliği, kaygı, sinirlilik, korku, uykusuzluk, hafıza kaybı, depresyon, halsizlik tablosu ile seyreden ‘erethism mercurialis’ görülebilmektedir. Şiddetli vakalarda kalıcı merkezi sinir sistemi bozukluğu oluşabilir. Akrodini (pembe hastalığı) küçük çocuklarda elementer civa, inorganik tuzlar ve organik fenil civa bileşiklerine maruz kalma sonucu vücutta döküntü, ekstremitte ödemi, ve avuç içinde kızarıklık, deride soyulma , ışığa hassasiyet , ateş, uykusuzluk ve aşırı terleme ile giden bir sendromdur.

Civa zehirlenmesinden şüphelenilen kişiden kanda (EDTA) ve/veya 24 saatlik idrarda civa ölçümü yapılarak tanı doğrulanır. Akut toksisiteden şüpheleniliyorsa tam kandan civa ölçümü, kronik toksisitede ise 24 saatlik idrar civa ölçümü yapmak yararlıdır.

Civa toksisitesi tedavisinde ilk yapılması gereken kaynağın en kısa sürede uzaklaştırılması ve destekleyici bakım tedavisi vermektir. Elementer veya inorganik civa maruziyetinde 24 saatlik idrar civa konsantrasyonu ≥ 100 mcg/L olması durumunda şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. Şelasyon tedavisinde dimerkaprol, penisilamin, unithiol ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılmaktadır.

KURŞUN:

Kurşun (Pb) vücuda solunum yolu, gastrointestinal sistem ve deri yoluyla geçmektedir. Erişkinlerde en sık solunum yolu ile alınmakta iken çocuklarda gastrointestinal yolla alımı daha sıktır. Genelde piller, pigmentler, boya, kağıt, kurşun madenciliği, kurşunu eritme, kaynak işçiliği, lehimleme, atış poligonlarında mermi tozu ile temas, araba radyatörleri, kablo ve teller, inşaat yıkımı, kozmetik ürünleri, seramikler ve teneke kutuları kullanmak gibi birçok maruziyet kaynağı vardır (11).

Eski yıllarda havadaki kurşunun büyük kısmı egzoz dumanından kaynaklanmakta iken 1980 sonrası kurşunsuz benzinin piyasaya sürülmesi ile hava kurşun seviyelerinde ciddi bir düşüş sonucu insanlarda kan kurşun seviyeleri de düşmüştür. İçme suyundan maruziyet su kaynağındaki kurşun miktarının fazlalığından veya kurşun içeren su tesisatının aşınması sonucu olmaktadır. Kurşun içeren terlemeyi önleyici deodorant veya roll-on kullanımı bazen toksisiteye neden olabilmektedir. Ayrıca pika öyküsü olan çocukların kurşun içeriği yüksek olan maddeleri yemesiyle vücutlarına fazla miktarda kurşun alınabilmektedir. Kurşunlu boyalar, kurşun ile sırlanmış tabaklar ve pişirme kapları, şekerleme, ruj ve pasta süsleme ürünleri ile maruziyet oluşmaktadır.

Kandaki fazla kurşun ürogenital sistem üzerine olumsuz etkiler yapmaktadır. infertilite, spontan abortuslar, fetal ve neonatal ölümler gibi ciddi etkiler meydana geldiği görülmüştür. Yüksek kan kurşun düzeyleri azalmış sperm sayısı, zayıf sperm hareketliliği ve anormal sperm morfolojisi ile ilişkili bulunmuştur. (12). Kurşun hipotalamohipofizer aksı etkilemekte olup yapılan çalışmalarda yüksek kurşun

maruziyetinin puberteyi ve büyümei geciktirdiği bildirilmiştir (13). Kurşuna maruz kalma DNA metilasyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir (14). Uzun ve yüksek süreli kurşun maruziyeti ile mikrositer anemi gelişebilir, ayrıca alyuvar zarı kırılğanlığının artmasına neden olup hemolize yol açmaktadır.

Akut kurşun toksisitesinde semptomlar genellikle spesifik değildir ve toksisite belirtileri kişiden kişiye değişir. Genellikle karın ağrısı, kabızlık, eklem ve kas ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, unutkanlık, sinirlilik, depresyon gibi bulgular görülebilir. Kan kurşun seviyesi 80 mcg/dL' yi aştığında anemi gelişir.

Kronik toksisitede akut kurşun zehirlenmelerini semptomlarına benzer semptomlar görülür ancak uzun süreli maruziyet sonucu kalıcı olabilen böbrek hasarı, kardiyovasküler ve kognitif etkiler görülmektedir. Alyuvarlarda RNA bozulmasına neden olup periferik yaymada bazofilik noktalanma görülebilmektedir. Tedavide kurşuna maruz kalma kaynaklarının tespit edilip azaltılması veya ortadan kaldırılması önemlidir. Ayrıca gerekli vakalarda şelasyon tedavisi uygulanmaktadır.

KADMIYUM

Kadmiyum (Cd) endüstriyel atıklarda maden ocaklarında yüksek miktarlarda bulunabilen bir ağır metaldir. Vücuda yüksek miktarlarda alındığında akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrekleri etkiler (15).

Genelde evsel ve endüstriyel atıklardan ve kadmiyum içeren fosforlu gübrelerin kullanılmasıyla topraktan salınarak çevreye yayılır. İnsanlarda ise kontamine gıdaları yemekle, sigara içmek ve kadmiyum maruziyeti fazla olan işyerlerinde çalışmaktan kaynaklanır. Gıda yoluyla bulaşması coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Kontamine olmuş toprakta yetişen yeşil yapraklı bitkiler, patates, havuç, gibi yeraltında yetişen sebzeler, tahıllar ve yağlı tohumların kadmiyum içeriği yüksek olabilir. Ayrıca kabuklu deniz hayvanları, yumuşakçalar, yaşlı hayvanların sakatatlarında, bazı yabani mantarlarda kadmiyum düzeyi yüksek olabilmektedir. Günde 20 adet sigara içen bir kişi akciğerler yoluyla vücuduna yaklaşık 1 mcg kadmiyum alır. Mesleki olarak maruz kalanlar kadmiyumun pil üretiminde ve alaşım üretimi endüstrisinde kullanımı ile uğraşan işçilerdir. Gastrointestinal emilimi oldukça zayıftır. Solunumla alınan miktarlar dolaşıma daha çabuk geçer. Partiküllerin küçük olması akciğerden emilimini hızlandırır.

Kadmiyum erkeklerde sperm parametrelerini olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda sperm sayısını, hareketini, konsantrasyonunu etkilediği ayrıca testis hacmini azalttığı bildirilmiştir. Kadmiyum düzeyi yüksekliği ile ejakulattaki sperm yoğunluğu, sperm sayısı ve semen hacmi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (16). Erkek çocuklarında yüksek kadmiyum düzeyi ile puberte gecikmesi, düşük testosteron düzeyi ve düşük testis hacmi arasında ilişki bulunmuştur (17).

Akut toksisite genelde solunum yoluyla olup akciğerleri etkilemektedir. Şiddetli kimyasal pnömoniye neden olabilir. Ağızdan yüksek doz kadmiyum alınması durumunda orofaringial ödem ve gastrointestinal kanama görülebilmektedir.

Kronik kadmiyum maruziyeti böbrekler ve kemikler üzerinde olumsuz etkiler yapar. Böbreklerde tubuler, glomerüler ve intersitisyel hasar yapıp protein, glikoz, aminoasit, fosfat ve kalsiyum atılımı oluşturabilmektedir. İleri yaş, diyabet ve demir eksikliği olanlarda kadmiyuma kronik maruz kalma durumunda böbrek hasarı riski artar. Kadmiyum fazlalığı kemikler üzerinde çoklu kırık, osteoporoz, osteomalazi ve böbrek hasarı ile karakterize bir hastalık olan İtai-itai hastalığına neden olmaktadır. Bu hastalık ilk olarak Japonya' da Toyama bölgesinde kadmiyum zehirlenmesi olan madencilerde bildirilmiştir (18).

Akut toksisiteden şüpheleniliyorsa kandan, kronik toksisiteden şüpheleniliyorsa idrardan kadmiyum düzeyine bakılması önerilmektedir. Toksikiteyi önlemek için atılması gereken ilk adım kadmiyum maruziyetini azaltmaktır. Sigara içenlerde sigara bırakılması, mesleki maruziyeti azaltıcı önlemler alınması ve kontamine olmuş gıdaların tüketiminin düşük tutulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Oremland, R. S., & Stolz, J. F. (2003). The ecology of arsenic. *Science*, 300(5621), 939-944.
2. Chou, C. H., & Harper, C. (2007). Toxicological profile for arsenic.
3. Li, X., Sun, Z., Manthari, R. K., Li, M., Guo, Q., & Wang, J. (2018). Effect of gestational exposure to arsenic on puberty in offspring female mice. *Chemosphere*, 202, 119-126.

4. Tabacova, S., Baird, D. D., Balabaeva, L., Lolova, D., & Petrov, I. (1994). Placental arsenic and cadmium in relation to lipid peroxides and glutathione levels in maternal-infant pairs from a copper smelter area. *Placenta*, 15(8), 873-881.
5. Gomez-Camirero, A., Howe, P. D., Hughes, M., Kenyon, E., Lewis, D. R., Moore, M., ... & Ng, J. (2001). Arsenic and arsenic compounds. World Health Organization.
6. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2009). Scientific Opinion on arsenic in food. *Efsa Journal*, 7(10), 1351.
7. National Poisons Information Service (NPIS), Arsenic and Arsenic Compounds. TOXBASE. , 2013.
8. WHO. Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118. World Health Organization, Geneva, 1991
9. Choi, H. S. (2020). Relationships of lead, mercury and Cadmium levels with the timing of menarche among Korean girls. *Child Health Nursing Research*, 26(1), 98.
10. Barregård, Lars, et al. Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers. *Occupational and environmental medicine*, 1994, 51.8: 536-540.
11. US Department of Health and Human Services. "Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological profile for Lead (update) PB/99/166704." Atlanta: US Department of Health and Human Services (1999).
12. Doumouchtsis, K. K., Doumouchtsis, S. K., Doumouchtsis, E. K., & Perrea, D. N. (2009). The effect of lead intoxication on endocrine functions. *Journal of Endocrinological Investigation*, 32(2), 175-183.
13. Denham, M., Schell, L. M., Deane, G., Gallo, M. V., Ravenscroft, J., DeCaprio, A. P., & Akwesasne Task Force on the Environment. (2005). Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics*, 115(2), e127-e134.
14. Li, C., Yang, X., Xu, M., Zhang, J., & Sun, N. (2013). Epigenetic marker (LINE-1 promoter) methylation level was associated with occupational lead exposure. *Clinical Toxicology*, 51(4), 225-229.
15. Who, Cadmium. "Environmental health criteria." World Health Organization, Geneva, Switzerland (1989).
16. Xu, B., Chia, S. E., Tsakok, M., & Ong, C. N. (1993). Trace elements in blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality. *Reproductive toxicology*, 7(6), 613-618

17. Interdonato, M., Pizzino, G., Bitto, A., Galfo, F., Irrera, N., Mecchio, A., ... & Altavilla, D. (2015). Cadmium delays puberty onset and testis growth in adolescents. *Clinical Endocrinology*, 83(3), 357-362.
18. Kido, T., Nogawa, K., Yamada, Y., Honda, R., Tsuritani, I., Ishizaki, M., & Yamaya, H. (1989). Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *International archives of occupational and environmental health*, 61(4), 271-276.

ATRAZİN

Uz. Dr. Mehmet Yaşar

T.C. SB. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

1. Endokrin Bozucu olarak Atrazin

Herbisitler istenmeyen yabancı ot ve bitkilerin yok edilmesi için kullanılmaktadır. Bir herbisit olan **atrazin**, kullanım kolaylığı, düşük maliyeti ve mükemmel yabancı ot kontrol etkinliği nedeniyle mısır, şeker kamışı ve sorgum gibi ürünler için yaygın olarak herbisit olarak kullanılan bir triazindir (1). Atrazin suda çözünürlüğü yüksektir (33 mg/L) ve toprağa adsorpsiyon yeteneği düşüktür. Bu nedenle atrazin yüzey, yer altı sularına ve içme sularına kolaylıkla karışmaktadır. Yarılanma ömrünün 30-100 gün gibi uzun süreli olması nedeniyle genellikle yüzey ve yeraltı sularında tespit edilir ve hayvanlar üzerinde önemli toksik etkilere sahiptir (2). Hayvan yemi olarak kullanılan ekinlerde (samanda) bulunan atrazin'in, aynı zamanda süt ve ette de bulunduğu gösterilmiş (3).

Güçlü bir endokrin bozucu aktiviteye sahip olan atrazin, bir zamanlar dünya çapında en yaygın kullanılan tarım herbisitlerinden biriydi. Her yerde ve kaçınılmaz olarak meydana gelen su ve toprak kirliliği nedeniyle, atrazin kullanımı Avrupa Birliği tarafından Ekim 2003'te ülkemizde ise Ağustos 2011'de yasaklanmıştır. Yasaklanmış olmasına rağmen, insanların atrazine maruz kalması desetil-atrazin, deizopropil-atrazin ve diaminoklorotriazin metabolitleri nedeniyle yeraltı suyu ve tortu kontaminasyonları nedeniyle sorun olmaya devam etmektedir. Klor metabolitleri toksikolojik olarak ana bileşiğe eşdeğer olarak sınıflandırılmaktadır (4). Ayrıca, Avrupa'da ve ülkemizde yasaklanmış olmasına rağmen, atrazin hala dünyada 80'den fazla ülkede gıda üretiminde geniş yapraklı ve çimenli yabancı otların kontrolü için kullanılmaktadır. Glifosattan sonra en yaygın kullanılan ikinci herbisittir (5).

Atrazinin herbisidal etkisi, thylakoid membranlar üzerindeki kloroplast kompleksi II'nin indirgeyici bölgesinde elektron transferinin bloke edilmesi yoluyla fotosentezin geri döndürülemez inhibisyonuna dayanır. Memeli mitokondriyal elektron transfer zinciri kompleksi I ve III, kloroplast ve bakterilere benzer kinon bağlanma bölgelerine sahip olduğundan, atrazinin bu bölgelere bağlanarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve oksidatif strese neden olabileceği ve bunun da memelilerde gözlenen toksisite ile ilgili olabileceği varsayılmıştır (6).

Balıklarda, amfibilerde, sürüngenlerde ve memelilerde gösterilen androjen seviyelerinde azalma ve östrojen sentezinin uyarılması, incelenen tüm omurgalı sınıflarında tutarlı olan, atrazinin erkek gelişimi üzerindeki etkisini açıklayan makul ve tutarlı bir mekanizmayı temsil eder (7). Atrazin "insanlar için kanserojen olma olasılığı düşük" olarak sınıflandırılmıştır, ancak bazı hayvan çalışmaları, yetişkin sıçanlarda atrazin maruziyetinin meme bezi büyümesini ve gelişimini geciktirdiğini ve atrazine uzun süreli maruz kalmanın meme tümörünü arttırdığını göstermiştir (8). Bununla birlikte, atrazin maruziyeti ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiye ilişkin epidemiyolojik kanıtlar hala çok sınırlıdır. Bunlardan ikisi vaka kontrol çalışmalarına değil, ekolojik araştırmalara dayanmaktadır (9-10). Wisconsin kırsalındaki kadınlar arasında atrazin maruziyeti ile meme kanseri insidansları arasındaki ilişkiyi değerlendiren sadece bir vaka kontrol çalışması vardı ve sonuçlar atrazin maruziyetiyle meme kanseri riskinde artış göstermedi (11).

2.Atrazinin Bulaşma Yolları

Atrazinin insan vücuduna alınması deri, sindirim veya solunum yoluyla olmaktadır. Tarımsal faaliyetlerde atrazin kullanan kişilerin inhalasyon yoluyla atrazine maruziyetleri daha yüksek olasılık gibi düşünülebilir. Özellikle atrazin kullanımı olan bölgelerde kontamine sular vasıtasıyla maruziyet riski ciddi olarak artmaktadır. Atrazin içeren toz solunursa, partiküllerin bir kısmı akciğerlerde birikebilir. Daha büyük atrazin partiküller ise akciğere ulaşmadan birikebilir ve öksürülerek yutulabilir. İnsan derisi, atrazinle kirlenmiş toprak veya su ile temas ederse, az bir miktarı ciltten geçerek kan dolaşımına geçebilir. Atrazin içeren yiyecek, su veya toprak yutulursa, çoğu intestinal sistemden emilerek sistemik dolaşıma geçer. Atrazin, gastrointestinal sistemden neredeyse tamamen emilir. Ciltten yalnızca çok sınırlı bir ölçüde nüfuz eder. Atrazin

vücudumuzda metabolitlere dönüştürülür. Bazı atrazin ve metabolitleri bazı organlara veya yağ dokusuna girer, ancak atrazin vücutta birikmez veya kalmaz. Metabolitlerin çoğu, vücuttan 24-48 saat içinde, öncelikle üriner (% 75), daha az miktarda gastrointestinal (% 25) yolla atılır (12).

Atrazin ve/veya metabolitlerinin en yüksek konsantrasyonu, triazinlerin etkili bir şekilde bağlandığı eritrositlerde bulunur. Deriden absorpsiyon nispeten düşük olabilir: dermal absorpsiyon konsantrasyona bağlıdır ve seyreltik çözeltiler için orantılı olarak daha yüksektir (13). İnsan derisi kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda, uygulanan atrazin dozunun yaklaşık %16'sı cilt tarafından emilmiştir (14).

1. Atrazin ve Endokrin Sistem

Atrazin, bir endokrin bozucu gibi davranır, ancak etki mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır. Bu mekanizmalar hormon biyosentezi, depolama/salım ve taşıma/klirensi, reseptör tanıma/bağlanma ve/veya reseptör sonrası sinyal yolları üzerinde etkiler şeklinde sıralanabilir (15). Atrazin tartışmalı olarak, cAMP'nin hidrolizinden sorumlu enzimler olana cAMP'ye özgü fosfodiesterazların inhibitörü gibi tanımlanır (16). Bu inhibitör etki ile hücre içi ve hücre dışı cAMP birikimini ve muhtemelen Preotein Kinaz-A aktivasyonunu destekler. Atrazinin cAMP, AKT ve ERK1/2-sinyal yollarında neden olduğu endokrin disfonksiyon, büyük olasılıkla cAMP'ye özgü fosfodiesteraz 4'ün inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Bunlara ilave olarak, atrazin gelişmiş cAMP, AKT ve CEBPB sinyaline ve progesteron biyosentezine yol açan bir FSH duyarlılaştırıcı görevi görebilir ve bazı hücrelerde aromataz aktivitesini (sitokrom P450 aromataz-Cyp19a1 gen ekspresyonu ve aktivitesindeki artışlarla) uyarak estradiol sentezinde dengesizliğe neden olabilir (17-18).

3.1. Atrazin ve Hipofiz

Atrazin ve metabolitleri yağda çözünen moleküller oldukları için kan beyin bariyerini geçebilirler. Atrazinin hipotalamo-hipofizer hedef organ akslarına etkilerinin araştırıldığı hayvan deneyleri literatürde mevcuttur. Atrazinin, LH reseptör gen ekspresyonunun baskılanması yoluyla steroidogeneze down regülasyon yapabildiği, bunun da cAMP üretiminin inhibisyonuna ve steroidogenezin kontrolünden sorumlu birkaç genin mRNA transkriptlerinde bir düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (19). Atrazinin,

hipotalamo-hipofizer-gonad aksının cAMP'ye özgü fosfodiesteraz-4'ü inhibe ederek üreme işlev bozukluğuna neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (20).

Yapılan hayvan deneylerinde Atrazine maruz kalmanın, dopaminin veziküler depolanmasını ve/veya hücrenel alımını bozarak hem nigrostriatal hem de mezolimbik devrelerde dopaminerjik nörotoksisiteyi indüklediği bildirilmiştir. Bu etkinin sitozolik dopamindeki artışa ve ardından toksik oksidatif metabolitlerin oluşumuna bağlı olduğuna inanılmaktadır (21-22). Dopamin ve dopamin sinyallemedeki anormallikler, bir dizi nörodejeneratif, psikiyatrik ve otoimmün bozukluğa yol açabilir (23). Atrazin ile yapılan in vitro çalışmalarda, sentetik enzim tirozin hidroksilaz ve dopamin- β -hidroksilazın değişmesi yoluyla hücre içi dopaminde doza bağlı bir azalma gösterilmiştir (24).

3.1.1. Atrazin ve Hipotalamo-Hipofizer Gonad Aksı

Endokrin bozucular Hipotalamo-Hipofiz-Gonad aksın üzerindeki etkileri birden fazla mekanizmayla yapabilirler. Kan beyin bariyerini geçebiliyor olmasından dolayı GnRH sekrete eden nöronlar ile etkileşime girebilirler. Ooforektomili dişi sıçanlar 4 gün boyunca 0 ila 200 mg/kg/gün arasındaki dozlarda atrazine maruz bırakılmışlar. Atrazinin 100 ve 200 mg/kg/günlük dozlarında, aktive edilmiş GnRH nöronlarının sayısını azalttığını saptanmıştır. (25). GnRH nöronlarında Fos immüno reaktivitesindeki azalma, güçlendirilmiş yeşil flüoresan protein flüoresansının incelenmesiyle gösterilmiştir. Atrazine maruziyetin, GnRH'nin neden olduğu LH artışını azalttığı diğer çalışma grupları tarafından da rapor edildi (26-27).

Foradori ve arkadaşları, ilginç bir şekilde atrazin maruziyetinin kesilmesinden sonraki 4 gün içinde, LH artışının ve GnRH aktivasyonunun belirteçlerinin, tedavi edilen hayvanların bu seviyelere döndüğünü gösterdi. Etkiler tersine çevrilebilsede, atrazine daha uzun süre maruz kaldıktan sonra geri dönüşün gerçekleşip gerçekleşmeyeceği bilinmemektedir. Bu sonuçlar, akut atrazin maruziyetinin yetişkin dişi sıçanda üreme fonksiyonunun nöroendokrin kontrolü üzerinde etkisini ve bu etkilerin geçici olduğunu, hipotalamo-hipofiz-gonad aksında kalıcı ölçülebilir değişikliklere yol açmadığını göstermiştir. Bu çalışmalarda FSH salınımında değişiklik saptanmamıştır.

Gen ekspresyonu ve GnRH etkiyi araştırmak için 200 mg/kg/gün atrazin verilerek yapılan bir çalışmada, GnRH mRNA veya peptit seviyelerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiş (28). Sıçanlarda bir günlük 100 mg/kg/gün ve yüksek bir doz atrazin maruziyetinden sonra Kiss1 mRNA'sında bir artış gözlemlendi, ancak 4 günlük maruziyetin ardından hiçbir değişiklik saptanmamıştır (20). Bu bulgular ışığında atrazine maruz kalmanın, akut dönemde değişikliğe sebep olabileceği düşünülmüştür. Öte yandan, atrazinin hipofizin GnRH'ye duyarlılığını etkilemediğini gösteren yayınlar da vardır (30-31). Mevcut literatüre dayanarak, atrazinin doğrudan GnRH nöronlarını etkileyip etkilemediği veya GnRH nöronlarını etkileyebilecek sayısız nörotransmitter sistemlerinden biri üzerinde etki edip etmediği hala belirsiz görünmektedir.

3.1.2. Atrazin ve Hipotalamo-Hipofizer Tiroid Aksı

Atrazin maruziyetinin sonuçları sıçanlarda da analiz edildi ve çok çelişkili etkiler gözlenmiştir. Aynı atrazin tedavisini kullanan aynı araştırma grubu tarafından üç çalışma yapıldı ve farklı sonuçlar bulundu. İki çalışmada, 12.5, 25, 50, 100 veya 200 mg/kg/gün konsantrasyonları ile yapılan atrazin maruziyetlerinin tüm dozlarında serum T3, T4 veya TSH seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (32-33). Bununla birlikte, aynı parametreleri kullanan başka bir çalışmada, 200 mg/kg/gün atrazin maruziyetinden sonra serum T3 düzeylerinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Serum T4 ve TSH düzeylerinde ise tüm dozlarda değişiklik saptanmamıştır (34).

Atrazin maruziyetinin hipotalamo-hipofiz-tiroid aksına doğrudan sonuçları hala açık değildir. Atrazine maruz kalmanın hipotalamo-hipofiz-tiroid eksenini ve tiroid hormonlarının dengesini bozup bozamayacağını anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

3.1.3. Atrazin ve Hipotalamo-Hipofizer Adrenal Aks

Atrazinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aksına etkilerini inceleyen çeşitli hayvan çalışmaları vardır. Long-Evans dişi sıçanlarına tek doz oral 75 mg/kg atrazin uygulaması sonrası aks hormonlarının düzeyleri ölçülmüştür. Plasma ACTH, kortizol ve progesteron seviyelerinde akut bir artış geliştiği gösterilmiş. Ardından 4 günlük

periyod boyunca günlük olarak atrazin verilmesinden sonra hipotalamo-hipofizer adrenal aksında benzer bir doza duyarlı aktivasyon gözlemlenmiştir (35). Dişi farelerde atrazinin tek doz intraperitoneal 100-300 mg/kg veya oral 500 mg/kg dozunda verildiğinde sistemik dolaşımdaki kortizol konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (36). Benzer sonuçlar 28 günlük intraperitoneal 150 mg/kg atrazin verilmesiyle de gözlemlenmiştir (37).

Erkek sıçanlarda da 50-100-200 mg/kg dozunda atrazin maruziyetinin plasma ACTH ve kortizol düzeylerinin doz bağımlı olarak arttığı ve bu yükselişin 12 saat süreyle devam ettiği rapor edilmiştir (38-39-40). Dişi ve erkek sıçanlara 7, 14 veya 28 gün boyunca 50 mg/kg/gün dozunda atrazin uygulanmış, sonuçta kortizol ve progesteron düzeylerinde artış izlenmiş fakat bu artışların kalıcı olmadığı saptanmıştır (39-41-42). Atrazin 25 mg/kg dozda hem intakt hem de hadım edilmiş erkeklere verilmiştir. Serum progesteron ve kortizol seviyelerinde artış; androstenedion ve testosteron için monotonik olmayan doz-yanıt eğrileri gözlenmiştir. Bu etki atrazinin steroidogenez üzerindeki geçici uyarıcı etkisini ortaya koymuştur.

Bozulmamış ve hadım edilmiş sıçanların atrazine maruz kalmasından progesteronda yükselme, adrenalde değişen ubiquitin C ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür. Yazarlara göre, bu sonuçlar, adrenal glandın atrazin ile indüklenen aşırı ACTH uyarısına, progesteron ve kortizol seviyelerine yanıt verme yeteneğini azaltmak için steroid reseptörlerinin bozulmasında bu proteinlerin bir rolü olduğunu gösterebilir (43).

Atrazinin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptörü aracılığıyla eksenin merkezi olarak aktive ederek, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenin aktivasyonu dahil, artmış glukokortikoid ve progesteron seviyeleri dahil olmak üzere steroid hormonlarının seviyelerini etkilediği, azalmış gonadotropin üretiminin ve özellikle erkeklerde ilgili androjen aracılı süreçlerin bozulduğu bildirilmiştir. Atrazinin, CRH salınımını doğrudan ortaya çıkarmak için γ -aminobütirik asit (GABA) veya GABA yoluyla benzer şekilde CRH terminalleri üzerinde etki gösterebileceği ve böylece ön hipofiz kortikotropolarından adrenokortikotropik hormonun salgılanmasını yönlendirebileceği tahmin edilmektedir (44).

Atrazinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aksını etkilediği noktalar için çeşitli çalışmalar yapılmıştır bu araştırmaların sonucunda;

a) Atrazin tedavisinin adrenal ağırlıkları etkilemediği, ancak adrenal morfolojiyi değiştirdiği;

b) hipofizektomi uygulanmış sıçanlar veya deksametazon supresyonu altındaki sıçanlar, atrazin tedavisine yanıt vermedi, bu nedenle yazarlar, atrazinin kortizol sentezini indüklemek için adrenal bezi doğrudan uyardığını öne sürdüler;

c) atrazin ile beslenen dişi sıçanlarda, CRH reseptör antagonisti astresin ile ön tedavi, kortizol konsantrasyonlarında atrazin ile indüklenen artışı tamamen bloke ederek, atrazin ile indüklenen hipotalamo-hipofiz-adrenal aktivasyonunda CRH salınımını etkilediği gösterilmiştir;

d) intraserebroventriküler atrazin infüzyonu, plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olmuş

e) Atrazin, hipotalamusun paraventricüler nükelusunda c-Fos immünoaktivitesini indüklemediği saptanmıştır.

Bu bulgularla yazarlar, atrazinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aksını merkezi olarak aktive ettiği ve CRH reseptör aktivasyonunu gerektirdiği, ancak CRH nöronal uyarımı ile ilişkili hücrel yolları uyardığı sonucuna varılmıştır (40). Bu nedenle, atrazinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı üzerindeki aktivasyon eylemi, doğrudan mekanizmaları detaylandıran veriler az olmasına rağmen, literatürde yeterli veriler vardır.

3.1.4. Atrazin ve Hipotalamo-Hipofizer Somatotrop Aks

Atrazine maruziyetin hipotalamo-hipofizer-somatotrop aksın işlevini bozabileceğini gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Somatostatin memelilerde Growth hormonun baskılanmasına yol açan ve GHRH'nin uyarıcı hareketlerini antagonize ettiği bilinmektedir. Artan somatostatinin, sıçan hipofizindeki GHRH

reseptörü üzerindeki atrazinin antagonistik etkisine ikincil olabileceğini öne süren çalışmalar vardır (45).

Giusti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her iki cinsiyetten fareler postnatal 21. güne kadar atrazine maruz bırakılmış, sonrasında yapılan doku örneklerinde amino bakır gümüş boyama yapılıyor. Bu boyama atrazinin infiltratif özelliklerinin anında kanıtını sağlayabilen spesifik bir yöntem olması nedeniyle tercih ediliyor. Sonuçlar, atrazinin daha yüksek dozda somatostatin alt tipleri 2,3,5 reseptör mRNA'sının dimorfik ekspresyon modellerini etkilediğini göstermiştir. Yazarlar, nöronal düzeyde, nöropeptid somatostatin, atrazin etkilerinin ana hedefinin olduğu düşüncesindedirler. Bu çalışma, dişi hipotalamik alanlarda, özellikle suprakiazmatik çekirdeklerdeki nöronlarda somatostatin tip 2 reseptörde ekspresyonunda güçlü bir artışı bildirirken, striatum gibi bazı ekstra hipotalamik alanlar için benzer bir azalma eğilimini göstermiştir. Ek olarak, somatostatin tip 3 reseptörde erkek sıçanlarda hipotalamik alanda ve amigdaloid bölgelerde güçlü artışlar; kortikal ve hipokampal alanlarda için güçlü azaltıcı etkiler saptanmıştır. Atrazin maruziyetinin hipotalamo-hipofizer-somatotrop aks üzerinde olumsuz etkilere yol açtığına dair kanıtlar göstermiştir (46).

Memeli modellerinde atrazin ve diğer endokrin bozucuların maruziyetini kullanan ve nöroendokrin hipotalamo-hipofizer-somatotrop aks bileşenlerinde hem doğrudan uyarıcı hem de engelleyici etkileri bildiren az sayıda çalışma vardır (Tablo 1).

Summary of effects of the six major classes of EDC on the HP axis.

EDC	NOAEL	HPG	HPT	HPA	HPS
BPA	≤	↑	= /↑	↑	↑
	>	NE	NE	NE	↑
Phthalates (DEHP)	≤	↑	NE	↑	↑/↓
	>	↑	↑/ =	=	↑/↓
PCBs, PBDE and PBBs	≤	↑/↓	↑/↓	NE	NE
	>	NE	↑/↓	NE	↓
DDT	≤	NE	NE	NE	NE
	>	↑/↓	↑	NE	NE
TBT	≤	↓	↑/↓	↑	NE
	>	NE	NE	NE	↓
ATR	≤	NE	NE	= /↑	↑
	>	↓	NE	NE	↑

≤ and >: Low or similar and high dose compared with NOAEL dose; =, ↑ and ↓: No alteration, stimulated and inhibited neuroendocrine axis components, respectively; ATR: Atrazine; BPA: Bisphenol A; DDT: Dichlorodiphenyltrichloroethane; DHEP: Diethylhexylphthalate; EDC: Endocrine-disrupting chemical; HP: Hypothalamus-pituitary; HPA: Hypothalamus-pituitary-adrenal axis; HPG: Hypothalamus-pituitary-gonadal axis; HPS: Hypothalamus-pituitary-somatotropic axis; HPT: Hypothalamus-pituitary-thyroid axis; NOAEL: No-observed-adverse-effect level; NE: Not evaluated or reported; PBBs: Polybrominated biphenyls; PBDE: Polybrominated diphenyl ethers; PCBs: Polychlorinated biphenyls; TBT: Tributyltin.

Tablo 1- Atrazinin Hipotalamo-Hipofizer-Hedef organ aksına etkileri

3.2. Atrazin ve Tiroid

Tiroid hormonları üzerindeki etki çelişkili ve kesin değildir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormonları üzerindeki etkileri hem artan (47) hem de azalan düzeyler (48) ve hiçbir değişiklik gözlemlenmeyen bir çalışma (49) sunulmuştur. Wistar sıçanlarında atrazin maruziyeti sonrası tiroid dokuları ışın ve elektron mikroskopisiyle incelenmiştir. Fakat histolojik ve fonksiyonel olarak bir değişiklik saptanmamıştır (50). Wistar sıçanlarında klorlu atrazin metabolitlerinin etkisini analiz eden farklı bir çalışmada, kontrollere kıyasla tiroid hormon seviyelerinde [toplam tirotropin (T4) ve toplam triiyodotironin (T3)] veya tiroid histolojisinde hiçbir farkın gözlemlenmediği sonucuna varılmıştır (51).

Daha yakın zamanlarda, Caiman latirostris'le (Güney afrikada yaşayan bir timsah türü) ilgili bir çevresel konsantrasyonda atrazine embriyonik maruziyetin, özellikle kadınlarda, maruziyet sona erdikten çok sonra tiroid bezi bozulmasına yol

açtığı gösterilmiştir (52). Tiroid üzerindeki etkilerle ilgili kanıtlar çelişkili olup daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3.3 Atrazin ve Adrenal Gland

Adrenal gland hipotalamo-pitüiter aks (HPA) kontrolünde çalışıp stres tablolarında fonksiyonunda artış gözlenir. Atrazinin veya birincil metabolitlerinin molar eşdeğer dozlarının merkezi infüzyonu, stres hormonlarında hızlı bir artışa neden olur. Atrazin, hipofiz hücre kültürlerinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını indüklemeyi engeller. Ayrıca kortikotropin salgılayan hormon (CRH) reseptörlerinin blokajı, in vivo olarak kortikosteronda atrazin kaynaklı yükselmeyi inhibe eder. Bu, atrazinin doğrudan hipofizden ACTH salınımını uyarmadığını, ancak muhtemelen hipotalamik türevli CRH'den CRH reseptörü aktivasyonunu gerektirdiğini düşündürür.

Benzer şekilde, atrazin tedavisinden sonra plazma ACTH ve kortikosteron konsantrasyonlarındaki eş zamanlı artış ve deksametazon supresyonu altındaki veya hipofizi olmayan hayvanlarda atrazinin neden olduğu kortikosteron eksikliği, atrazinin adrenal bez steroidogenezi üzerindeki doğrudan etkisini desteklemez. Bununla birlikte, atrazinin HPA eksenini üzerindeki etkilerini "stres benzeri" olarak adlandırılır, çünkü atrazin kaynaklı ACTH salınımı için CRH reseptörü aktivasyonu gerekli olsa da, hipotalamik paraventriküler çekirdeğin CRH hücreleri, atrazin tedavisinden sonra aktivasyon belirteçleri gösteremez (cFos ve P-CREB) (53).

Aynı şekilde hayvanlar atrazini bir stres etkeni olarak algılamazlar. Hayvanlar, atrazin tedavisine hipertermi ile yanıt vermez veya stresli hayvanlarda yaygın olan kaçınma davranışı göstermezler (54). Dört günlük atrazin tedavisinden sonra adrenal korteksin zona glomeruloza kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (53). Zona glomerulozada incelmeye beraber aldosteron düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır. Atrazin tedavisi, kısıtlama stresi altındaki hayvanlarda bulunanlara benzer şekilde dolaşımdaki ACTH'de yüksek konsantrasyonlarla sonuçlanır (53,55). ACTH ile tedavi edilen veya kısıtlama stresi altındaki fareler, zona glomeruloza kalınlığında atrazin ile tedavi edilen hayvanlara benzer azalmalar gösterir (14, 15).

