

HALK SAĞLIĞI ARAŞTIRMA VE UYGULAMALARI DERGİSİ

www.hasaud.com

DAVETLİ DERLEME

Endokrin Bozucular ve İnsan Sağlığına Zararları Endocrine Disruptors and Their Harms on Human Health

Gülşah Elbüken

Prof. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye, ORCID: 0000-0002-0920-6895

ÖZET

Endokrin Bozucu (EB)'ler, hormon sentez ve salınımını etkileyerek endokrin sistemin fonksiyonlarını bozan çeşitli maddelerdir. Sanayi devriminden sonra EB'lerin yaygın bir şekilde kullanımı sonrası 1930'lardan beri özellikle sanayi atıkları ve çevresel kirlenmeler ile ilişkili olarak EB'lerin insan sağlığı üzerine oluşturdukları olumsuz etkiler dikkati çekmeye başlamıştır. EB'lerin tanınırlığı arttıkça sayıları 1600'leri aşan EB'lar tanımlanmıştır. Sanayi atıkları, hava kirliliği oluşturan maddeler gibi EB'lar sadece tek bir yolla organizmaya alınmayıp, kokteyl halinde alınması sonucunda edinilen maddelerin miktar ve dozları değişkenlik gösterebilir. Bazen endokrin bozucu etkinin ortaya çıkması için yıllarca süre geçmesi gerekebilir. Hem kişinin EB'lara maruz kaldığı zaman içerisindeki maruziyet miktar ve süresine bağlı olarak ortaya çıkabilecek somatik ve genetik zedelenmelerle gelecek yıllarda sağlığını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu arada EB'lar kalıtım yollarında genlerimizi etkileyerek gelecek nesillerin sağlığının bozulmasına da neden olabilirler. EB'ların hipotalamus, hipofiz, tiroid, adrenaller, gonadlar üzerine hem doğrudan anatomik hem de hormonal akslar üzerinden olan fizyolojik etkileri mevcuttur. EB'ların ayrıca nörotoksitesite; kardiyovasküler ve metabolik yan etkileri mevcuttur. Kanseri geliştirmeye üzerine de etkilerinden bahsedilmektedir. Sonuç olarak, EB'ların olumsuz etkilerinden korunabilmek için: EB'ların neler olduğunu bilmesi ile organizmada verebileceği hasarlar ve bu hasarları ortaya çıkardığı dozlar belirlenmelidir. Ayrıca ortaya çıkan yan etkileri ortadan kaldırmak için yapılabilecek önlemler gözden geçirilmelidir. EB'ların olumsuz etkilerinden korunmak için alınması gereken toplumsal önlemler net bir şekilde tanımlanarak, uygulanacak mevzuat ve izlenecek yollar net bir şekilde belirlenmelidir. Bireylerin EB'lar konusunda eğitilmesi sağlanarak bir farkındalık düzeyi oluşturulmalı ve bu bilinç düzeyiyle hastaların kendi sağlıklarına yönelik birtakım önlemleri alması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucular, Çevresel kirlenmeler, Endokrin sistem

ABSTRACT

Endocrine Disruptors (EDs) are various substances that disrupt the functions of the endocrine system by affecting hormone synthesis and release. Following the widespread use of EDs after the industrial revolution, the negative effects of EDs on human health, especially in relation to industrial wastes and environmental pollutants, have begun to attract attention since the 1930s. As the recognition of EDs increases, more than 1600 EDs have been identified. EDs, such as industrial wastes and substances that cause air pollution, are not taken into the organism in a single way, but the amount and dosage of the substances obtained as a result of ingestion as a cocktail may vary. Sometimes it may take years for the endocrine disrupting effect to appear. Somatic and genetic damage that may occur depending on the amount and duration of exposure when a person is exposed to EDs can significantly affect their health in the coming years. Meanwhile, EDs can affect our genes in the inheritance pathways and cause deterioration in the health of future generations. EDs have physiological effects on the hypothalamus, pituitary, thyroid, adrenals and gonads, both directly through anatomical and hormonal axes. EDs also cause neurotoxicity; It has cardiovascular and metabolic side effects. Its effects on cancer development are also mentioned. As a result, in order to be protected from the negative effects of EDs, it is necessary to know what EDs are, the damages they can cause in the organism and the doses at which these damages occur. Additionally, measures that can be taken to eliminate the side effects that occur should be reviewed. The social measures to be taken to protect against the negative effects of EDs should be clearly defined, and the legislation to be implemented and the paths to be followed should be clearly determined. A level of awareness should be created by educating individuals about EDs, and with this level of awareness, patients should be encouraged to take some precautions for their own health.