Kaynaklar

- 1-Qing H. Tao, Hong X. Tang Effect of dye compounds on the adsorption of atrazine by natural sediment *Chemosphere*, 56 (1) (2004), pp. 31-38, 10.1016/j.chemosphere.2004.02.029
- 2-Maria E. Taverna, Carlos A. Busatto, Maia R. Lescano, Veronica V. Nicolau, Cristina S. Zalazar, Gregorio R. Meira, et al. Microparticles based on ionic and organosolv lignins for the controlled release of atrazine *J. Hazard Mater.*, 359 (2018), pp. 139-147, 10.1016/j.jhazmat.2018.07.010
- 3-Demarini, D. M., and S. H. Zahm. 1999. Atrazine. *IARC Monographs* 73: 196–205
- 4- Nödler, K., Licha, T., and Voutsas, D. (2013). Twenty years later–atrazine concentrations in selected coastal waters of the Mediterranean and the Baltic Sea. *Mar. Pollut. Bull.* 70, 112–118. doi: 10.1016/j.marpolbul.2013.02.018
- 5- Atwood, D., and Paisley-Jones, C. (2017). *Pesticides Industry Sales and Usage 2008-2012 Estimates*. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency
- 6- Jestadi, D. B., Phaniendra, A., Babji, U., Srinu, T., Shanmuganathan, B., and Periyasamy, L. (2014). Effects of short term exposure of atrazine on the liver and kidney of normal and diabetic rats. *J. Toxicol.* 2014:536759. doi: 10.1155/2014/536759
- 7- Hayes, T. B., Anderson, L. L., Beasley, V. R., de Solla, S. R., Iguchi, T., Ingraham, H., et al. (2011). Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: consistent effects across vertebrate classes. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 127, 64–73. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.03.015
- 8-Laws, S. C., J. M. Ferrell, T. E. Stoker, J. Schmid, and R. L. Cooper. 2000. The effects of atrazine on female Wistar rats: An evaluation of the protocol for assessing pubertal development and thyroid function. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology* 58 (2):366–376. doi: 10.1093/toxsci/58.2.366

- 9- Hopenhayn-Rich, C., M. Stump, and S. Browning. 2002. Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 42 (1):127–136.
- 10- Freeman, L. E. B., J. A. Rusiecki, J. A. Hoppin, J. H. Lubin, S. Koutros, G. Andreotti, S. H. Zahm, C. J. Hines, J. B. Coble, F. Barone-Adesi, et al. 2011. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the agricultural health study (1994–2007). *Environmental Health Perspectives* 119 (9):1253–1259. doi: 10.1289/ehp.1103561.
- 11- McElroy, J. A., M. S. Kanarek, A. Trentham-Dietz, S. A. Robert, J. M. Hampton, P. A. Newcomb, H. A. Anderson, and P. L. Remington. 2004. Potential exposure to PCBs, DDT, and PBDEs from sportcaught fish consumption in relation to breast cancer risk in Wisconsin. *Environmental Health Perspectives* 112 (2):156–62. doi: 10.1289/ehp.6506.
- 12-Rohr, J.R., and Crumrine, P.W., 2005, Effects of an herbicide and an insecticide on pond community structure and process, *Eco Apps*, 15(4), 1135-1147
- 13- Shah, P. V., Fisher, H. L., Sumler, M. R., Monroe, R. J., Chernoff, N., and Hall, L. L., 1987, Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, (21), 353
- 14-Ademola, J. I., Sedik, L. E., Wester, R.C., and Maibach, H. I., 1993, In vitro percutaneous absorption and metabolism in man of 2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamine-s-triazine (Atrazine), *Arch. Toxicol*, (67), 85
- 15- Sikka, Suresh C., Wang, Run, 2008. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive Axis. *Asian J. Androl.* 10 (1), 134–145. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2008.00370.x>.
- 16-Marek Kucka, Kristina Pogrmic-Majkic, Svetlana Fa, Stanko S. Stojilkovic, Radmila Kovacevicb Atrazine acts as an endocrine disrupter by inhibiting cAMP-specific phosphodiesterase-4 *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 265 (2012), pp. 19-26, [10.1016/j.taap.2012.09.019](https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.09.019)

17-Kristina Pogrmic, Svetlana Fa, Vanja Dakic, Sonja Kaisarevic, Radmila Kovacevic Atrazine oral exposure of peripubertal male rats downregulates steroidogenesis gene expression in Leydig cells *Toxicol. Sci.*, 111 (2009), pp. 189-197, [10.1093/toxsci/kfp135](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp135)

18-Alison C. Holloway, Anger Dana, Denis J. Crankshaw, Meng Wu, Warren G. Foster Atrazine-induced changes in aromatase activity in estrogen sensitive target tissues *J. Appl. Toxicol.*, 28 (3) (2008), pp. 260-270, [10.1002/jat.1275](https://doi.org/10.1002/jat.1275)

19-Marek Kucka, Kristina Pogrmic-Majkic, Svetlana Fa, Stanko S. Stojilkovic, Radmila Kovacevic Atrazine acts as an endocrine disrupter by inhibiting cAMP-specific phosphodiesterase-4 *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 265 (2012), pp. 19-26, [10.1016/j.taap.2012.09.019](https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.09.019)

20- Sara E. Wirbisky, Jennifer L. Freeman Atrazine exposure and reproductive dysfunction through the hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) Axis *Toxics*, 3 (4) (2015), pp. 414-450, [10.3390/toxics3040414](https://doi.org/10.3390/toxics3040414)

21- Coban, A., and Filipov, N. M. (2007). Dopaminergic toxicity associated with oral exposure to the herbicide atrazine in juvenile male C57BL/6 mice. *J. Neurochem.* 100, 1177–1187. doi: [10.1111/j.1471-4159.2006.04294.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04294.x)

22- Hossain, M. M., and Filipov, N. M. (2008). Alteration of dopamine uptake into rat striatal vesicles and synaptosomes caused by an in vitro exposure to atrazine and some of its metabolites. *Toxicology* 248, 52–58. doi: [10.1016/j.tox.2008.03.007](https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.03.007)

23- Belloni, V., Dessi-Fulgheri, F., Zaccaroni, M., Di Consiglio, E., De Angelis, G., Testai, E., et al. (2011). Early exposure to low doses of atrazine affects behavior in juvenile and adult CD1 mice. *Toxicology* 279, 19–26. doi: [10.1016/j.tox.2010.07.002](https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.07.002)

24- Das, P. C., McElroy, W. K., and Cooper, R. L. (2003). Potential mechanisms responsible for chlorotriazine-induced alterations in catecholamines in pheochromocytoma (PC12) cells. *Life Sci.* 73, 3123–3138. doi: [10.1016/j.lfs.2003.05.002](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.05.002)

- 25- Chad D. Foradori, Laura R. Hinds, William H. Hanneman, Robert J. Handa Effects of atrazine and its withdrawal on gonadotropin-releasing hormone neuroendocrine function in the adult female wistar Rat1 Biol. Reprod., 81 (6) (2009), pp. 1099-1105, [10.1095/biolreprod.109.077453](https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.077453)
- 26- Jia M. Jin, Wan X. Yang Molecular regulation of hypothalamus-pituitary-gonads Axis in males Gene, 551 (1) (2014), pp. 15-25, [10.1016/j.gene.2014.08.048](https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.08.048)
- 27- S. Vadakkadath Meethal, Craig S. Atwood The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in the normal structure and functioning of the brain Cell. Mol. Life Sci., 62 (3) (2005), pp. 257-270, [10.1007/s00018-004-4381-3](https://doi.org/10.1007/s00018-004-4381-3)
- 28- Chad D. Foradori, Arthur D. Zimmerman, Laura R. Hinds, Kristen L. Zuloaga, Charles B. Breckenridge, Robert J. Handa Atrazine inhibits pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release without altering GnRH messenger RNA or protein levels in the female Rat1 Biol. Reprod., 88 (1) (2013), pp. 1-7, [10.1095/biolreprod.112.102277](https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.102277)
- 29- Jerome M. Goldman, Lori K. Davis, Ashley S. Murr, Ralph L. Cooper Atrazine-induced elevation or attenuation of the LH surge in the ovariectomized, estrogen-primed female rat: role of adrenal progesterone Reproduction, 146 (4) (2013), pp. 305-314, [10.1530/REP-13-0011](https://doi.org/10.1530/REP-13-0011)
- 30- Chad D. Foradori, Laura R. Hinds, William H. Hanneman, Marie E. Legare, Colin M. Clay, Robert J. Handa Atrazine inhibits pulsatile luteinizing hormone release without altering pituitary sensitivity to a gonadotropin-releasing hormone receptor agonist in female wistar Rats1 Biol. Reprod., 81 (1) (2009), pp. 40-45, [10.1095/biolreprod.108.075713](https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075713)
- 31- R.L. Cooper Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary-ovarian function Toxicol. Sci., 53 (2) (2000), pp. 297-307, [10.1093/toxsci/53.2.297](https://doi.org/10.1093/toxsci/53.2.297)
- 32- Susan C. Laws, Janet M. Ferrell, Tammy E. Stoker, Judith Schmid, Ralph L. Cooper The effects of atrazine on female wistar rats: an evaluation of the protocol

for assessing pubertal development and thyroid function *Toxicol. Sci.*, 58 (2) (2000), pp. 366-376, [10.1093/toxsci/58.2.366](https://doi.org/10.1093/toxsci/58.2.366)

33- Tammy E. Stoker, Daniela L. Guidici, Susan C. Laws, Ralph L. Cooper The effects of atrazine metabolites on puberty and thyroid function in the male wistar rat *Toxicol. Sci.*, 67 (2) (2002), pp. 198-206, [10.1093/toxsci/67.2.198](https://doi.org/10.1093/toxsci/67.2.198)

34- Tammy E. Stoker The effect of atrazine on puberty in male wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function *Toxicol. Sci.*, 58 (1) (2000), pp. 50-59, [10.1093/toxsci/58.1.50](https://doi.org/10.1093/toxsci/58.1.50)

35- Melanie J.P. Fraites, Ralph

L. Cooper, Angela Buckalew, Saro Jayaraman, Lesley Mills, Susan C. Laws Characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal Axis response to atrazine and metabolites in the female rat *Toxicol. Sci.*, 112 (1) (2009), pp. 88-99, [10.1093/toxsci/kfp194](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp194)

36- Stephen B. Pruet, Ruping Fan, Qiang Zheng, L. Peyton Myers, Pamela Hébert Modeling and predicting immunological effects of chemical stressors: characterization of a quantitative biomarker for immunological changes caused by atrazine and ethanol *Toxicol. Sci.*, 75 (2) (2003), pp. 343-354, [10.1093/toxsci/kfg200](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg200)

37- Stephen B. Pruet, Ruping Fan, Qiang Zheng, Carlton Schwab Patterns of immunotoxicity associated with chronic as compared with acute exposure to chemical or physical stressors and their relevance with regard to the role of stress and with regard to immunotoxicity testing *Toxicol. Sci.*, 109 (2) (2009), pp. 265-275, [10.1093/toxsci/kfp073](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp073)

38- Walker M. Modic The role of testicular aromatase in the atrazine mediated changes of estrone and estradiol in the male wistar rat *Biochemistry*, Master or., North Carolina State University, Raleigh (2004)

39-

Susan C. Laws, Michelle Hotchkiss, Janet Ferrell, Saro Jayaraman, Lesley Mills, Walk

er Modic, et al. Chlorotriazine herbicides and metabolites activate an ACTH-dependent release of corticosterone in male wistar rats *Toxicol. Sci.*, vol. 112 (1) (2009), pp. 78-87, [10.1093/toxsci/kfp190](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp190)

40-Chad D. Foradori, Laura R. Hinds, Alicia M. Quihuis, Anthony F. Lacagnina, Charles B. Breckenridge, Robert J. Handa The differential effect of atrazine on luteinizing hormone release in adrenalectomized adult female wistar Rats1 *Biol. Reprod.*, 85 (4) (2011), pp. 684-689, [10.1095/biolreprod.111.092452](https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.092452)

41-Chad D. Foradori, Jessica E. Healy, Arthur D. Zimmerman, Robert J. Kemppainen, Melaney A. Jones, Casey C. Read, et al. Characterization of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal Axis by the herbicide atrazine in the female rat *Endocrinology*, 159 (9) (2018), pp. 3378-3388, [10.1210/en.2018-00474](https://doi.org/10.1210/en.2018-00474)

42-Brandy W. Riffle, Gary R. Klinefelter, Ralph L. Cooper, Witold M. Winnik, Adam Swank, Saro Jayaraman, et al. Novel molecular events associated with altered steroidogenesis induced by exposure to atrazine in the intact and castrate male rat *Reprod. Toxicol.*, 47 (2014), pp. 59-69, [10.1016/j.reprotox.2014.05.008](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.05.008)

43-Brandy W. Riffle, Gary R. Klinefelter, Ralph L. Cooper, Witold M. Winnik, Adam Swank, Saro Jayaraman, et al. Novel molecular events associated with altered steroidogenesis induced by exposure to atrazine in the intact and castrate male rat *Reprod. Toxicol.*, 47 (2014), pp. 59-69, [10.1016/j.reprotox.2014.05.008](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.05.008)

44-Foradori, C. D., Zimmerman, A. D., Coder, P. S., Peachee, V. L., Handa, R. J., Kimber, I., et al. (2017). Lack of immunotoxic effects of repeated exposure to atrazine associated with the adaptation of adrenal gland activation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 89, 200–214. doi: [10.1016/j.yrtph.2017.07.017](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.017)

45- Walid D. Fakhouri, Joseph L. Nuñez, Trail Frances Atrazine binds to the growth hormone-releasing hormone receptor and affects growth hormone gene expression *Environ. Health Perspect.*, 118 (10) (2010), pp. 1400-1405, [10.1289/ehp.0900738](https://doi.org/10.1289/ehp.0900738)

46-

Giuseppina Giusi, Rosa M. Facciolo, Marcello Canonaco, Enrico Alleva, Virginia Belloni, Francesco Dessì-Fulgheri, et al. The endocrine disruptor atrazine accounts for a dimorphic somatostatinergic neuronal expression pattern in mice *Toxicol. Sci.*, 89 (1) (2006), pp. 257-264, [10.1093/toxsci/kfj012](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj012)

47-Kornilovskaya, I. N., Gorelaya, M. V., Usenko, V. S., Gerbilsky, L. V., and Berezin, V. A. (1996). Histological studies of atrazine toxicity on the thyroid gland in rats. *Biomed. Environ. Sci.* 9, 60–66

48-Porter, W. P., Jaeger, J. W., and Carlson, I. H. (1999). Endocrine, immune, and behavioral effects of aldicarb (carbamate), atrazine (triazine) and nitrate (fertilizer) mixtures at groundwater concentrations. *Toxicol Ind Health.* 15, 133–150. doi: [10.1177/074823379901500111](https://doi.org/10.1177/074823379901500111)

49-Rooney, A. A., Matulka, R. A., and Luebke, R. W. (2003). Developmental atrazine exposure suppresses immune function in male, but not female Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 76, 366–375. doi: [10.1093/toxsci/kfg250](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg250)

50-Rajkovic V, Matavulj M, Johansson O. Studies on the synergistic effects of extremely low-frequency magnetic fields and the endocrine-disrupting compound atrazine on the thyroid gland. *Int J Radiat Biol.* 2010 Dec;86(12):1050-60. doi: [10.3109/09553002.2010.501837](https://doi.org/10.3109/09553002.2010.501837). Epub 2010 Aug 10. PMID: 20698741.

51- Tammy E. Stoker, Daniela L. Guidici, Susan C. Laws, Ralph L. Cooper The effects of atrazine metabolites on puberty and thyroid function in the male wistar rat *Toxicol. Sci.*, 67 (2) (2002), pp. 198-206, [10.1093/toxsci/67.2.198](https://doi.org/10.1093/toxsci/67.2.198)

52- Galoppo GH, Tavalieri YE, Schierano-Marotti G, Osti MR, Luque EH, Muñoz-de-Toro MM. Long-term effects of in ovo exposure to an environmentally relevant dose of atrazine on the thyroid gland of *Caiman latirostris*. *Environ Res.* 2020 Jul;186:109410. doi: [10.1016/j.envres.2020.109410](https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109410). Epub 2020 Apr 2. PMID: 32283336.

- 53- Foradori CD, Healy JE, Zimmerman AD, Kemppainen RJ, Jones MA, Read CC, et al. Characterization of Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by the Herbicide Atrazine in the Female Rat. *Endocrinology* (2018) 159(9):3378–88. doi: 10.1210/en.2018-00474
- 54- Hotchkiss MG, Best DS, Cooper RL, Laws SC. Atrazine Does Not Induce Pica Behavior at Doses That Increase Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation and Cause Conditioned Taste Avoidance. *Neurotoxicol Teratol* (2012) 34(3):295–302. doi: 10.1016/j.ntt.2012.03.001
- 55- Laws SC, Hotchkiss M, Ferrell J, Jayaraman S, Mills L, Modic W, et al. Chlorotriazine Herbicides and Metabolites Activate an ACTH-Dependent Release of Corticosterone in Male Wistar Rats. *Toxicol Sci* (2009) 112(1):78–87. doi: 10.1093/toxsci/kfp190
- 56- Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP. Chronic Stress Induces Adrenal Hyperplasia and Hypertrophy in a Subregion-Specific Manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2006) 291(5):E965–73. doi: 10.1152/ajpendo.00070.2006
- 57- Aguilera G, Kiss A, Lu A, Camacho C. Regulation of Adrenal Steroidogenesis During Chronic Stress. *Endocrine Res* (1996) 22(4):433–43. doi: 10.1080/07435809609043729

Bisfenol A (BPA)

Uz. Dr. Tuğba Barlas

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

1.Tanımı, kullanım alanları ve diğer özellikleri:

Bisfenol A (BPA); ksenoöstrojen olarak adlandırılan, katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte, kristal yapıda zayıf östrojenik bir kimyasaldır (1). En kapsamlı olarak çalışılan ve en fazla bilinen endokrin bozucu kimyasallardan biridir. BPA'nın en fazla kullanıldığı alan %60 oranında polikarbonat plastik üretimidir. Bunu %26'lık oranla epoksi reçine üretimi takip etmektedir. Günlük hayatımızda kullandığımız polivinil klorid (PVC) plastik pencereler, kompakt disk, otomotiv parçaları, toz boya, su ve süt şişesi, bebek biberonu, elektronik parça yapımında BPA kullanılmaktadır (2).

BPA'nın çevresel konsantrasyonu hakkında yapılan çalışmalara bakıldığında; BPA'nın yüzey sularındaki oranının farklı ülkelerin sınırlarından geçen aynı nehirde bile farklılık gösterdiği bildirilmiştir (3). Avrupa Gıda Kurumu (EFSA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tolere edilebilir günlük alım sınırları içerisinde BPA'nın vücuttan atılabileceği sınırları maksimum 0,02 mg/L olarak standardize etmiştir (2).

2. İnsana geçiş yolları:

Bireyler sıklıkla, BPA'nın bulaştığı yiyecek ve içecekleri tüketerek bu kimyasallara maruz kalmaktadır. Isı, güneş ışığı, yiyeceklerin asiditesi gibi çevresel faktörler BPA geçişini artırmaktadır. Kontamine ev tozunun solunması ve BPA içeren kağıt makbuzların deri ile teması diğer maruziyet yollarındandır (4, 5).

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde %96'dan fazla bireyin vücutlarında BPA olduğu rapor edilmektedir. BPA idrarda, kanda, umbilikal kordda ve amniyon sıvısında saptanabilmektedir (4). Diğer endokrin bozucu kimyasalların aksine BPA hızla metabolize olmaktadır. Oral yolla alınan BPA, gastrointestinal sistemden emilerek dolaşıma katılmaktadır ve 72 saat içinde %83'ü gayta ile atılmaktadır. Dolaşıma katılan BPA, karaciğerde monoglukuronid formuna dönüştürülmekte ve daha

sonra idrarla atılmaktadır. BPA'nın monoglukuronid formunun anne sütüne geçebildiği bilinmektedir (6).

BPA biyolojik olarak vücutta birikmez ve bu nedenle maruziyeti azaltmak vücuttaki olumsuz etkilerini azaltmak açısından son derece önemlidir (5).

3. Endokrin bozucu etkileri:

BPA'nın; sıklıkla üreme sistemi üzerine etkileri araştırılmaktadır. Bunun yanı sıra tiroid fonksiyonu üzerine de olumsuz etkileri olduğu rapor edilmektedir. Ayrıca obezite, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi çok çeşitli metabolik bozukluklara neden olduğu bildirilmektedir.

3.1. Üreme sistemi etkileri:

BPA östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak bu reseptörleri uyarır. Ancak doğal östrojenlere göre etkisi çok daha zayıftır. Hayvan deneylerinde oosit kalitesinde azalmaya yol açarak infertiliteye neden olabildiği gösterilmiştir. Prenatal BPA ile karşılaşma sonucunda farelerin over dokularında önemli anatomik değişiklik olduğu saptanmıştır. Antral folliküllerin boyutlarında artma ile korpus luteum yüzdesinde azalma görülmüştür. Bu durum ovulasyon olan oosit sayısında azalma olduğunu düşündürmüştür (7-9).

Ayrıca kadınlarda polikistik over sendromu ve hiperandrojenemi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (10, 11). Bunun yanı sıra endometriozis, tekrarlayan düşükler, prematüre doğumlar ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmesine rağmen yeterince örnek sayısına ulaşamaması nedeni ile çalışmaların kanıt düzeyi yeterli değildir. Bir çalışmada, üç veya daha fazla sayıda düşük yapmış 45 kadın ile doğum yapmamış 35 sağlıklı kadının kan BPA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan düşük gözlenen kadınlarda, kontrol grubuna göre üç kat daha fazla kan BPA düzeyi olduğu saptanmıştır (12). Benzer şekilde erkeklerde de sperm kalitesinde azalma ve seksüel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13).

3.2. Beyin gelişimi üzerine etkileri

Östrojen ve progesteron beyin gelişiminde önemli rol oynayan hormonlardır. Birçok hayvan çalışmasında BPA'nın östrojen benzeri etki yaparak, beyin gelişimi sırasında cinsel farklılaşmadan sorumlu bölgelerde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca, öğrenme azlığı ve hafıza bozukluğuna neden olabileceği bildirilmektedir (15).

3.3 Tiroid hormonları üzerine etkileri:

BPA ile etkilenim sonucu, tiroid hormon düzeyleri ve etkilerinde değişiklik olabileceğine dair sınırlı sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada, gebelik ve laktasyon döneminde BPA ile etkilenim sonucu doğan yavruların 15. gün total T4 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış gözleendiği, ancak 35. günde bu değerlerin normal düzeylere geldiği gözlenmiştir (16). Aynı zamanda BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlanabildiği ve tiroid hormon reseptör kaynaklı gen ekspresyonunun baskılanmasına neden olabileceği gösterilmiştir (17).

3.4 Obezite ve Diabetes Mellitus üzerine etkileri:

Bu konudaki çalışmalar da sıklıkla hayvan deneylerine dayanmaktadır. Oral veya intravenöz düşük doz BPA verilen erişkin farelerde, hiperinsülinizm ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Bu etkinin, BPA'nın adipositlerde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (18). Ayrıca 2003-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada, yaşları 18 ile 74 arası değişen 2747 ABD'li erişkin bireyin idrar BPA düzeyleri ile obezite görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (19).

Günümüzde sıkça kullanılan pek çok ürün, endokrin bozucu olarak adlandırılan kimyasal maddeleri içermektedir ve son yıllarda bu kimyasal maddelerin olası toksik etkilerine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Endokrin bozucu olarak değerlendirilen kimyasal maddeler içinde en bilinenlerden olan BPA, başta çocuklar olmak üzere tüm popülasyonun günlük yaşantıda kullandığı pek çok ürün içinde yaygın olarak bulunmaktadır. BPA'nın hem Avrupa Birliği'nde, hem de ülkemizde çocukların kullanabileceği polikarbonat materyalin yapısında bulunması olası yan etkileri göz önüne alınarak yasaklanmıştır. Ancak, yurtdışından gelen ucuz plastik ve

polikarbonatların yapısında BPA'nın olabileceği unutulmamalı; bu ürünlerin özellikle bebek ve çocuklar tarafından kullanılmaması konusunda halk bilinçlendirilmelidir.

Kaynakça:

1. Urriola-Muñoz P, Li X, Maretzky T, McIlwain DR, Mak TW, Reyes JG, et al. The xenoestrogens biphenol-A and nonylphenol differentially regulate metalloprotease-mediated shedding of EGFR ligands. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):2247-56.
2. ZEMHERİ F, Cevdet U. Endokrin bozucu kimyasallar: Nonilfenol ve Bisfenol A. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi.* 2018;30(1):71-6.
3. Wenzel A, Müller J, Ternes T. Study on endocrine disrupters in drinking water. Schmallenberg and Wiesbaden, Germany. 2003.
4. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environmental health perspectives.* 2008;116(1):39-44.
5. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, et al. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental health perspectives.* 2009;117(9):1368-72.
6. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicology and applied pharmacology.* 2000;168(3):225-34.
7. Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, et al. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012;109(43):17525-30.
8. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction.* 2011;142(5):633.
9. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biology of reproduction.* 2005;72(6):1344-51.
10. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicology and teratology.* 2006;28(1):111-8.

11. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. 2004;51(2):165-9.
12. Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, et al. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reproductive toxicology*. 2002;16(6):735-9.
13. Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology*. 2004;145(2):592-603.
14. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Ntp cerhr mon*. 2008(22):v, vii-ix, 1.
15. MacLusky NJ, Hajszan T, Leranath C. The environmental estrogen bisphenol A inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis. *Environmental health perspectives*. 2005;113(6):675-9.
16. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607-12.
17. Kashiwagi K, Furuno N, Kitamura S, Ohta S, Sugihara K, Utsumi K, et al. Disruption of thyroid hormone function by environmental pollutants. *Journal of Health Science*. 2009;55(2):147-60.
18. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental health perspectives*. 2010;118(9):1243-50.
19. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental research*. 2011;111(6):825-30.
20. Sadasivaiah S, Tozan Yi, Breman JGJD, Progress DtIBoMI, Medicine PStVoAJoT, Hygiene. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: how can it be used for malaria control? 2007.
21. Hernández L, Fernández M, Hoyas E, Gonzalez M, Garcia JJBoec, toxicology. Organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast milk in Madrid (Spain). 1993;50(2):308-15.
22. Jani J, Patel J, Shah M, Gupta S, Kashyap SJIaoo, health e. Levels of organochlorine pesticides in human milk in Ahmedabad, India. 1988;60(2):111-3.

23. Dalvie MA, Myers JE, Thompson ML, Dyer S, Robins TG, Omar S, et al. The hormonal effects of long-term DDT exposure on malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. 2004;96(1):9-19.
24. Mortensen MLJPCoNA. Management of acute childhood poisonings caused by selected insecticides and herbicides. 1986;33(2):421-45.

FİTOÖSTROJENLER

Doç. Dr. Kader UĞUR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Özet

Modern tıbbın hasımları geçmişte olduğu gibi bugün de daima mevcuttur. Özellikle günümüzde alternatif tıp yolu ile kullanılan moleküllerin dozları, reseptörleri tam açığa çıkarılmadan kullanım alanları bulması bir takım endişeleri de beraberinde getirmektedir. Bu kullanılan ajanlardan bir kısmı endokrin bozucular olarak en sık karşılaşılan sorunlardan birini teşkil etmektedir. Özellikle son yıllarda fitoöstrojenler başı çekmektedir. Bu çalışmada gündelik hayata girmiş fitoöstrojenler güncel bilgiler ışığında derlenerek etki mekanizmaları, endokrinolojik sistem (üreme, kardiyovasküler, obezite, metabolik sendrom, diyabet, kemik, kanser, tiroid, beyin) üzerine etkileri detaylarıyla sunulmuştur.

Giriş

Yaşadığımız modern dünya koşullarında endokrin bozuculardan uzak durmamız mümkün değildir. Özellikle de endokrin bozucular biyolojik sistemleri gerek işlevsel açıdan gerekse de yapısal olarak bozmaktadırlar. Son yıllarda fitoöstrojenler bu özelliklerinden dolayı ince bir merceğe altına alınmıştır. Yapısal ve fonksiyonel olarak 17- β -estradiol (E2)'e benzer şekilde östrojenik aktiviteyi uyaran bitkisel kaynaklı kimyasallar olarak tanımlanmaktadır (1). Endojen östrojenler kadın sekonder seks karakterlerinin (meme büyümesi, kıllanma, vücudun şekillenmesi vb.) oluşumunda rol alırken ayrıca menstruel siklus esnasında, kadın genital sistemine etki ederek fertilizasyon, implantasyon ve embryonun nutrisyonu için sistemi hazır hale getirmek görevlerinden bazılarıdır (2). Dışarıdan tedavi amaçlı verdiğimiz östrojen preparatlarını oral kontraseptif olarak bunun dışında hipogonadizmi olup genç yaşta kadınlar da doğal menopoza yaşına kadar almaları önerilmektedir. Ayrıca erken menopoza döneminde vazomotor semptomların kontrolü, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, olası Alzheimer hastalığı riskini en aza indirmek ve cinsel fonksiyonları korumak için

hormon replasman tedavisi önerilmektedir (3). Ancak Women's Health Initiative (WHI) verilerine göre meme kanseri, endometrium kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar açısından östrojen tedavilerinin hala tartışmalı konular olduğu bilinmektedir (4). Bu yazıda insan sağlığı açısından intrauterin dönemden itibaren uygunsuz maruziyeti sonucunda cinsel gelişim, üreme, kanser gelişimi, kardiyovasküler ve endokrinolojik sistem açısından fitoöstrojenler tartışılacaktır.

Fitoöstrojenlerin Etki Mekanizmaları

Herhangi bir bitkisel ajan ya da metaboliti endojen östrojen gibi etki edebiliyorsa östrojen reseptörüne bağlandığı kabul edilmektedir. Bunlar küçük moleküler kitleli ajanlardır, genellikle bir fenol halkası içerirler ve bu nedenle doğal steroid hormonları taklit edebilir ve steroid hormon reseptörlerine agonist ya da antagonist olarak bağlanabilirler. Hem enzimlerle hem de reseptörlerle ilişkiye girebilirler. Dayanıklı yapı ve düşük moleküler ağırlığı ile hücre zarından rahatlıkla geçebilir ve steroid hormon metabolizma ve etkilerini engelleyebilirler. Yarı ömürleri ve kalıcılıkları genetik polimorfizmden etkilenebilir, bundan dolayı da bireysel farklılıklar görülebilir. Ayrıca doz, bireysel metabolizma, diğer kullanılan ajanlar, hedef doku, konsantrasyon miktarı, östrojen reseptör sayı ve tipi, endojen östrojen varlığı ve yokluğu da etkinliklerinde önemli faktörler olarak rol oynamaktadır (5). Bugüne kadar bazı kültür veya yabani bitkilerdeki östrojen düzeyleri Tablo 1.de bulunmaktadır. Bu tablo aynı aile üyesine ait bitkilerde kolaylık sağlaması için gruplandırılmıştır.

I.Flavonoidler

A. İzoflavonlar: İlk olarak 1940'lı yıllarda Avustralya koyununda yonca hastalığının tespit edilmesiyle izoflavonların östrojenik etkinliğinin araştırılmasına başlanmıştır. O dönemde temel gıdaları yeraltı yoncası (*Trifolium subterraneum L., Fabaceae*) olan koyunların doğurganlığında azalma tespit edilmiştir. Bunun dışında laktasyonda bozukluklar, cinsiyet organlarında değişiklikler, kalıcı kısırılık, uterus sarkması tespit edilmiştir (8). Tam tersine yapılan başka bir çalışmada günde ortalama 47g soya protein tüketiminin, plazma trigliserit oranını %1, plazma LDL kolesterol düzeyini %13 düşürdüğü ve HDL kolesterol oranının %2 yükselttiği gösterilmiştir. Bununla ilişkili olarak 1999'dan itibaren FDA tarafından 25g/gün soya proteini içeren preperatların,

kolesterol düşürücü olarak kullanılmasına izin verilmiştir (9). İnsanda bulunan iki major izoflavon genistein ve daidzein'dir. Fenolik bileşikler yapılarında bir benzen halkası ve buna bağlı hidroksil (-OH) grubu bulunduran maddelerdir. Bitkilerde genellikle glikozitler şeklinde bulunurlar. Glikozitler şeklinde bağlı olduğu zaman izoflavonlar inaktif olarak bulunur. Fakat şeker bölümü uzaklaştırıldığında bu bileşikler aktif hale gelir. Memeliler izoflavonları (daidzein ve genistein) kullandıktan sonra gastrointestinal yoldan metabolize ederler. Biokanin A ve formononetin sırasıyla genistein ve daidzeine metabolize olur. İzoflavonların bazı negatif etkileri bildirilmiştir. En önemlisi östrojen bağımlı meme kanserinde soya izoflavonlarının büyüme uyarıcı etkisidir (10). Endojen östradiol reseptörleri üzerinden agonistik etki gösterirken fitoöstrojenler ise östradiol ile yarışarak agonistik ve antagonistik etki göstermektedir. Kesin mekanizması belli olmamakla beraber, etkisini endojen estradiol düzeyine göre gösterdiği düşünülmektedir. Bu yüzden yüksek oranda soya içeren bebek mamalarında meme gelişimini hızlandırdığı görülmüştür. Premenopozal dönemde doğurganlıkta azalma yapabileceği gibi postmenopozal dönemde ise kanser riski açısından dikkat etmek önemlidir. Bitki, besin ve/veya biyolojik sıvılardaki izoflavonların miktarları kromatografik yöntemlerle hesaplanmaktadır. Bunun için de yüksek performanslı sıvı kromatografisi en sık kullanılmaktadır.

Fitoöstrojenlerin Sınıflandırılması (Tablo 1.)(6, 7)

	Fenolikler	Terpenoidler	Saponinler
Flavonoidler	İzoflavonlar (Daidzein, Genistein)	<i>Kekik, Biberiye, Menekşe, Gül, Adaçayı, Çamlar, Lavanta, Karanfil,</i>	<i>Nohut(2,3-60g/kg), Pancar(58g/kg), Yonca(56g/kg), Ispanak(47g/kg)</i>
	<i>100gr soya fasulyesinde 111mg Genistein, 84mg Daidzein, Mercimek (0,01mg/100gr), Nohut (0,17mg/100gr), Soya fasulyesi (144,99mg/100gr), Tofu</i>	<i>Zambak, Kimyon, Okaliptüs, Turunçgiller, Nane</i>	

(29,5mg/100gr), Soya
unu (100mg/100gr), Yer
fıstığı (42,4mg/100g),
Yonca, Kiraz, Çilek(2,4
g/100g)

Kumestanlar

Fasulye filizi
(136,6mg/100g), Ay
çekirdeği (0,1mg/g),
Keten tohumu
(46,8mg/100g), Taze
filizlenmiş baklagiller

Prenil

Flavonoidler

(Humulus
lupulus(Şerbetçio
tu))

Lignanlar

Flavonoid Olmayanlar

(Mısır(3,9mg/100g) ,Keten tohumu(675µg/g)
,Buğday kepeği(5,7µg/g), Çavdar, Yulaf
kepeği(5,7µg/g), Kuru fasulye(5,6µg/g),
Havuç(3,5µg/g), Patates(3µg/g), Brokoli(2,3µg/g),
Armut(1,8µg/g), Sarımsak(4,1µg/g),
Çilek(1,6mg/100g)

Stilbenler (Resveratrol)

(Üzüm suyu(6,2mg/100g), Fıstık(34,5mg/100g),
Kızılıcak kokteyli(7,5mg/100g)

(Parantez içerisindekiler ihtiva ettiği ortalama östrojen miktarlarını göstermektedir.)

B. Kumestanlar: Östrojenik aktivite gösteren bitki fenollerinin diğeri bir grubudur. 1957 yılında Bickoff ve arkadaşları tarafından *Trifolium repens L.*, *Trifolium fragifolium L.*, *Medicago sativa L.*, *Trifolium pratense L.* gibi bitkilerden izole edilmiş bir fitoöstrojendir. Kumestrol genisteine göre güçlü östrojenik aktivite göstermektedir). Baklagiller, kaba yonca filizi (*Medicago sativa L.*), mung fasulyesi (*Vigna radiata*) ve yoncada yüksek oranda kumestan bulunmaktadır. Soya filizi de yüksek miktarda kumestan içerir (71,1 µg/g yaş ağırlık). Brüksel lahanası ve ıspanakta düşük seviyede saptanmıştır. Bazı çalışmalar sonucunda kumestrolün kemik üzerine olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (11).

C. Prenil Flavonoidler: *Planatus acerifolia* bitkisinden izole edilen 5,7-dihidroksi-8-(3,3-dimetilallil)flavon örnek verilebilir. Antioksidandırlar, serbest radikalleri kendi yapılarına bağlayarak, verdikleri zararları engellerler. Ayrıca 1940'lı yıllardan beri flavonoidlerin çeşitli virüslere karşı etkileri araştırılmaktadır. Flavonoidlerin aglikon yapısında, C-3 pozisyonunda bulunan hidroksil grubu antivirüs aktiviteye katkıda bulunan karakteristik bir özelliktir (12). Şerbetçiotunun dişi çiçekleri (*Humulus lupulus L.*) bira endüstrisinde tat ve sertlik vermek amacıyla kullanılmaktadır. Şerbetçiotundan elde edilen prenil flavonoidler kanser önleme programında denenmiş, menopozda görülen sıcaklık basmaları ve osteoporoz üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda olumlu etkiler sağlanmıştır. Kemik erimesini yavaşlattığı ve sıcaklık basmalarını azalttığı saptanmıştır (13).

II. Flavonoid Olmayanlar

A. Lignanlar: Lignanlar önce bitkilerde tespit edilmiş ve sonra memelilerin biyolojik sıvılarında bulunmuştur. Dibenzilbutan iskeleti içerirler ve bitkilerde lignin oluşumuna yardım ederler. Lignin de bitki hücre duvarının yapımında kullanılır. En iyi bilinen fitoöstrojenik lignanlar; sekoizolarisirezinol ve matairezinoldür. Bunlar östrojenik değildir ve barsaklarda bakteriyel etkiyle enterodiol ve enterolaktone dönüşür. Bunlar memelide bulunur ama bitkilerde bulunmaz (14). Enterodiol tekrar metabolize olarak enterolaktone dönüşür Bunlar östrojenik aktiviteye sahip doğal bitkisel bileşiklerdir. Yağlı tohumlarda özellikle keten tohumunda (*Linum usitatissimum L.*, Linaceae) çok bulunur. Keten tohumu yüksek oranda lignan (0.8 mg/g sekoizolarisirezinol kuru

ağırlık) içerir. Parçalandığında ve yağı alındığında fitoöstrojen içeriği artar. Lignanlar ayrıca yeşil, siyah çay ve kahvede de bulunur (15).

B. Stilbenler: Bu aile içerisinde fenolik bileşenlerden flavonoid yapıda olan resveratrol ilk olarak 1930'lu yıllarda *Veratrumgrandifolium Loes fil.* bitkisinde tanımlanmıştır. Önceleri üzüm kabuğunda tespit edilmişken sonrasında ananas ve okaliptusta antifungal ve antioksidan özellikleri çalışılmıştır. Bitkiyi fungal enfeksiyonlardan koruyan polifenol yapıda antioksidan özellikli madde olarak tanımlanmıştır. Gıdalarda en sık bulunan fenolik bileşenler; fenolik asitler, flavonoidler, ligninler, stilbenler, kumarinler ve tanenlerdir. Resveratrol için 375 ml kırmızı şarap tüketilmesi, 50 adet kırmızı-siyah renkli üzüm yenilmesi ya da trans-resveratrol içerikli ekstraktların içilmesiyle koruyucu etkisinden yararlanıldığı ifade edilmiştir. Asma, dut, yaban mersini, yer fıstığı, antep fıstığı diğer resveratrol içeren gıdalar olarak bilinmektedir. Antiinflatuar, antioksidan, antihiperlipidemik (LDL), antiagregan, kognitif fonksiyonlarda iyileşme bilinen diğer fonksiyonları arasında rapor edilmektedir. 1992 yılında ilk olarak HPLC yöntemi ile seviye tayini yapıldığı rapor edilmiştir (16).

III. Diğerleri:

A. Terpenoidler:

Tüm izoprenoidler ana bileşen olarak 5 karbonlu izopentenil difosfattan sentezlenmektedir. Bitki terpenoidleri aromatik nitelikleri için kullanılır. Terpenoidler okaliptüs kokusuna, tarçın, karanfil ve zencefilin tatlarına, ayçiçeklerinde sarı renge ve domateste kırmızı renge katkıda bulunur. İyi bilinen terpenoidlere sitral, mentol, kamfor, Salvia divinorum'da bulunan A salvinorin, esrarda bulunan kanabinoidler, Ginkgo biloba'da bulunan ginkgolit ve bilobalide ve zerdeçal ve hardal tohumunda bulunan kurkuminoit örnek olarak verilebilir. Tıbbi, parfüm ham maddesi, fitohormon, aromalı yiyecek vb. kullanım alanları bulunmaktadır. Ayrıca kimyasal sentezlerde sentez başlangıç maddesi, aroma ve koku kimyasalı, gıda katkı maddesi, boya ve çözücü, insektisidal ve pestisit olarak yaygın kullanımları vardır. Yenilenebilir hammadde olarak petrokimyasallara alternatif kullanımları da vardır. En önemli bileşenleri; glisirizininik asit (şekerden daha tatlı) ve glisiritinik asittir. Her ikisinde

hiperlipidemi tedavisinde, alerjik enflamasyonda, atopik dermatit ve atherosklerozda kullanılır (17).

B.Saponinler:

Saponinler, bazı deniz hayvanlarında ve çeşitli bitkilerde özellikle baklagillerde doğal olarak bulunan glikozitlerdir. Bitkilerde otçullara karşı savunma mekanizmasına katkıda bulunan triterpenoid ve steroidal saponinlere ayrılan yaygın olarak dağılmış bitki glikozitleridir. Fenomenolojik olarak sulu çözeltilerle karıştırıldığında sabun benzeri kalıcı köpük bırakan amfifil glikozitler olarak gruplandırılırken yapısal olarak da lipofil triterpen türevleri birleşik bir ya da daha fazla hidrofil çekirdek glikozitler olarak sınıflandırılır. Çalışmalarda saponin içeren bitkilerin başta hipokolesterolemik, antikarsinojenik, antioksidan, antiinflamator, antimikrobiyel, antiprotozoal, ve antihipertansif etkileri olmak üzere pek çok biyolojik etkilere sahip olduklarını ileri sürülmektedir. Steroidal saponinler, seks hormonları, kortizon, diüretik steroidler, vitamin D ve kalp heterozitlerine benzer yapıları nedeniyle dikkat çeken maddelerdir. Saponinlerin eritrosit membranları üzerinde litik bir role sahip oldukları ve uzun bir zamandır bu özellikleri ile tanındıkları bilinmektedir. Besin olarak soya, nohut, pancar, yeşil bezelye vb. bulunmaktadır. Saponinlerin uygun miktar ve dozlarla oluşturulacak istenen biyolojik etkileri, hayvan ve insan sağlığının korunmasında ve çok amaçlı olarak, başta antibiyotikler olmak üzere birçok sentetik kimyasal maddenin yerine doğal ürünler olarak kullanılabilecekleri rapor edilmiştir (18).

Fitoöstrojenlerin Etkileri

1.Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Puberte beyin, gonadlar ve adipoz dokunun endokrin sistem ile etkileşimi neticede peptid ve steroid yapıdaki hormonların aktiviteleri sonucu başlamaktadır (19). Kore’de yapılan bir çalışmada 8-10 yaş aralığında olan 200 kız çocuğunun serumunda saptanan yüksek izoflavon (daidzein ve genistein) düzeyi erken puberte ile ilişkilendirilmiştir. Orta düzey (30-70 nM) ve yüksek düzeylilerde (≥ 70 nM) düşük düzeylilere (<30nM) göre erken pubertenin 4 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yüksek idrar izoflavon düzeyi ile meme gelişimi arasında ilişki rapor edilmiştir (20). İngiltere’de gebe

kadınların izlendiği başka bir çalışmada soya içeren mamalar ile beslenen bebeklerde anne sütü veya diğer mamalar ile beslenenlere göre menarşın daha erken yaşlarda başladığı saptanmıştır. Bunların dışında seksüel dimorfik davranışla ilişkili olarak izoflavon içeriği yüksek olan soya fasülyesi ile puberte zamanı, menstruel döngü, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta etkilenme olabileceği rapor edilmiştir (ALSPAC çalışmasında 42 aylık kız çocuklarında soya içeren mama tüketenlerde maskülen davranışlar gözlenmiş) (21). Diyet ile klinik olarak menopozdaki kadınlarda vazomotor semptomlarda önemli azalmalara yol açtığı saptanan bir çalışmada soya proteini kullanılmıştır. Yağı azaltılmış vegan diyeti ve günlük soya fasulyesini birleştiren bir diyet (½ fincan (86 g) porsiyon olgun soya fasulyesi yaklaşık 55 ila 60 mg izoflavon içermektedir) müdahalesi, postmenopozal vazomotor olaylarda belirgin bir azalma, önemli kilo kaybı ve fiziksel ve cinsel semptomlarda azalma ile ilişkilendirilmiştir. (22).

Premenopozal ve postmenopozal dönemde fitoöstrojenlerin (izoflavon, lignanlar) ateş basması, vazomotor semptomlar ve vajinal atrofi gibi bulguları iyileştirebileceği belirtilmiştir (23). Ancak başka bir çalışmada ise premenopozal dönemde gonadotropinleri (FSH, LH) baskılayarak menstruel siklusa bozulmalara neden olabileceği de rapor edilmiştir (24). Postmenopozal dönemde kadınların hormon replasman tedavisi yerine daha doğal ve güvenli olduğunu düşündükleri fitoöstrojenleri besin desteği yoluyla aldıkları saptanmıştır. Bu şekilde alınan soya ve karayılan otunun menopozun fizyoloji ve somatik etkilerini hafiflettiği ancak ürogenital semptomlar üzerine etkisiz olduğu saptanmıştır (25). Başka bir çalışmada ise kızıl yonca fitoöstrojeninin plazma gonadotropin düzeylerine, meme dokusu veya endometrial kalınlığa önemli etkisi bulunmamıştır. Ayrıca soya, kızıl yonca, melek otu (Dong Quai), ginseng, çuha çiçeği yağının da menopozal semptomlara ve ateş basması sıklığına etkisi bulunmamıştır (26).

Erkek üreme sistemi üzerine etkilerine bakarsak bazı hayvan çalışmalarında östrojen benzeri endokrin bozucu kimyasalların sperm üzerine olumsuz etkileri saptanırken insan çalışmalarında yeterli veri saptanamamıştır. Yapılan bir metaanalizde soya izoflavonları ile erkek kan östrojen ve androjen düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (27).

2.Kardiyovasküler Sistem üzerine Etkileri

Menopoz sırasında azalan östrojen seviyeleri obezite gelişimi, yağ dağılımı, plazmadaki lipid profili ve plazma ve trombosit fonksiyonunun reolojik özelliklerini etkileyebilir (28). Bu gözlemler, östrojen eksikliğinin kadınlarda kardiyovasküler hastalığa sebep olabileceğini ve fitoöstrojenlerin bu riski azaltabileceği fikrini tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez ayrıca, beslenmenin özellikle soya açısından zengin olduğu Asya popülasyonlarında düşük kardiyovasküler hastalık oranları ve Batı toplumlarına taşınan gruplar arasında bu durumun kaybı ile desteklenmektedir. Tokede ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, izoflavon takviyesinin serum lipid profilleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (29). Östrojenlerin ateroskleroza ve ilgili klinik olayları farklı bir şekilde etkilediği gösterilmiştir. Sadece ateroskleroza karşı koruyucu olarak değil, aynı zamanda yerleşik aterosklerotik plakların potansiyel bozucuları olarakta hareket edebilirler. Bozucu olarak oynadıkları rol, kardiyovasküler hastalığın arteriyel formlarının patogenezinde önemli işaretlerdir. Fitoöstrojenlerin benzer şekilde hareket edebileceği fikri, yüksek olarak tüketildikleri Asya popülasyonlarında, kardiyovasküler hastalık prevalansının batı ülkelerindeki popülasyonlardan daha düşük olduğu gözleminde gelmektedir (30). Bir çalışmada, yüksek izoflavon alımının Japon kadınlarda serebral ve miyokard enfarktüsü riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu ve risk azalmasının özellikle menopoz sonrası kadınlarda belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (31). İkinci çalışma, batılı bir popülasyonda yapılmış ve düşük fitoöstrojen alımının artmış kardiyovasküler hastalık riskleri ile ilişkili olup olmayacağını incelemiştir (32). Çalışmada, izoflavon veya lignan alımının azalmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, sigara içenlere karşı hiç sigara içmeyenler sınıflandırıldığında, sürekli sigara içenlerde lignan alımının artmasıyla kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı görülmüştür. Araştırmacılar, sigara içenlerde daha yüksek lignan alımı ile küçük bir risk azalması göz ardı edilememiş olmasına rağmen, verilerinin yüksek oranda alışılmış fitoöstrojen alımının kardiyovasküler hastalık riski üzerinde koruyucu bir etkinin varlığını desteklemediği sonucuna varmışlardır. Klinik uygulamada, araştırılan fitoöstrojenlerin hiçbirinde kardiyovasküler hastalığa karşı koruma sağladığına dair kanıt elde edilememiştir (33). Bütün olarak bakıldığında, erken postmenopozal dönemde uygulanmasının kardiyovasküler hastalık için koruyucu olup olmayacağı net olmadığı sonucuna varılabilir. Östrojenlerle ilgili mevcut kanıtlarla kıyaslandığında, fitoöstrojenlere ait kanıtlar zayıftır ve östrojenlerin felç riski üzerindeki potansiyel etkisinin izoflavonlar tarafından yeniden oluşturulmaması

mümkündür. Başka bir çalışmada da sağlıklı menopozdaki kadınlarda östrojen bazı hormon replasman tedavisinin artmış meme kanseri, miyokard enfarktüsü, tromboembolik olaylar ve felç riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (34).

3.Obezite, Tip 2 Diyabet ve Metabolik Sendrom üzerine Etkileri

Diyetle alınan fitoöstrojenlerin obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus üzerine faydalı etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (35). Fang ve ark. yaptığı metaanalizde genisteinin menopozlu kadınlarda glukoz metabolizması ve insülin direncinde düzelleme yaptığı rapor edilmiştir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılmış beslenme kontrol çalışmalarında izoflavon ve keten tohumu alımının insülin direncinde azalma yaptığı görülmüştür (36). Yalnız yararlı etkilerin fitoöstrojenden mi yoksa soya proteini veya keten tohumunun içindeki diğer bileşenlerden mi kaynaklandığı net değildir. PPAR aracılı etkiler üzerinde durulmakla beraber fitoöstrojenlerin obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus üzerindeki etkilerini öğrenmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (35).

4.Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

Menopoz, artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkilidir. Fitoöstrojenlerin kemik kaybını önlediğine inanılmaktadır. Oldukça geniş çaplı makalelerin değerlendirildiği bir derlemede menopozdaki hastalarda kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri incelenmiştir. Genistein ya da daidzein ile kombinasyon halinde, farklı miktarlarda fitoöstrojen içeren diyet ürünleri ve kırmızı yonca özleri dahil olmak üzere farklı türde soya izoflavonları kullanılmıştır. Birincil sonlanım noktalarında tüm vücut veya bölgesel KMY, T-skorları ve kemik biyobelirteçleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak izoflavonların muhtemelen menopozdaki kadınlarda kemik sağlığı üzerinde faydalı etkileri olduğu fakat KMY için çelişkili sonuçlar olduğu rapor edilmiştir (37). Sıçanlarla yapılan bir çalışmada fitoöstrojenlerin özellikle genisteinin kemik kayıplarında koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Soya protein takviyesi olarak 1,6 mg/gün genistein kullanılması ile kemik kaybının inhibe olduğu rapor edilmiştir (38). Daidzein; soya izoflavonda yüksek miktarda bulunur. Barsak mikroflorasında ekuele dönüşür. Bu metabolit daidzeinden daha fazla östrojeniktir. Kemik kaybını belirgin oranda inhibe eder. Yapılan *in vitro*

çalışmalar sonucunda kumestrolün kemik resorpsiyonunu engellediği ve kemik mineralizasyonunu uyardığı tespit edilmiştir (39).

5.Kanser Üzerine Etkileri

Uzun yıllardır hormon replasman tedavisinin (HRT) rolü tartışılmaktadır. HRT ile ilgili erken gözlemsel veriler, koroner kalp hastalığında (KKH) ve mortalitede azalma rapor edilmiş olmasına rağmen yakın zamanlı, Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) de dahil olmak üzere menopozun başlamasından yıllar sonra kadınları inceleyen randomize çalışmalar faydası olmadığını ayrıca KKH ve meme kanseri riskinde artışa neden olabileceği için kullanımı sınırlandırılmıştır. WHI'den elde edilen daha yeni verilerle ise yaş sınırlandırması ile menopozdan hemen sonra HRT'nin ile KKH ve mortalitede azalma üzerinde etkisi olduğu da rapor edilmektedir. Genç kadınlar için (<60 yaş) yaşam tarzı değişikliği dışında geçerliliği onaylanmış primer koruma stratejileri bulunmadığından, tedavi KKH'yi ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltabileceğinden, HRT'ye bir önleme stratejisi olarak değerlendirilebileceği rapor edilmiştir. Öncelikle östrojen temelli olması gerekse de, herhangi bir HRT'nin güvenilirliğinin savunulamayacağı belirtilmiştir (40). Başka bir WHI klinik araştırmasında postmenopozal dönemde östrojen artı progesterin kullanımı ya da tek başına östrojen kullanımının meme kanseri insidansı ve mortalitesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Önceden histerektomi geçirmiş kadınlarda plaseboya oranla daha düşük meme kanseri mortalitesi ile ilişkiliydi. Buna karşılık, uterusu olan kadınlarda plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksek meme kanseri insidansı ile ilişkilendirilmişken meme kanser mortalitesinde anlamlı farklılık rapor edilmemiştir (41). Bu yüzden menopozdaki kadına hormon replasman tedavisi yarar risk oranları netleştirilerek düşünülmelidir.

Fitoöstrojenlerle ilgili olarak zayıf östrojen gibi davrandığı ve düşük östrojenik çevrede östrojenik etki gösterirken yüksek östrojenik çevrede antiöstrojenik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Buna göre menopoz öncesi yani yüksek östrojen çevresinde meme kanserine karşı koruyucu olabileceği ve menopoz sonrası düşük östrojenik çevrede meme kanserini stimule edebileceği belirtilmiştir. *Polanisia dodecandra* (istiridyotu) türünden izole edilen 5,3'-dihidroksi-3,6,7,8,4'-pentametoksiflavonolün, in vitro şartlarda merkezi sinir sistemi kanserine, akciğer kanseri hücrelerine, yumurtalık kanseri hücrelerine, kalın barsak kanseri hücrelerine, böbrek kanseri hücrelerine ve iki

farklı lösemi hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (42). Lignanların antikarsinojenik özelliklerinin olduğu buna paralel olarak özellikle enterolaktonun meme kanseri oluşma riskini azalttığı saptanmıştır (43). Tam tersine yüksek miktarda lignan alımı örneğin keten tohumu tüketimi, östrojen seviyesini ve buna bağlı olarak meme kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir (44).

6.Tiroid Üzerine Etkileri

İzoflavonlardan daidzein ve genistein invitro T3 veT4 hormonlarının sentezinde görevli tiroid peroksidazı (TPO)'ı inhibe ettikleri oysa ratlarda yapılan in vivo çalışmada ise TPO üzerine yan etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (45). Östrojenin tiroid bezi üzerine olan etkileri bilindiğinden fitoöstrojenlerin de olumsuz etkileri olabileceği belirtilmiştir. Sonuçlar kesin olmamakla birlikte iyot eksikliği ve subklinik hipotiroidizm gibi risk faktörlerinin bireylerde tiroide karşı soya izoflavonlarının yan etkilerini artırabileceği rapor edilmiştir (46).

7.Beyin Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Nörolojik fonksiyonlar üzerine yapılan çalışmalarda daha çok soya izoflavonları ve lignanlar kullanılmıştır. Beyin sağlığı üzerinde östrojenlerin önemli rolü bulunmaktadır. Östrojen salınımı hipotalamo-hipofizer- gonadal aks üzerinden kontrol edilmektedir. Ek olarak östrojen yaşlanmanın nörobiyolojisinde anahtar rol oynamaktadır. Endokrin ve nöral yaşlanma iç içe geçmiş karmaşık feed-back mekanizmalarla çalışmaktadır (47). Östrojen tedavisinin başlangıç zamanı, tipi, o esnadaki nörolojik durum kişinin tedavisini etkilemektedir. E2 (östradiol) reseptör α 'nın yaşla birlikte azalması nöronal korunmanın da azaldığını göstermektedir. Soya içeren fitoöstrojenlerle yapılan hayvan ve hücre kültürü çalışmalarında nöron koruyucu etkilerin belirsiz olduğu rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda faydalı etkiler rapor edilse de birçok çalışmada olumsuz ya da etkisiz olduğu rapor edilmiştir (48). Hayvanlarda yapılan başka bir çalışmada soya tüketiminin nöronal yararı saptanmışken yüksek dozlarda ise zararlı olduğu rapor edilmiştir (49). Yaşlanan ratlarda serebral korteks üzerine genisteinin farklı mekanizmayla etki ettiği bir çalışma da bulunmaktadır. Ayrıca lignanların farelerde kognitif fonksiyonlar ve Alzheimer hastalığı belirteçleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu bir çalışmada da gösterilmiştir (50). Bazı gözlemsel çalışmalarda diyetle yüksek

lignan alımının daha iyi kognitif fonksiyonla ilişkisi saptanmışken, kumestral alımında bu ilişki saptanmamıştır (51). Sonuç olarak fitoöstrojenlerin nörolojik açıdan etkilerini birçok faktör etkilemektedir. Faydalı etkileri üzerinde östrojen benzeri etkiler dışında başka mekanizmalar da olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Modern dünyamızda endokrin bozucular hemen hemen her yerde karşımıza çıkabilecek kadar yaygındır. Günlük hayatımızda bunlardan uzak durmak mümkün değildir. Yıllardır insan sağlığı ve vahşi doğanın korunması için yapılan epidemiyolojik ve toksikolojik çalışmalar bu kimyasallara karşı tüm canlıların risk altında olduğunu göstermektedir. Günümüzde kesin kanıtların eşliğinde yerel yönetimler başta olmak üzere bu tehlikeli duruma karşı gebeler ve çocuklar açısından koruyucu önlemlerin alınması büyük önem arz etmektedir. Bu adımdan sonra global olarak tüm dünyada bu konu üzerinde bilinçlendirme çalışmaları çok önemlidir. Ayrıca intrauterin maruz kalınan endokrin bozucuların erişkin dönemdeki etkilerini araştırmak için daha geniş kapsamlı hayvan ve insan çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

İnsanın gelişimsel evreleri göz önünde bulundurulduğunda fitoöstrojenlerin menopoza, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, obezite, diyabet ve özellikle kadınlarda üreme sağlığı üzerine olumlu ya da olumsuz sayılabilecek etkileri bulunmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılmış çalışmalar az sayıda olmakla beraber sonuçları çok sayıda olan hayvan çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir. Anne karnından itibaren gelişimsel süreçleri etkileyebileceği unutulmamalıdır. Günlük hayatta tükettiğimiz doğal besin kaynaklarının içerisinde bulunan fitoöstrojenler sağlıklı ve dengeli beslenme için gerekliken bunların fitokimyasallar haline dönüştürülerek güvenlik sınırları kaybolan maddeler halinde alınması ise vücut için toksik hale dönüşebilmektedir. Daha çok diyetle alınan fitoöstrojenler olarak türü, miktarı, tüketildiği dönem, maruziyet süresine bakıldığında güvenlik verileri oldukça kısıtlı olduğundan metabolik ve hormonal açıdan ilişkilerini gösteren diğer endokrin bozucularda da olduğu gibi neredeyse hayatın her alanında bulunan bu kimyasallardan tamamen kaçınabilmek pek mümkün değildir. Endokrin bozucular sadece günümüzün değil geleceğin de önemli bir sağlık problemi olarak durmaktadır. Bu nedenle toplum

sağlığını koruyabilmek için üretici ve tüketicilerin farkındalığının artırılması ve bu konuda bir an evvel önlemlerin alınması önem arz etmektedir.

Sonuç olarak fitoöstrojenler yapısal olarak hayvanlardaki analoglarına benzemekte ya da benzer etkiler göstermektedir. Ancak bitki östrojenleri her ne kadar hayvanlardaki muadilleri ile benzer olsalar dahi dışarıdan alımlarında endokrin bozucular olarak görev yapmaktadırlar. Bunun muhtemel sebebi hangi bitkinin ne kadar östrojen içerdiği tam sınırları ile belli olmayıp bu konuda da uluslararası henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Östrojen tedavisi verilmesi gerektiği hallerde fitoöstrojen kaynaklı yapıların istifleri yapılarak hastaların östrojen düzeylerinin hedeflenen düzeylerde tutulması için bilgilendirilmesinde fayda bulunmaktadır. Fitoöstrojenlerin tedavide yeri tartışmalı olduğundan hangi reseptöre ne hızla bağlanacağı da net olmadığından östrojen kullanımı gerekli durumlarda farmakolojik olarak hazırlanan preparatların tercih edilmesinde fayda bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017; 174: 1263-1280.
2. Gruber CJ, Tschuggel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 340-352.
3. Adrenal ve gonad hst kılavuz 2020) Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020.
4. Chlebowski RT, Garnet L, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Long-term influence of estrogen plus progestin and estrogen alone use on breast cancer incidence: The women's health initiative randomized trials. San Antonio Breast Cancer Symposium. December 13, 2019.
5. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017; 174: 1263-1280.
6. Özer Ö. Menopoz ve Fitoöstrojenler. Tezsiz Yüksek Lisans Dönem Projesi. 2006.

7. Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, Cotterchio M, Kreiger N. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. *Nutr Cancer*. 2006; 54: 184-201.
8. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in western Australia. *Aust. Vet. J.* 1946; 22: 2-12.
9. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry*. 2004; 65: 995–1016.
10. Ju YH, Carlson KE, Sun J. Estrogenic effects of extract from cabbage, fermented cabbage, and acidified brussels sprouts on growth and gene expression of estrogen-dependent human breast cancer (MCF) cells. *J. Agric Food Chem*. 2000; 48: 4628-4634.
11. Tu Y, Yang Y, Li Y, He C. Naturally occurring coumestans from plants, their biological activities and therapeutic effects on human diseases. *Pharmacol Res*. 2021; 169: 105615.
12. Badshah SL, Faisal S, Muhammad A, Poulson BG, Emwas AH et al. Antiviral activities of flavonoids. *Biomed Pharmacother*. 2021; 140: 111596.
13. Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 2020; 25: 5243.
14. Wolf AS. Phytoestrogens-value and significance during menopause. 2005
Erişim:[<http://77www.kup.at/kup/pdf/4976.pdf>].
15. Andargie M, Vinas M, Rathgeb A, Möller E, Karlovsky P. Lignans of Sesame (*Sesamum indicum* L.): A Comprehensive Review. *Molecules*. 2021; 26: 883.
16. Hou CY, Tain YL, Yu HR, Huang LT. The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 535.
17. Bergman ME, Davis B, Phillips MA. Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. *Molecules*. 2019; 24: 3961.
18. Juang YP, Liang PH. Biological and Pharmacological Effects of Synthetic Saponins. *Molecules*. 2020; 25: 4974.
19. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction*. 2012;143: 247-260.
20. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res*. 2008; 107: 393-400.
21. Adgent MA, Daniels JL, Edwards LJ, Siega-Riz AM, Rogan WJ. Early-life soy exposure and gender-role play behavior in children. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 1811-1816.

22. Barnard ND, Kahleova H, Holtz DN, Znayenko-Miller T, Sutton M et al. A dietary intervention for vasomotor symptoms of menopause: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2022 Oct 18. doi: 10.1097/GME.0000000000002080. Epub ahead of print. PMID: 36253903.
23. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 139: 225-236.
24. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3045-3052.
25. Rosic S, Kendic S, Rosic M. Phytoestrogens impact on menopausal symptomatology. *Mater Sociomed* 2013; 25: 98-100.
26. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2012; 72: 157-159.
27. Giwercman A. Estrogens and phytoestrogens in male infertility. *Curr Opin Urol* 2011; 21: 519-5226.
28. Gorodeski GI. Impact of the menopause on the epidemiology and risk factors of coronary artery heart disease in women. *Exp Gerontol*. 1994; 29: 357-75.
29. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djoussé L. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015; 114: 831-843.
30. González Cañete N, Durán Agüero S. Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular [Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection]. *Nutr Hosp*. 2014; 29: 1271-1282.
31. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation*. 2007; 116: 2553-62.
32. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*. 2005; 112: 924-34.
33. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2007; 87: 1243-9.
34. Adelson KB, Loprinzi CL, Hershman DL. Treatment of hot flashes in breast and prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6: 1095-106.
35. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 1191-201.
36. Jungbauer A, Medjakovic S. Phytoestrogens and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 139: 277-89.

37. Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P, Mahdizad F. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric*. 2016; 19: 535-545.
38. Wang L, Chen J, Thompson LU. The inhibitory effect of flaxseed on the growth and metastasis of estrogen receptor negative human breast cancer xenografts attributed to both its lignan and oil components. *Int. J. Cancer*. 2005; 116: 793-798.
39. Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens: a review of the present state research. *Phytother Res*. 2003; 17: 845-869.
40. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 220-231.
41. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020; 324: 369-380.
42. Shi, Q, Chen K, Li L, Chang JJ, Autri C et al. *J. Nat. Prod*. 1995; 58: 475.
43. Boccardo F, Puntoni M, Guglielmini P, Rubagotti A. Enterolactone as a risk factor for breast cancer; A review of the published evidence. *Clin. Chimica Acta*. 2006; 365: 58-67.
44. Cassidy A, Hanley B, Lamuela Raventos RM. Isoflavones, Lignans and Stilbenes—Origins, Metabolism and Potential Importance to Human Health. *Journal of Science of Food and Agriculture*. 2000; 80: 1044-1062.
45. Chang HC, Doerge DR. Dietary genistein inactivates rat thyroid peroxidase in vivo without an apparent hypothyroid effect. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000; 168: 244–252.
46. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, Rigby AS, Chapman T et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, doubleblind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1442–1449.
47. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci*. 2006; 26: 10332–10348.
48. Soni M, Rahardjo TB, Soekardi R, Sulistyowati Y, Lestariningsih Y-UA et al. Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas*. 2014; 77: 209–220.
49. Choi EJ, Lee BH. Evidence for genistein mediated cytotoxicity and apoptosis in rat brain. *Life Sci*. 2004; 75: 499–509.

50. Mao X, Liao Z, Guo L, Xu X, Wu B et al. Schisandrin C ameliorates learning and memory deficits by abeta-induced oxidative stress and neurotoxicity in mice. *Phytother Res.* 2015; 29: 1373–1380.
51. Greendale GA, Huang MH, Leung K, Crawford SL, Gold EB et al. Dietary phytoestrogen intakes and cognitive function during the menopausal transition: results from the study of women's health across the nation phytoestrogen study. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2012; 19: 894–903.

FTALATLAR

Doç. Dr. Elif Kılıç Kan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

1. Tanımı, kullanımı ve diğer özellikleri

Ftalatlar, polivinilklorür (PVC) gibi çeşitli malzemelere esneklik, işlenebilirlik ve sıcaklık toleransı kazandırmak için genellikle plastikleştiriciler olarak kullanılan kimyasallardır. Plastikleştiricilerin yaklaşık %80-85'i ftalat esterleridir (1). Ftalatlar plastikleştirici olarak ilk kez 1921'de kullanılmaya başlanmış olup ftalatlarla modifiye edilmiş PVC 1931'de ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1950'de di(2-etilheksil) ftalat'ın kullanılmaya başlanmasından sonra PVC endüstrisi hızla gelişmiştir (2). Ftalatlar, yüksek kaynama sıcaklığı, suda zayıf çözünürlük ve çoğu organik çözücüde tatmin edici çözünürlük ile karakterize edilen yağlı sıvılardır. Ftalatlar plastiklere eklendiklerinde uzun polivinil moleküllerinin birbirleri üzerinde kaymalarına olanak sağlarlar.

Ftalatlar insanların yaygın şekilde maruz kaldığı, her yerde bulunabilen çevresel kontaminantlardır. Dimetil ftalat (DMP), dietil ftalat (DEP), bütil benzil ftalat (BBZP), di-izo bütil ftalat (DiBP), di-n-bütil ftalat (DBP) ve disikloheksil ftalat (DCHP) gibi düşük moleküler ağırlıklı ftalatlar karolar, vernikler, dolgu macunları, kaynaklar ve kaplamalar gibi yapı malzemelerinde kullanılır. Di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP), di-izo nonil ftalat (DiNP) gibi yüksek moleküler ağırlıklı ftalatlar ise öncelikle şişelerde ve gıda paketlerinde, oyuncaklarda, inşaat ve binalarda kullanılır. Ftalatların sıklıkla kullanıldığı diğer alanlar kozmetikler, parfümler, kremler, mumlar, şampuanlar, yapıştırıcılar, boyalar, suni deri, su geçirmez giysiler, kan saklama torbaları ve hemodiyaliz cihazları gibi çeşitli tıbbi plastik cihazların bileşenleridir.

Polimer matrikse kovalent bağ ile bağlanmadıklarından ürünlerden çevreye yayılımları kolay olmaktadır Yağda çözünürlükleri yüksek olup özellikle yağ oranı yüksek gıda ürünlerinde sağlık riski oluşturacak boyutlara ulaşabilmektedir. Ftalat içeren ürünlerin kullanımı sonrasında da çevreye salınım devam ettiğinden önemli çevresel kirleticilerden biri olarak kabul edilmektedir.

2. İnsana geçiş yolları

Ftalatlara maruz kalmanın altında yatan mekanizmaları anlamak, ftalatların birçok insan organı üzerindeki etkisini ve toksisite riskini analiz etmeye yardımcı olacaktır. İnsanların ftalatlara maruziyeti değişik yollarla olabilmektedir. Kişisel bakım ve ev ürünlerinden dermal yolla, kan nakli veya farmakolojik tedaviden intravenöz yolla, plastik borularla işlenmiş veya plastik borularla kaplı kutularda saklanan yiyecekler aracılığıyla ve havadaki tozlarla birlikte çevresel olarak ftalatlara maruziyet bulunmaktadır. Plastik içeren saklama kaplarının mikrodalga yolu ile ısıtılması ve ambalajlardan gıdalara doğrudan kontaminasyon söz konusu olabilir. Özellikle bebeklik döneminde kullanılan emzik, biberon, diş kaşıyıcı gibi plastik içeren ürünlerle erken yaşlardan itibaren ftalat maruziyeti olabilmektedir (3,4).

Kozmetik endüstrisinde ftalatların renk ve koku sabitleyici olarak yaygın kullanımı söz konusudur. Erişkin kadınların erişkin erkeklere kıyasla ftalat metabolit düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, kadınların daha çok kozmetik ve kişisel bakım ürünü kullanmalarına bağlanmıştır (5). Erişkin kozmetik ürünlerinin yanında bebeklik ve çocukluk döneminde kullanılan kremler, losyonlar ve şampuanlar yoluyla da ftalata maruziyet söz konusu olabilmektedir (6).

Dikkate değer maruziyet yollarından bir tanesi ise kapı ve pencere imalatında kullanılan PVC malzemelerdir. Bu nedenle iç mekan hava ftalat konsantrasyonu dış mekanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (7).

Ftalatlara maruziyetin önemli yollarından bir tanesi de medikal malzemelerde kullanılan plastikler aracılığıyla olmaktadır. İnfüzyon torbaları, ventilasyon malzemeleri, hemodiyafiltrasyon, nazal kanül, maske, nazogastrik katater ve üretral katater gibi birçok farklı medikal malzeme ile yapılan tedavilerle temas olabilmektedir (8).

3. Fitalatların insan sağlığı üzerindeki etkileri ve kimyasal mekanizmaları

Ftalatlarla ilgili olan çalışmalar çoğunlukla endokrin bozucu etkileri ile ilgili olup genellikle anti androjenik etkilerinden söz edilmektedir. Ftalatlar vücuda girdiğinde meydana gelen kimyasal mekanizma genellikle iki aşamaya ayrılır. Birinci aşamada bağırsakta ftalatlar, esteraz ve lipaz tarafından monoesterlere veya ftalik aside

hidrolize edilir; polar grupların eklenmesi, ftalatları hidrofobikten hidrofilik hale dönüştürür. İkinci aşamada ise bu hidrofilik metabolitlerden sülfü veya glukuronik konjugatlar oluşur.

Ftalatlar, vücutta endokrin bozucu oldukları için birçok molekülü aktive edebilirler. Örneğin, peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptörler (PPAR α , PPAR β , PPAR γ) gibi nükleer reseptörleri etkileyebilirler. PPAR'lar fonksiyonel olarak ftalat monoesterleri tarafından aktive edilir ve PPAR α aracılı metabolizasyonun aktivasyonu oksidatif strese ve serbest radikal üretimine yol açmaktadır.

Ftalatların biyolojik yarı ömürleri sağlık etkilerini belirler ve yarı ömür ne kadar uzunsa sağlık etkileri de o kadar büyük olmaktadır (1). Bir maddenin biyolojik yarı ömrü, metabolitlerin mevcudiyetini etkileyen maruz kalma süresi ve yolu ile belirlenir. Ftalatların esas olarak metabolitler olarak vücutta yaklaşık iki gün kaldığı tahmin edilmektedir, bu da moleküler sinyal sistemini ortaya çıkarmak için yeterli bir süredir.

Endokrin bozucu kimyasalların nükleer hormon reseptörlerini, özellikle östrojen reseptörlerini, androjen reseptörlerini, progesteron reseptörlerini, tiroid reseptörlerini ve retinoid reseptörlerini hedef aldığı düşünülmektedir. Ftalatlar endokrin bozucu olarak üreme sistemindeki hormon yapılarının işlevini ve gelişimini değiştirerek etkili olabilmektedir (9). İnsanlar yaşamları boyunca hormonal ilaçlar, antihipertansif ajanlar, psikoterapötik ilaçlar ve antibiyotikler gibi belirli oranlarda ftalat içeren ilaçlara maruz kalmaktadırlar. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan anabolik steroidler, testosteron replasman ilaçları ve antiandrojenler, antidepresanlar ve immünsupresif ilaçların sperm üretimi ve libido azalmasına neden olduğu, spermatogenezi olumsuz etkileyerek erkek fertilitasını olumsuz etkilediği çalışmalarla kanıtlanmıştır (10).