Keywords: Endocrine disruptors, Environmental pollutants, Endocrine system

Sorumlu Yazar: Gülşah Elbüken, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: gelbuken@nku.edu.tr

GİRİŞ**Tanım**

Doğal ya da yapay kaynaklı olup, endokrin sistemin işleyişini değiştiren maddelere endokrin bozucu (EB)'lar denilmektedir. EB'lar hormon sentez aşamasının çeşitli evrelerinde etki göstererek, canlının hormon salgısına etki gösterebilmekte ve hatta canlının yavrusuna geçerek gelecek kuşaklara aktarılabilir (1).

EB'LARIN TARİHÇESİ

EB'ların doğa ve canlılar üzerine olumsuz etkisi pek çok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Dodds ve Lawson 1936 yılında Bisfenol A (BFA)'nın estrojenik aktivitesinden bahsetmişlerdir (2). Biyolog Rachel Carson'un 1962'de yayınlamış olduğu "sessiz ilkbahar" isimli kitabında kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkilerinden bahsedilmesiyle EB'lara dikkat çekilmiştir (3).

10 Temmuz 1976'da İtalya'da Seveso felaketinde pestisit ve herbisit üretimi yapan bir fabrikada ortaya çıkan kazada dioksinin atmosfere yayılımı ile dioksin zehirlenmesi ortaya çıkmıştır. Bunun sonucunda bu tür tehlikeli maddelerle olan endüstriyel kazaların önlenmesi ve sonrasındaki zararlarının en aza indirilmesi amacıyla 1982 yılından itibaren Seveso I direktifi yürürlüğe girmiştir. Bunu daha sonra 1996 yılında 96/82/EC sayılı Seveso II direktifi ve daha sonra Seveso III direktifi takip etmiştir (4).

Finkelstein ve arkadaşları 1988'de "bir cenaze hazırlayıcısının gizemi" başlıklı makalede, 50 yaşında bir erkekte libido azalması, testislerde küçülme ile ortaya çıkan hipogonadizm bulgularının mumya hazırlama kremi ile ilişkili olduğu ve bu kremin maruziyetin ortadan kaldırıldığında semptomların gerilediğinden bahsetmişlerdir (5).

EB terimi ilk defa 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin Wisconsin eyaletinde bir besicilik toplantısında kullanılmıştır (6).

İlk kullanılan ve daha sonra yasaklanan EB'ların başlıcaları Diethylstilbestrol (DES) ve dikloro difenil trikloroetan (DDT)'dir. DES, gebelerde düşük tehdidini azaltmak için 1950'li yıllarda kullanılmış ve daha sonra DES kullanan annelerin adolesan çocuklarında endometrium kanserinin sıklıkla görülmesi, erkek bebeklerde hipospadias ve erkeklerde spermatogenez bozukluğuna neden olması; obezite ve kardiovasküler anomaliler ile ilişkisi tespit edilmesi üzerine kullanımı 1970 yılından sonra yasaklanmıştır. DDT 1939 yılında keşfedilmiş olup, sıtma ve tifüs tedavisinde pestisit olarak kullanılmıştır. Çok kuvvetli estrojenik etkisinin saptanması üzerine ABD'de 1972, Türkiye'de ise 1980 yılında yasaklanmıştır. Ancak DDT'nin topraktan

temizlenmesi en az 50 yıl almaktadır ve bu nedenle topraklarımızda halen DDT rastlanılabilmektedir (7).

EB'LARIN BULUNMA YERLERİ VE VÜCUDA ALINMA YOLLARI

Günlük hayatın içinde kullandığımız pek çok ambalaj ve plastikler; deterjan ve kozmetikler, gıdaların bozulmaması için kullanılan katkı maddeleri, tıbbi ilaçlar, tarım ilaçları, pestisitler, alev geciktiriciler gibi pek çok gıda ve malzemelerin içerisinde EB'lar bulunabilir (8).

EB'lar kontamine olmuş toprak, hava ve sular ile bitki ve hayvanlara geçebilmekte ve bunları tüketen diğer canlılara aktarılabilir. Canlıların yağ dokularında birikerek uzun yıllar kalabilmektedirler (9).

EB'lar ağızdan alınan gıdalar ile ya gastrointestinal sisteme geçerler ya ağız ve burundan solunum yolu ile alınabilirler, ya da deri yüzeyinden emilebilirler. EB'lar birden fazla yol ile de vücuda alınabilmektedirler: Örneğin bir tarım ilacını uygularken uygun korunma önlemi almamış bir çiftçi hem solunum yoluyla hem de cilt yoluyla bu ilacı vücuduna alabilmekte, bu ilaçla yetiştirilen bir meyve veya sebzenin iyi yıkanmaması sonucunda, bu gıdayı yiyen kişinin gastrointestinal sistemine geçebilmektedir.

Serum ve ilaç ambalajları vasıtası ile tıbbi tedavi esnasında damar içine girerek de vücuda alınabilmektedirler. Ayrıca anne sütüyle bebek gastrointestinal sistemine alınabilmekte ve plasenta yolu ile de anneden fetüse geçiş olabilmektedir. Ayrıca epigenetik geçiş de mümkün olabilmektedir (10).