Ftalat esterlerinin gonadlar, karaciğer ve böbrekler üzerine zararlı etkileri hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur (11).

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı, en yaygın kullanılan ftalatlardan biri olan DEHP için 0,22 mg/kg/gün güvenlik seviyesi önerirken, Sağlık Kanada-Avrupa İlaç Ajansı tolere edilebilir günlük alımı 0,4 mg/kg/gün olarak

önermektedir (12,13). DEHP'ye mesleki maruziyetin 143 ila 286 µg/kg/gün arasında olduğu tahmin edilmektedir (14,15). Ftalatlara tahmini insan maruziyeti, düzenleyici kurumlardan alınan güvenlik dozlarıyla karşılaştırıldığında oldukça düşük olsa da insan ve hayvan çalışmalarında önemli endokrin bozucu etkilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (16).

2.725 hamile kadını (1399 erkek fetüs ve 1326 dişi fetüs) içeren geniş bir kohort çalışmasında, doğum öncesi annenin ftalat metabolitlerine maruziyetinin fetal cinsiyete ve maruz kalınan trimestere bağlı olarak plasenta boyutu ve şekli ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak doğum öncesi ftalat maruziyetinin plasental büyüme üzerindeki potansiyel olan önemli epigenetik toksisite mekanizması belirsizdir (17).

Başka bir çalışmada annelerin hamilelikleri sırasında idrar örneklerindeki ftalat metabolitlerinin, fenollerin ve parabenlerin düzeyleri ölçülmüş. Bu düzeyler ile doğan çocukların büyüdüklerindeki puberte bulgularının zamanlaması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kızlarda monoetil ftalat düzeyinin yüksekliği ile erken pubik kıllanma arasında ilişki saptanmıştır (18). Ancak ftalatların puberte üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Ftalat maruziyetinin gecikmiş puberteye neden olduğunu tespit eden makalelerde vardır. DEHP idrar metaboliti ile gecikmiş pubik kıllanma, monobutil ftalatla gecikme meme gelişimi arasında ilişki bulan çalışmalar mevcuttur (19).

4. Korunma yolları

Günlük hayatımızda plastiklere maruziyet yoğun miktarda olmaktadır. Bu maruziyeti mümkün olduğunca azaltmak ve özellikle gebelik dönemi ve erken çocukluk dönemlerinde minimal maruziyet için özen gösterilmelidir. Bunun için bu dönemlerde kozmetik kullanımından mümkün olduğunca sakınılmalıdır. Sentetik ve boyalı kıyafetler yerine pamuk oranı yüksek sade kıyafet kullanımı tercih edilmelidir. Özellikle gıda ürünleri ve saklama kapları alınırken etiketlere dikkat ederek en az endokrin bozucu kimyasal madde içeren katkısız ürünler alınmalıdır. Plastik ürünlere sıcak yiyecek ve içecekler konulmamalı ve bu plastik kaplarda bulunan gıdalar mikrodalgada ısıtılmamalıdır.

Referanslar

1. Begum, T.F., Carpenter, D., 2021. Health effects associated with phthalate activity on nuclear receptors. *Rev. Environ. Health* 000010151520200162
2. Peijnenburg WJGM, Sven EJ, Brian F. Phthalates. In: Jørgensen SE, Fath BD, editors. *Encyclopedia of Ecology*. Oxford: Academic Press; 2008
3. Buckley JP, Kim H, Wong E, Rebholz CM. Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Environ Int.* 2019 Oct;131:105057. doi: 10.1016/j.envint.2019.105057.
4. Jeon S, Kim KT, Choi K, Migration of DEHP and DINP into dust from PVC flooring products at different surface temperature, *Sci. Total Environ* 547 (2016) 441–446. 10.1016/j.scitotenv.2015.12.135
5. Centers for Disease Control and Prevention. Phthalates Fact Sheet. https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/phthalates_factsheet.pdf
6. Kim MK, Kim KB, Yoon S, Kim HS, Lee BM. Risk assessment of unintentional phthalates contaminants in cosmetics. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020 Aug; 115: 104687. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104687
7. Rudel RA, Perovich LJ. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmos Environ* (1994). 2009 Jan 1;43(1):170-181. doi: 10.1016/ j.atmosenv.2008.09.025
8. Latini G, Ferri M, Chiellini F. Materials degradation in PVC medical devices, DEHP leaching and neonatal outcomes. *Curr Med Chem.* 2010;17(26):2979-89. doi: 10.2174/092986710792064992
9. Shi Y, Qi W, Xu Q, Wang Z, Cao X, Zhou L, Ye L. The role of epigenetics in the reproductive toxicity of environmental endocrine disruptors. *Environ Mol Mutagen.* 2021 Jan;62(1):78-88. doi: 10.1002/em.22414

10. Hui EX, Huang X, Oon HH. Review of dermatologic medications and impact on male fertility, sexual dysfunction and teratogenicity. *Andrology*. 2022 Oct;10(7):1272-1285. doi: 10.1111/andr.13236
11. Marina T, Guerra MT, Furlong HC, Kempinas WG, Foster WG. Effects of in vitro exposure to butylparaben and di-(2 ethylhexyl) phthalate, alone or in combination, on ovarian function. *J Appl Toxicol*. 2016 Sep;36(9):1235-45. doi: 10.1002/jat.3335
12. EPA, Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment These guidelines replace two proposed guidelines: Proposed Guidelines for Female Reproductive Risk and Proposed Guidelines for Male Reproductive Risk, *Fed. Regist* 61 (1996) 56274–56322
13. Doull J, Cattley R, Elcombe C, Lake BG, Swenberg J, Wilkinson C, Williams G, van Gemert M. A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: application of the new U.S. EPA Risk Assessment Guidelines. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999 Jun;29(3):327-57. doi: 10.1006/rtp.1999.1296
14. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P, Golub M, Henderson R, Hinberg I, Little R, Seed J, Shea K, Tabacova S, Tyl R, Williams P, Zacharewski T. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod Toxicol*. 2002 Sep-Oct;16(5):529-653. doi: 10.1016/s0890-6238(02)00032-1
15. Koch HM, Calafat AM. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Jul 27;364(1526):2063-78. doi: 10.1098/rstb.2008.0208
16. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015 Dec;36(6):E1-E150. doi:10.1210/er.2015-1010

17. Zhu YD, Gao H, Huang K, Zhang YW, Cai XX, Yao HY, Mao LJ, Ge X, Zhou SS, Xu YY, Jin ZX, Sheng J, Yan SQ, Pan WJ, Hao JH, Zhu P, Tao FB. Prenatal phthalate exposure and placental size and shape at birth: A birth cohort study. *Environ Res.* 2018 Jan; 160:239-246. doi: 10.1016/j.envres.2017.09.012
18. Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, Calafat AM, Ye X, Eskenazi B. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod.* 2019 Jan 1;34(1):109-117. doi: 10.1093/humrep/dey337
19. Wolff MS, Teitelbaum SL, McGovern K, Windham GC, Pinney SM, Galvez M, Calafat AM, Kushi LH, Biro FM; Breast Cancer and Environment Research Program. Phthalate exposure and pubertal development in a longitudinal study of US girls. *Hum Reprod.* 2014 Jul;29(7):1558-66. doi: 10.1093/humrep/deu081.

GLİKOL ETERLER

Uz. Dr. Onur Elbasan

Sinop Atatürk Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Glikol eterler, çok sayıda ürünün üretiminde solvent (çözücü) olarak kullanılan ve 80'den fazla üyesi bulunan bir kimyasal ailesidir. Günümüzdeki çoğu ürün, farklı aşamalarda çözücülerin yardımıyla işlenmektedir. Glikol eterler, etilen oksit veya propilen oksit ve bir alkolün kombinasyonundan yapılırlar. Alkol+etilen oksit bileşimi E-serisi, alkol+propilen oksit bileşimi P-serisi olarak isimlendirilir (1). Yıllar içerisinde daha toksik olan P-serisinin yerini E-serisi almıştır.

Glikol eterler 1930'lardan beri bilinmektedir, ancak 1970'lerden bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır. Su bazlı kaplamalar, boyalar, cilalar, yapıştırıcılar, mürekkepler, kozmetik ürünleri, sıvı sabunlar, temizleyiciler, güneş koruyucular, topikal farmasötikler, tekstil ve baskı sanayii, laminat üretimi, devre kartları, zirai kimyasallar, su ve gaz arıtma, polimer üretimi gibi geniş endüstriyel alanlarda çözücü olarak kullanımı mevcuttur. Çözücülük dışında diğer kullanımları; hidrolik fren sıvıları, yakıt katkı maddeleri, kimyasal ara madde, buzlanma önleyiciler olarak sayılabilir (2). Ticari olarak yaygın kullanılan önemli glikol eter türleri ve kullanım alanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

İnsana geçişi temel olarak transdermal ve inhalasyon yoluyla olmaktadır. Glikol eterlerin tamamına yakını suda çözünür ve biyolojik olarak parçalanır. Çok az sayıda glikol eter parçalanmadan atılır. Tüm metabolitler glukuronid veya sülfatlanarak doğrudan idrarla atılır. İdrarda tespiti kolaydır ve çalışmalarda genellikle idrar düzeyleri kullanılmıştır. İki önemli metaboliti olan metoksiasetik asit (MAA) ve etoksiasetik asit (EAA) toksik etkilerden, özellikle üreme üzerindeki toksisiteden sorumludur. MAA, EAA'dan daha toksik etki göstermektedir (2). İnsanlarda MAA eliminasyon yarı ömrü 77 saattir (3).

Bir dizi metil ve etil glikol eterin testiküler ve nörogelişimsel toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. İlk olarak 1990'ların başında yapılan çalışmalarda, imalat çalışanlarında etilen glikol eter (EGE) maruziyeti; uzun menstrüel siklus, spontan

abortus, konjenital malformasyonlar ve subfertilite riskiyle ilişkili bulunmuştur (4-7). Tersane boyacıları, metal döküm ve kimya endüstri çalışanlarında, özellikle etilen glikol monometil eter (EGME) ve etilen glikol monoetil eter (EGEE) maruziyeti düşük semen kalitesiyle ilişkilendirilmiştir (8).

En toksik glikol eterlerin kullanımı 1990'ların ortalarından itibaren azalmıştır ve bunların yerini giderek daha az toksik glikol eterler almıştır. Bu gelişmeye paralel olarak, geçmişte glikol eterlere maruziyetin düşük sperm kalitesi ile ilişkili olduğu görülürken, 2000-2001 yıllarında kullanılan glikol eterlerin insan semen özellikleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür (9). Bununla birlikte, başka bir çalışmada, sonraki yıllarda mesleki olarak glikol eter maruziyeti düşük hareketli sperm sayısı ile ilişkili bulunmuştur (10).

Transcutol ® ismiyle bilinen dietilen glikol monoetil eter (DEGEE), penetrasyonu arttırmak amaçlı ilaçlar, kozmetik ve gıda katkı maddelerinin formülasyonu ve üretim sürecinde yaygın bir araç olarak kullanılmaktadır. DEGEE'nin farklı hayvan türlerinde iyi tolere edildiği ve toksisitenin yalnızca insanlarda çok yüksek seviyelerde meydana geldiği bildirilmiştir. Yüksek doz maruziyette DEGEE toksisitesinin görüldüğü kritik organın böbrek olduğu gösterilmiştir. DEGEE, in vitro ve in vivo çalışmalarda genotoksisite ve teratojenite açısından negatif bulunmuştur (11).

Reproduktif toksisitenin yanında etilen glikolün alkil eterlerinin, özellikle butil eterin (EGBE) tekrarlayan maruziyette hemolize yol açtığı in vivo, in vitro çalışmalar ve insanlarda vaka bildirimleri ile gösterilmiştir (12). Diğer glikol eterlerin hemolitik etkileri ve patogenezi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Avrupa Gıda Standartları Ajansı ve Avrupa Kimya Ajansı kılavuzunda kimyasallar, endokrin aktivite ve endokrin bozucu etki için kanıta dayalı olarak değerlendirilmiştir. Diğer toksik etkilerin nonspesifik ikincil sonuçlarından ve aşırı toksisiteden kaynaklanan etkilerin, maddenin endokrin bozucu olarak tanımlanması için dikkate alınmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Glikol eterler için tolere edilen maksimum doz 1000 mg/kgbw/gündür. Bu nedenle, maksimum dozun çok üzerinde doz kullanan eski çalışmaların dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Toksisiteden bir endokrin bozucu etkinin sorumlu olması için, kimyasal ve metabolik olarak, glikol eterlerin ya ortak yapıya ya da ortak metabolik yollara sahip olması beklenir. Örneğin

glikol eterlerle görülen testisler üzerindeki benzer toksisitenin, MAA metaboliti üzerinden gerçekleştiği anlaşılmıştır (13). Yayınlarda potansiyel bir endokrin etki şekline ilişkin ortak bir yolaktan bahsedilmemektedir.

Amerika’da yapılan EDSP (Endocrine Disruptor Screening Program)-21 ile kimyasalların vücudun endokrin sistemindeki üç hormonal yolla (östrojen, androjen ve tiroid) etkileşime girme potansiyeline sahip olup olmadığı belirlenmiştir. Kimyasalların bu üç hormon yolu ile etkileşimini belirlemek için beşi in vitro, altısı in vivo olmak üzere 11 analiz yöntemi kullanılmıştır. EDSP21’de glikol eterler açısından anlamlı bulunan testler östrojen reseptörlerini hedefleyen testler olmuştur ve bunlar içinde birden fazla pozitiflik görülen tek spesifik sonuç östrojen nükleer reseptörü olarak bulunmuştur. Bu bulgu, glikol eterlere duyarlı hücresel düzeyde bir hedefi gösterebilmesi açısından önemlidir (14).

Az sayıda çalışma adrenal bezlerdeki etkileri bildirmektedir. Farelerde EGME ve EGEE’ye subkronik maruziyette adrenal hipertrofi, sıçan ve farelerde EGEE’ye kronik maruziyette adrenal büyüme bildirilmiştir (15,16). Ayrıca hipofiz bezinde bazı değişiklikler bildirilmiştir (16). Ancak etkilerin yalnızca 500 mg/kgbw/gün gibi yüksek bir dozda meydana geldiğine dikkat edilmelidir (2). Başka bir çalışmada, sıçanların ve köpeklerin etilen glikol monoizopropil etere maruziyeti sonrası tiroid ağırlığında bir azalma gözlenmiş, ancak olumsuz histopatoloji gözlenmemiştir. DEGEE kullanan bir çalışmada, tiroid ağırlığında %5’lik bir artış görülmüş, ancak yine olumsuz histopatoloji görülmemiştir.

Çalışmalarda DEGME (dietilen glikol monometil eter) için maksimum sınır doz ve üzerinde, endokrin organlar üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir. Hipofiz, tiroid ve adrenal bezlerde anlamlı ağırlık değişiklikleri bildirilmiştir, ancak değişiklikler tutarlı olmamıştır. Adrenal bezin ağırlığındaki azalma dışındaki diğer etkiler doz bağımlıdır ve bu yalnızca maksimum dozda istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir (17).

Endokrin yollara ilişkin bazı in vivo veriler mevcuttur. Owens tarafından yapılan çalışma testis toksisitesinin endokrin olmayan bir etki tarzından kaynaklandığını belirtmektedir (18). Working’e göre, MAA’nın testiküler toksisitesi,

primer spermatozoidlerde RNA sentezi için önemli olan pürin bazlarındaki değişiklikler sebebiyle olmaktadır (19). Matsuyama ve ark. yüksek dozlarda EGME'ye maruz kalmanın testiküler steroidogenez veya androjen sinyal genleri üzerinde etkisiz olduğunu bildirmiştir (20). Tirado ve ark. EGME ve metaboliti MAA'ya maruziyetin androjen seviyeleri ve reseptörleri üzerindeki etkilerini saptamıştır, ancak bu etkiler çok yüksek dozlarda bile sınırlı olmuştur (21). EGME ve EGEE ile yapılan bir çalışmada, gözlemlenen anti-androjenik etkinin oksidatif strese sekonder olabileceği vurgulanmaktadır (22).

Literatürde sınırlı sayıda insan çalışması mevcuttur. Bunlardan en önemlisi, gebeliğin erken döneminde annenin idrar glikol eter metabolitleri ile 10-12 yaşındaki çocuklarının motor inhibisyon fonksiyonu arasındaki ilişkiyi davranışsal değerlendirme (yap-yapma görev emri) ve beyin görüntüleme ile araştıran PELAGIE anne-çocuk kohort çalışmasıdır. Daha yüksek anne EAA düzeyi ile daha düşük performansla doğru bir eğilim gözlenmiştir. İki glikol eter metabolitinin doğum öncesi üriner seviyeleri, daha zayıf görev performansı ile ilişkilendirilmiştir (23).

Warembourg ve ark. tarafından yapılan anne-çocuk kohort çalışmasında, gebelik sırasında toplanan spot idrar örneklerinde glikol eter metabolitleri analiz edilerek kriptorşidizm ve hipospadias ile ilişkisi incelenmiştir. Yüksek idrar MAA düzeyi, anlamlı ölçüde yüksek hipospadias riski ile ilişkili bulunmuştur (24). Yine Warembourg ve ark. nın yaptığı başka bir araştırmada, gebeliğin 19. haftasından önce toplanan anne idrar örneklerinde glikol eter metabolitleri analiz edilerek bunların kordon kanı örneklerinde seks steroidleri ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ile ilişkisi incelenmiştir. Fenoksiasetik asit, erkeklerde daha düşük SHBG, 17-alfa-hidroksi-Pregnenolon, 5-androstenediol ve dehidroepiandrosteron seviyeleri ve kızlarda daha yüksek SHBG ve 16-alfa-hidroksi-dehidroepiandrosteron seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek oranda tespit edilen MAA, östradioldeki varyasyonlarla ve düşük delta-5-androstenediol seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (25). Ancak çalışmaların sonuçları örneklem büyüklüğü, kesitsel inceleme, hormon ve hormon bağlayıcı globülin seviyeleri ile rapor edilen korelasyonun sınırlı olması gibi kısıtlılıkları içermektedir.

Sonuç olarak, gikol eter ailesi ile yapılan birçok çalışmada ürogenital toksisite ve nörogelişimsel toksisiteye ilişkin önemli kanıtlar mevcuttur, ancak potansiyel endokrin bozucu etki ve spesifik endokrin toksisiteye dair bulgular sınırlı ve tartışmalıdır. Bu konuda yapılacak in vivo ve insan çalışmalarına fazlaca ihtiyaç bulunmaktadır.

Tablo 1. Önemli glikol eterler ve kullanım alanları (26)

	Metil	Dimetil	Etil	Dietil	İzopropil	Bütil	Dibutil	Hekzil
Mono	Çözücü ve ara madde	Çözücü	Çözücü ve ara madde		Boyalar, temizlik ürünleri, mürekkepler	Ara ürünler, boyalar, mürekkepler, temizleyiciler, petrol kimyasalları, yol yapımı, polimer imalat, yangın köpükleri, yağlayıcılar		Boyalar, mürekkepler, temizlik ürünleri, polimer imalatı
Di	Yakıtlarda buz çözücü, temizleyiciler, ara madde, hidrolik sıvılar	Çözücü	Boyalar, mürekkepler, temizleyiciler, parlaticılar, temizleyiciler, topikal ilaçlar, yakıt katkı maddeleri, zirai kimyasallar, metal işleme sıvıları, petrol kimyasalları, kişisel bakım ürünleri, hidrolik sıvılar, su arıtma, polimer imalatı	Boyalar, mürekkepler		Ara ürünler, boyalar, mürekkepler, temizleyiciler, petrol kimyasalları, yol yapımı, polimer imalat, yangın köpükleri, yağlayıcılar, metal işleme sıvıları, zirai kimyasallar, su arıtımı, kişisel bakım	Çözücü	Boyalar, mürekkepler, temizleyiciler, polimer üretimi, hidrolik sıvılar, ara madde, çözücüler
Tri	Hidrolik sıvılar, kaplamalar, petrol kimyasalları, yağlayıcılar	Çözücü	Hidrolik sıvılar, kaplamalar, petrol kimyasalları, yağlayıcılar			Hidrolik sıvılar, kaplamalar, temizleyiciler, maden kimyasalları		
Tetra	Hidrolik sıvılar	Çözücü, gaz arıtımı, mürekkepler				Hidrolik sıvılar		

Kaynaklar

1. Ketttenis P. The historic and current use of glycol ethers: a picture of change. *Toxicology Letters* 156 (2005) 5–11.
2. ECETOC, 2005. *The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevant to Man*, fourth ed. Technical Report 96, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Brussels, Feb 2005. ISSN 0773-8072-95.
3. Mangelsdorf I, Kleppea SN, Heinzowc B, et al. Indoor air guide values for glycol ethers and glycol esters—A category approach. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 219 (2016) 419–436.
4. Correa A, Gray RH, Cohen R, et al. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* Vol. 143, 1996, pp. 707-717.
5. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, et al. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* Vol. 8, 1997, pp. 355-363.
6. Chen PC, Hsieh GY, Wang JD, et al. Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology*, Vol. 13, 2002, 191-196.
7. Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ, et al. Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. *Occup Environ Med* Vol. 62, 2005, 510-516.
8. Figa-Talamanca I, Traina ME, Urbani E. Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers. *Occup Med (Lond)*, Vol. 51, 2001, 174–188.
9. Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, et al. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med*, Vol. 64, 2007, 467-473.
10. Cherry N, Moore H, McNamee R, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures', *Occup Environ Med* Vol. 65, 2008, 708-714.
11. Sullivan DW, Gad SC, Julien M. A review of the nonclinical safety of Transcutol, a highly purified form of diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) used as a pharmaceutical excipient. *Food and Chemical Toxicology* 72 (2014) 40–50.
12. Yamada T, Tanaka Y, Zhang UQ, et al. A category approach to predicting the hemolytic effects of ethylene glycol alkyl ethers in repeated-dose toxicity. *J. Toxicol. Sci.* 2012; 37, 503–515.

13. ECHA/EFSA, ECHA (European Chemicals Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson, N., Arena, M., Auteri, D., et al 2018. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA J.* 2018;16 (6), 5311.
14. US EPA, 2020a. US environmental protection agency endocrine disruptor screening program (EDSP) in the 21st century. <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-21st-century>.
15. Dieter MP. NTP Technical Report 26 on Toxicity Studies of Ethylene Glycol Ethers 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, 2-Butoxyethanol Administered in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3FX Mice. NIH Publication 1993; 93-3349.
16. Melnick RL. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fisher 344/N rats and B6C3F1 Mice. *Environ. Health Perspect* 1984; 57, 147–155.
17. Sitarek K, Gromadzinska J, Lutz P, et al. Fertility and Developmental Toxicity studies of diethylene glycol monobutyl ether (DGBE) in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2012; 25 (4), 404–417.
18. Owens J. 2007. Report of Three 21-day Fish Endocrine Screening Assays to Complete CEFIC's Contribution to Phase-2 of the OECD Validation Program: Studies with Potassium Permanganate, N-Octanol, and 2-Methoxyethanol in the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), 2007; 1–57.
19. Working PK. Mechanistic approaches in the study of testicular toxicity: agents that directly affect the testis. *Toxicol. Pathol.* 1989;17 (2), 452–456.
20. Matsuyama T, Yabeb K, Kuwata C, et al. Transcriptional profile of ethylene glycol monomethyl ether-induced testicular toxicity in rats. *Drug Chem. Toxicol.* 2017 <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1320406>.
21. Tirado OM, Martínez ED, Rodríguez EC, et al. Methoxyacetic acid dysregulation of androgen receptor and androgen-binding. *Biol. Reprod.* 2003; 68, 1437–1446.
22. Adedara IA, Farombi EO. Chemoprotective effects of kolaviron on ethylene glycol monoethyl ether-induced pituitary-thyroid axis toxicity in male rats. *Andrologia* 2012; 45 (2), 111–119.
23. Bintera AC, Bannier E, Simon G, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and motor inhibition function evaluated by functional MRI at the age of 10 to 12 years in the PELAGIE mother-child cohort. *Environment International* 133 (2019) 105-163.

24. Warembourg C, Botton J, Lelong N, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Occup. Environ. Med* 2018. 75 (1), 59–65.
25. Warembourg C, Bintera AC, Giton F, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and sex steroid hormones at birth. *Environment International* 113 (2018) 66–73.
26. Kelsey JR. Ethylene oxide derived glycol ethers: A review of the alkyl glycol ethers potential to cause endocrine disruption. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 129 (2022) 105-113.

ORGANOFOSFAT PESTİSİTLER

Doç. Dr. Gülçin Cengiz Ecemiş

Samsun Medikalpark Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

1. Tanımı ve kullanım alanları:

Pestisit zararlı organizmaları engellemek, kontrol altına almak ya da zararlarını azaltmak için kullanılan madde ya da maddelerden oluşan karışımlardır. Tarımda kullanılan pestisitler, hem kemiriciler, böcekler ve diğer pestleri yok etmek hem de bu hayvanlarla taşınan hastalıklara karşı mücadele etmek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca pestisitler tarımsal amaç dışında, evlerde, bahçe işlerinde, kırsal alanlarda yabani otlarla mücadelede ve sivrisinek ile rodentlere karşı da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak belirtilen faydalı etkilerinin yanı sıra bıraktıkları kalıntılarla toprak, su, hava ve besin kirlenmesine neden olup ekolojik sistemin dengesini bozmaktadırlar (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarında, her yıl yaklaşık 3 milyon insanda pestisit zehirlenmesi meydana geldiği ve bu zehirlenmelerin 220.000' inin ölümle sonuçlandığı belirtilmektedir. Bazı kanser hastalıkları, allerjik rahatsızlıklar, nörolojik bozukluklar ve üreme sistemi ile ilgili hastalıkların pestisit maruziyeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2).

Türkiye'de senelik 30.000 tonun üzerinde pestisit kullanılmaktadır. Kullanılan pestisitlerin %47' sini böcek ilaçları (insektisitler) oluşturmaktadır. Günümüzde kullanılan insektisit grubu üyelerinin büyük çoğunluğu organofosfatlı bileşiklerdir. Organofosfatların çoğu biyolojik ayrışma eğilimi yüksek olan bileşiklerdir. Bu nedenle organofosfatlar, DDT gibi organoklorlu pestisitlerin yerini almışlardır (3). Organofosfatlar özellikle tarımsal üretim yapılan bölgelerde sağlık sektörü açısından önemli sorun oluşturmaktadır. Organofosfatlar 1940'lı yıllardan beri yaygın şekilde kullanımda olan temel insektisit sınıflarından birisidir. Organofosfatlar, böceklere karşı daha seçici toksisite göstermeleri ve sınır düzeyde kalıntı oluşturmaları gibi çeşitli özelliklerinden dolayı dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

2. Organofosfatların etki mekanizması:

Organofosfat toksisitesinin esas mekanizması; nöromusküler sistemde ve glandüler parankimde irreversibl asetilkolinesteraz inhibisyonu yapmasıdır (5). Bunun yanı sıra GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımında değişiklikler, hücre metabolizmasının inhibisyonu ve mast hücre degranülasyonunun ve histamin salınımının stimülasyonunu yapabilir (5). Sonuçta iskelet kasındaki nöromusküler kavşakta ve sinapslarda aşırı miktarda asetilkolin birikir ve postsinaptik sinirlerin, kasların ve ekzokrin bezlerin aşırı uyarılmasına neden olur (6).

3. Organofosfatların endokrin bozucu etkileri:

Kimyasal toksik ajanlar hormonal sistemde sentez, sekresyon, transport, bağlanma gibi birçok basamakta etkili olarak endokrin bozulmaya neden olabilirler (7). Organofosfatların çoğu hipotalamo-pitüiter-adrenal aks, hipotalamo-pitüiter-tiroid aks ve hipotalamo-pitüiter-gonadal akstaki hormon düzeylerini etkilemektedir (8).

Çoğu organofosfatlar organizmada ve çevresel ortamda dialkil fosfata metabolize olabilirler ve organofosfat maruziyetinin biomarkerı olarak idrarda bulunabilirler, dietilfosfat da yüksek maruziyet metabolitidir. Epidemiyolojik ve kohort çalışmaları dialkil fosfatın endokrin hormon rahatsızlıkları (özellikle de seks hormon bozukluğu ve tiroid hormon bozukluğu gibi) ile ilişkili olduğunu göstermiştir fakat bu bulguları destekleyen doğrudan nedensel bir kanıt yoktur (9).

İnsanların organofosfatlara maruziyeti için birçok yol vardır. Organofosfatlar insan dolaşımında, idrarda ve anne sütünde saptanmıştır. Cocker ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada meslek dışı organofosfat maruziyetinde idrarda alkil fosfat miktarı 72 µmol/ mol kreatinin düzeyini aşmamıştır. Mesleki olarak maruz kalan kişilerde de idrar alkil fosfat düzeyi yaklaşık 122 µmol/mol kreatinin civarındadır (10).

3. a. Organofosfatların tiroid hormon metabolizmasına etkileri;

Organofosfat maruziyetine bağlı tiroid hormon değişikliği için çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Normalde tiroid hormon fizyolojisinde santral sinir sisteminde hipotalamik nöronlar tiroid stimülan hormon (TSH) salınımını uyarır. Sonrasında TSH, tiroid bezinde T4 ve daha düşük miktarda da T3 salınımını uyarır. T4

ve T3 hormonu daha sonra periferel dokuda metabolik olarak aktif olan serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) hormonuna dönüşüm gösterir. sT4 ve sT3 ayrıca hipotalamik düzeyde negatif feedback etki gösterir. Organofosfat maruziyeti nedeniyle oluşan kolinerjik overstimülasyon santral sinir sistemi düzeyinde TSH salınımını inhibe edebilen somatostatin salınımını stimüle eder (11).

Kronik dietilfosfat maruziyeti insan vücudunda anlamlı dozlara ulaştığında serumda tiroid ilişkili hormon düzeylerinde ve yetişkin erkek ratların karaciğerinde tiroid hormon ilişkili gen ekspresyonunda bozulma, yine ratlarda tiroid hormon metabolizması ve aktivasyonu, biosentez, kan transportu ve reseptör bağlanmasında etkilenmeye neden olabilir (9). Bir organofosfat olan Malathion'un 60 mikrogram/rat/gün x 21 gün uygulanması sonrasında T3 ve T4 düzeyi azalırken TSH düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda tiroidal iyot uptake' inin belirgin azaldığı gözlenmiştir (10).

3. b. Organofosfatların gonadal sistem üzerine etkisi:

Organofosfatların endokrin bozucu etkilerini göstermek için invitro ve laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur. Kadın ve erkek üreme fonksiyonlarında birçok noktada bozulmalar görülebilir. Örneğin; normal seksüel farklılaşmada bozulma, ovarian fonksiyonlarda, sperm üretiminde ve gebelik gibi (7). Organofosfat pestisitlere maruziyet luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), inhibin B, prolaktin (PRL), estradiol ve testosteron gibi hormonlardaki değişikliklerle ilişkilidir (12).

Endokrin bozucu pestisitler fetüste ve gelişmekte olan organizmalarda organların gelişmesini yöneten gen ekspresyonunu etkiledikleri için yetişkinlere göre daha yıkıcı etki gösterirler (7).

Sarkar ve arkadaşlarınca ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada kronik subletal dozlarda 7-14 mg/kg/ gün dozunda 15 gün boyunca bir organofosfat olan quinalphos sonrasında testiküler morfoloji, FSH, LH, PRL, testosteron ve dopamin, noradrenalin, 5-OH triptamin gibi biyojenik aminler değerlendirilmiş ve sonuçta; testis kütlelerinde azalma, serum FSH, LH, PRL konsantrasyonlarında artış ve spermatogenezde şiddetli etkilenme saptanmıştır. Bir başka çalışmada in utero ve laktasyonel dönemde bir

organofosfat olan dimethoate'a maruz kalan farelerde; LH hücrelerinin boyut ve sayısında azalma gözlenmiştir. Testosteron seviyelerindeki %70'e varan şiddetli azalma organofosfatın Leydig hücrelerinde direkt toksik etkisi ve steroidogenez inhibisyonunu düşündürmektedir (7).

Bir başka organofosfat karbofuranın akut etkileri gösteren bir çalışmada 1,5/kg, subkutan yetişkin erkek ratlarda uygulandıktan sonra 24 saat içerisinde hormonal düzeylerde belirgin değişiklikler saptanmıştır. Pregesteron (%1279), kortisol (%202), estradiol (%150) artış gösterirken, testosteron (%88) azalma göstermiştir. Bu süre içerisinde tiroid testlerinde (sT3, total T3, sT4) değişiklik saptanmamıştır (13).

Omeike ve arkadaşlarınca erkek çiftlik çalışanlarında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada organofosfata kronik maruziyetin düşük testosteron düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Organofosfatlar androjen reseptörüne önemli ölçüde bağlanıp androjen reseptör antogonisti gibi etki gösterir. Organofosfatların bazıları örneğin; fenitrothion, anilofos, prothiofos, ethion vb. dihidrotestosteronun androjenik aktivitesini inhibe ederler (15).

Organofosfat pestisitlerin erkek üreme sisteminde; hormon düzeylerinde, sperm morfoloji, hareket, fonksiyon ve üretiminde ve seksüel davranış ve performans olmak üzere birçok noktada toksik etki göstermektedir. İnfertilite ve erektil disfonksiyona yol açabilir. Yapılan deneysel bir çalışmada organofosfat uygulanan ratlarda (lethal dozun ¼'ü oranında, 45 gün po);

1. Serum testosteron ve inhibin-B düzeyinde azalma
2. Testiküler dokuda şiddetli DNA ve RNA hasarı
3. Testiküler total antioksidan kapasitesinde ve glutatyon peroksidazda azalma
4. Sperm sayısı, canlılığı ve motilitesinde azalma
5. İnvitro fertilizasyon potansiyelinde azalma ve embriyojenik dejenerasyonda artış gösterilmiştir (16).

3. c. Organofosfatların metabolik sistem üzerine etkileri:

Düşük doz organofosfat maruziyeti sıklıkla obezite ve diyabet gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir (5). Bir organofosfat olan chlorphyrifos'a diyetset kronik maruziyetin farelerde gıda alımını artırdığı, kilo alımını desteklediği ve intestinal mikrobiyotayı etkileyerek insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (17).

KAYNAKLAR

1. Alp H, Aytekin İ, Atakışı O, Ogün M. Ratlarda akut malathion toksisitesinin neden olduğu oksidatif stres üzerine kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve elajik asit (EA)'in etkileri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2011;6(2):117-124.
2. Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review Int. J. Environ. Res. Public Health 2011, 8, 2265-2303.
3. Organofosfatlı Pestisitlerin Pilot Ölçekli Sulak Alan Reaktörlerinde Gideriminin İncelenmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi Cilt 23, Sayı 1, 148-156, 2019
4. Alp H, Aytekin I, Atakisi O, Hatipoglu NK, Basarali K, Ogün M, Buyukbas S, Altintas L, Ekici H, Alp A. The effects of caffeic asid phenethyl ester and ellajic acid on levels of malondialdehyde, reduced glutathione and nitricoxide in the lung, liver and kidney in acute diazinon toxicity in rats. JAVA 2011;10(11):1488-1494.
5. C Cobilinschi, R C Tincu, A E Băetu, C O Deaconu, A Totan, A Rusu, P T Neagu, I M Grințescu. Endocrine disturbances induced by low-dose organophosphate exposure in male wistar rats. Acta Endocrinol (Buchar). 2021 Apr-Jun;17(2):177-185.
6. Heide EA. Case studies in environmental medicine. Cholinesterase inhibitors: including pesticides and chemical warfare nerve agents. Atlanta, gA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007.

7. Reproductive and Developmental Toxicology. Organophosphates and Carbamates. Ramesh C. Gupta, Ida R. Miller Mukherjee, Robin B. Doss, Jitendra K. Malik, Dejan Milatovic
8. Assessment of the endocrine-disrupting effects of organophosphorus pesticide triazophos and its metabolites on endocrine hormones biosynthesis, transport and receptor binding in silico. *Food and Chemical Toxicology* 133 (2019) 110759
9. Fang-Wei Yanga, Guo-Ping Zhaoa, Fa-Zheng Rena, Guo-Fang Panga, Yi-Xuan Lia. Assessment of the endocrine-disrupting effects of diethyl phosphate, a nonspecific metabolite of organophosphorus pesticides, by in vivo and in silico approaches. *Environment International* 135 (2020) 105383
10. Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds. Endocrine Disruption by Organophosphate and Carbamate Pesticides. Shigeyuki Kitamura, Kazumi Sugihara and Nariaki Fujimoto
11. Phillips S, Torres JS, Checkoway H, Paredes DL, Gahagan S, Lopez JRS. Acetylcholinesterase activity and thyroid hormone levels in Ecuadorian adolescents living in agricultural settings where organophosphate pesticides are used. *Int J Hyg Environ Health*. 2021 April ; 233: 113691.
12. Exposure to Organophosphate and Neonicotinoid Insecticides and Its Association with Steroid Hormones among Male Reproductive-Age Farmworkers in Northern Thailand. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 5599.
13. Ryan T. Goad, John T. Goad, Bassam H. Atieh, Ramesh C. Gupta. Carbofuran-Induced Endocrine Disruption in Adult Male Rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 14: 233–239, 2004
14. Ogbebor Omoike, M.P.H., Ryan C. Lewis, M.S., John D. Meeker, Sc.D. Association between urinary biomarkers of exposure to organophosphate insecticides and serum reproductive hormones in men from NHANES 1999–2002. *Reprod Toxicol*. 2015 June ; 53: 99–104.