Fabrika bacalarından çıkan dumanlar, fabrika atıkları gibi EB'lar tek bir madde içermeyip, daha çok çeşitli maddelerin birleşiminden oluşmuş "zehirli kokteyl" biçiminde olabilmektedir. Bu EB'ların mmol/microgram gibi çok düşük düzeyleri bile toksik değerler oluşturabilmekte ve oluşturdukları birikici etki ile sağlığı tehdit edici sonuçları yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. (11).

EB'LARIN SINIFLANDIRILMASI (12)**a) Doğal ve Sentetik Olmalarına Göre:****1) Doğal EB'lar:**

Sebze ve meyvelerden alınan doğal maddelerdir. Bu gruba fitoestrogenler örnek olarak gösterilebilir. Sarımsak, soya fasulyesi, elma, kiraz, patates, havuç gibi sebze ve meyvelerde bulunan bu bitkisel kaynaklı estrogenler, estrogen reseptörlerine bağlanarak etki gösterebilirler. Fitoestrogenlerin genellikle yarı ömürleri kısadır, dokularda birikmeksizin vücuttan atılırlar. Ancak soya sosu gibi ürünlerin bol miktarda ve uzun süreli kullanımı sonucunda olumsuz etkileri ortaya çıkabilir (13).

2) Sentetik EB'lar:

- Pestisitler, fungusitler, herbisitler;
- Gıda ambalaj maddeleri;
- Kimyasal çözücü sıvılar, tekstil ve ev eşyalarında yanmayı önleyici maddeler (glikol eterler, polibromlu difenil eterler, perflorinli bileşikler);
- Plastik sanayi ve temizleme sıvılarında kullanılan endüstriyel kimyasallar;
- Kimyasal atıkların yakılması sonucu ortaya çıkan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, furan ve dioksinler, sentetik EB'lara örneklerdir.

b) İçeriklerine Göre:

1) Doğal ve Yapay Hormonlar: Fitoestrogenler, doğum kontrol hapları, tiroid hormonları

2) İlaçlar: Naproksen, Klofibrat gibi.

3) Çevresel kaynaklı EB'lar: Endüstride kullanılan kimyasallar (fitalatlar, bisfenol A, alev geciktiriciler) ve endüstriyel atık (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dioksin, pentaklorobenzen) olarak sınıflandırılacak çeşitli çevresel kirleticiler bu grupta sınıflandırılabilir.

c) Etkilerini Gösterdikleri Sistemlere Göre:

1) Sinir Sistemine Etkililer: Arsenik, civa, BFA

2) Tiroid bezine etki gösterenler: Pestisitler, perkloratlar, fitalatlar, tiyosiyanat

3) Kardiyovasküler sisteme etkililer: BFA, fitalatlar, DES

4) Hematopoez üzerine etki gösterenler: PCB'ler, benzen, dioksinler

5) Üreme sistemi üzerine etkililer: Fitoestrogenler, PAH, atrazin, fitalatlar, BFA, pestisitler

6) Pankreas üzerine etkililer: Dioksinler, BFA, 17-B estradiol, pestisitler

7) Metabolik sistem üzerine etki gösterenler: Steroidal olmayan estrogenler, organotinler, parabenler, fitalatlar, poliklorlu bifeniller ve bisfenoller "obezojenler" olarak isimlendirilmektedirler. Epidemiyolojik çalışmalarda dioksinlere maruz kalma ile diyabet ve glukoz metabolizması bozukluğu arasında anlamlı ilişkiler belirlenmiştir (14). Hava kirliliği oluşturan sülfür dioksit ve azot dioksit gibi maddeler ile insülin direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (15).

- **Maruziyet sonrası geçen süre:** EB'lara kronik olarak maruz kalındığında, etkisi yıllar sonrasında ortaya çıkabilmektedir (17).
- **Karışım (kokteyl) etki:** Endüstriyel atıklar, fabrika dumanları gibi kirleticilerin içerisinde birden fazla EB yer alabilir. Buna "kokteyl etki" denilmektedir. Farklı EB'lar sinerjistik etkileşim ile etkilerini daha şiddetlendirebilirler (1,17).
- **Farklı doz-yanıt dinamiği:** EB'ların doz-yanıt eğrileri ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Birincisi, EB'lar en düşük dozlar dahil olmak üzere her dozda etkili olabilirler. Bu görüşe göre, EB'lara "kritik pencere" olarak adlandırılan gelişimsel dönemde maruz kalınmış olması gereklidir (17). Diğer görüş de EB'ların düşük ve yüksek dozlarda daha etkin olduğudur. Bu görüşe göre, EB'ların etkileri U şeklinde bir grafik çizmektedir. (17, 18).
- **Epigenetik etki, genetik aktarım:** EB'ların etkileri sadece maruz kalan canlı ya da nesilde değil daha sonraki nesillerde de gözlenebilir. Bu aktarım yalnızca fetüsün ya da yumurtanın etkilenmesi ile değil; DNA mutasyonu, metilasyonu ya da histon asetilasyonu ile de gerçekleşebilir (10, 19).