15. Anticholinesterase Pesticides: Metabolism, Neurotoxicity, and Epidemiology.
Edited by Tetsuo Satoh and Ramesh C. Gupta Copyright # 2010 John Wiley & Sons,
Inc.

16. Amniattalab A, Razi M. Effect of Phosalone on Testicular Tissue and In Vitro
Fertilizing Potential. Royan Institute International Journal of Fertility and Sterility Vol
9, No 1, Apr-Jun 2015, Pages: 93-106.

17. Gupta R, Kumar P, Fahmi N, Garg B, Dutta S, Sachar S, Avtar S. Matharu Karani
S. Vimalleswaran. Endocrine disruption and obesity: A current review on
environmental obesogens. Current Research in Green and Sustainable Chemistry 3
(2020) 100009

ORGANAKLORLU PESTİSİTLER, DDT VE ETKİLERİ

Uz. Dr. Canan Çiçek Demir

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Böcekler, kemirgenler, mantarlar ve yabancı otlar gibi doğal zararlılara pestler, bunlarla mücadele etmek için kullanılan sentetik organik maddelere de pestisitler denir.

Organoklorlu Pestisitler:

Organoklorinler (OC), pestisit olarak yaygın olarak kullanılan bir grup klorlu bileşiktir ve çevrede kalıcılığı yüksek olan kalıcı organik kirleticiler sınıfına ait kimyasallardır. Genellikle karbon ve hidrojen ihtiva eden organik maddelerin (alifatik ve aromatik halkalar) klorlanması ile elde edilirler. Yararlarının yanı sıra zararları da mevcuttur. Çevresel zararları;

- Diğer gruplara oranla daha çok kullanılmalarından,
- Doğal şartlara daha dayanıklı olmalarından (degradasyona dayanıklı) ileri gelir.

OC insektisitler daha önce sıtma ve tifüsün kontrolünde başarılı bir şekilde kullanılmış, kullanım oranlarına ilişkin istatistikler, kullanılan tüm pestisitlerin %40'ının organoklorlu kimyasallar sınıfına ait olduğunu göstermektedir.

Organoklorlu pestisitler

Kimya, kalıcılık ve tehlike sınıflandırması:

Organoklorlu pestisitlerin temel özellikleri yüksek kalıcılık, düşük polarite, düşük sulu çözünürlük ve yüksek lipid çözünürlüğüdür.

Organik klorlu insektisitler:

DDT, DDD, Dicofol, Eldrin, Dieldrin, Chlorobenziate, Lindane, BHC, metoksiklor, Aldrin, Klordan, HeptaKlor, Endosulfan, Isodrin, Isobenzan, Toksafen, kloro propilat

Kimyasal yapılarına göre 4 temel grupta incelenirler;

1. **DDT grubu:** DDT (diklorodifeniltrikloreten), DDD (diklorodifenildikloreten), metoksiklor, dikofol
2. **BHC grubu:** BHC (benzenheksaklorür), lindane
3. **Siklodien grubu:** Aldrin, endrin, dieldrin, heptaklor, endosülfan, isodrin, klordan, mireks, telodrin.
4. **Terpenler:** Stroban, toksafen.

Yapısal benzerlikleri nedeniyle, bu bileşikler kalıcılık, biyobirikim ve toksisite gibi belirli fizikokimyasal özellikleri paylaşırlar. Paylaştıkları temel karakterlerden birisi kalıcılıktır; burada kalıcılık, suda iki aydan veya toprak tortusunda altı aydan fazla yarı ömür olarak tanımlanır. OC bileşiklerinin kalıcılığı, yaklaşık 60 günlük yarı ömür ile orta kalıcılıktan 10-15 yıla kadar yarı ömür ile yüksek kalıcılığa kadar değişir.

Yüksek kalıcılık ve biyobirikim potansiyeli nedeniyle, Stockholm Sözleşmesi OC bileşiklerinin çoğunu çevresel kirleticiler olarak sınıflandırmış ve birçoğunun kullanımını yasaklamıştır. Bununla birlikte, DDT, heksaklorosikloheksan (HCH), aldrin ve dieldrin gibi organoklorlu insektisitler, düşük maliyetleri nedeniyle gelişmekte olan Asya ülkelerinde en yaygın kullanılan pestisitler arasındadır ve yasağı etkisiz hale getirerek hala kullanımdadırlar.

Tarımsal uygulamada en yaygın kullanılan pestisit diklorodifeniltrikloroetandır (DDT), orta derecede tehlikeli, yüksek kalıcılık ve 2-15 yıllık yarılanma ömrü ile DDT kullanımı artık birçok ülkede yasaklanmıştır, ancak gelişmekte olan ülkelerin çoğunda yasa dışı olarak kullanılmaktadır. Bu aynı zamanda kaju üretiminde kullanılan, son derece tehlikeli ve orta düzeyde kalıcılığa sahip, elli günlük yarılanma ömrüne sahip bir insektisit olan endosülfan için de geçerlidir (Tablo 1).

Organoklorlu pestisitler, pestisit uygulamalarından, depolama alanlarına atılan kirli atıklardan ve bu kimyasalları sentezleyen endüstriyel birimlerden atık yolu ile çevreye yayılabilmektedir. Uçucu ve kararlıdır; böylece toprakta ve havada yüksek kalıcılık olasılıkları artar. Hayvanlar ve insanlar için kronik maruz kalma ajanları olarak tanımlanır (1).

Tablo 1: Organoklorların biyokimyasal toksisitesi

KİMYASAL AD	KULLANIM	ÇEVRESEL KALICILIK	YARI ÖMÜR	Sıçan oral LD50 dayalı WHO sınıflaması
Dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT) C ₁₄ H ₉ Cl ₅	Acaricide Insecticide	High Persistence	Half life: 2–15 years	Orta düzeyde tehlikeli
1,1-dichloro-2,2bis (p-chlorophenyl) ethane (DDD):	Insektisit	High persistans	5-10yıl	Akut tehlike olası değil
Dichloro diphenyl dichloroethane (DDE):	Insektisit	Yükske persistans	10 yıl	Hafif tehlike
Dicofol C ₁₄ H ₉ Cl ₅ O:	Akarisit	Orta persistans	60gün	Orta tehlike
Endrin C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O	Avisid Insektisid	Orta persistans	1 gün-12yıl	
Aldrin C ₁₂ H ₈ Cl ₆	Insektisit	Orta persistans	4-7yıl	

Toksite mekanizması:

Organoklorlu pestisitler seçici değildirler ve hedef organizmalar kadar hedef olmayan canlıları da etkilerler. Doğal dengeyi bozarak besin maddeleri üzerinde, toprakta ve suda uzun süre parçalanmayan kalıntılar bırakarak, besin zinciri yolu ile yüksek yapılı organizmalara ve insanlara geçerek dokularda birikirler (2).

Endokrin Bozucu Kimyasal (EDC) Olarak Organoklorinler:

EDC'ler, çeşitli ortamlarda kullanılan oldukça heterojen sentetik kimyasallardan oluşan bir gruptur. Bu gruba dahil olan yaygın kimyasallardan bazıları, endüstrilerde

kullanılan kimyasallar ve yan ürünleri (poliklorlu bifeniller [PCB'ler], polibromlu bifeniller [PBB'ler] ve dioksinler), plastikler (bisfenol A [BPA]), plastikleştiriciler (ftalatlar) ve böcek ilaçlarıdır. (metoksiklor [MXC], klorpirifos ve diklorodifeniltrikloroetan [DDT]). Bazı EDC'ler, endüstriyel amaçlar için uzun yarı ömürlere sahip olacak şekilde tasarlanmıştır ve "kalıcı organik kirleticiler" olarak bilinirler; buna örnek olarak PCB'ler, diklorodifenildikloroetilen (DDE), dioksin, organoklorlu böcek ilaçları ve heksaklorobenzen (HCB) verilebilir.

OC'ler moleküler süreçlere ve endokrin sistemin fonksiyonlarına etki ederek endokrin bozucu kimyasallar (EDC'ler) olarak etki ederler. Tarım işçileri, aileleri ve pestisit uygulanan bir bölgede yaşayanlarda, ölçülebilir miktarlarda pestisiti solunum ve cilt yolu ile absorbe edebileceği ve tarım çiftliklerindeki işçilerin plazmasında pestisit kalıntılarının varlığı tespit edilmiştir.

Pestisitlere maruz kalmanın bir başka yolu da besinlerdir; besin öğeleri arasında et, balık, kümes hayvanları ve süt ürünleri gibi yağlı yiyecekler ana yiyeceklerdir. Organoklor moleküllerinin birçoğu kanserojen ve nörotoksiktir. Endosülfan çevrede daha uzun süre kalır, bitki ve hayvanlarda biyolojik olarak birikerek insanlar tarafından tüketilen gıdaların kontaminasyonuna yol açar. Esas olarak merkezi sinir sistemini etkiler ve dermal toksisiteden daha yüksek akut inhalasyon toksisitesine sahip olduğu bulunmuştur. Endosülfanın gastrointestinal absorpsiyonu da çok yüksektir (3, 4).

Diyabet ve Organoklorinler:

Çeşitli araştırmalar, tip 2 diyabetes mellitus (T2D) ve/veya risk faktörlerinin DDE gibi organoklorlu pestisitler, HCB, dioksinler, BPA ve ftalatlar ile ilişkisini bulmuştur. Epidemiyolojik araştırmalar, başta organoklorlu pestisitler olmak üzere kalıcı organik kirleticilere maruz kalmanın T2D'le güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek oranda klorlu PC'lar ve trans-noaklor gibi bazı kalıcı organik kirleticiler, obez kişilerde T2D insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Organoklorlu pestisitlerin insanlarda diyabetes mellitusu tetikleme etkisi üzerine ilişkin 2015 yılında yapılan bir çalışma, OC maruziyetinin insülin direncine katkıda bulunan bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir.

Kronik klordekon maruziyetinin gebelikte hipertansif bozukluklara ve Fransız Karayip kadınları arasında gestasyonel diyabete neden olduğu bulunmuştur. Slovakya'da çevresel kirliliğin fazla olduğu bölgelerde geniş sayılı kadın ve erkek grupları ile yapılan çalışmada yüksek oranda artmış diyabet (açlık kan glukozu ve insülin düzeyleri) ve obezite belirteçlerinde (VKİ, trigliserit ve kolesterol) artış bulunmuştur.

Kalıcı organik kirleticilere maruz kalma ile T2D prevalansında artış saptanmıştır (5, 6).

Tiroid Homeostazi ve Organoklorinler:

DDE ve HCB'nin serum konsantrasyonlarının anormal tiroid hormonu seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Özellikle DDE'nin serbest tiroksin (T4) ve total triiyodotironin (T3) düzeylerini arttırdığı, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir Organoklorinlere maruz kalındığında, toplam T4'te maruz kalınan doza bağlı olarak azalma da rapor edilmiştir Organoklorinler, ksenoöstrojenler olarak işlev görebilir ve TCDD, metoksiklor ve alaklor gibi bileşiklerin, tiroid hormonlarının sentezinde inhibisyon ve artan hormon yıkımı etkisi insan ve deney hayvanları üzerinde gösterilmiştir (7).

Endokrin bozucu aktiviteye sahip bazı çevresel kimyasallardan, özellikle organoklor bileşiklerine erken maruz kalmanın, neonatal tiroid hormon durumunu etkilediği bildirilmiştir Organoklorlu pestisitlerle ilgili son araştırmalar, HCB ve DDT rezidülerinin maternal ve kord kanında biyobirikimini ve maternal kandan plasenta yoluyla aktarılabildiğini ve yenidoğanda tiroid hormon düzeylerini etkileyebildiğini göstermiştir.

Freire ve ark. yaptığı çalışmada OC pestisitlerinin tiroid sistemini cinsiyete özgü mekanizmalar yolu ile etkilediği öne sürülmüştür. Etkilenme derecesinin bileşikler arasında farklılık gösterebildiği öne sürülmüştür. Üç Avrupa kohortunu içeren bir çalışmada, PCB'nin yenidoğanlarda daha düşük TSH seviyeleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, sistematik bir analiz, hamile kadınlarda veya

yenidoğanlarda PCB'ler ile tiroid hormonları arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır (8, 9).

Obstetrik ve Üreme ile İlgili Sonuçlar ve Organoklorinler:

Çeşitli EDC sınıfları üzerine yapılan bir Amerikan araştırması, organoklorlu pestisitlere gestasyonel maruz kalmanın düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine Çin'de yapılan bir araştırma doğum öncesi DDT, β -BHC, HCB ve mirexe maruz kalmanın bebeklerin doğum ağırlığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir (10).

Brezilya'da yapılan bir çalışmada, OC bileşiklerinin erkeklerde anti-androjenik etkileri ve kadınlarda östrojenik etkileri tetiklediğini rapor etmiştir (9)

Sperm Kalitesi:

Sperm sayısı özellikle doğurganlıkla ilişkilendirilmesede, sperm sayısı çok düşük olan erkeklerin sıklıkla doğurganlık sorunları yaşadıkları belgelenmiştir. 1996 yılında Toppari ve ark. son birkaç on yılda semen kalitesinin düşmesi ve çevresel kimyasallara maruz kalmanın erkek üreme sağlığındaki olumsuz eğilimlerden sorumlu olabileceği hipotezini geliştirdiler. Bazı EDC'nin semen parametrelerini olumsuz etkilediği bulunmuştur. Bunlar arasında organofosfat pestisitler, BPA, perflorlu bileşikler, fitalatlar ve organoklorinler bulunur.

Erişkin yaşamda PBC'ye maruz kalmanın esas olarak sperm hareketliliğini etkilediği, perflorlu bileşiklerin ise birincil olarak sperm morfolojisini değiştirdiği gözlemlendi. Sperm sayısı ve morfolojisi bir dereceye kadar değişmiş gibi görünsede erkek doğurganlığı üzerindeki genel etkisi kadar net değildir.

Kriptorşidizm:

İnsidansı 1950'lerin sonlarında %1-3 iken 2000'lerde %7-9'a artış göstermesi, genetik ve çevresel faktörlerin rolünü düşündürmektedir. Kriptorşidizm için bilinen risk faktörleri arasında annede gestasyonel diyabet, alkol, asetaminofen veya nikotin içeren maddeler kullanılması yer alır. Son araştırmalarda, kriptorşidizmin PBDE, BPA,

parabenler ve PBC'ler dahil olmak üzere çeşitli kimyasallara doğum öncesi veya erken çocukluk döneminde maruz kalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bazı araştırmalarda ise PBB'ler, organoklorlu pestisitler, perflorlu bileşikler ile kriptorşidizm arasında bir ilişki bulamamıştır. Çeşitli çevresel faktörler de kriptorşidizm ile ilişkili olduğu için, bireysel faktörlerin etkilerinin belirlenmesi zordur.

Hipospadias:

Bir meta-analizde, erkeklerde pestisit maruziyeti ile yavrularında hipospadias riski arasında ilişki olduğunu ileri sürülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada, fetal yaşam sırasında HCB ve DDE'ye maruz kalmanın hipospadias için bir risk faktörü olabileceğini savunulmaktadır. Bununla birlikte, diğer çalışmalarda organoklorlu pestisitlere, PBB'ler veya perflorlu bileşiklere maruz kalma ile hipospadias arasında anlamlı bir ilişki kaydedilmemiştir. Hipospadias nispeten nadir görülen bir konjenital malformasyondur, bu nedenle çalışmaların çoğu küçük örneklem boyutu sorunuyla karşı karşıyadır.

Genel olarak, bireysel EDC'lerin üreme sistemi üzerindeki etkisi belirsiz görünmektedir; ancak, karışımların bazı aditif veya sinerjistik etkilerinin mevcut olması mümkündür. Çalışma değişkenlerindeki çelişkili sonuçlar ve farklılıklar, etkilerinin rolünü ve kapsamını tek tek veya kombinasyon halinde belirlemeyi zorlaştırır. Bu tür karmaşık ilişkileri keşfetmek için bilinen tüm EDC'lara tek bir şekilde maruz kalmayı dikkate alan büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nörogelişimsel Bozukluklar ve Organoklorinler:

Hayvan çalışmaları, EDC'lerin gelişmekte olan beyin üzerinde birden fazla mekanizma yoluyla etki ettiğine dair çok sayıda kanıt sağlamıştır: (a) steroid hormonlar ve reseptörleri, (b) nöroendokrin sistem ve (c) epigenetik değişiklikler. Doğum öncesi EDC maruziyetinin olumsuz nörogelişimsel etkileri için öne sürülen ana biyolojik mekanizmalardan biri, fetal beyin gelişimi için kritik olan tiroid hormonu homeostazının bozulmasıdır.

Yüksek seviyelerde DDE ve PCB maruziyetinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) riski bildirilmiştir p,p'-DDE'ye doğum öncesi maruz kalmanın ve kord kanındaki varlığının, 12 aydan sonra nöronal gelişimin kaybolmasına yol açtığı bulunmuştur Kosta Rika'da yapılan bir araştırma, dialdrine mesleki olarak maruziyetin, popülasyonda artan Parkinson hastalığı riskinden kısmen sorumlu olabileceğini bildirilmiştir.

OC pestisit heptaklorun, elektron taşıma zinciri kompleksi III'ü bozarak mitokondri aracılı hücre ölümüne neden olduğu, dolayısıyla Parkinson hastalığı için olası nörotoksik bir görev gördüğü sonucuna varılmıştır Organoklor bileşiklerinin düşük dozlarda bile erken psikomotor gelişim üzerinde potansiyel nörotoksik etkileri bildirilmiştir.

Sadece organofosfatlar değil, perflorlu bileşikler ve PCB'ler gibi diğer EDC'ler de olumsuz nörogelişimsel performans, davranış sorunları ve değişen derecelerde düşük IQ ile ilişkilendirilmiştir. Bazı PCB'lerin yetişkinlerde nöropsikolojik durumu etkilediğine dair bazı kanıtlar da vardır (11, 12).

Hormon ilişkili kanserler:

Organoklorlu pestisitlerin meme, prostat, mide ve akciğer kanseri dahil olmak üzere hormon ilişkili kanser riskini artırdığı bildirilmiştir.

Organoklorlu pestisitler ile prostat ve meme kanserleri arasındaki ilişkiyi inceleyen Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması 1999–2004'ün analizi, b-HCH, trans-noaklor ve dieldrin serum konsantrasyonlarının prostat kanseri prevalansı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (13).

Anne sütü:

İnsan anne sütünden organoklorlu pestisitlerin tespiti dünyanın birçok yerinden bildirilmiştir. Hırvatistan'da p,p'-DDE'nin insan anne sütündeki baskın organoklorlu pestisit olduğu saptanmıştır Bebeklerin anne sütü yoluyla klordanlara maruz kalması Kore'de potansiyel bir sağlık riski olarak bildirilmiştir. Kore'den yapılan başka bir

araştırma da sütte organoklorlu pestisitler, klordanlar, aldrin, DDT', dieldrin, heptaklorlar, endrinler, heksaklorosikloheksanlar (HCH'ler), heksaklorobenzen (HCB), toksafenler ve mireksin varlığını ortaya çıkarmıştır Organoklorlu pestisitler HCB, β -HCH, pp'DDE, pp'DDT, pp'DDT, Σ -DDT, Meksika, Guerrero'daki popülasyonda anne sütünde maruziyetle orantılı olarak saptanmıştır (14, 15, 16, 17).

Diğer:

Organoklorlu pestisit kalıntılarında maruz kalmanın safra taşı oluşumu için potansiyel bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Su ve ark., 2012). İnsanlarda bazı OC pestisitlere maruz kalma ile D vitamini eksikliği arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (18).

DDT grubu organoklorinler:

Organik klorlu (OC) pestisitler içinde günümüze kadar en sık kullanılan ajan olan DDT, tarımda kullanılan bir insektisittir. DDT ilk kez 1874'te Paul Hermann tarafından sentezlenmişse de, böcek öldürücü özelliği 1930'lardaki İsviçreli bir kimya şirketinde çalışan bir bilim adamı olan Müller'in keşfine kadar bilinmemekteydi.

Dr. Müller, hiçbir tıp diplomasına sahip olmamasına ve hiçbir zaman tıbbi araştırma yapmamış olmasına rağmen, "DDT'nin birkaç eklem bacaklıya karşı bir temas zehiri olarak yüksek etkinliğini keşfettiği için 1948'de Nobel Tıp Ödülü'ne layık görüldü (19).

DDT'nin faydadan çok zararı olduğu anlaşılınca tarım alanlarında kullanımını yasaklanmaya başladı. İlk olarak 1968'de Macaristan'da, 1972'de ABD ve Almanya'da, 1984'te İngiltere'de ve daha birçok ülkede yasaklandı. Türkiye'de ise DDT'nin kullanımdan kalkması 1987 yılında oldu. Ancak ülkemizde yasakların tamamıyla uygulanması için 2000'li yılları beklemek gerekti (20).

Bu yasaklamalara rağmen bazı ülkelere DDT halen sıtma yayan sivrisinekleri kontrol etmek için kullanılmaktadır.

DDT ve ilgili kimyasallar, çevrede ve hayvan dokularında uzun süre varlığını sürdürebilmektedir.(20) Organoklorlu pestisitler, çözücüler ve fumigantların kullanımı dünyanın birçok yerinde yasaklanmış olsa da, birçok gelişmekte olan ülkede yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir. Buna ek olarak, bu kimyasallar kullanımının yasaklandığı ülkelerin birçoğunun depolarında da bulunabilmektedir.

DDT ilk kullanımından bu yana çevreyi o kadar etkilemiştir ki, yağmur sularında dahi rastlanmıştır ve bu durum lokal uygulanan bu ajanının bu alandan çok uzak mesafelere ulaşabilmesini sağlamaktadır.

DDT, WHO böcek ilaçları sınıflandırma sisteminde sınıf II (orta derecede toksik) olarak sınıflandırılmıştır. Yüksek miktarda, akut insan toksisitesinin belirtileri arasında kusma, titreme ve nöbetler bulunur. 18 aylık bir süre boyunca gerçekleştirilen ve bu süre zarfında çevresel seviyelerin oldukça üzerinde dozların verildiği deneysel insan dozlama çalışmaları, açık klinik anormallikler göstermemiştir. Düşük çevresel dozlarda veya düşük çevresel maruziyetlerden kaynaklanan biyoizleme seviyelerinde DDT'nin insan sağlığı üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir (21, 22).

DDT maruziyeti:

DDT Kullanılmaya başlandığı tarihen itibaren gıda, su, transdermal vb. bir çok yolla vücuda girmektedir. DDT maruziyeti esas olarak gıda ve su ile olmaktadır. Örneğin Özlem ve arkadaşlarının yüksek tahıl içerikli ev yapımı Maraş tarhanasında yaptıkları araştırmada; örneklerde ciddi seviyede ağır metaller ve DDT izlerine rastlamışlardır (32).

Manaca ve arkadaşları Manhiça'da (Mozambik) 2003-2006 yılları arasında doğan 214 çocuğun kordon kanındaki diklorodifeniltrikloroetan (DDT) bileşiklerinin konsantrasyonları belirlendi. Bu zaman aralığında, iç mekan püskürtme ile DDT'nin uygulanmasından önceki dönem ve kullanımdan sonra yapılan çalışmada DDT konsantrasyonunu etkileyen en güçlü faktörün parite olduğunu ve kordon kanı konsantrasyonları için azalan bir konsantrasyon eğilimi gözlemişler.

Bu eğilim, multipar kadınların çocuklarında, primipar kadınlardan çok daha düşük konsantrasyonlar gösterdi. Ortaokul düzeyine sahip annelerin çocukları, daha

düşük eğitim düzeyine sahip annelere göre bu pestisitlerin konsantrasyonlarını daha düşük sergilediklerini buldular. Bu durum DDT'nin kordon kanına geçen bir ajan olduğunu göstermekle kalmamış aynı zamanda birden fazla gebelikte yenidoğan maruziyetinin devam ettiğini göstermiştir (33).

1950 yılında Laug ve arkadaşlarının insan sütünde OC pestisit varlığına ilişkin raporu ile insan sütünün pestisitlerle kontamine olması ve DDT ile ilgili dünya çapında sayısız araştırmayı teşvik eden bir endişe haline gelmiştir. 1970-1980 yılları arasında çeşitli ülkelerden raporlar yayınlanmıştır. (21) Son zamanlarda, insan sütündeki OC pestisit kalıntıları hakkında Al-targi ve arkadaşlarının topladığı veriler aşağıdaki tablo 1'de sunulmuştur (22).

Countries	P,p'-DDE	p,p'-DDT	ΣDDT	DDE///DDT
China Beijing	1.72	0.24	1.96	7.17
Czech Republic	0.98	0.83	1.96	11.8
Central Taiwan	0.30	0.02	0.32	13.7
Egypt	0.14	0.01	0.15	14
India –Agra	0.06	0.05	0.17	1.2
Indo-nesia	0.28	0.06	0.34	46.6
Japan	0.27	0.02	0.29	13.5

Tablo1: Dünyanın çeşitli yerlerinde insan sütündeki organoklor pestisit kalıntılarının ($\mu\text{g/g}$ lipid) konsantrasyonu.

Ülkemizde 1996 yılında yayınlanan bir araştırmada deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, daha hızlı DDT'nin dönüşüm kinetiği, DDE/DDT oranı, maruziyetten sonraki zamanla veya DDT kullanımının sınırlandırılması veya kısıtlanmasından sonra arttığı gösterilmiş. Çalışmada süt örneklerinde DDT ile DDE arasında anlamlı korelasyon ($r=0,604$, $p<0,05$) ve DDE/DDT oranı 6,78'den 16,04'e çıkmıştır. Bu çalışmadaki DDE/DDT oranı, DDT kullanımının 1970'lerden beri yasak olduğu çoğu gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede bulunan oranlar kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (23).

OC bileşikler vücuda ağız, deri ve solunum yollarıyla girerler ve vücutta adipoz dokuda birikim gösterirler. Açlık, üşüme ve böbreküstü bezlerinden adrenalın salınımına yol açan olaylar yağ metabolizması artışı ile vücut yağındaki OC yükünün salıverilmesine yol açarak, beklenmedik zamanlarda bu maddelerden ileri gelen toksisiteye yol açtığı yönünde görüşler mevcuttur.

DDT'nin zihinsel kapasiteler üzerindeki kalıcı etkisi açısından, yapılan çalışmalar bu ajanın "nöroendokrin bozucu" ve "yaşamın ileriki dönemlerinde zararlı" olmasına neden olan "işlevsel bir teratojen" olduğunu kanıtlamıştır. Eskenazi ve diğerlerinin çalışması ayrıca DDT'ye yüksek oranda maruz kalan çocukların kopyalama ve anında hatırlama testinde çok düşük yeteneklere sahip olduğu sonucuna varmıştır. Bellek puanlamasında daha az bilgi hatırladıkları gözlenmiştir. Ribas-Fito ve arkadaşlarının İspanya'da bir elektrokimya şirketinin yakınında yaşayan nüfusta yenidoğan 92 bebeği araştırdıkları raporda, doğum öncesi p,p'DDE'ye maruz kalmanın, 1 yaşındaki bebeklerin zihinsel ve psikomotor gelişimindeki bir engelle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca doğum öncesi dönemde yüksek DDE konsantrasyonları olan çocukların 1, 4 ve 7 yaşlarında belirgin şekilde yaşlılarından daha kısa olduğunu gözlemlemişlerdir (24, 25, 26).

Dalvie Muhammed ve arkadaşlarının 2004 yılında uzun süreli DDT maruziyetinin vektör savaçsısı işçilerde yaptığı çalışmada anti androjenik ve östrojenik etkileri olduğunu ifade etmiştir (23).

DDT toksikasyonunda patofizyoloji:

Organoklorlu pestisitler oral yolla ve inhalasyonla iyi emilirken, transdermal emilimleri değişkendir. Örneğin, DDT transdermal olarak az emilirken, siklodienlerin transdermal emilim oranları kayda değerdir. Bu pestisitler oral yolla alındığında, siklodienlerin emilim düzeyleri yüksektir (28, 29).

Organoklorlu bileşiklerin yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan, beyin ve karaciğer gibi yüksek lipid içeriğine sahip vücut dokularında birbirlerinden ayrılırlar. Sonuç olarak, kan seviyeleri yağ dokusu seviyelerine kıyasla çok daha düşük olma eğilimindedir. Ayrıca genç yaş, yetersiz beslenme ve sık maruziyetin, toksisite riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Organoklorlu bileşiklerin yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan, beyin ve karaciğer gibi yüksek lipid içeriğine sahip vücut dokularında birbirlerinden ayrılırlar. Sonuç olarak, kan seviyeleri yağ dokusu seviyelerine kıyasla çok daha düşük olma eğilimindedir. Organoklorlu bileşiklerin lipofilik eğilimi -aşırı dozda- uzun süreli

sistemik etkilere neden olur. DDT'nin yarılanma ömrü aylar ya da yıllar halinde ölçülür (24).

Kaynaklar:

1. Ravindran J., Pankajshan M., Puthur S., Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdiscip Toxicol*. Published online 2017 May 17. doi: 10.1515/intox-2016-0012.
2. Kayhan B, Koç ND, Contuk G. Sıçan Böbrek Dokusunda Endosulfan ve Malathion'un Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler, Çankaya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, *Journal of Arts and Sciences*, 12: 43-52. 2009.
3. Víctor Briz. Differential estrogenic effects of the persistent organochlorine pesticides dieldrin, endosulfan, and lindane in primary neuronal cultures. *Toxicol Sci*. 2011 Apr;120(2):413-27. doi: 10.1093/toxsci/kfr019. Epub 2011 Jan 27.
4. Jennifer A. Global DNA Hypomethylation Is Associated with High Serum-Persistent Organic Pollutants in Greenlandic Inuit. *Environ Health Perspect*. 2008 Nov; 116(11): 1547–1552. Published online 2008 Jul 16. doi: 10.1289/ehp.11338.
5. Riikka Airaksinen. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):1972-9. doi: 10.2337/dc10-2303. Epub 2011 Aug 4.
6. Lauren Saunders. Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone *Environ Int*. 2014 Jul;68:171-6. doi: 10.1016/j.envint.2014.03.024. Epub 2014 Apr 15.
7. Meeker et al.. Serum PCBs, -DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men *Environmental Research*. Volume 104, Issue 2, June 2007, Pages 296-304
8. Li C, Cheng Y. Quan T. The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China. *Environmental Research* Volume 129, February 2014, Pages 47-51
9. Freire C. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Volume 217, Issues 2–3, March 2014, Pages 370-378
10. HuanGuoabYinlongJincYibinCheng. Exposure to organochlorine pesticides and infant birth weight in China *Chemosphere*. Volume 110, September 2014, Pages 1-7

11. Sharon K. Sagiv, Sally W. Thurston, David C. Bellinger, Prenatal Organochlorine Exposure and Behaviors Associated With Attention Deficit Hyperactivity Disorder in School-Aged Children. *American Journal of Epidemiology*, Volume 171, Issue 5, 1 March 2010, Pages 593–601, <https://doi.org/10.1093/aje/kwp427>
12. Joan Fornis 1, Nerea Lertxundi, Aritz Aranbarri, Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. *Environ Int.* . 2012 Sep 15;45:72-7. doi: 10.1016/j.envint.2012.04.009. Epub 2012 May 9.
13. Xiaohui Xu, Amy B. Dailey, Evelyn O. Associations of Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides with Breast Cancer and Prostate Cancer in U.S. Adults *Environmental Health Perspectives* Volume 118, Issue 1 Jan 2010
14. Luis A Chávez-Almazán 1, Jesús Diaz-Ortiz, Mario Alarcón-Romero. *Bull Environ Contam Toxicol.* Organochlorine pesticide levels in breast milk in Guerrero, Mexico. 2014 Sep;93(3):294-8. doi: 10.1007/s00128-014-1308-4. Epub 2014 Jun 3.
15. D Klinčić , S Herceg Romanić , M Matek Sarić . Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human milk samples from two regions in Croatia *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014 Mar;37(2):543-52. doi: 10.1016/j.etap.2014.01.009. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24562053 DOI: 10.1016/j.etap.2014.01.009
16. Sunggyu Lee 1, Sunmi Kim, Hyun-Kyung Lee, In-Seok Lee, Contamination of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in breast milk in Korea: time-course variation, influencing factors, and exposure assessment. *Chemosphere.* 2013. 2013 Nov; 93(8):1578-85. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.08.011. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24112654 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.08.011
17. Dojung Kim, Heui-Y. Ryu, Jun H. Lee, Jin H. Lee, Young J. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Korean human milk: Contamination levels and infant risk assessment
18. Jin-Hoon Yang 1, Yu-Mi Lee, Sang-Geun Bae, David R Jacobs Jr, Associations between organochlorine pesticides and vit

Parabenler

Doç. Dr. Gülşah Elbüken

Namık Kemal Üniversitesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

1.Tanımı, kullanım alanları ve diğer özellikleri:

“Paraben” kelimesi terminolojik olarak “para-hidroksibenzoik asit (PHBA)”in kısaltması olarak kullanılmaktadır. Parabenler aslında PHBA'nin alkil veya aril homologları olup, bir grup bileşiklerin genel adıdır. Parabenler, gıda ve kozmetik sanayinde “koruyucu” olarak yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Koruyucular, bakteri, mantar ve küf oluşumunu engellemek ve ürünlerin raf ömrünü uzatmak amacıyla kozmetik ürünler ve gıdaların içerisine katılmaktadırlar (1). Renksiz, kokusuz ve pH nötr olmaları, renk ve sertlik değişikliğine uğramamaları ve cilde en az allerjenik potansiyelleri olması sebebiyle özellikle kozmetik ürünlerde parabenler tercih edilmektedirler (2). Bu sebeple ilaçlar, gıdalar, diş macunu ve şampuan, krem, losyon, deodorant gibi kozmetik ürünlerde paraben bileşiklerine rastlanmaktadır (1,2). Koruyucu olarak kullanılan parabenler sentetik kökenli olmalarına rağmen, bitkiler ve örneğin Microbulbifer cinsine ait bir deniz bakteri suşu gibi mikroorganizmalar tarafından üretilen doğal parabenler de vardır. Yaban mersini, havuç, zeytin, çilek ve diğerleri gibi bitkiler antimikrobiyal aktiviteleri için parabenler (esas olarak metilparaben) üretirler (3).

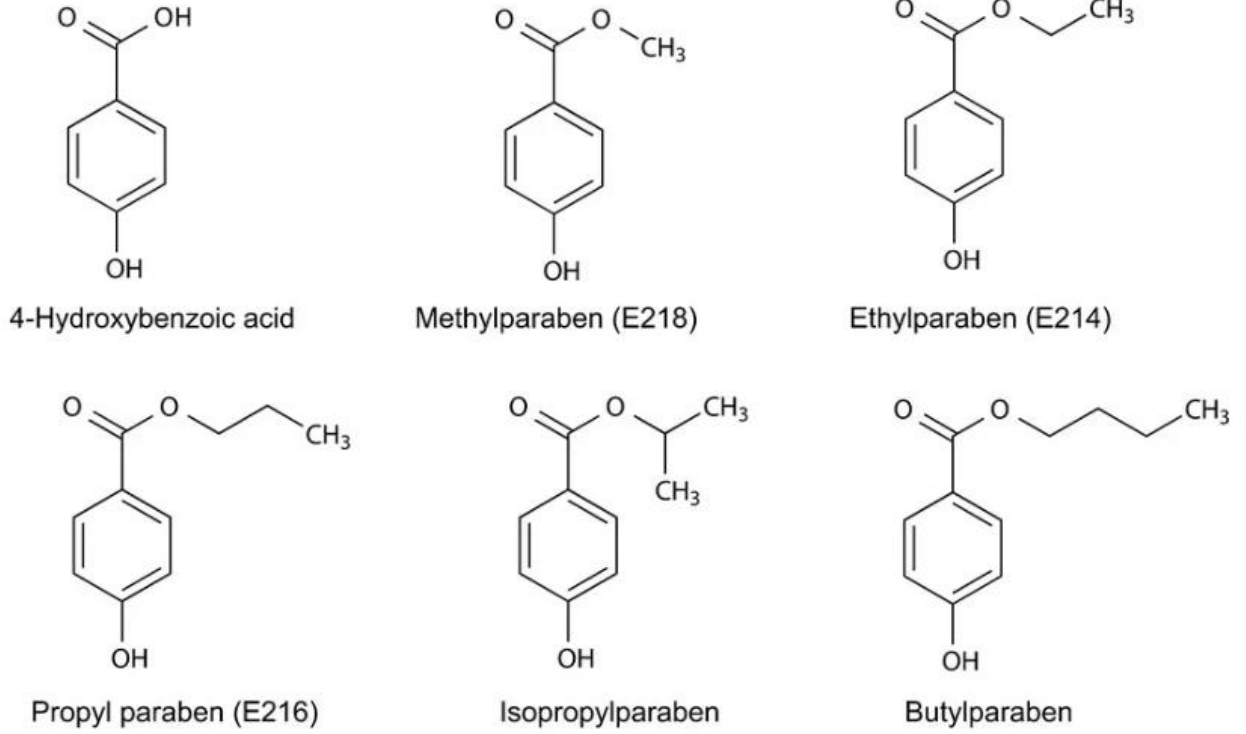
Parabenler nelerdir?