BİLİNEN BAŞLICA EB'LAR**a) Fitoestrogenler:**

Çevresel tehdit ve böceklerden korunmak için bitkilerden sentezlenen bu bileşiklerin çoğu difenol türevinde kimyasal yapıya sahiptirler. En sık bilinen fitoestrogenler: İzoflavon aglikonlar (Daidzein, Genistein, Glistein, Biokanin A, Formononetin), Prenil flavonoidler (8-prenilnaringenin, 6-prenilnaringenin, Ksantahumol, İzoksantahumol), Komestanlar (Komestrol), Lignanlar (Larisiresinol, İzolarisiresinol, Sekoizolarisiresinol (Enterodiol, Enterolakton)'dir. Moleküler yapı olarak fitoestrogenler, fenol ve hidroksil grubu içermektedir. Doğal estrogenlere yapısal benzerliği nedeniyle estrogen reseptörlerine bağlanarak, zayıf agonist/antagonist etki göstermektedir (13, 20).

b) Ağır Metaller:

Bu terim düşük düzeylerde bile toksisite özelliği taşıyabilen metal veya yarı metal (metalloid)'ler için kullanılır. Doğada 60'ın üzerinde ağır metal bulunmaktadır. En sık arsenik, civa, kurşun, kadmiyum, demir, bakır, krom, kobalt, nikel ve çinko gibi ağır metallerle bağlı toksisiteler bilinmektedir. Ağır metaller, ağız, solunum ve deri yolu ile alınabilirler ve vücuttan atılmaları çok zor olabilmektedir. Özellikle dip balıkları ciddi anlamda ağır metal içerebilmektedirler. Ağır metaller vücutta birikip etkin dozlara ulaştığında hastalıklara yol açabilmektedir. Ağır metallerin özellikle kadın ve erkek pubertal gelişimlerinde ve gonadal sistemlerinde ve nöroendokrin sistem üzerine toksik etkileri görülebilmektedir (21).

EB'LARIN ORGANİZMAYA ETKİSİNİ DEĞİŞTİREBİLEN ETMENLER (12):

- **Maruz kalma yaşı:** Bebeklik veya çocukluk döneminde maruziyet ile erişkinlik döneminde EB'lara maruz kalınmasının farklı sonuçlar ortaya çıkarabileceği, EB'lara erken maruziyetin etkilerinin geri dönüşsüz olabileceği düşünülmektedir (16).

Başlıca ağır metaller:

1) Arsenik (As): Toprak, kaya çökeltiler, hava ve suda bulunabilen doğal olarak oluşan metalloid'dir. Tek olabildiği gibi oksijen, hidrojen, karbon ve kükürt gibi elementlerle bileşik oluşturabilmektedir. İnorganik, organik ve arsin gazı (AsH₃) formlarında bulunabilir. Arsenik kayalıkların doğal erozyonu ile toprak ve suya karışabileceği gibi endüstriyel atıklar ve arsenik içeren pestisitlerin kullanımı ile de çevreye yayılabilmektedir. Ayrıca tarım ve madencilik çalışmaları sonucu etrafta bulunan toprak, su ve hava kontamine olabilmektedir (22).

Sigara dumanında As mevcuttur ve sigara içince solunum yoluyla inorganik As alınmakta ve çapı 2 µm'den küçük olan parçacıklar alveollere ulaşmaktadır. İn hale edilen As, emilerek kan dolaşımına geçmekte ve vücuda yayılmaktadır (23). As'de akut ve kronik maruziyet durumuna göre farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir.

Akut zehirlenmede As yüksek dozda alınmakta olup, solunarak alındığında üst solunum yollarından başlayarak, trakeal ve bronşiyal kanama yapabilen bronşit, rinit ve larenjit ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı oluşabilmektedir. Solunum yetmezliği, akut tübüler nekroz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, sıvı- elektrolit imbalansı, çoklu organ yetmezliği gelişip ölüme yol açabilir (24). Kronik maruziyet en sık içme suyundan kaynaklanır. Ciltte eritem, kontakt dermatit gibi lezyonlar oluşabilmektedir. Tırnaklarda tekli veya çoklu enine beyaz çizgiler (Mee çizgileri) görülebilir. Gözlere temas sonucu gözlerde ağrı, kornea hasarı ve konjonktivite yol açmaktadır. Periferik vasküler sistemde Raynaud fenomeni, endarterit obliterans ve şiddetli vakalarda kangren görülebilir. Periferik sensorimotor nöropati ortaya çıkabilir. İnorganik As plasentayı geçerek fetal toksisiteye sebep olabilir. Çocuklarda zekâ, motor ve davranışsal gerilik ile içme suyu arsenik seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur (25,26). İnorganik As ve metabolitleri, DNA hasarı ve DNA onarımının inhibisyonuna sebep olup kansere yol açar (27).