Kimyasal formülü PHBA (veya 4-hidroksibenzoik asit) olarak ifade edilmektedir. Bilinen paraben türleri:

Metilparaben

Etilparaben

Butilparaben
İso-butilparaben
Propilparaben
İso-propilparaben
Fentilparaben
Benzilparaben'dir (4,5).



Şekil 1: Sık kullanılan bazı paraben ürünlerinin moleküler yapıları

2. İnsana geçiş yolları:

Krem, fondöten, pudra, göz farı, maskara, makyaj temizleyicisi, rujlar; merhem şeklinde ilaçlar, göz, kulak ve burun damlaları, ovüller, bandajlar, lokal anestezi ilaçlar ve diş macunu, diş parlatma tozu, güneş koruyucu yağlar, cilt temizleyiciler, terlemeyi önleyici deodorantlar ve sabunlarla cilt ve mukozadan emilim şeklinde vücuda alınabilmektedirler (3). Ayrıca, salata sosları, mayonez, hardal, ketçap gibi ürünler, dondurulmuş gıdalar-sebzeler, reçeller, meyve sularında katkı maddesi olarak

gastrointestinal sistem yoluyla da alınabilirler (6). Ayrıca nehir ve içme su kaynaklarında parabenler tespit edilmiş olup, içme sularıyla insan vücuduna alınabilmektedir (7). Ayrıca sulama ve gübreleme yoluyla toprağa geçen parabenler sebze ve meyveleri de kontamine edebilmektedir (8).

Deodorant, saç spreyi gibi aerosol yapıdaki parabenler kullanım sırasında havaya karışabilmekte ve solunum yolu ile de maruz kalınabilmektedir. Çalışmalarda ev tozunda, metil paraben ve propil paraben gibi parabenler tespit edilmiştir (5,9).

Sulardaki paraben konsantrasyonları 7 ng/L civarındadır ve atık sulardaki paraben konsantrasyonlarının 6 µg/L kadar olduğu ifade edilmektedir. Topraktaki paraben konsantrasyonları 0.5-8 ng/g arasında belirtilirken, ev tozundaki paraben miktarı ise 2400 ng/g'ye kadar olabilmektedir (3).

Günlük ortalama toplam kişisel paraben maruziyetinin 76 mg olduğu; bunların 50 mg kadarının kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinden, 25 mg'ının farmasötik ürünlerden ve 1 mg'ının yiyeceklerden alınmış olduğu tahmin edilmektedir (4,10,11).

Cilde uygulanan parabenler, keratinosit karboksil esterazlar tarafından metabolize edilmekte ve konjuge metabolitler idrar ve safra ile atılmaktadır. Oral veya intravenöz yolla alınan parabenler, bağırsak ve karaciğerdeki esterazlar tarafından metabolize edilmektedir (3).

3. Endokrin bozucu etkileri:

Parabenlerin bilinen en belirgin endokrin bozucu etkisinin estrojen benzeri etkileri sebebiyle olduğu ifade edilmektedir. Özellikle koltuk altı (axilla) bölgesine uygulanan roll-on biçimindekiler başta olmak üzere deodorantlar, meme kanseri gelişimi açısından sorumlu tutulmaktadır (3,12,13). Kadınlarda erken menopoz ve infertiliteye yol açabileceği düşünülmektedir (14).

Allerjenik potansiyelinin düşük olduğunun belirtilmesine rağmen yine de ciltte allerjik reaksiyonlar ve dermatite yol açabileceği ve deride oluşan hücresel hasarın cilt

kanserine yol açabileceği düşünülmektedir (2,10,11). Parabenlerin nörotoksik etkileri de bildirilmiştir (15).

Parabenlerin anne sütüne geçebildiği ve bebeklikten itibaren maruziyetin başlayabildiği belirtilmektedir (3).

3.1. Meme dokusu üzerine etkileri:

Çeşitli *invivo* ve *invitro* çalışmalarda parabenlerin memedeki estrogen reseptörleri (ER) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. *Invitro* çalışmalarda estrogen duyarlı meme kanseri hücre hattı (MCF-7) hücrelerinde ER- α 'ya yarışmalı olarak bağlanarak etki gösterdiği bulunmuştur (12,16). Parabenlerin, lokal estrogen dönüştürücü enzimleri, 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz 1 ve 2'yi modüle edebildiği ve lokal estrogen seviyelerini arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca parabenlerin, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) yolu ile çapraz reaksiyon oluşturabildiği ve ER+/HER2+ meme kanseri hücrelerinde pro-onkojenik c-Myc ekspresyonunu artırmak için ER sinyali ile çalışabildiği ifade edilmektedir (17).

3.2. Üreme sistemi etkileri:

In vivo çalışmalarda uterustaki estrogen reseptörleri (ER)'ne bağlanarak uterus hacminde artış (uterotropik etki) oluşturduğu gözlenmiştir (13). Erkeklerde özellikle sperm sayısı ve hareketliliğinde azalma olup olmadığı konusunda çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca erkeklerde androjen reseptörleri üzerindeki antagonist etkileriyle antiandrojen özellikleri olduğu gösterilmiştir (18). Kadınlarda over rezervinin azalmasına neden olarak prematür ovaryan yetmezlik, infertilite ve menopozla ilişkileri gösterilmiştir (14).

3.3 Tiroid hormonları üzerine etkileri:

Çalışma sonuçları paraben maruziyetinin tiroid hormon seviyelerini azalttığını ve hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenindeki hedef genlerin transkripsiyonel ekspresyonlarını bozduğunu göstermiştir (19).

3.4 Adipoz doku üzerine etkileri:

Parabenler peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör (PPAR) için bir agonist olarak işlev görebilmektedirler (20). Parabenlerin obezite gelişimi üzerine de etkili olduğu düşünülmektedir (21).

3.5 Prenatal maruziyetle ilişkili etkileri:

Parabenlere doğum öncesi maruziyetin, artan serum total T3 seviyeleri ile tiroid hormon göstergelerini etkileyebileceği ve özellikle erkek çocuklarda daha yüksek doğum ağırlığı ile ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (22). Ayrıca prenatal paraben maruziyetinin, kord serum leptin düzeylerini etkileyebildiği gösterilmiştir. Hem paraben hem de adipokin seviyelerinin fetal büyümeyi etkileyebildiği ve cinsiyete özgü farklılıklar olabildiği gösterilmiştir (23).

3.6 Gebelikle ilişkili etkileri:

Kadınlarda paraben maruziyeti ile gestasyonel diyabet arasında ilişki gösterilmiştir (24).

Paraben maruziyetinin etkilerinin yayınlanmasıyla birlikte dünya genelinde bazı ülkeler paraben kullanımını sınırlandırmış veya kullanım limitleri getirmiştir. Ayrıca kamuoyunda oluşan bilinç sayesinde son yıllarda özellikle kozmetik sektöründe “parabensiz” ürünler üretilmeye başlanmıştır. Ancak paraben güvenliği üzerine yapılan bazı çalışmalar çelişkili olduğundan bu maddeler hala birçok kozmetik, gıda ve ilaç ürününde kullanılmaya devam etmektedir. Paraben maruziyetinin organizma üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı çalışmalarla ortaya konulması büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça:

- 1- Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Mol Cell Endocrinol.* 2018 Oct 15;474:238-251.
- 2- Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, et al. Parabens. *Dermatitis.* 2019 Jan-Feb;30(1):3-31.
- 3- Kirchhof MG, de Gannes GC. The health controversies of parabens. *Skin Therapy Lett.* 2013 Feb;18(2):5-7.

- 4- Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol.* 2005 Jul;43(7): 985-1015.
- 5- Bledzka D, Gromadzinska J, Wasowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environmental International*, 2014; 67: 27-42.
- 6- Wang L, Zhang X, Wang Y, et al. Simultaneous determination of preservatives in soft drinks, yogurts and sauces by a novel solid-phase extraction element and thermal desorption-gas chromatography. *Anal Chim Acta.* 2006 Sep;577(1):62-7.
- 7- Yamamoto H, Tamura I, Hirata Y, et al. Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: individual and additive approach. *Sci Total Environ.* 2011 Dec;410-411:102-11.
- 8- Ferreira AM, Moder M, Laespada ME. Stir bar sorptive extraction of parabens, triclosan and methyl triclosan from soil, sediment and sludge with in situ derivatization and determination by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2011 Jun;1218(25):3837-44.
- 9- Wang L, Liao C, Liu F, et al. Occurrence and human exposure of p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), and their hydrolysis products in indoor dust from the United States and three East Asian countries. *Environ Sci Technol.* 2012 Nov 6;46(21):11584-93
- 10- Cashman AL, Warshaw EM. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis.* 2005 Jun;16(2):57-66.
- 11- Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther.* 2004;17(3): 251-63.
- 12- Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol.* 2004 Jan;24(1):5-13.
- 13- Shaw J, deCatanzaro D. Estrogenicity of parabens revisited: impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reprod Toxicol.* 2009 Jul;28(1):26-31.
- 14- Ding T, Yan W, Zhou T, et al. Endocrine disrupting chemicals impact on ovarian aging: Evidence from epidemiological and experimental evidence. *Environ Pollut.* 2022 Jul 15;305:119269.
- 15- Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, et al. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Tox. Rep.* 4 (2017) 245–259.
- 16- Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit Rev Toxicol.* 2005 Jun;35(5):435-58.

- 17- Hager E, Chen J, Zhao L. Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 8;19(3):1873.
- 18- Kolatorova L, Duskova M, Vitku J, Starka L. Prenatal exposure to bisphenols and parabens and impacts on human physiology. Physiol Res. 2017 Sep 26;66(Suppl 3):S305-S315.
- 19- Liang J, Yang X, Liu QS, et al. Assessment of Thyroid Endocrine Disruption Effects of Parabens Using In Vivo, In Vitro, and In Silico Approaches. Environ Sci Technol. 2022 Jan 4;56(1):460-469.
- 20- Hu P, Chen X, Whitener RJ, et al. Effects of parabens on adipocyte differentiation. Toxicol Sci. 2013 Jan;131(1):56-70.
- 21- Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. Curr Obes Rep. 2017 Mar;6(1):18-27.
- 22- Li W, Guo J, Wu C, et al. Effects of prenatal exposure to five parabens on neonatal thyroid function and birth weight: Evidence from SMBCS study. Environ Res. 2020 Sep;188:109710.
- 23- Zhang L, Zhang J, Dai Y, et al. Prenatal exposure to parabens in association with cord serum adipokine levels and offspring size at birth. Chemosphere. 2022 Aug;301:134725.
- 24- Liu W, Zhou Y, Li J, et al. Parabens exposure in early pregnancy and gestational diabetes mellitus. Environ Int. 2019 May;126:468-475.

PERFLUORİNE BİLEŞİKLER

Uz. Dr. Tülay Omma

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Giriş

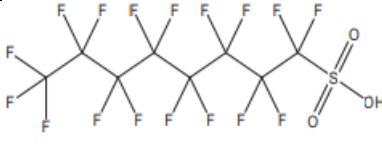
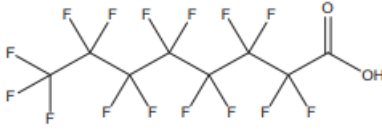
Per- ve poliflorlu alkil maddeler (PFAS), insanlarda ve çevrede zamanla biriken, yaygın olarak kullanılan, insan yapımı bir grup organik kimyasaldır. Uzun zincirli PFAS'lar insanlarda, hayvanlarda ve tortu/toprakta birikirken, kısa zincirli PFAS'lar havada ve suda birikmektedirler (1). PFAS'lar, Avrupa İnsan Biyolojik İzleme girişimi (The Human Biomonitoring for Europe (HBM4EU)) tarafından maruziet ve sağlık üzerindeki etkilerini anlamak için araştırılan 18 öncelikli madde grubundan biridir.

PFAS nedir ve ne için kullanılır?

PFAS'lar, değişen uzunluklarda (tipik olarak C4-C16) hidrofobik bir alkil zinciri ve bir hidrofilik uç gruptan oluşan bileşiklerdir ve kararlı (reaktif olmayan) bir florokarbon segmenti içerir. PFAS, 4.700'den fazla insan yapımı kimyasaldan (OECD, 2018) oluşan bir grup ismi olup en iyi bilinenleri perflorooktanoik asit (PFOA) ve perflorooktan sülfonik asit (PFOS)'tir. PFOS (8 perflorlu karbon) ve PFOA'nın (7 perflorlu karbon) her ikisi de bir anyonik son gruba sahiptir ve sırasıyla perfloroalkil sülfonik asitlere (PFSA'lar) ve perfloroalkil karboksilik asitlere (PFCA'lar) aittir. PFOS ve PFOA'nın insan ve çevre örneklerinde bulunanbilen doğrusal, dallı veya doğrusal/dallı karışımları üretilmektedir.

Hem gıda hem de biyolojik numunelerde PFOS ve PFOA'yı belirlemek için dört kutuplu tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ile birleştirilmiş sıvı kromatografisi yaygın olarak kullanılır (2). PFOS ve PFOA üretimi için Simons elektrokimyasal florlama ve telomerizasyon olmak üzere iki ana süreç vardır. Telomerizasyon işlemi neredeyse tamamen doğrusal PFOS ve PFOA üretir iken elektrokimyasal işlem, dallı ve doğrusal izomerlerin bir karışımını üretir (1).

Tablo 1. PFOS ve PFOA'nın kimyasal özellikleri (1)

Kısaltma	Kimyasal ismi	CAS No	Yapısal Formül	Moleküler Ağırlık	Kullanım alanı
PFOS	Perflorooktan sülfonik asit	2795-39-3 (potassium salt); 1763-23-1 (acid)		538.22 (potassium salt) 500.13 (acid)	Sümfakta n
PFOA	Perflorooktanoin k asit	335-67-1		414.07	Sümfakta n

PFAS, yağ ve su iticiliği, sıcaklık ve kimyasal direnç özelliği ve yüzey aktif madde özelliği gibi kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. 1940'lardan bu yana, PFAS'lar tekstil, mobilya, halı ve deri işleme, yüzey aktif maddeler, yangın söndürme köpükleri, kızartma tavaları için yapışmaz metal kaplama (Teflon), boyalarda ve fotoğrafçılıkta, krom kaplamada, kremlerde ve kozmetiklerde, böcek ilaçlarında ve ilaçlarda, yağ geçirmeyen kağıt dahil olmak üzere çok sayıda ticari ve endüstriyel uygulamada üretilmiş ve kullanılmıştır (3-5).

PFAS neden bir endişe kaynağıdır?

PFAS'lar, insanlarda, hayvanlarda ve çevrede biriken kalıcı kimyasallardır. PFAS çocukların gelişimi için orta- yüksek derecede toksik kabul edilir. Yüksek düzeyde PFAS'a maruz kalan kişiler, çocuklar ve yaşlılar olumsuz sağlık etkileri riski en yüksek olan gruplardır. İnsanlar ve hayvanlar yaşamları boyunca vücutlarında PFAS biriktirirler (3,6,7). 2018'de Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), PFOA ve PFOS toksisitelerine ilişkin kanıtların değerlendirilmesi sonucunda "tolere edilebilir haftalık alım" (TWI) düzeyini belirlemiştir (8).

Çevresel PFAS kirliliğinin ana kaynakları nelerdir?

PFAS'ın üretimi ve kullanım merkezleri esas olarak floropolimer ve yangın söndürme köpükleri üretim tesisleri olmak üzere, tekstil ve kağıt ve boyama/baskı tesisleri, petrol çıkarma ve madencilik, tıbbi cihaz, farmasötiklerin ve böcek ilaçlarının üretim tesisleridir.

Tekstil, mobilya, cilalama ve temizleme maddeleri ve kremler gibi tüketici ürünlerindeki PFAS tozu havayı kirletebilirken, gıda ile temas eden malzemeler gıdayı kontamine edebilir.

Çevreye emisyonlar, endüstriyel atık su salınımlarının yanı sıra endüstriyel üretim alanlarından havaya emisyonlar ve ardından toprak ve su kütlelerinde birikme yoluyla meydana gelir. Endüstriyel ve kentsel atık su arıtma tesisleri de hava, su ve çamur yoluyla önemli bir PFAS kaynağıdır. Özellikle kısa zincirli PFAS'ların çevrede biriktiği ve yüzey, yer altı ve içme sularını kirlettiği bulunmuştur.

Nüfusun çoğu için diyet, PFOS ve PFOA'ya maruz kalmanın ana kaynağı olarak kabul edilirken, bazı kişiler için diyet dışı kaynaklar önemli olabilir (9,10,11).

İnsanların PFAS'a maruz kalmasının ana yolları nelerdir?

PFAS kaynakları içme suyu, gıda, tüketici ürünleri ve tozunu içerir (8). Gıdada, besin zincirinin tepesindeki balık türleri ve kabuklu deniz ürünleri, PFAS maruziyetinin önemli kaynaklarıdır (12,13). Kirlenmiş arazide yetiştirilen hayvanlar et, süt ve yumurtalarında PFAS biriktirebilir. Doğrudan maruz kalma ayrıca cilt kremleri ve kozmetikler veya PFAS kaplı tekstillerin sprey ve tozları yoluyla da olabilir (14). Deri ve solunum yoluyla alım konusunda ve ilaçlar ve tıbbi ekipmanlar yoluyla maruziyet konusunda bilgiler kısıtlıdır. Ayrıca zemin, ahşap, taş ve araba cilalama ve temizlik ürünleri gibi yollarla da maruziyet meydana gelebilir.

Gıda, pişirildikten veya işlendikten sonra tüketilirken, oluşum verileri büyük ölçüde pişmemiş perakende gıda numunelerine dayanmaktadır. Literatürdeki sınırlı miktardaki verilerin çoğu, PFOS'tan çok PFOA içindir, ancak diğer PFAS'lar da gıda

ile temas eden malzemelerde kullanılmaktadır. Pişirmenin ve işlemenin PFOS ve PFOA üzerindeki etkisi belirsizdir, bazı çalışmalar nihai gıda konsantrasyonlarında bir artış, diğerleri ise bir düşüş olduğunu öne sürmektedir (15).

PFAS anneden çocuğa aktarılır ve zamanla biyobirikim nedeniyle vücut PFAS yükü artar (16,17). PFOS ve PFOA, insanlar da dahil olmak üzere memelilerde gastrointestinal kanaldan kolayca emilir ve ağırlıklı olarak plazma ve karaciğere dağılır. Metabolize olmazlar, hem idrar hem de dışkı ile atılırlar. Hem PFOS hem de PFOA için türler arasındaki biyolojik yarı ömürlerdeki farklılıklar, esas olarak renal klirensteki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. PFOA'nın ortadan kaldırılmasında cinsiyet farklılıkları tüm türlerde olmasa da bazılarında gözlenir. Erkekler genellikle daha yüksek PFAS vücut yüklerine ve serum seviyelerine sahiptir, çünkü daha az PFAS salgırlar.

Dalı zincirli PFOS ve PFOA izomerlerinin yarı ömürleri, 1 m-PFOS hariç, genellikle lineer moleküllerinkinden daha kısadır. Hem PFOS hem de PFOA için, anneden fetüse plasenta yoluyla ve doğum sonrasında emzirme yoluyla gerçekleşir. İnsan biyoizlenmesine ilişkin bilgilerle ilgili olarak, değerlendirilen hemen hemen tüm bireylerin kan örneklerinde PFOS ve PFOA tespit edilmesi her yerde maruziyet olduğunu göstermektedir. PFOA'nın ortadan kaldırılmasında önemli cinsiyet farklılıkları tüm türlerde olmasa da bazılarında gözlenir; İnsanlarda renal klirenste cinsiyet farklılıkları yoktur.

İnsanlarda PFOS için tahmini yarılanma ömrü yaklaşık 5 yıl iken, PFOA için 2-4 yıl olduğu tahmin edilmektedir. Hayvanlarda ise türler arasında farklılık göstermekle birlikte kemirgenlerde PFOS'un yarı ömrü bir aydan biraz daha yüksekken, tavşan ve maymunlarda 3-4 aydır. Dişi ve erkek sıçanlarda sırasıyla bir gün ve bir haftalık yarılanma ömürleri tespit edilmiştir. Sinomolgus maymunlarında, eliminasyon yarılanma ömrünün yaklaşık bir ay olduğu tahmin edilmiştir ve bu türde PFOA'nın dağılımına ilişkin sınırlı cinsiyet farklılıkları gözlenmiştir (8).

Tüketiciler PFAS'tan nasıl kaçınabilir?

İnsanların PFAS'a maruz kalmaktan tamamen kaçınması zordur. PFAS içermeyen kişisel bakım ürünleri ve pişirme malzemeleri kullanmak ve PFAS içeren ürünlerle doğrudan temastan kaçınmak maruziyeti azaltmaya yardımcı olur. Yeşil etiketli tüketici ürünleri kullanılarak ve PFAS içermeyen markalar satın alınarak PFAS'a daha az maruz kalınabilir. PFAS'sız alternatiflerin nasıl bulunabileceği konusunda tüketicilere ve işletmelere rehberlik desteği, tüketici örgütleri ve Avrupa ve Amerika çevre ajansları tarafından sağlanmaktadır.

Biyozileme

Yetişkinlerde, farklı çalışmalarda PFOS için medyan değerleri 1,7 ile 27,4 ng/mL arasında (ortalama 7,7 ng/mL), PFOA için medyan 0,76 ile 4,9 ng/mL arasında (ortalama 1,9 ng/mL) değişmektedir. Çocuklarda, farklı çalışmalarda PFOS için medyan 0,49 ile 8,6 ng/mL arasında (ortalama 3,2 ng/mL), PFOA için medyan 0,49 ile 6,9 ng/mL arasında değişmektedir (ortalama 3,3 ng/mL) (18,19).

Anne sütü konsantrasyonları genellikle PFOS ve PFOA için sırasıyla anne serum/plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %0,9-2'si ve %1,8-9'u kadardır.

Deney hayvanlarında toksisite

Kemirgen karaciğeri, PFOS'un ana hedef organıdır. En duyarlı parametre, 0.15 mg/kg bw/gün ile başlayan karaciğer ağırlığındaki doza bağımlı bir artıştır.

PFOS'un kemirgenlerdeki etkileri, yani organ ağırlığının artması, hepatositlerin hipertrofisi ve peroksizomal β -oksidasyonun indüklenmesi, büyük ölçüde PFOS'un PPAR α ile etkileşimi aracılığıyla gerçekleşir.

Kemirgenlerde, PFOA günde 0.64 mg/kg canlı ağırlıkta mutlak ve bağıl karaciğer ağırlığını ve hepatic peroksizomal β -oksidasyonu arttırmıştır.

PPAR α 'nın PFOA ile indüklenen transaktivasyonu, hepatic etkilerin altında yatan ana mekanizmadır. Karaciğer hasarına ilişkin kanıt, farelerde günde 2.5 mg/kg canlı ağırlıkta serumda artmış lipid peroksidasyonu ve karaciğer enzimlerinde yükselme olarak bulunmuştur.

PFOS ve PFOA'nın insanlarda serum alanin aminotransferazı (ALT) hangi mekanizmalarla artırabileceği şu anda belirsizdir (20).

Gelişimsel ve üreme toksisitesi

Kemirgenlerde PFOS için en hassas etkiler anne karaciğer ağırlığı (0.3 mg/kg canlı ağırlık/gün), plasenta fizyolojisi (0.5 mg/kg canlı ağırlık/gün) ve glikoz homoeostazı (0.3 mg/kg canlı ağırlık/gün) üzerinde olmuştur.

PFOA maruziyetini takiben, patolojik değişiklikler arasında fare yavrularında ve annelerde sırasıyla günde 0.1 ve 0.6 mg/kg bw dozlarında utero maruziyetin ardından artan karaciğer ağırlığı yer almaktadır.

Erişkin erkek farelerde, üreme organları ve erkek cinsiyet hormonu seviyeleri günde 0.31 mg/kg canlı ağırlık oranında etkilenmiştir.

PFOA için farelerde günde 0.01 mg/kg vücut ağırlığı dozundan düşük dozlarda biyolojik tepkiler (yavru hayvanlarda meme bezi gelişiminde gecikme ve metabolik parametrelerdeki değişiklikler) kaydedilmiştir (21,22).

Nörotoksisite

Kemirgenlerde, hem PFOS hem de PFOA, gelişimsel nörotoksisite potansiyeline ve beyinde sinyal iletimi ile ilgili proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonu üzerinde yaygın etkilere sahiptir (23).

Kemirgenlerde erkek yavrular dişilere göre daha hassastır.

Kemirgenlerde PFOS'a maruz kaldıktan sonra bildirilen en sık davranışsal sonuç, spontan aktivitede azalmadır, aksine bu durum PFOA ile artar.

İmmünotoksisite

Fareler çeşitli yapısal ve fonksiyonel parametreler açısından PFOS'tan etkilenir; bunların içinde en hassas olanı, aşılamaaya karşı T-hücrelerine bağımlı antikor yanıtıdır (24).

Mevcut çalışmalardan elde edilen bilgilere göre farelerde anti-SRBC IgM titrelerinin baskılanmasına dayalı olarak bulunan değer PFOS için 1,66 µg/kg vücut ağırlığıdır. Farelerde PFOA'nın etkileri PFOS'un etkilerine benzer.

Genotoksisite

Hem PFOS hem de PFOA için doğrudan bir genotoksik etkiye dair kanıt tanımlanmadı. Hem PFOA hem de PFOS tarafından indüklenen oksidatif stres için bazı kanıtlar bulunmaktadır (25).

Uzun vadeli toksisite ve kanserojenlik

PFOS'un sıçanların karaciğerinde tümörlere neden olduğu bulundu. Mekanistik çalışmalar, bileşiğin bir tümör promotörü olarak hareket edebileceğini öne sürüyor (26).

Sprague-Dawley sıçanlarında, PFOA, Leydig hücre tümörlerini indüklemiştir. Hormonal dengesizlik altta yatan mekanizma gibi görünmektedir. Pankreatik hiperplazi veya meme bezi ve karaciğerdeki tümörler için çelişkili etkiler elde edilmiştir.

İnsan gözlemleri

PFOS/PFOA ile nedensel ilişkilere ilişkin kanıtlar yetersiz kabul edildi. Bunun nedenleri arasında tek veya birkaç epidemiyolojik çalışmadan elde edilen kanıtlar, istatistiksel gücün olmaması, yanlılık riski veya yayınlanmış çalışmalarda tutarsız bulgular yer almaktadır.

Doğurganlık ve gebelik sonuçları

Epidemiyolojik çalışmalar, doğum öncesi PFOS ve PFOA'ya maruz kalma ile doğum ağırlığı arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar sunmaktadır. Nispeten tutarlı bulgulara rağmen, artan glomerüler filtrasyon hızının kafa karıştırıcı

rolü göz ardı edilemez ve düşük doğum ağırlığı (<2.500 g olarak tanımlanır) ile ilişkiler bildirilmediğinden, bu bulguların klinik önemi konusunda bazı belirsizlikler mevcuttur (27).

Yürütülen epidemiyolojik araştırmalar, PFOS ve PFOA'ya doğum öncesi maruz kalma ile doğum kusurları veya ölü doğum, düşük yapma riski veya gebelik hipertansiyonu prevalansında artış arasında nedensel bir ilişki için yetersiz kanıt sağlamıştır.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, PFOS ve IGF-1 düzeyleri arasında, düşük büyüme oranıyla ilişkili olabilecek ters bir ilişki gösterilmiştir. Kemirgenlerde PFOS ve PFOA, beyaz yağ dokusu kaybı, UCP-1'in upregülasyonu, enerji harcanması ve gıda tüketiminin düzenlenmesi ile ilişkili olarak vücut ağırlığını azalttı.

Semen kalitesi ve seks hormonları

Yetişkin erkeklerde yapılan kesitsel çalışmalardan elde edilen genel kanıtlar, serum PFOA ve PFOS konsantrasyonlarının semen kalitesi veya üreme hormonlarındaki olumsuz değişikliklerin öngörücüleri olduğu hipotezini desteklemektedir (28).

Emzirme süresi

PFOA'nın hayvan çalışmalarında laktasyonu bozabileceğini öne sürülmüştür. Danimarka Ulusal Doğum Kohortundan 1.346 kadında PFOA (ortanca 5.2 ng/mL) ve PFOS (ortanca 33 ng/mL) konsantrasyonları ile emzirme süresi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada (1996–2002) maternal serum örnekleri, gebeliğin 4. ve 14. haftaları arasında alındı ve emzirme süresi ile ilgili bilgiler, doğum sonrası 6. ve 18. aylarda telefon görüşmeleri yoluyla elde edildi. Genel olarak, maternal PFOS ve PFOA konsantrasyonları, daha kısa emzirme süresi ve yalnızca anne sütü ile besleme ile anlamlı şekilde ilişkilidi (29).

HOME çalışmasında (2003–2006) ise 336 ABD'li kadın arasında anne PFOS (medyan 5,5 ng/mL) ve PFOA (13,9 ng/mL) konsantrasyonları arasındaki ilişki

incelendi (30). Çoğu kadında (~%90) serum örnekleri, gebeliğin 16. haftasında alındı, ancak mevcut değilse, gebeliğin 26. haftasında alınan serum örnekleri kullanıldı. PFOA maruziyetinin en düşük çeyreğine (< 3,8 ng/ml) kıyasla en yüksek olan (> 7,6 ng/mL) kadınlarda emzirmeyi 3 ve 6 aydan önce sonlandırmak açısından risk daha fazla idi.

Genel olarak hem PFOS hem de PFOA konsantrasyonlarının daha kısa emzirme süresine yol açacağı düşünülmektedir (31).

Gelişimsel sonuçlar

Epidemiyolojik çalışmalar, PFOS/PFOA'ya doğum öncesi veya perinatal maruz kalma ile nörogelişim, bebeklik veya çocuklukta büyüme, ergenlik, semen kalitesi veya metabolik sonuçlar arasındaki nedensel ilişkiler için yetersiz destek sağlamaktadır.

Nörotoksisite sonuçları

Epidemiyolojik çalışmalar, PFOS/PFOA'ya maruz kalma ile çocuklukta veya yetişkinlikte nörodavranışsal, nöropsikiyatrik veya bilişsel sonuçlar arasındaki nedensel ilişkiler için yetersiz destek sağlamaktadır (32).

İmmün sonuçlar

Epidemiyolojik çalışmalar, PFOS'a ve muhtemelen PFOA'ya maruz kalmanın, aşılamaı takiben serum antikor yanıtını olumsuz etkilediğini ve çocukların en savunmasız alt grup olduğunu göstermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, doğum öncesi PFOS ve PFOA'ya maruz kalmanın enfeksiyon eğilimini artırabileceğine dair bazı öneriler bulunmaktadır (33,34).

Epidemiyolojik çalışmalar, çocuklarda ve yetişkinlerde PFOS veya PFOA'ya maruz kalma ile astım ve alerji arasındaki nedensel ilişkiler için yetersiz destek sağlamaktadır.

PFOS ve PFOA, muhtemelen PPAR'lar yoluyla gen düzenlemesinin modülasyonu, NF-κB transkripsiyonu ve apoptozun düzenlenmesi yoluyla lenfositleri, makrofajları ve bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini etkiler.

PFOS ve PFOA ortak mekanizmalara sahiptir, ancak lenfoid hücrelerdeki sitokin profillerinin farklı şekilde etkilendiği gösterildiğinden farklı da olabilir.

Endokrin sonuçlar

Epidemiyolojik çalışmalar, PFOS/PFOA'ya maruz kalma ile puberte zamanlaması, menopoza, adet döngüsü değişiklikleri, endometriyoz, emzirme süresi olarak ölçülen süt üretimi, semen kalitesi, seks hormonları veya tiroid fonksiyonu arasındaki nedensel ilişkiler için yetersiz destek sağlar (35,36).

Bir çalışmada hiper ve hipotiroidizm açısından ilişki bulunmamış, başka bir çalışmada ise, PFOS ve PFOA'nın hipotiroidizm riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Bazı araştırmacılar ise PFOA'nın kadınlarda özellikle hipotiroidizm olmak üzere tiroid hastalığı riskini artırabileceğini, ancak tiroid hastalığı olmayanlarda TSH'de ortalama bir artış olmadığını öne sürdüler (37,38).

PFOS ve/veya PFOA'nın serum seviyeleri ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiler yirmi kesitsel çalışmada analiz edildi. Sadece ikisinde PFOS ve TSH arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulundu. Çalışmaların hiçbirisi PFOA ile bir ilişki göstermedi. Serbest T4 ile pozitif ilişki sadece iki çalışmada bulundu. Bir çalışmada ise PFOA ile serbest T4 arasında ters bir ilişki bildirildi. Serbest T3'ün incelendiği çalışmalardan ikisi olası bir ilişki bildirdi. Bu nedenle, genel olarak, çalışmalar PFOS/PFOA ile tiroid hormonlarındaki değişiklikler arasındaki ilişkiyi desteklememektedir (39).

Metabolik sonuçlar

Kemirgenlerde, PFOS ve PFOA, karaciğerden kolesterol ve/veya trigliserid salınımını bozarak intrahepatik yükselmeye ve serum kolesterol ve/veya trigliserit konsantrasyonlarının düşmesine neden olabilir. Kemirgenlerdeki bu etkiler,

muhtemelen lipitlerin metabolizmasını etkileyen PPAR α 'nın işlevindeki türe özgü farklılıklar nedeniyle insanlarla ilgili olmayabilir (40-42)

Epidemiyolojik çalışmalar, PFOA'ya maruz kalma ile serum ALT seviyelerinin artışı arasında nedensel bir ilişkiyi destekler, ancak karaciğer hastalığı için desteklememektedir (43).

Diyabet, obezite ve metabolik sendrom

PFOS ve/veya PFOA ile glukoz homeostazı veya diyabet teşhisi arasındaki ilişkiler üzerine 15 çalışma tespit edilmiştir. Gestasyonel diyabet riskinin incelendiği çalışmalarda, sonuçlar glikoz homeostazı üzerinde olumsuz etkilere veya diyabet riskinde artışa işaret etmedi. PFOA'nın insülin üretimini artırabileceğine dair bazı göstergeler vardı. Ayrıca, sonuçlar PFOS veya PFOA'ya maruz kalma nedeniyle aşırı kilo veya obezite riskinde artış olduğunu göstermedi. Bu nedenle CONTAM Paneli, PFOS veya PFOA'nın metabolik sendrom riskini artırdığına dair hiçbir kanıt olmadığı sonucuna varmıştır (44-46).

Böbrekler ve Ürik asit

Serum PFOS/PFOA ile tahmini GFR arasında nispeten güçlü bir ilişki bulunmuştur. PFOA için kronik böbrek hastalığı ile anlamlı bir ilişki gösterilemedi. CONTAM Paneli, PFOS/PFOA maruziyetinin azalmış GFR veya böbrek hastalığına neden olduğuna dair kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır.

Ürik asit üzerine yapılan çalışmaların dördünde serum PFOS ile ve altısında serum PFOA ile pozitif bir ilişki bulundu. Bununla birlikte PFAS'lara maruz kalmanın serumda artmış ürik asit seviyelerine neden olduğu sonucuna varmak için kanıtlar yetersizdir (47,48).

Kanserojenite sonuçları

Epidemiyolojik çalışmalar, insanlarda PFOS ve PFOA'nın kanserojenliği için yetersiz destek sağlar (49-51).

- PFOS ve PFOA, kemirgen karaciğerinde tümör promotörleri olarak görev yapar. Kemirgen PPAR α 'nın işlemsel aktivasyonunun karsinojenik aktivitesine aracılık ettiği görülmektedir. PFOS ve PFOA için benzer bir mekanizma beklenebilir.
- PFOA, sıçan testisinde azalan serum testosteron seviyeleri ve Leydig hücrelerinin büyümesini ve tümör oluşumunu uyaran luteotropik hormonun salınımının neden olduğu Leydig hücre adenomlarını indükler. Leydig hücre tümörleri sıklıkla kemirgenlerde görülürken insanlarda nadiren görülür.
- PFOA, tümör oluşumunun bir ön aşaması olan pankreas hiperplazisine neden olur. Diğer PPAR α ligandlarından bilindiği gibi, değiştirilmiş bileşim ve safra asitlerinin çıkışı, asiner CKK1 reseptörüne bağlanan ve bu hücre tipinin büyümesini uyaran kolesistokinin salgılanmasını artırabilir.

Kardiyovasküler sonuçlar

Epidemiyolojik çalışmalar, PFOS/PFOA'ya maruz kalma ile kardiyovasküler hastalık risk artışı arasındaki nedensel ilişkiler için yetersiz destek sağlar (42,52).

Diğer sonuçlar

Epidemiyolojik çalışmalar, PFOS/PFOA'ya maruz kalma ile ülseratif kolit, osteoartrit, romatoid artrit veya kemik mineral yoğunluğu riski arasındaki nedensel ilişkiler için yetersiz destek sağlar (51, 53-55).

Kaynaklar

1. Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, Jensen AA, Kannan K, Mabury SA and van Leeuwen SPJ, 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 7, 513–541.
2. Martin JW, Kannan K, Berger U, de Voogt P, Field J, Franklin J, Giesy JP, Harner T, Muir DC, Scott B, Kaiser M, Jarnberg U, Jones KC, Mabury SA, Schroeder H, Simcik M, Sottani

- C, van Bavel B, Karrman A, Lindstrom G and van Leeuwen S, 2004. Analytical challenges hamper perfluoroalkyl research. *Environmental Science and Technology*, 38, 248a–255a.
3. Kissa E, 2001. Fluorinated surfactants and repellents, 2nd Edition. *Surfactant Science Series*, Volume 97. Marcel Dekker Inc., New York, 623 pp. ISBN: 0-8247-0472-X.
 4. Paul AG, Jones KC and Sweetman AJ, 2009. A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate. *Environmental Science and Technology*, 43, 386–392.
 5. Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC and Korzeniowski SH, 2006. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environmental Science and Technology*, 40, 32–44. PFOS and PFOA in food www.efsa.europa.eu/efsajournal 230
 6. Peng H, Zhang S, Sun J, Zhang Z, Giesy JP and Hu J, 2014. Isomer-Specific Accumulation of Perfluorooctanesulfonate from (N-Ethyl perfluorooctanesulfonamido) ethanol-based Phosphate Diester in Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Science and Technology*, 48, 1058–1066.
 7. Mueller CE, De Silva AO, Small J, Williamson M, Wang X, Morris A, Katz S, Gamberg M and Muir DCG, 2011. € Biomagnification of Perfluorinated Compounds in a Remote Terrestrial Food Chain: Lichen-Caribou-Wolf. *Environmental Science and Technology*, 45, 8665–8673.
 8. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Knutsen, H. K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Edler, L., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L. R., Nebbia, C. S., Oswald, I. P., Petersen, A., Rose, M., Roudot, A. C., Vleminckx, C., Vollmer, G., ... Schwerdtle, T. (2018). Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA journal*. European Food Safety Authority, 16(12), e05194.
 9. 3M Company, 1999. Fluorochemical use, distribution and release overview. AR226-0550.
 10. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), 2002. Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL. Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides, and Biotechnology, Environment Directorate, Organisation for Economic Co-operation and Development (Paris). Available at URL <http://www.oecd.org/dataoecd/23/18/2382880.pdf>
 11. Benskin JP, Phillips V, St Louis VL and Martin JW, 2011. Source Elucidation of Perfluorinated Carboxylic Acids in Remote Alpine Lake Sediment Cores. *Environmental Science and Technology*, 45, 7188–7194.

12. Vestergren R and Cousins IT, 2013. 12 - Human dietary exposure to per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs). In: Rose M, Fernandes A (eds.). *Persistent Organic Pollutants and Toxic Metals in Foods*. Woodhead Publishing, Cambridge. 279–307.
13. Schechter A, Colacino J, Haffner D, Patel K, Opel M, Papke O and Birnbaum Linda, 2010. Perfluorinated Compounds, Polychlorinated Biphenyls, and Organochlorine Pesticide Contamination in Composite Food Samples from Dallas, Texas, USA. *Environmental Health Perspectives*, 118, 796–802.
14. Franko J, Meade BJ, Frasch HF, Barbero AM and Anderson SE, 2012. Dermal penetration potential of perfluorooctanoic acid (PFOA) in human and mouse skin. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 75, 50–62.
15. Vassiliadou I, Costopoulou D, Nkalogeropoulos N, Karavoltsos S, Sakellari A, Zafeiraki E, Dassenakis M and Leondiadis L, 2015. Levels of perfluorinated compounds in raw and cooked Mediterranean finfish and shellfish. *Chemosphere*, 127, 117–126.
16. Yahia D, El-Nasser MA, Abedel-Latif M, Tsukuba C, Yoshida M, Sato I and Tsuda S, 2010. Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction. *Journal of Toxicological Sciences*, 35, 527–533.
17. Lenters V, Portengen L, Rignell-Hydbom A, Jonsson BA, Lindh CH, Piersma AH, Toft G, Bonde JP, Heederik D, Rylander L and Vermeulen R, 2016. Prenatal Phthalate, Perfluoroalkyl Acid, and Organochlorine Exposures and Term Birth Weight in Three Birth Cohorts: Multi-Pollutant Models Based on Elastic Net Regression. *Environmental Health Perspectives*, 124, 365–372.
18. Apel P, Angerer J, Wilhelm M and Kolossa-Gehring M, 2017. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(Part A), 152–166.
19. RIVM (National Institute for Public Health and the Environment), 2016. Risk assessment of PFOA emissions for the local population. The Netherlands. 72 pp.
20. EFSA (European Food Safety Authority), 2008. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. *EFSA Journal* 2008;6 (7):653, 131 pp.
21. Luebker DJ, Case MT, York RG, Moore JA, Hansen KJ and Butenhoff JL, 2005. Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology*, 215, 126–148.

22. Son HY, Kim SH, Shin HI, Bae HI and Yang JH, 2008. Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21- day oral exposure in mice. *Archives of Toxicology*, 82, 239–246.
23. Salgado R, Lopez-Doval S, Pereiro N and Lafuente A, 2016. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure could modify the dopaminergic system in several limbic brain regions. *Toxicology Letters*, 240, 226–235.
24. Zheng L, Dong GH, Zhang YH, Liang ZF, Jin YH and He QC, 2011. Type 1 and Type 2 cytokines imbalance in adult male C57BL/6 mice following a 7-day oral exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Journal of Immunotoxicology*, 8, 30–38.
25. Specht IO, Hougaard KS, Spano M, Bizzaro D, Manicardi GC, Lindh CH, Toft G, Jonsson BAG, Giwercman A and Bonde JPE, 2012. Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances-A study of spouses of pregnant women in three geographical regions. *Reproductive Toxicology*, 33, 577–583.
26. IARC (International Agency for Research on Cancer), 2016. Monograph Perfluorooctanoic acid. Available online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110/mono110-01.pdf>
27. Savitz DA, Stein CR, Bartell SM, Elston B, Gong J, Shin HM and Wellenius GA, 2012a. Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 23, 386–392.
28. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Kristensen SL, Halldorsson TI, Becher G, Haug LS, Ernst EH and Toft G, 2013. Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environmental Health Perspectives*, 121, 453–458.
29. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L and Olsen J, 2010b. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 36, 413–421.
30. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjodin A, Hauser R, Webster GM, Chen A and Lanphear BP, 2014. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environmental Health Perspectives*, 122, 513–520. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307261>
31. Karrman A, Ericson I, van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn A, Lignell S and Lindström G, 2007. Exposure of European perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environmental Health Perspectives*, 115, 226–230.

32. Gump BB, Wu Q, Dumas AK and Kannan K, 2011. Perfluorochemical (PFC) exposure in children: associations with impaired response inhibition. *Environmental Science and Technology*, 45, 8151–8159.
33. Osuna CE, Grandjean P, Weihe P and El-Fawal HA, 2014. Autoantibodies associated with prenatal and childhood exposure to environmental chemicals in Faroese children. *Toxicological Sciences*, 142, 158–166.
34. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A and Budtz-Jørgensen E, 2017. Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *Journal of Immunotoxicology*, 14, 188–195.
35. Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatariya K, Mondal D, Ducatman A and Leonardi G, 2011. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environmental Science and Technology*, 45, 8160–8166.
36. Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Hediger ML, Croughan MS, Sundaram R, Stanford JB, Fujimoto VY, Varner MW, Giudice LC, Kennedy A, Sun L, Wu Q and Kannan K, 2012. Perfluorochemicals and endometriosis: the ENDO study. *Epidemiology*, 23, 799–805.
37. Emmett EA, Shofer FS, Zhang H, Freeman D, Desai C and Shaw LM, 2006. Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum concentrations and exposure sources. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48, 759–770.
38. Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS and Fletcher T, 2012. Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environmental Health Perspectives*, 120, 1036–1041. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104370>
39. Winquist A and Steenland K, 2014a. Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts. *Epidemiology*, 25, 255–264.
40. Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A and Vaccarino V, 2009. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *American Journal of Epidemiology*, 170, 1268–1278.
41. Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI, Steenland K, Calafat AM, Kato K and Armstrong B, 2013. Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiology*, 24, 569–576.
42. Winquist A and Steenland K, 2014b. Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension and high cholesterol in community and worker cohorts. *Environmental Health Perspectives*, 122, 1299–1305.

43. Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa MJ, Frisbee SJ, Karlsson L, Ducatman AM and Fletcher T, 2012. Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environmental Health Perspectives*, 120, 655–660.
44. Lin CY, Chen PC, Lin YC and Lin LY, 2009. Association among serum perfluoroalkyl chemicals, glucose homeostasis, and metabolic syndrome in adolescents and adults. *Diabetes Care*, 32, 702–707.
45. Barry V, Darrow LA, Klein M, Winqvist A and Steenland K, 2014. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. *Environmental Research*, 132, 62–69.
46. EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2010. Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal* 2010;8(4):1570, 151 pp.
47. Shankar A, Xiao J and Ducatman A, 2011b. Perfluoroalkyl Chemicals and Chronic Kidney Disease in US Adults. *American Journal of Epidemiology*, 174, 893–900.
48. Dhingra R, Lally C, Darrow LA, Klein M, Winqvist A and Steenland K, 2016. Perfluorooctanoic acid and chronic kidney disease: longitudinal analysis of a Mid-Ohio Valley community. *Environmental Research*, 145, 85–92.
49. Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW and Church TR, 2009. Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology*, 20, 921–928.
50. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF and Fletcher T, 2013. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environmental Health Perspectives*, 121, 318–323.
51. Innes KE, Ducatman AM, Luster MI and Shankar A, 2011. Association of osteoarthritis with serum levels of the environmental contaminants perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in a large Appalachian population. *American Journal of Epidemiology*, 174, 440–450.
52. Sakr CJ, Symons JM, Kreckmann KH and Leonard RC, 2009. Ischaemic heart disease mortality study among workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *Occupational and Environmental Medicine*, 66, 699–703.
53. Steenland K, Zhao L, Winqvist A and Parks C, 2013. Ulcerative colitis and perfluorooctanoic acid (PFOA) in a highly exposed population of community residents and workers in the mid-Ohio valley. *Environmental Health Perspectives*, 121, 900–905.

54. Uhl SA, James-Todd T and Bell ML, 2013. Association of Osteoarthritis with Perfluorooctanoate and Perfluorooctane Sulfonate in NHANES 2003-2008. *Environmental Health Perspectives*, 121, 447–452. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205673>
55. Khalil N, Chen A, Lee M, Czerwinski SA, Ebert JR, DeWitt JC and Kannan K, 2016. Association of perfluoroalkyl substances, bone mineral density, and osteoporosis in the U.S. population in NHANES 2009-2010. *Environmental Health Perspectives*, 124, 81–87. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307909>

POLİBROMLU DİFENİL ETERLER

Dr. Öğr. Üyesi Mine Öztürk

KTO Karatay Üniversitesi, Medicana Tıp Fakültesi Hastanesi

1.Tanımı, kullanım alanları ve diğer özellikleri:

Polibromlu Difenil Eterler (PBDE), endüstri ürünlerinin yanmasını önlemek ve ateş ile olan etkileşimini azaltmak için kullanılan alev geciktirici maddelerdir (1). Günümüzde, içerdiği brom atomu sayısı ve brom atomunun fenil halkasında bulunduğu yere göre farklılaşan 209 tane bilinen PBDE türdeşi bulunmaktadır (2). Stockholm Sözleşmesinde tetra-, penta-, heksa-, hepta- ve deca- PBDE'ler, kimyasal yapıları ve gösterdikleri toksisite nedeniyle Kalıcı Organik Kirleticiler (KOK) grubuna dahil edilmiştir (3).

PBDE'ler, giyim, plastik sanayi, otomotiv sektörü, yalıtım malzemeleri dahil birçok farklı alanda karşımıza çıkmaktadır. PBDE'ler ile PBDE'lerin kullanıldıkları malzemeler (plastik, kumaş, köpük vb.) arasında kimyasal bağ bulunmaması, bu maddelerden dış ortama PBDE salınımını arttırmaktadır (1).

PBDE'lerin kullanımı kısıtlanmış olsa da doğada uzun yıllar kalmaları nedeniyle insanların ve diğer canlıların halihazırda çevrede bulunan PBDE'lere olan maruziyeti devam etmektedir (3). PBDE'nin kimi çeşitleri ise doğada yok olmaz, biyolojik birikim gösterir ve insan ve çevre için toksik özelliktedir (1). Çeşitli PBDE'lerin balıklar, kuşlar, omurgasızlar ve memelilerde ekotoksik etkileri incelenmiş ve maruziyet seviyesinin şimdiden bu canlıların olumsuz etkileneceği seviyelerde olabileceği gösterilmiştir (1).

PBDE'ler, kullanıldıkları malzemelerden doğrudan yayılabildikleri gibi, bu malzemelerin yapımı, işlenmesi, yakılması, yeniden değerlendirilmesi gibi süreçlerde çeşitli ortamlara yayılır. Bunun sonucunda da insanlar, solunum yoluyla, beslenme ile ya da deri aracılığıyla PBDE'lere maruz kalırlar (3). Günümüzde birçok araştırma, PBDE maruziyetinin insanda endokrin bozukluklarına, üreme sistemi bozukluklarına ve gelişimsel sinir sistemi bozukluklarına yol açabileceğini belirtmektedir (3).

İnsandaki nörodavranışsal bozukluklar ise PBDE'lerin endişe verici son dönem sağlık etkisidir (1).

PBDE'ler atmosferde birikerek içerideki ve dışarıdaki partiküllere tutunabilir, dolayısıyla havada ve tozda fazlaca bulunabilir. Ek olarak PBDE'ler besin zinciri içerisinde devamlı olarak birikim gösterir ve insana ulaştığında ciddi bir risk ifade eder (3).

2.İnsana geçiş yolları:

Besinler ve toz aracılığı ile ağızdan alım, havadaki partiküllerin solunması ile alım ve doğrudan temas, insanların temel PBDE maruziyet yollarıdır (3).

Besin aracılı PBDE maruziyetini genişletecek olursak, balık tüketimi ve balık yağı içeren ürünlerin tüketimi bu kapsamda önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca hayvansal gıdalar (et, yumurta, süt ürünleri) ve sebzeler aracılığıyla da PBDE maruziyeti hesaplanmış ve PBDE'lerin, yağ oranı yüksek besinlerde daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir (3).

Toz aracılığı ile alım ise toplam PBDE maruziyetinin yaklaşık 3/4'ünü kapsamaktadır. Partiküllerin geniş yüzey alanına sahip olması ve organik içeriğinin fazla olması, PBDE'lerin taşınması ve birikmesi bakımından tozu uygun bir depo haline getirir (3).

Solunum ve doğrudan deri teması ile olan PBDE maruziyetleri hakkında ağızdan alım kadar veri bulunmamakla birlikte yüksek bromlu PBDE'lerin deriden daha yavaş emildiği çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli ev aletleri ve mobilyalarda PDBE kullanımının artması da iç ortamlarda solunum yolu ile PBDE maruziyet riskini arttırmaktadır (3).

İnsanlarda PBDE maruziyet seviyelerini göstermek adına çeşitli doku örnekleri ve vücut sıvıları kullanılmaktadır. Bunlar; serum, anne sütü, yağ dokusu, saç, plasenta, meni, dışkı, terdir. İnvaziv olmasına rağmen serum analizi, PBDE maruziyetini göstermek açısından önemli bir yöntemdir. Anne sütü, hem yüksek lipid içeriği hem de non-invaziv alınabilmesi yönü ile PBDE seviyesini göstermekte etkili bir örnektir.

Ayrıca çocuklar ve bebekler için de anne sütü aracılığı ile PBDE maruziyetinin ciddi boyutta olduğu gösterilmiştir. Saç, kolay örnek alınabilmesi ve birden fazla yol (iç ve dış) ile PBDE'ye maruziyet hakkında bilgi verebilmesi nedeniyle kullanılan bir belirteçtir (3).

3.Endokrin bozucu etkileri:

PBDE'lerin ve Hidroksilli (HO)-PBDE'lerin endokrin bozucu etkilerinin temeli, tiroid hormonlarına yapısal olarak benzemeleri ve tiroid hormon aktivitesini bozmaları olarak gösterilir. Bununla birlikte çeşitli PBDE'ler sinir sistemini etkiler, belleği zayıflatır, üreme sisteminin gelişimini etkiler, teratojen ve kanserojen etki gösterirler (3).

İn vitro deneylerde PBDE'lerin endokrin bozucu etkilerinin hidoksilli PBDE'lere (HO-PBDE) göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (4).

3.1.Tiroid üzerine etkisi:

PBDE'ler, taşıyıcı proteinlerle yarışarak, tiroid reseptörü aktivitesini değiştirerek, karaciğer ve beyinde tiroid hormonu yıkımını artırarak tiroid hormonu homeostazının bozulmasına yol açar (3). Yapılan hayvan deneylerinde PBDE'lerin nükleer tiroid reseptörleri ile bağlanarak tiroid hormon aktivitesini etkilediği ortaya çıkarılmıştır (4). Ayrıca PBDE'lerin sülfotransferaz ve deiyodinaz gibi enzimlerin işlevlerini bozarak da hormon metabolizmasına etki ettiklerini gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

Doğum öncesinde PBDE'lere maruz kalmak, bebeklerde toplam T4 ve serbest T4 seviyelerinin düşük olması ve kordon kanında toplam T4'ün yüksek olması ile bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca uzun dönem davranış bozuklukları, doğum öncesi PBDE maruziyeti sonrası çocuklarda görülebilmektedir (3).

Gebelik sırasında PBDE'lere maruz kalmak, tiroid hormon seviyesini ve reseptör yanıtını değiştirdiği için annenin ve fetüsün gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Ek olarak PBDE'ler annede glukoz metabolizmasını bozup gestasyonel diyabete neden olabilir, yağ dokusunda birikmesi durumunda ise obez kişilerde insülin direnci gelişmesini tetikleyebilir (3).

Hayvan deneylerine göre bazı PBDE türdeşleri, davranış bozukluklarına yol açmanın yanı sıra doğum öncesi maruziyette bellek ve öğrenme fonksiyonlarını da olumsuz yönde etkiler (5).

İn vitro çalışmalarda BDE-47 ve BDE-99'un hücrel tiroid hormonu sinyalizasyonuna müdahale ederek nöral migrasyonu ve farklılaşmayı engellediği tespit edilmiştir (5).

3.2.Adipoz dokuya etkisi:

Lipofilik yapıya sahip olduklarından PBDE'ler, adipoz dokuda birikme eğilimindedir (6).

İnsan serumundaki PBDE-153 oranı ile viseral yağ miktarının ve metabolik sendrom bulgularının pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (7).

Farelerde ise öncü hücrelerdeki PBDE miktarının artışı ile adipogenezin tetiklendiği gösterilmiştir (7). Hayvan deneyleri ayrıca göstermiştir ki, 1 aydan uzun süren penta-BDE maruziyeti, organizmada lipolizi ciddi seviyede arttırmakta ve glikoz oksidasyonunu da azaltmaktadır. Sonuçta yağ dokusunda çeşitli PBDE'lerin birikimi obezite, insulin direnci ve diabetes mellitus ile devam edebilecek riskli bir tabloya yol açmaktadır (6).

3.3.Üreme sistemi etkileri:

PBDE'lerin üreme sistemine etkileri, steroid hormonların dönüşümünün bozulması, androjen-progesteron-östrojen reseptörü gibi reseptörlerin yapısının bozulması ve hipotalamus-hipofiz-gonadal aks aracılığıyla cinsiyet hormonlarının baskılanması olarak ele alınabilir. PBDE'lerin semen kalitesini azalttığı gösterilmiş, erkek üreme sistemini (testis, tiroid, adrenal bezler ile birlikte) olumsuz yönde etkilediği ifade edilmiştir. Foliküler sıvıda bulunan PBDE'ler ise sık görülen kadın üreme sistemi hastalıkları ile bağlantılı bulunmuştur (3).

Spermatogenezi ve steroid hormonu metabolizmasını kontrol eden endokrin fonksiyonların bozulması, PBDE'lerin semende, folikül sıvısında, epididimde ve servikal mukusta birikmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Yapılan

çalışmalarda, İleri hareketli sperm oranının serumda bulunan PBDE miktarı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. BDE-99'a gelişim doneminde maruziyet ise sperm sayısı ve spermatid sayısının dūřmesine, dolayısıyla spermatogenezin kalıcı bir şekilde azalmasına yol açar. Ayrıca PBDE'ye maruz kalan bireylerde pubertede gecikmenin yanı sıra seminal vezikul ağırlığında ve ventral prostat ağırlığında azalma tespit edilmiştir (8).

alışmalara gore BDE-47 ve BDE-99'un erkek ureme sisteminde gelişimsel ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilecek androjen reseptoru bozucu etkileri olduğu saptanmıştır (2).

Yapılan bir on analize gore ise ev tozunda bulunan PBDE miktarı arttıa, çalışmaya katılan erkek bireylerde serbest androjen indeksinin anlamlı derecede dūřtuđu gozlenmiştir. Aynı çalışmada seks hormon bağlayıcı globulin ise PBDE miktarıyla aynı yonde değişim gostermiştir (9).

Kaynakça:

1. C. Monneret, What is an endocrine disruptor?. C. R. Biologies 340 (2017) 403–405.
2. Ishfaq Ahmad Sheikh, Endocrine-disrupting potential of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) on androgen receptor signaling: a structural insight. Structural Chemistry (2021) 32:887–897.
3. Zhineng Wua, Chang Heb, Wei Hanc, Jie Songa, Huijun Lia, Yadi Zhangd, Xiaohua Jinge, Weidong Wu, Exposure pathways, levels and toxicity of polybrominated diphenyl ethers in humans: A review. Environmental Research 187 (2020) 109531.
4. Ishfaq Ahmad Sheikh, Mohd Amin Beg, Structural studies on the endocrine-disrupting role of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in thyroid diseases. Environmental Science and Pollution Research (2020) 27:37866–37876.
5. Timm Schreiber, Kathrin Gassmann, Christine Gotz, Ulrike Hubenthal, Michaela Moors, Guido Krause, Hans F. Merk, Ngoc-Ha Nguyen, Thomas S. Scanlan, Josef Abel, Christine R. Rose, and Ellen Fritsche, Polybrominated Diphenyl Ethers Induce Developmental

Neurotoxicity in a Human in Vitro Model: Evidence for Endocrine Disruption. *Environ Health Perspect* 118:572–578 (2010).

6. Hoppe, Andrea A., Gale B. Carey. Polybrominated diphenyl ethers as endocrine disruptors of adipocyte metabolism. *Obesity*. 2007;15:2942–2950.
7. Murad Helaleh, Ilhame Diboun, Nada Al-Tamimi, Haya Al-Sulaiti, Mohamed Al-Emadi, Aishah Madani, Nayef A Mazloum, Aishah Latiff, Mohamed A. Elrayess, Association of polybrominated diphenyl ethers in two fat compartments with increased risk of insulin resistance in obese individuals. *Chemosphere* 209 (2018) 268-276.
8. N. Abdelouahab, Y. AinMelk, L. Takser, Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reproductive Toxicology* 31 (2011) 546–550.
9. John D. Meeker, Paula I. Johnson, David Camann, Russ Hauser, Polybrominated diphenyl ether (PBDE) concentrations in house dust are related to hormone levels in men. *Science of the Total Environment* 407 (2009) 3425–3429.

POLİSİKLIK AROMATİK HİDROKARBONLAR

Uz. Dr. Belma Özlem Tural Balsak

T.C. SB. Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

TANIM

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), karbon içeren, iki veya daha fazla benzen halkasına sahip hidrofobik bileşiklerdir. Organik maddelerin tam yanmaması sonucu oluşan çevre kirleticilerdir. Mutajenik, toksik ve karsinojeniktirler.

Bu bileşiklerin dörtten az benzen halkası içerenleri hafif, dörtten fazla benzen halkası içerenleri ağır PAH olarak tanımlanır. Hafif PAH'lar suda daha fazla çözünür. Ağır PAH'ların sudaki çözünürlükleri daha azdır, yağ dokusunda daha fazla birikirler. Moleküler ağırlık arttıkça karsinojenik özellikleri artarken akut toksisite riskleri azalır. Düşük molekül ağırlıklı PAH'lar daha çok gaz halinde bulunurlar, toksisiteleri düşük olmasına rağmen diğer gazlarla reaksiyona girerek daha toksik hale gelebilirler. Okside olmaları sonucunda oluşan nitro-PAH'lar 10-1000 kat daha toksiktir.

Doğada yüzden fazla PAH saptanmıştır. Bunların 16 tanesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından öncelikli kirleticiler olarak tanımlanmıştır. PAH'lar karışım halinde bulunurlar. Benzo(a)piren bu karışımı temsil eden pilot molekül olarak kabul edilmiştir. İdrarda hidroksipiren metaboliti ile tarama yapılmaktadır.

PAH'LAR NEREDEN KAYNAKLANIR?

PAH'lar bir çok doğal ve insan yapımı kaynaklardan salınır. Orman yangınları ve volkanik patlamalar sonucu doğal olarak oluşabilir. Ham petrol ve kömür yataklarında bulunur. Çöp yakılması, anız yakılması, asfalt üretimi, petrol rafinerileri, çimento fabrikaları, alüminyum-demir-çelik fabrikaları PAH'ların endüstriyel kaynaklarıdır. Yine trafikteki motorlu taşıtlar, ısınma amaçlı odun, kömür kullanımı ve sigara kullanımı da bu bileşiklerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Besinlerin yüksek ısıya maruz kalması ile de önemli miktarda PAH oluşmaktadır.

PAH'LAR NEREDE BULUNUR?

PAH'lar suda, toprakta ve havada bulunmaktadır. Rüzgarla uzak mesafelere taşınabilmektedir. Dumanda bulunabilmekte, havada küçük partiküllere asılı kalabilmektedir. Toprak aracılığı ile bitkilerin yapısına katılabilmekte tarım ürünlerinde bulunabilmektedir. Lipofilik olduklarından yağlı tohumlarda daha yüksek oranlarda saptanmaktadır. Denizlerin kirlenmesiyle denizde yaşayan canlıların, balıkların yapısına da katılmaktadır.

PAH'LARA NASIL MARUZ KALIYORUZ?

1-İNHALASYON İLE:

PAH'ların solunumla alınması evde odun, kömür ile ısınma, sigara dumanı, mum ve tütsü dumanına maruz kalınması ile olmaktadır. Endüstriyel olarak fabrika işçilerinde solunumla alınmaları önemli bir problemdir. Şehirlerde kırsal alanlara göre daha fazla PAH bulunmaktadır. İnşaat alanları, tren, metro, hava alanları daha çok PAH bulunan alanlardır.

2-DERİ YOLU İLE:

PAH'lar ile kontamine maddelere temasla maruziyet olmaktadır.

3.BESİNLER İLE:

Kavrulmuş kahve, çay, bitkisel yağ gibi ısıtılmış gıdalarda ve bunların ambalajlarında kontamine olarak bulunabilir. Yağlı tohumlara çevresel bulaşla geçebilmekte veya tohumların işlenmesi esnasında oluşabilmektedir. Gıda ile alınan PAH'ların en önemli kaynağı mangalda pişirilen et, tavuk ve balık ürünleridir. Mangal ateşi sönmeyen, ateşe yakın mesafede pişirme ve etin yağ içeriğinin fazla olması daha fazla PAH oluşumuna neden olmaktadır. Yeşil sebzelerde bulunan quersetin ve klorojenik asit gibi bazı bileşikler PAH emilimini engellemektedir.

BESİNLERLE İLGİLİ DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

- Yoğun trafik olan ve sanayi bölgelerine yakın yerlerde tarım yapılmaması
- Gıdaların direkt ısıya maruz bırakılmaması
- Yemek pişirirken yüksek sıcaklıkların kullanılmaması
- Mangal, kızartma ve tütsüleme yerine haşlama, buğulama gibi daha sağlıklı yöntemlerin kullanılması
- Mangal yapılacaksa ateş tamamamen söndükten sonra et ile kömür arasında 10-15 cm mesafe bırakılarak yapılması
- Kızarmış etle birlikte yeşillik içeren salata yenmesi

KİMLER RİSK ALTINDADIR?

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar her yerededir. Besinler, sigara, hava kirliliği ile direkt olarak ya da su ve toprağı kirletmeleri sonucunda indirekt olarak maruz kalmaktayız. Bazı riskli işlerde çalışanlar ciddi tehdit altında olabilir. Fırın çalışanları, asfalt işçileri, çatı izolasyonu yapanlar, otomobil sanayisinde çalışanlar, alüminyum-demir-çelik fabrikalarında çalışanlar, petrol

rafinerilerinde çalışanlar, trafik polisleri daha fazla risk altındadır.

Cerrahi prosedürler esnasında koter kullanımında da ortamda yüksek miktarda PAH oluştuğu saptanmıştır. Bu işlemi uygulayanların riskin farkında olması ve koter işlemi esnasında maske kullanması ve ortamın havalandırılması gerekmektedir.

PAH'LARIN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

AKUT TOKSİSİTE

En sık göz irritasyonu, bulantı, kusma, ishal gibi belirtiler oluşur. Ciltte alerjik reaksiyonlar gelişir. Astım krizini tetikleyebilir. Koroner kalp hastalığı olanlarda trombotik olaylar görülebilir. Bulgular maruz kalınan PAH konsantrasyonu, maruziyet süresi, toksisite derecesi ve alınma yoluna bağlı olarak değişkenlik gösterir.

KRONİK TOKSİSİTE

PAH maruziyeti üst solunum yolu irritasyonuna yol açmaktadır. Çok küçük partiküller inhalasyonla akciğerlere ve sistemik dolaşıma katılmakta, depositler oluşturup uzun süre kalabilmektedir. Oluşan serbest radikaller sitokin salınımını uyarmakta ve hasara neden olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, öksürük, göğüste sıkışma hissi görülebilmektedir. Kan beyin bariyerini geçerek veya olfaktör sinir üzerinden serebelluma ulaşan partiküller ve inflamasyon nedeniyle otonomik kardiyak fonksiyonlar bozulmaktadır. Kalp hızı değişkenliğinde artış, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, myokardiyal enfarktüs, serebrovasküler hastalık görülebilmekte ve bunlara bağlı mortalite artmaktadır.

PAH'lar katarakt oluşumunu indüklemektedir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Yüksek miktarda naftalin maruziyeti eritrosit sayısını azaltmaktadır.

Kömür madenlerinde çalışanlarda pnömokonyoza neden olmaktadır.

Hayvan çalışmalarında embriyotoksik oldukları gösterilmiştir. Östrojen ve androjen reseptörlerine bağlanarak anti-östrojen ve anti-androjenik etkilere neden olurlar. Sperm kalitesi ve testiküler fonksiyonlarda bozulma, overlerde dejenerasyon, oositlerde DNA hasarı saptanmıştır. Bu nedenlerle infertiliteden de sorumlu olabilirler.

PAH'lar lipofilik olduklarından plasentayı geçip teratojen olabilirler. Nöral tüp defektleri, gastroşizis ve yarık damakla ilişkilendirilmişlerdir. Gebelikte yüksek dozda maruziyet sonrası düşük doğum ağırlığı, prematürite, düşük IQ, davranış problemleri ve çocukluk çağı astımı görülebilir.

PAH'lar pre B, pre T ve myeloid hücreleri baskılayarak immün sistem ile ilişkili yan etkilere neden olabilir. Otoimmünite gelişebilir. Fare deneylerinde humoral ve hücrel immüniteyi baskılamaları için çok yüksek dozda PAH maruziyeti olması gerektiği saptanmıştır. İmmünotoksisite

gelişmesi için gereken miktar kanser gelişimi için gerekenden oldukça fazladır.

PAH'LAR ve KANSER

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), PAH'ları kesin, yüksek olasılıkla ve muhtemel karsinojenler olarak sınıflandırmıştır. Epidemiyolojik verilerle kanıtlanmış olanlar kesin karsinojen; deneysel olarak kanıtlanmışlar ise yüksek olasılıkla ve muhtemel karsinojen olarak değerlendirilmiştir.

Deri, akciğer, mesane ve gastrointestinal kanserlere neden oldukları raporlanmıştır.

1775 yılında Dr. Pott Londra'da baca temizleyen çocuklarda skrotum kanserinin arttığını saptamıştır.

Akciğer kanserinin %90'ından sigara içimi %1-2'sinden hava kirliliği sorumludur. PAH' lar lipofilik olduğundan inhale edilince akciğerdeki hücre membranlarından kolayca emilirler. Bir kısmı da yutularak gastrointestinal sisteme geçer. Pulmoner hücrelerde direkt toksik etki göstermezler. Metabolize olduktan sonra oluşan metabolitler aracılığıyla DNA hasarı oluştururlar. PAH'ları metabolize eden üç enzim sistemi bulunmaktadır. CYP1A1/epoksit hidrolaz yolu, CYP peroksidaz yolu ve aldo-keto redüktaz yolu. Bu yollar sonucunda oluşan diol epoksit, radikal iyonlar ve kinonlar DNA'ya bağlanarak mutasyon oluştururlar. Genetik farklılıklar sonucu PAH detoksifikasyonu bireyler arasında değişir. Maruziyet oranı ve süresine göre detoksifikasyon mekanizmaları devre dışı kalabilir. Bu nedenlerden dolayı kanser oluşumu kompleks bir olaydır.

Güney Amerika'da geleneksel bir içecek olan mate çayının içerdiği PAH'lar nedeniyle özefagus, orofarinks, larinks, akciğer, böbrek ve mesane kanseriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Hayvan çalışmalarında deri, akciğer, mesane, karaciğer, mide ve enjeksiyon bölgesinde sarkomlara neden oldukları gösterilmiştir.

SONUÇ

PAH'lar lokal olarak oluştukları yerde veya uzaklara taşınarak çevreyi etkilemektedir. Havayı, suyu, toprağı kirletip sonrasında bitkileri, hayvanları, insanları kısacası tüm canlıları tehdit etmektedir. Bu nedenle global bir problem olarak ele alınmalıdır. Çevre bilincinin artırılması önem kazanmalıdır.

Endüstri alanında çalışanların risklerin farkında olmaları, koruyucu ekipmanların önemini kavramaları sağlanmalıdır. Meslek hastalıklarına gerekli önem verilmeli düzenli tarama ve tedavilerin yapılması planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Mojiri A., Zhou J. L., Ohashi A., Ozaki N., Kindaichi T. (2019). Comprehensive review of polycyclic aromatic hydrocarbons in water sources, their effects and treatments. *Sci. Total*

Environ. 2019:133971. 10.1016/j.scitotenv.2019.133971

- 2- Lee B.-K., Vu V. T. (2010). “Sources, distribution and toxicity of polyaromatic hydrocarbons (PAHs) in particulate matter,” in *Air Pollution*, (London: IntechOpen;), 99–122.
- 3- Burchiel S. W., Luster M. I. (2001). Signaling by environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in human lymphocytes. *Clin. Immunol.* 98 2–10. 10. 1006/ clim. 2000. 4934
- 4- Lee B.-K., Vu V. T. (2010). “Sources, distribution and toxicity of polyaromatic hydrocarbons (PAHs) in particulate matter,” in *Air Pollution*, (London: IntechOpen;), 99–122.
- 5- Abdel-Shafy H. I., Mansour M. S. (2016). A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egypt.J. Pet.* 25 107–123. 10.1016/j.ejpe.2015.03.01
- 6- Bolden A. L., Rochester J. R., Schultz K., Kwiatkowski C. F. (2017). Polycyclic aromatic hydrocarbons and female reproductive health: a scoping review. *Reprod. Toxicol.* 73 61–74. 10.1016/j.reprotox.2017.07.012
- 7- . Perera F. P., Chang H.-W., Tang D., Roen E. L., Herbstman J., Margolis A., et al. (2014). Early-life exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and ADHD behavior problems. *PLoS One* 9e111670. 10.1371/journal.pone.0111670
- 8- Rengarajan T., Rajendran P., Nandakumar N., Lokeshkumar B., Rajendran P., Nishigaki I. (2015). Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 5 182–189.
- 9- Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer.* 2009 Aug 1;125(3):491-524. doi: 10.1002/ijc.24445. PMID: 19415743; PMCID: PMC2773211.

TRİBÜTİLTİN ve İNSAN MARUZİYETİ OLASI TOKSİK ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Ferhan Mantar

Bahçeşehir Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Giriş

Organokalaylar (Organotinler) çevrede çok yaygın olan kirleticilerdendir. Bir organokalay olan Tribütüiltin (TBT) denizcilikte ve tarımda fungusit olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kağıt fabrikalarında balçık kontrolü, endüstriyel soğutma sularının dezenfeksiyonu, çürüme önleyici maddeler ve ahşabın korunması gibi çeşitli endüstriyel amaçlar için kullanılan zehirli bir kimyasaldır. TBT bazı dezenfektanlarda, örneğin kватerner amonyum bileşikleri ile kombinasyon halinde bir bileşendir.