2) Kurşun (Pb): Kurşun, madencilik, boya, kâğıt endüstrisi, otomotiv endüstrisi, inşaat malzemeleri ve hafriyat malzemelerinde, kablolar, kurşun boru ve teller, kurşun içeren terlemeyi önleyici deodorant ve roll-on'ların içerisinde, egzoz dumanlarına kurşun bulunabilmektedir. Solunum yolu, ciltten emilim, içme suları ve pişirme kapları ile gastrointestinal sistem yoluyla vücuda

alınabilmektedirler. Diğer ağır metaller gibi Pb'nin de akut ve kronik toksisitesi mevcuttur (28). Akut toksisite bulguları karın ağrısı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, zihinsel bulgular gibi nonspesifiktir. Plazma Pb 80 mcg/dL' yi geçtiğinde anemi ortaya çıkar. Eritrositte RNA hasarına bağlı olarak periferik yaymada bazofilik noktalanmalar görülebilmektedir (28, 29). Kronik dönem maruziyete bağlı ise böbrek ve üreme sistem hasarı, sperm sayı ve kalitesinde azalma, çocuklarda büyüme gelişme ve puberte gerilikleri, kardiyovasküler etkiler, bilişsel bozukluklar ortaya çıkabilir (30).

3) Civa (Hg): Civa, 1- Elementer (metalik), 2- inorganik ve 3-organik olmak üzere 3 formda bulunmaktadır. Elementer Hg, oda sıcaklığında uçucu özellik gösterir. Akciğerler tarafından vücuda alınmaktadır. Amalgam diş dolguları elementer Hg içerir. İnorganik Hg bileşikler ise Hg'nin kükürt, oksijen ve klor gibi elementlerle bileşik yapması sonucu oluşur. Organik civa ise tohum korunması, fungusit olarak ve silah ve patlayıcı madde endüstrisinde kullanılır. Elementer civanın şiddetli ve uzun süre maruziyetinde böbrek, akciğer ve nörolojik sistem üzerinde toksik etkiler oluşabilmektedir (31).

4) Kadmiyum (Cd): Kadmiyum madencilikte, sanayide ve fosfatlı gübrelerde bulunur. Bu gübrelerin temas ettiği toprak ve sulara kontamine olur (32). Küçük partiküllere sahip olduğu için de solunum yoluyla kolayca vücuda geçebilir. Akut ve kronik toksisitesi mevcuttur. Akut toksisite olarak kimyasal pnömoni ortaya çıkarken; kronik toksisitede büyüme gelişme geriliği, testis hacim azalması, böbrek ve kemik hasarları meydana gelebilir (33, 34).

c) Atrazin:

Klorlanmış bir triazin olup, tarımda yabancı ot ve bitkilerin yok edilmesi (herbisit) amaçlı kullanılır. Atrazin, hedef bitki üzerinde fotosentezi inhibe ederek etki gösterir (35). Atrazinin özellikle T lenfositlerinde azalma ve bağışıklık fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermektedir (36).

d) Fitalat esterleri:

Fitalatlar parfüm ve losyonlar gibi kozmetiklerde koku ve renk vermek ve plastikleri yumuşatarak elastisite sağlamak için kullanılır. Ayrıca enterik tablet ve gıda ambalajlarında da bulunurlar. Estrojenik ve antiandrojenik etkileri vardır (37).

e) Bisfenol A (BFA):

BFA en fazla bilinen EB'lardan biridir. BFA'nın en fazla kullanıldığı yerler polikarbonat plastik ve epoksi reçine üretimidir. Polivinil klorid (PVC), otomotiv ve elektronik parçaları, boyalar, su ve süt şişeleri, biberonlarda BFA kullanılmaktadır (38,39). BFA, estrojenin vücuttaki etkilerini taklit eden hormon benzeri özellik gösteren bir

ksenoestrojendir (40). İnsanların BFA'ya maruz kalması özellikle polikarbonat şişelerden BFA içeren kaplardan veya katkı maddelerinden yiyecek ve içeceklerin kontaminasyonu ile de olmaktadır. Bunların dışında termal kağıtlarda, alev geciktiricilerde vb. katkı maddesi olarak BFA kullanılmaktadır. BFA'nın bu malzemelere dokunan kişilerin cildinden geçebileceği gösterilmiştir (41).

f) Dioksin:

Kentsel ve endüstriyel atıkların yakılması sırasında atmosfere karışan klorlu hidrokarbonlardır. En çok bilineni tetraklorodibenzo-p-dioksin (TKDD)' dir. Bazı kimyasal maddeler, yapısal yönden "dioksin benzeri" davranış ve zehirlilik gösterirler. Bunlar poliklorlubifenil (PKB)'ler, klorlanmış dibenzo-p-dioksinler (KDD) ve klorlanmış dibenzofuranlar (KDF)' a benzerlik gösterir. Dioksin suya ve toprağa karışarak, yüksek lipofilik özelliği nedeni ile memelilerin yağ dokusunda birikir. Yağlı balıkların tüketimiyle vücuda alınır. Antiöstrojenik etkisi vardır ve kızlarda menarş gecikmesi ve erkeklerde testis küçüklüğüne neden olur (42).