Hem tekstil üretimi hem de ahşabın korunması için ve gübrelerle eşleştirilmiş kullanım için biyositlerin oluşturulmasında yararlı kılan antifungal özelliklere sahiptir [1]. TBT'nin bir diğer kullanımı ise polivinil klorür gibi bileşiklerde stabilizatör olarak kullanılmasıdır [2]. TBT'nin bu kullanımı nedeniyle, tekstil kumaşları, plastik polimerler, silikon ve daha birçokları gibi TBT izlerinin bulunabileceği çeşitli tüketici ürünleri bulunmaktadır.

En yaygın TBT kullanımı açık deniz gemilerinin gövdelerine uygulanan, yaygın olarak dip boyası olarak bilinen, çürüme önleyici boyada biyosit olarak kullanımıdır. TBT'nin zehirli boya özellikleri 1950'lerde Hollanda'da van der Kerk ve çalışma arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Mikroorganizmaların gemi gövdesine yerleşmesini engellemesi ve gemiye yerleşen organizmaları zehirlemesi 1960'ların ortalarında dünya çapında en popüler yosunlanma önleyici boya haline getirmiştir. Yosunlanma önleyici kaplamaların ömrünü uzatmak için boyalara TBT karıştırılmış ve gemiler daha uzun süre operasyonlarına devam edebilmiştir [3].

Boyalarda yakıt verimliliği sağlamış ve maliyetli gemi onarımlarını geciktirmiştir. Dip boyası, geminin gövdesinde organizmaların büyümesi olan biyolojik kirlilik oranını azalttığı için gemi performansını ve dayanıklılığını artırmıştır. Ancak TBT,

hedef olmayan organizmalara karşı oldukça zehirli olup deniz ortamına yavaşça sızar ve artık deniz ortamı canlıları başta olmak üzere insanları da etkileyen kimyasal bir zehir olarak ve akut ve kronik toksisite seviyelerini aşan deniz ve tatlı su ekosistemlerinin yaygın bir kirleticisi olduğu zamanla gösterilmiştir [4].

Tribütilin (TBT) Düzenlemesi:

TBT, denizlerde ve tatlı sularda bulunan en önemli pestisittir ve sonuç olarak çevresel seviyesi, akıbeti, toksisitesi ve insan maruziyeti güncel bir endişe kaynağıdır. Bu nedenle Avrupa Birliği, toksik, kalıcı, biyobirikimli ve endokrin bozucu özelliklerinden dolayı doğal sistemlerdeki kaderini kontrol etmek için TBT bileşiklerini sudaki yasaklı öncelikli bileşikler listesine öncelikle dahil etmeye karar vermiştir. Birçok deniz canlısına karşı yüksek toksisiteleri nedeniyle, 2003 yılında Avrupa Birliği'nde (2002/62/EC direktifi) zehirli boyalardan kabul edilerek kullanmaları yasaklanmıştır.

Bazı çalışmalarda bu yasaklamanın sonucu olarak özellikle TBT maruziyetinin azalmış olduğu gösterilmiş olsa da özellikle midye, istakoz gibi deniz canlılarında istenmeyen değişimlerin devam etmesi bu bileşiğin çalışma alanlarına yeni girişlerinin olduğunu düşündürmektedir. TBT kullanımının yasaklanmasının çevre üzerindeki olumsuz etkileri azaltmada etkili olduğu kanıtlanırsa Uluslararası Denizcilik Örgütü gibi bazı uluslararası kurumlar tarafından yasaklanmış olsa da, bunları tedarik eden bazı kişiler hala üretilip başka ülkelere kâr amaçlı satmaktadır. TBT yosunlanma önleyici boyalar, Karayipler bunun başlıca örneği olmak üzere, bugüne kadar düzenleme uygulamalarının zayıf olduğu ülkelerde hala kullanılmaktadır [5].

Tribütilin (TBT)'nin Toksik etkileri ve Biobirikimi:

TBT toksisitesi, omurgasızlar, omurgalılar ve çeşitli memeliler gibi hedef olmayan organizmalarda biyo-büyüme veya biyolojik birikime yol açabilir [6]. Yerel organizma popülasyonlarının çökmesine yol açtığı tespit edilmiştir. TBT'nin yapılan invitro ve invivo çalışmalarda obezogen olduğu gösterilmiş [7], ayrıca büyüme, üreme ve diğer fizyolojik süreçler gibi biyolojik aktiviteleri etkileyen endokrin bozucu bir bileşik olduğu da kabul edilmektedir [5].

TBT bileşikleri suda düşük çözünürlüğe sahiptir, bu özellik çürüme önleyici maddeler için idealdir. TBT'nin toksisitesi, gemi gövdelerinde alg, midye, yumuşakça ve diğer organizmaların büyümesini engeller [8]. Deniz veya su ortamına girdiğinde, TBT yatak tortularına yapışır. TBT bileşikleri, yüksek bir yağ çözünürlüğüne sahiptir ve toprak veya tortudaki organik maddeyi daha kolay absorbe etme eğilimindedir. TBT'nin yumuşakçalar, istiridyeler ve yunuslar gibi organizmalarda biyobirikim'inin üreme sistemleri, merkezi sinir sistemleri ve endokrin sistemleri üzerinde aşırı etkileri vardır [9].

Bununla birlikte, TBT'nin tortulara adsorpsiyonu geri dönüşümlüdür ve su kütlesindeki pH seviyesine bağlıdır. TBT'nin deniz suyunda bir veya iki haftalık bir yarılanma ömrü vardır [10]. Tortularda biriktiğinde yarı ömrü yaklaşık 2 yıldır. Ancak, TBT genellikle, 30 yıla kadar kalabileceği ve salınabileceği asılı malzeme ve tortulara bağlanır [11]. Çalışmalar, TBT'nin %95'inin tortulardan su ortamına geri bırakılabileceğini göstermektedir. TBT çoğunlukla bir biyo kirlenme maddesi olarak kullanıldığından, yumuşakçalar gibi deniz canlılarında biyolojik olarak birikmektedir ve limanlar gibi deniz faaliyetlerinin yüksek olduğu alanlarda ve çevresinde organizmalarda ve tortularda daha yüksek seviyeler bulunmaktadır [2].

Biyobirikim zamanla artar ve besin zincirinin yukarısındaki organizmalarda biyo birikime yol açar ve TBT, genellikle askıda kalan malzeme ve tortulara yapışarak 30 yıla kadar çevrede kalabildiğinden, çok uzun süre bir ekosistemde kalabilir. Bu, biyo akümülyasyonun deniz ortamlarında kolayca meydana geldiği anlamına gelir; bu da, özellikle besin zincirinin en altındaki daha küçük organizmalarda çok yüksek miktarlarda TBT'nin birikmesine yol açabilir ve bunun da çeşitli sağlık etkileri vardır. Omurgasızlarda, Organotin bileşiklerine maruz kalmanın çeşitli cinsiyet sinyal kaskadlarını etkileyerek dişi türde erkek yardımcı cinsiyet organlarının gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Köpek salyangozu (*Nucella lapillus*) gibi deniz salyangozları genellikle bir gösterge tür olarak kullanılmıştır [12]. Bununla ilgili yumuşakçaların neden TBT'den etkilendiğine dair birçok teori vardır. Örneğin, TBT'nin aromataz inhibisyonuna neden olacağı ve bunun da testosteronda artışa yol açacağı ve dolayısıyla cinsiyet değişimine neden olacağı belirtilmektedir [13].

Diğer bir görüş TBT'nin karaciğerde yer alan bir enzim sistemi olan sitokrom P450 molekülünü inhibe ederek endokrin sistemi bozduğu gösterilmiştir. Sayısız işlevi arasında P450, erkeklik hormonu özelliklerine sahip olan androjeni kadınlık hormonu özelliklerine sahip olan östrojene dönüştürür. Yüksek androjen konsantrasyonunun dişilerin erkekleşmesine yol açtığı düşünülmektedir [14].

Diğer çalışmada, deniz ortamlarında bulunan ölümcül olmayan konsantrasyonlarda TBT'nin gelişme ve üreme üzerindeki etkilerini test etmek için kullanılan, ısırmayan bir tatarcık türü olan *Chironomus riparius*'tur. Daha yüksek TBT konsantrasyonlarının kadın popülasyonunu arttırdığı bulunmuş ve sonuçlar ilginçtir çünkü diğer çalışmaların aksine erkekleşmesinin aksine dişileşme tespit edilmiştir [15].

Omurgalılar da, TBT ile kirlenmiş sulardan ve zehirlenmiş organizmaları tüketmekten etkilenirler. Yaygın olarak Japon pirinç balığı olarak adlandırılan *Oryzias latipes*, embriyonun gelişim aşamalarında TBT'nin etkilerini test etmek için bir model omurgalı organizma olarak kullanılmıştır. TBT maruziyetlerinde konsantrasyona bağlı olarak gelişim hızının yavaşladığı ve kuyruk anormalliklerinin meydana geldiği gözlenmiştir. TBT'nin gıda zincirine sızmasını gösteren bir çalışma, Gelişmekte olan Asya ülkelerinin çevresindeki sulardan gelen orkinos, yani ton balığında TBT varlığının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

TBT düzenlemesi Asya'da Avrupa veya ABD'deki kadar katı bir şekilde uygulanmağı ve TBT'nin bağışıklık sistemine zararlı olduğunu göstermiştir. Araştırmalar, TBT'nin deniz tabanında yaşayan ve yüksek düzeyde TBT'ye maruz kalan balıklarda enfeksiyona karşı direnci azalttığını göstermektedir [16]. Bu etkinin TBT bileşiklerinin, kortizolü kortizona dönüştüren 11beta hidroksisteroiddehidrojenaz tip 2 enziminin aktivitesini inhibe ederek karaciğerdeki glukokortikoid metabolizmasını bozarak olduğu yönündedir [15].

Memeliler'de TBT etkileri TBT, insanlar ve balinalar, yunuslar ve su samurları gibi diğer memelilerin diyetine girebilir. 2008 itibariyle, deniz samurlarının (*Enhidra lutris*) ve mahsur kalmış şişe burunlu yunusların karaciğerlerinde yüksek düzeyde tribütilin tespit edilmiştir [17][18]. Enfeksiyöz nedenlerle ölen su samurları, travma veya diğer nedenlerle ölenlere göre daha yüksek doku tribütilin seviyelerine sahip

olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bilim adamları tarafından, su samurlarının tipik olarak teknelerin yakınında ve kapalı marinalarda yaşadıkları, bunun da su samurlarının daha yüksek seviyelerde TBT maruz kalmasına neden olabileceğini kanıtlamaktadır [19].

TBT'nin su samuru dışında yunuslarda bağışıklık sistemini baskıladığı gösterilmiştir. TBT ayrıca balinalar gibi daha büyük ve yırtıcı memelilerde işitme kaybıyla ilişkilendirilmiştir [20]. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini TBT'den etkilendiği gösterilmiştir. Hipofiz ve adrenal bezlerde, TBT'den etkilenen sıçanlarda morfofizyolojik değişikliklere dair bulgular olmuştur [21]. TBT ayrıca insanları da etkileyebilir. İnsanlar bu bileşiklere maruz kalabilir ve potansiyel olarak baş ağrısı, yorgunluk, solunum sorunları ve daha fazlasını yaşayabilir. Uzun süreli maruz kalma, böbrekler ve karaciğer gibi bazı iç organlarda da hasara yol açabilir [22]. Grün ve Blumberg (2006), bir endokrin bozucu olarak TBT'nin üreme sistemine ve genetik yapıya etkisini araştırmıştır.

TBT'ye prenatal maruziyet preadipositleri etkileyerek preadipositlerin adipositlere dönüşmesini sağlayabilmektedir. TBT maruziyetinin yağ hücreleri sayısını arttırdığı, bu hücrelerin daha fazla hormon üretmesiyle “besle beni” emrinin vücuda verilmesi ile şişmanlığın arttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarla kalıcı bir çevresel kirlenici olan TBT bir amfibiye (*Xenopus laevis*) verilmiş ve maruziyetten sonra RXR ve PPAR γ aktivasyonu yoluyla adipojenezin tetiklendiği gösterilmiştir [23].

Sonuç

Tribütiltin (TBT), Başta gemileri korumak üzere boyalarda gemilerin dayanıklılığını artırmak üzere kullanıma girmiş ve ardından ahşap ve sterilizasyon gibi endüstriyel alanlarda pestisit olarak yaygın koruyucu olarak geniş kullanım alanları bulmuştur. Ancak yıllar içinde eko sistemleri bozarak yumuşakçalardan insan dahil birçok memeli türünde toksik etkileri yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.

Özellikle cinsiyet hormonlarında yaptığı değişimler deniz salyongozları gibi yumuşakçalarda kanıtlanmıştır. Bunun dışında immün sisteme etkileri ile bağışıklığı bozarak infeksiyon kaynaklı hastalık ve ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca özellikle fetal dönemde yağ hücrelerinde artışa neden olarak obezite ve dolayısıyla

bununla ilgili hastalıklarda artışa neden olduğunu çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ayrıca ekosistemi de bozarak besin zincirinde sağlıklı organizmalar yaratacağı öngörülerek TBT kullanımına yasak getirilmiştir.

Ancak buna rağmen özellikle Asya ve civarı ülkelerde, ticari çıkarlar başta olmak üzere kontrol ve denetim mekanizmalarında ki yetersizlikler nedeniyle TBT'ye maruziyet henüz kontrol altına alınamamıştır. Bu açıdan hem eko sistem hem de insan sağlığı açısından tüm devletlerin bu konuda daha efektif önlemler alması ve gerekirse cezai yaptırımlar uygulaması gerekmektedir.

Kaynaklar

1-"Tributyltin - an overview | ScienceDirect Topics". www.sciencedirect.com. Retrieved 2022-09-27.

2-Tributyltin compounds (TBT). Miljøstyrelsen. 2013. ISBN 978-87-93026-80-3. OCLC 1158613513.

3-Konstantinou, Ioannis (Feb 22, 2006). Antifouling Paint Biocides. Springer. pp. 1.

4-Blanca Antizar-Ladislao, Environmental levels, toxicity and human exposure to tributyltin (TBT)-contaminated marine environment Environment International ,Volume 34, Issue 2, February 2008, Pages 292-308.

5- Beyer, Jonny; Song, You; Tollefsen, Knut Erik; Berge, John Arthur; Tveiten, Lise; Helland, Aud; Øxnevad, Sigurd; Schøyen, Merete (2022-07-01). "The ecotoxicology of marine tributyltin (TBT) hotspots: A review". Marine Environmental Research.

6- Pereira-Fernandes, Anna; Vanparys, Caroline; Hectors, Tine L.M.; Vergauwen, Lucia; Knapen, Dries; Jorens, Philippe G.; Blust, Ronny (2013). "Unraveling the mode of action of an obesogen: Mechanistic analysis of the model obesogen tributyltin in the 3T3-L1 cell line". Molecular and Cellular Endocrinology. 370 (1–2): 52–64.

7-GRUN, F., & BLUMBERG, B., (2007). Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(2):161-171.

8-"Anti-fouling Systems". www.imo.org. Retrieved 2020-09-16

9- Evans, S.M (August 1999). "Tributyltin Pollution: the Catastrophe that Never Happened". *Marine Pollution Bulletin*. 38 (8): 629–636.

10-Davies, Alwyn George. (2004) *Organotin Chemistry*, 2nd Edition Weinheim: Wiley-VCH. ISBN 978-3-527-31023-4.

11- Champ, Michael (Sep 30, 1996). *Organotin: Environmental Fate and Effects*. Springer. p. 469.

12-Gibbs, P. E.; Bryan, G. W.; Pascoe, P. L.; Burt, G. R. (11 May 2009). "The use of the dog-whelk, *Nucella lapillus*, as an indicator of tributyltin (TBT) contamination". *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*. 67 (3): 507.

13-Castro, L. Filipe C.; Lima, D.; Machado, A.; Melo, C.; Hiromori, Y.; Nishikawa, J.; Nakanishi, T.; ReisHenriques, M.A.; Santos, M.M. (November 2007). "Imposex induction is mediated through the Retinoid X Receptor signalling pathway in the neogastropod *Nucella lapillus*". *Aquatic Toxicology*. 85 (1): 57–66.

14-Bettin, C.; Oehlmann, J.; Stroben, E. (September 1996). "TBT-induced imposex in marine neogastropods is mediated by an increasing androgen level". *Helgoländer Meeresuntersuchungen*. 50 (3): 299–317.

15-Mora, Stephen J. De, ed. (1996). *Tributyltin: case study of an environmental contaminant* (1. publ. ed.) Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press. ISBN 978-0521470469.

16-Down, Steve. "Tuna is attuned to tin". *Ezine*. Retrieved 2014-04-28

17-Murata S, Takahashi S, Agusa T, Thomas NJ, Kannan K, Tanabe S (April 2008). "Contamination status and accumulation profiles of organotins in sea otters (*Enhydra lutris*) found dead along the coasts of California, Washington, Alaska (USA), and Kamchatka (Russia)". *Marine Pollution Bulletin*. 56 (4): 641–9.

18-Harino, Hiroya; Ohji, Madoka; Wattayakorn, Gullaya; Adulyanukosol, Karnjana; Arai, Takaomi; Miyazaki, Nobuyuki (2008-01-01). "Accumulation of Organotin Compounds in Tissues and Organs of Dolphins from the Coasts of Thailand". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 54 (1): 145–153.

19-Kannan; et al. (1998). "Butyltin residues in Southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*) found dead along California coastal waters". *Environ. Sci. Technol.* 32 (9): 1169–1175.

20- Santos-Sacchi Joseph; Song Lei; Zheng Jiefu; Nuttall Alfred L (2006-04-12). "Control of Mammalian Cochlear Amplification by Chloride Anions". *Journal of Neuroscience*. 26 (15): 3992–3998.

21-Merlo, Eduardo; Podratz, Priscila L.; Sena, Gabriela C.; de Araújo, Julia F. P.; Lima, Leandro C. F.; Alves, Izabela S. S.; Gama-de-Souza, Letícia N.; Pelicão, Renan; Rodrigues, Lívia C. M. (2016). "The Environmental Pollutant Tributyltin Chloride Disrupts the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis at Different Levels in Female Rats". *Endocrinology*. 157 (8): 2978–2995.

22- "High school student paper: The Effects of Tributyltin on the Marine Environment". seagrant.uaf.edu. Retrieved 2022-11-28

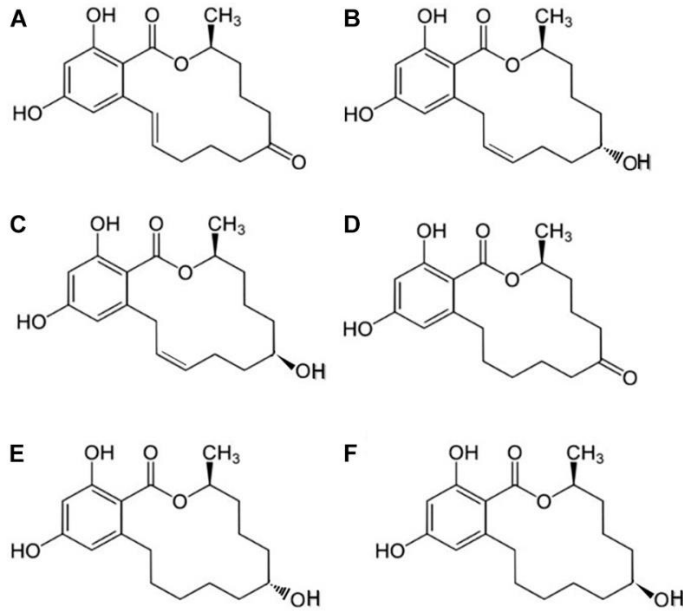
23-Gülşen Göney, *Obesogens*, International Peer-Reviewed Journal of Nutrition Researcher/November / December 2014 Issue: 02 Volume: 01 Autumn Winter

Zearalenone

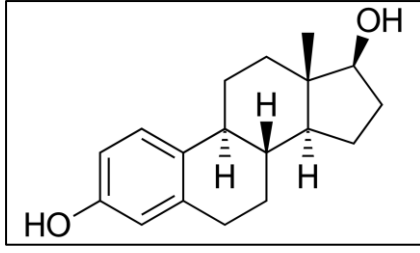
Prof. Dr. Soner Cander

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

En yaygın östrojenik mikotoksinlerden biri olan Zearalenone (ZEN), esas olarak *Fusarium* mantarları tarafından üretilir ve hayvanların üreme kapasitesini etkilediği kanıtlanmıştır (1). Çiftlik hayvanlarının ZEA'ya maruz kalması, toksisitesi ve hayvan yemlerinde geniş dağılımı nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunudur. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, ZEN'in östrojenik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Zearalenon yapısal strüktür açısından doğal estrojenlere benzer bir yapıya sahiptir. C₁₈H₂₂O₅ formülü ile ifade edilir. Şekil 1 ve 2 de ZEN ve metabolitleri ile estrojen moleküllerinin strüktürel yapısı gösterilmiştir (2).



ŞEKİL 1. ZEN ve türevlerinin kimyasal yapıları: (A) zearalenon (ZEN), (B) α-zearalenol (α-ZEL), (C) β-zearalenol (β-ZEL), (D) zearalanon (ZAN) , (E) a-zearalanol (a-ZAL) ve (F) β-zearalanol (β-ZAL).



Şekil 2: Estradiolün strüktürel formülü

İlk kez mısır bitkisinde gösterilen ZEN, mısır (*Zea mays*) - "zea", resoriklik asit lakton - "ral", bir çift bağın varlığı için "en" ve keton için "one" terimlerinin kombinasyonundan türetilmiştir (3).

ZEN'in yapısı, estradiol, estron, estriol gibi doğal olarak oluşan estrogenlerinkine benzer. Molar kütlesi 318.364 g/mol'dür. Suda çözünmemesine rağmen benzen, asetonitril, aseton veya alkoller gibi çeşitli alkali çözeltilerde iyi çözünür, ısıya dayanıklıdır ZEN'in erime noktası 164–165 C'dir (4).

Bu mikotoksin, tahıllarda esas olarak hasattan önce ve ayrıca kötü depolama koşullarında hasattan sonra birikir. ZEN'in mantarlar tarafından üretilmesi için uygun koşullar, ZEN'in 3 hafta içinde üretilebildiği 20 ila 25°C arasındaki sıcaklıklar ve %20'nin üzerindeki nem ile karakterize edilir. Ilıman ve nemli iklime sahip coğrafi bölgelerde görülme sıklığı artar. Toksik Fusarium türlerinin tahılları enfekte etmesine ve hasat zamanından önce ZEN birikmesine yol açmasına rağmen, uygun olmayan şekilde saklanmaları nedeniyle ZEN tipik olarak doğal hayvan yemi numunelerinde yüksek seviyelerde tespit edilir. Dünya çapında artan tahıl ticareti ile bir ülkeden diğerine yayılarak tüm coğrafik bölgeleri etkileme potansiyeline ulaşmıştır (4).

Zearalenon intestinal sistemde bağırsak hücrelerinde metabolize edilir, α -zearalenol (α -ZEL) ve β -zearalenol (β -ZEL) olmak üzere 2 ana metaboliti oluşur. Bu metabolitler ayrıca *Fusarium* tarafından da üretilebilir, ancak ZEN'den üretilenlere kıyasla daha düşük konsantrasyonlardadır. Metabolitlerden α -ZEL, domuz karaciğeri mikrozomları tarafından üretilen α -ZAL ve ZEN'e kıyasla östrojenik aktiviteyi artırırken, tavuk mikrozomları en yüksek miktarlarda β -ZEL üretir, ancak östrojenik aktivite daha düşüktür. Enfekte bitkiler, temel olarak glikoz konjugatları oluşturarak mantar

toksinlerini metabolize edebilir ve çalışmalar, ZEN'in in vitro olarak insan östrojen reseptörü ile etkileşime girmeyen zearalenon-14-O- β -glukozite dönüştürülebileceğini göstermiştir (5,6).

Zearalenon doğal olarak tarımsal ürünlerde, özellikle mısırdaki bulunur. Bu mikotoksin arpa, buğday, yulaf, pirinç ve sorgumdan yapılan ürünleri kirletebilir. Yaygınlığı ve ısı stabilitesi (160°C'ye kadar) göz önüne alındığında yem zincirinde tamamen ortadan kaldırılamaz. ZEN steroidal olmamasına rağmen, ZEN ve türevleri, steroid hormonlarının salgılanmasını engelleyerek 17 β -estradiole (E2) benzer şekilde hareket eder, böylece preovulatuvar aşamada endojen östrojenik yanıtı bozar ve over foliküllerinin olgunlaşmasını baskılar (6,7)

Toksisitesi nedeniyle, gıdalarda ZEN'in varlığı geniş çapta incelenmiştir. Zearalenon, buğday, arpa, mısır, sorgum, çavdar, pirinç, mısır silajı, susam tohumu, saman, un, malt, soya fasulyesi gibi farklı tahıllarda sıklıkla tespit edilmiştir. İnsan tüketimi için tahıllar, unlu mamuller, makarna kahvaltılık gevrekler, ekmek, bira, mısır yağı gibi tahıl bazlı ürünlerde ortaya çıkabilir. İnekler ZEN ile kirlenmiş gıdaları tükettiğinde, sütlerinde saptanabilir (8,9).

En yüksek ZEN seviyeleri mısır, mısır taneleri, lifli yem, besi domuzları için yem karışımları ve balık yemi örneklerinde bulunmuştur. Bu da, ZEN'in varlığına en çok tahılların ve yem maddelerinin maruz kaldığını doğrulamaktadır. ZEN metabolitlerinin ise gıdalarda ZEN'in kendisi kadar yaygın olmadığı gözlenmiştir. En yüksek α -ZEL seviyesi balık yeminde gösterilmiştir (8).

ZEN için en önemli bulaş yollarının başında domuz ürünleri gelmektedir. Çin, dünyanın en büyük domuz eti üreticisidir ve dünyadaki toplam domuz eti üretiminin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Domuz eti endüstrisi ZEA'dan büyük ölçüde etkilenmiştir. Domuzların diyet ZEN'in üreme etkilerine karşı diğer evcil hayvanlara göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Domuzlardaki ana metabolit sığırların tersine α -ZEN dir ve östrojenik etkileri diğer metabolitlere göre daha belirgindir (2).

Vücut Sıvılarında ZEN Oluşumu

ZEN ve metabolitleri, gıda ile alındığında vücut tarafından emilir. Bu nedenle kan, idrar ve anne sütü gibi biyolojik sıvılarda karşımıza çıkabilir. Dünyanın birçok ülkesinde çeşitli türlerin biyolojik sıvıları üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Sunulan tüm örnekler arasında en yüksek ZEN seviyesi domuz numunelerinin idrarında (erkek—350 µg/L ve dişi—390 µg/L) bulunurken, insanlarda Almanya'dan gelen erkeklerin idrarında—100 ng/L bulunmuştur. Emzirilen (784 ng/L) ve sadece anne sütü ile beslenmeyen bebeklerin (678 ng/L) idrarında da yüksek ZEN seviyeleri bulunmuştur. Bu, ZEN'in bebeklerde yetişkinlerden daha yavaş metabolize edildiğini gösterebilir (3).

ZEN'in Organizmalar Üzerindeki Etkisi

Zearalenon, immünotoksik, hepatotoksik ve ksenojenik etkileri olan bir mikotoksindir . ZEN'in canlı organizmalardaki aktivitesi, organizmanın bağışıklık durumuna ve üreme sisteminin durumuna (ergenlik veya gebelik aşaması) bağlıdır. Hayvan çalışmalarında ZEN ile serum transaminazlarında ve bilirubin düzeylerinde artış gösterilmiştir. Çalışmalar, ZEN ile tedavi edilen farelerin serumunda ALT (Alanin Aminotransferaz), ALP (Alkalin Fosfataz) ve AST (Aspartat Aminotransferaz) düzeylerinin arttığını, buna karşın toplam protein ve albüminin azaldığını göstermiştir. Zearalenon, kan pıhtılaşmasını bozarak ve kan parametrelerini değiştirerek hematotoksik etkilere sahiptir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda eritrosit sayısı değişmeden hematokrit ve MCV değerlerinde artış lökositlerde artış, trombositlerde ise azalma gözlenmiştir (3).

ZEN, güçlü östrojenik ve anabolik etkileri olan bir mikotoksindir . ZEN'in metabolitlerinden biri olan α -ZAL, anabolik aktivitesi nedeniyle bir büyüme promotörü olarak kullanılır. ZEN ve türevleri, çeşitli hayvan türlerinde östrojenik etkiler göstermektedir. İnsanlarda ZEN, alfa ve beta estrojen reseptörlerine bağlanabilir ve endokrin sistemin işleyişini bozabilir. ZEN'in östrojenik etkileri, çeşitli hayvan türlerinde doğurganlık bozuklukları (kısırlık veya azalmış doğurganlık), vajinal prolapsus, kadınlarda vulva şişmesi ve meme büyümesi, testis atrofisinin feminizasyonu ve erkeklerde meme bezlerinin büyümesini içerir . Ayrıca uterusun büyümesine, yalancı gebelik insidansında artışa, libido azalmasına, ölü doğumlara ve küçük yavrulara neden olabilir. Zearalenon, steroid hormonlarının sekresyonunu inhibe eder, yumurtlama öncesi fazda östrojen yanıtına müdahale eder ve memelilerde folikül olgunlaşmasını inhibe eder. ZEN aynı zamanda hiperöstrojenik sendromdan da

sorumludur. Oral olarak ZEN alan yeni doğmuş dişi farelerde, yaşamın ilerleyen dönemlerinde oosit gelişimi ve folikülojenizde defekt gösterilmiştir (10).

İnsanlarda ZEN erken puberte ile ilişkili bulunmuştur. Gebe kadınlarda, gıda yoluyla ZEN'e uzun süreli maruz kalma, embriyonun sağkalımının yanısıra ve fetal ağırlığın azalmasına neden olabilir. Ayrıca ZEN'in uterus dokusu morfolojisini değiştirebileceği ve LH ve progesteron düzeylerinde düşüşe neden olabileceği varsayılmaktadır (11). Erkeklerde ZEN, sperm sayısını ve canlılığını azaltır aynı zamanda spermatogenezi de engelleyebilir (12).

ZEN ayrıca genotoksiktir ve in vitro DNA eklentileri oluşturabilir. Ayrıca, DNA fragmentasyonu, mikronükleus oluşumu, kromozomal aberasyon, hücre proliferasyonu ve hücre apoptozuna neden olur. Araştırmalar, ZEN ve β -ZEL'in 17- β -estradiolün östrojen reseptörü transkripsiyonel aktivitesini uyarma yeteneğini taklit edebildiğini göstermektedir (13).

ZEN'in toksikokinetiği

ZEN'in toksikokinetiği temel olarak vücuda girme hızı, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım gibi konuları içerir. ZEN'in organizmalara girmesinin ana yolu, kontamine gıdalarla tüketilmesidir. Organizmalarda, bağırsak mikroflorası yoluyla yapısal değişikliklere uğrayabilir. Bu değişiklikler, çeşitli ZEN metabolitlerinin üretimine yol açar. Zearalenon insan derisinden geçebilir. Bununla birlikte, normal tarım veya konut ortamlarında cilt temasından sonra önemli bir hormonal etki beklenmemektedir (3,13).

Oral uygulamadan sonra ZEN hızla emilir. Monogastrik hayvanların bağırsak duvarlarında ve insan gastrointestinal sisteminde ZEN, enterositler tarafından majör metabolitler olan α - ve β -ZEL ve α - ve β -ZAL'a metabolize edilir ve bunu biyotransformasyon izler α formunun östrojen reseptörleri için daha büyük bir afinitesi vardır ve bu nedenle ZEN'den daha toksiktir, β formunun ise bu reseptörler için daha düşük bir afinitesi vardır, bu da onu pratik olarak zararsız hale getirir. İkinci biyotransformasyon yolu, ZEN ve metabolitlerinin glukuronik asit ile üridin-5-difosfo-glukuroniltransferaz (UDPGT) katalizli konjugasyonuna dayanır. İnsanlarda ZEN

biyotransformasyonu karaciğerde, akciğerlerde, böbreklerde ve bağırsaklarda gerçekleşir. Bununla birlikte, insan organizmalarında, ZEN'in mikrozomlar yoluyla α ve β izomerlerine dönüştürüldüğü yer esas olarak karaciğerdir (7,14).

Domuzlarda, beslenmeye başladıktan 30 dakika sonra plazmada tespit edilmiştir. Üreme dokularında, yağ dokusunda ve testis hücrelerinde ve ayrıca böbrek hücrelerinde birikir. Domuzlarda yarılanma ömrü yaklaşık 86 saattir ve bu hayvanlarda gastrointestinal kanaldan emilim %80-85'e ulaşır. Diğer organizmalarda, ZEN ve metabolitlerinin yarılanma ömrü 24 saatten azdır (7).

ZEN ve metabolitleri, enterohepatik dolaşım ile dokulardan nispeten yavaş bir şekilde elimine edilmektedir. Süte geçiş oldukça düşüktür, bu da insanların hayvansal kaynaklı gıdalara maruz kalmasının, kusurlu yem ve tahıl kullanımı yoluyla doğrudan maruz kalmaya göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu doğrulamaktadır (3,7).

Sonuçlar

Zearalenone, Fusarium tarafından üretilen ana mikotoksindir ve çoğu türü olumsuz etkileyebilir. Üreme sistemi ile ilgili çeşitli değişikliklere ve bozukluklara neden olarak önemli ekonomik kayıplara neden olur. Zearalenon ve metabolitlerinin toksisitesi ile ilgili olarak, özellikle uzun süreler boyunca yüksek dozlara maruz kaldıklarında memeliler için potansiyel bir risk oluştururlar.

1. Wu K, Ren C, Gong Y, Gao X, Rajput SA, Qi D, et al. The insensitive mechanism of poultry to zearalenone: A review. Anim Nutr Zhongguo Xu Mu Shou Yi Xue Hui. 2021 Sep;7(3):587–94.
2. Frontiers | Zearalenone: A Mycotoxin With Different Toxic Effect in Domestic and Laboratory Animals' Granulosa Cells [Internet]. [cited 2022 Dec 26]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00667/full>
3. Ropejko K, Twarużek M. Zearalenone and Its Metabolites-General Overview, Occurrence, and Toxicity. Toxins. 2021 Jan 6;13(1):35.

4. Yu H, Zhang J, Chen Y, Zhu J. Zearalenone and Its Masked Forms in Cereals and Cereal-Derived Products: A Review of the Characteristics, Incidence, and Fate in Food Processing. *J Fungi Basel Switz.* 2022 Sep 18;8(9):976.
5. Hymery N, Dauvergne X, Boussaden H, Cérantola S, Faugère D, Magné C. Evaluation of the Antioxidant, Anti-Inflammatory and Cytoprotective Activities of Halophyte Extracts against Mycotoxin Intoxication. *Toxins.* 2021 Apr 27;13(5):312.
6. Llorens Castelló P, Sacco MA, Aquila I, Moltó Cortés JC, Juan García C. Evaluation of Zearalenones and Their Metabolites in Chicken, Pig and Lamb Liver Samples. *Toxins.* 2022 Nov 11;14(11):782.
7. Mahato DK, Devi S, Pandhi S, Sharma B, Maurya KK, Mishra S, et al. Occurrence, Impact on Agriculture, Human Health, and Management Strategies of Zearalenone in Food and Feed: A Review. *Toxins.* 2021 Jan 26;13(2):92.
8. Bryła M, Pierzgalski A, Zapaśnik A, Uwineza PA, Ksieniewicz-Woźniak E, Modrzewska M, et al. Recent Research on Fusarium Mycotoxins in Maize-A Review. *Foods Basel Switz.* 2022 Nov 1;11(21):3465.
9. Han X, Huangfu B, Xu T, Xu W, Asakiya C, Huang K, et al. Research Progress of Safety of Zearalenone: A Review. *Toxins.* 2022 Jun 2;14(6):386.
10. Song T, Zhou X, Ma X, Jiang Y, Yang W, Liu F, et al. Zearalenone Promotes Uterine Development of Weaned Gilts by Interfering with Serum Hormones and Up-Regulating Expression of Estrogen and Progesterone Receptors. *Toxins.* 2022 Oct 26;14(11):732.
11. Massart F, Saggese G. Oestrogenic mycotoxin exposures and precocious pubertal development. *Int J Androl.* 2010 Apr;33(2):369–76.
12. Lee R, Kim DW, Lee WY, Park HJ. Zearalenone Induces Apoptosis and Autophagy in a Spermatogonia Cell Line. *Toxins.* 2022 Feb 17;14(2):148.

13. Llorens P, Herrera M, Juan-García A, Payá JJ, Moltó JC, Ariño A, et al. Biomarkers of Exposure to Zearalenone in In Vivo and In Vitro Studies. *Toxins*. 2022 Apr 20;14(5):291.

14. Lu Q, Sui M, Luo YW, Luo JY, Yang MH. Further insight into the potential toxicity of zearalenone-14-glucoside based on toxicokinetics, tissue distribution, transformation, and excretion in rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022 Nov;246:114184.