g) Polibromlu Difenil Eterler (PBDE'ler):

PBDE ve Polibromlu bifeniller (PBB), bromlu alev geciktirici ve/veya önleyici kimyasallar olarak da adlandırılan bromlu hidrokarbonlar sınıfındadırlar. Bunlar yapısal olarak benzerdirler ve yaklaşık olarak 10 adet brom atomu tarafından çevrili merkezi bir bifenil yapısı içerirler. Başta plastik ve köpük yapıdaki ürünlerde yer alan alev geciktirici ve/veya önleyici kimyasallardır. Mobilyalarda, halılarda, döşemecilikte kullanılan dolgu malzemelerinde, plastiklerde, inşaat malzemelerinde, bilgisayarlarda, televizyonlarda ve daha birçok elektrikli cihazlarda bulunmaktadır (43).

h) Glikol Eterler:

Boyalarda ve temizleyicilerde yaygın olarak kullanılan etilen glikol veya propilen glikolün alkil eterlerine dayanan bir çözücü grubudur. Etilen glikol soğutucu bir madde olup, plastik kalıp yapımı, gıda ve ilaç endüstrisi gibi çok çeşitli ısıtma ve soğutma uygulamalarında kullanılmaktadır (44).

i) Organofosfatlı Pestisitler:

Organofosfatlar, fosforik asit esterleri olarak kabul edilebilirler. İnsektisit, herbisit gibi ajanlar organofosfat bileşikleri içerir. Parathion, malathion, metil parathion, klorpirifos, diazinon, dichlorvos, phosmet, fenitrothion, tetrachlorvinphos, azamethiphos, azinphos-metil, terfubos başlıca organofosfatlardır (45). Organofosfatlar sinir hücrelerinde asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederler ve vücutta asetilkolin artışı olur. Organofosfatlar ağız veya inhalasyon yoluyla ya da deriden emilerek alınırlar. Akut toksisitesi nörotoksitesite ile kendisini gösterirken, kronik toksisitesi de bellek ve konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı, konfüzyon, baş ağrısı, konuşma güçlükleri, uyuşukluk veya uykusuzluk gibi nörolojik yan etkiler ile ilişkilidir. Ya da bulantı, halsizlik ve iştahsızlık gibi nonspesifik belirtiler

görülebilir (46). Kanser gelişimi ile ilişkili oldukları da bildirilmiştir (47).

j) Organoklorlu Pestisitler:

Organoklorlu pestisitler (OKP)'ler bir karbon atomuna kovalent olarak bağlı bir veya birden fazla klor atomunun birleşmesiyle oluşan kimyasal bileşiklerdir (48). Tarım ve sağlık sektöründe kullanımları mevcut olup, kalıcı organik kirleticiler sınıfında yer almaktadırlar (49). OKP'lerin kullanımları 20. yüzyılın sonlarına doğru yasaklanmış olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde halen kullanılabilirler. OKP'ler hava, su ve toprakta kirletici olarak bulunabilmektedirler (50).

k) Parabenler:

Para-hidroksibenzoik asit (PHBA)'in kısaltması olarak kullanılan "paraben", terimi PHBA'nin alkil veya aril homologları olan bileşiklerin genel adıdır. Parabenler, gıda ve kozmetik sanayinde "koruyucu" amaçlı kullanılmaktadırlar. Koruyucular, bakteri, mantar ve küf oluşumunu engelleyerek ürünlerin raf ömrünü uzatmak amacıyla kullanılan, kozmetik ürünler ve gıdaların içerisine katılan maddelerdir (51).

l) Perflorlu Bileşikler:

Perflorlu bileşikler genellikle 4-16 arası karbon ile tamamen veya kısmen florlanmış hem hidrofilik hem hidrofobik bölüm ihtiva eden bileşiklerdir. Isıya karşı dayanıklı, yanmayan; güçlü asitler, bazlar, oksitleyiciler ve fotolize karşı oldukça dirençlidirler. Halı, mobilya ve tekstilde, deri ve kâğıt endüstrisinde, deterjan ve pestisit üretiminde kullanılmaktadırlar. Otomotiv yakıt sanayii ve elektrik kablo yalıtımının yanı sıra, yiyecek pişirme araç gereçlerinde ve paketlenme ürünlerinde kullanılır (52).

m) Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar:

Polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH)'lar 2 ve daha fazla benzen halkası olan hidrofobik organik bileşiklerdir (53). PAH'lara örnek olarak: Naftalin, asenaftelen, aasenaften, floren, fenantren, antrasen, floranten, piren, benzoantrasen, krisen, benzobfloranten, benzokfloranten, benzoapiren, dibenzoantrasen, indenocdpiren, benzoghiperilen'dir. PAH'lar organik bileşiklerin yanmasındaki eksikliklerle oluşurlar. Doğal olarak orman yangınları, volkanik patlamalar sebebiyle; yapay olarak sanayi kaynaklı atıklar, motorlu taşıtlardan salınan petrol yakıtları, kömür-odun gibi katı yakıtlar ve sigara ile olmaktadır. Sigara ile ortaya çıkan PAH'lar miktar bakımından göreceli olarak daha az olmasına rağmen yine de insan sağlığı açısından tehdit oluşturmaktadır. PAH'ların insan sağlığı üzerine en önemli etkisi kanser gelişimi üzerinedir. İnsan vücudu PAH'ları elimine etmek için onları yükseltger ve diol-epoksit türevleriyle suda çözünebilir hale getirir. Bu bileşikler, DNA ile kimyasal bağ yaparak kanser patogenezi başlatır (54). Benzoapiren bilinen en önemli kanserojen PAH olduğu için kanser araştırmalarında model bileşik olarak kabul edilmiştir (55).

n) Tribütiltin (TBT):

Su ulaşımında kullanılan tekne gibi araçlarda ısı stabilizasyonu ve küflenmeyi önlemek için dış yüzey boyalarında kullanılır. Tersane, liman çevresinde suların kontaminasyonu yönünden dikkatli olunmalıdır. İçme ve kullanma sularının denetlenmesi gerekir. Kas atrofisi, obezite ve puberte prekoks gibi durumlarla ilişkili bulunmuştur (56).

o) Zearalenone (ZEN):

Esas olarak Fusarium cinsi mantarlar tarafından üretilen bir mikotoksin olup, bir ikincil metabolittir. Mısır, buğday gibi tahıllar, yemler ve gıda bileşenlerinde bulunur. ZEN'in yapısı doğal estrojene benzer, estrogen reseptörlerine bağlanabilir ve estrojenik aktivite gösterebilir. İlaveten ZEN, oksidatif hasara, endoplazmik retikulum stresine, apoptoza ve diğer tehlikelere yol açarak üreme toksisitesi, hepatotoksisite ve immünotoksisite gibi sistemik toksik etkilere neden olabilir (57).

EB'LARIN ETKİ MEKANİZMALARI**a) Oksidatif Stres Üzerine Etki:**

Metoksiklor, fitalatlar, BFA, PCB'ler ve DES gibi EB'lere maruziyet sonrası oluşan intrasellüler reaktif oksijen türevleri artışı DNA, protein ve lipid hasarlarına neden olabilir (58).

b) Steroid Hormon Metabolizması Üzerine Etki:

Steroid hormon metabolizması üzerinde etkileri kabaca şu şekildedir (59):

- Hormonların sentezi üzerine arttırıcı ya da azaltıcı yönde etki
- Hormonların sentez edildikten sonra reseptörüne ulaşıncaya dek taşınması üzerine arttırıcı ya da azaltıcı etki
- Hormonların reseptörüne bağlanması bakımından arttırıcı veya azaltıcı yöndeki etki,
- Hedef hücredeki etkisine agonistik veya antagonistik etki
- Hormonların etkisini gösterdikten sonra, vücuttan metabolize edilerek atılmaları üzerine arttırıcı veya azaltıcı yönde etki

c) Nükleer Reseptörler Üzerine Etki:

Nükleer reseptörler, spesifik genlerin ekspresyonunu modüle eden, ligand ilişkili transkripsiyon faktörleridir. Seks steroidleri, adrenal steroidler, D vitamini, tiroid hormonlar gibi hormonlara yanıtını düzenleyen 100'den fazla nükleer reseptör mevcuttur. Fitalatlar, BFA'ya gibi EB'lar ile nükleer reseptörlerin uyarılması etkilenir. Bu durum adiposit farklılaşması, metabolik sendrom ve obeziteye yatkınlık oluşturur (60).

d) Hormonlara Duyarlılık Üzerine Etki:

PCB, dioksin ve furan gibi EB'lar tiroid hormon aktivitesini arttırırken, alev geciktiricilerin tiroid hormon düzeylerini azalttığı gözlenmiştir. EB'ler aynı zamanda histon deasetilazları inhibe ederek, hem de protein kinazların indüksiyonuna neden olarak hormon

etkilerinin ve sinyalizasyon yollarının hızlanmasına yol açabilirler (61, 62).

e) Epigenetik Etki:

Gen ekspresyonundaki mutasyonlar veya ince değişiklikler, EB'ların nesiller arası etkilerini tetikler. Son yıllarda, çeşitli deneysel çalışmalar ve epidemiyolojiden elde edilen bazı kanıtlar, EB'lerin epigenetik değişiklikleri tetiklediğini göstermiştir. Epigenetik modifikasyonlar, "kromatinin kalıtsal ve geri dönüşümlü modifikasyonları olup, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA gibi altta yatan DNA dizisini değiştirmeden aktivitesinin ayarlanmasıyla sonuçlanır (63). Germ hattındaki epigenetik değişiklikler, DNA metilasyonunu, histon modifikasyonlarını ve kodlamayan RNA'ları içerebilir. Epigenetik değişiklikler, sonraki nesiller üzerinde etkilere neden olmak ve nesiller arası fenomenlere neden olmak için germ hattı yoluyla maruz kalmayan nesle aktarılabilir. Fitalatlar, BPA, pestisitler ve poliklorlu bifeniller (PCB'ler) ve 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) dahil olmak üzere çevresel kirleticiler epigenetik etki oluşturabilmektedir (64,65).

f) Genotoksik Etki:

Fitalatlar, BFA ve PCB'ler ile ilişkili çalışmalar, genotoksik etkiler ile ilişkili sonuçlar içermektedir. Fitalatların üreme sistemi hücrelerinde DNA hasarına yol açtığı ve erkeklerde prostat kanserine neden olabileceği ve ayrıca farelerde Leydig hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir (66,67). Fitalat türevlerinin kromozomal aberasyonlar, kardeş kromatid değişimi, planlanmamış DNA sentezi ve mikronukleus artışı ile ilişkisine dair çalışmalar mevcuttur (68).

EB'LAR İLE ORTAYA ÇIKAN BAŞLICA HASTALIKLAR (12):

EB'ların Hipotalamo-hipofizer ve hedef organ aksı üzerinde etkileri ile vücudun pek çok yerinde etkileri görülebilmektedir. Bu da puberte prekoks gibi durumlarla karşımıza çıkabilmektedir. Hedef organlar olan hipofiz, tiroid adrenal bezler ve gonadlar (testis ve overler) üzerinde hem doğrudan hem de üst ve alt merkezlerle ilişkili etkilenmeler görülebilmektedir. Kokteyl halinde pek çok EB'nın organizmaya alınması ile endokrin sistemin pek çok aşamasında kompleks etkilenme ve etkileşimler sonucu ortaya çıkabilecek klinik tablo da değişebilmektedir.

a) Üremeye ve Gelişimsel Sürece Etkileri:

Bebek ve çocuklarda hem somatik gelişim hem de pubertal gelişimi etkileyebildikleri gibi; hem hipospadias gibi anatomik bozukluklara, hem de spermatogenezde bozulma ile infertiliteye yol açabilirler.

b) Karsinojenisite:

EB'ların pek çoğunda görülen estrogen benzeri etkiler ile başta meme ve endometrium gibi hormon duyarlı kanserler yanında örneğin kirli hava ve solunum yolu ile

alınabilecek kanserojenlere bağlı olarak akciğer kanseri gibi kanserler görülebilmektedir.

c) Tiroid Üzerine Etkileri:

PCBler, perkloratlar, dioksinler, BFA, alev geciktiriciler, pestisitler, PAH'lar ve fitoestrogenler gibi bazı EB'lar için tiroid bezi hedef organlardan biridir. Bu sebeple de tiroid hormon bozukluklarından tiroid kanserine uzanan pek çok biçimde etkileri görülebilir.

d) Obezite ve Diyabet:

Estrojen reseptörü alfa (ER α) ve estrojen reseptörü beta (ER β)'nin, glukoz ve lipid metabolizmasında ve pankreastan hormon önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Estradiol, BFA, dioksinler ve pestisitler gibi EB'lar başta glukoz metabolizması bozukluğu, insülin direnci, diyabet, obezite ve hatta pankreas kanserine neden olabilmektedir.

e) Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

DES gibi EB'ların kardiyovasküler sorunlara yol açabileceği gösterilmiş olup; diğer yandan EB ile ilişkili obezite, insülin direnci ve DM'nin kan basıncı değişiklikleri, koroner kalp hastalıkları ve inme ile ilişkili olduğu ve bunun da mortaliteye yol açabileceği bilinmektedir.

f) Sinir Sistemine Etkileri:

Pestisitler, herbisitler, ağır metaller gibi birçok EB, beyindeki serotonerjik, dopaminerjik ve asetil kolin reseptörleri gibi reseptörler aracılığıyla santral sinir sisteminin morfolojisini değiştirerek ya da iletileri etkileyerek etki gösterirler. Prenatal dönem, intrauterin dönem, puberte gibi önemli gelişimsel dönemlerde EB'lara maruz kalmak nörotoksisite oluşturabilir.

SONUÇ

EB'lardan korunmak için neler yapılabilir?

EB'lar için öncelikle hem bireysel hem de toplumsal anlamda farkındalık oluşturulmalıdır.

Öncelikle EB'ların neler olduğu, nasıl temas edildiği ve sağlık üzerine olan etkileri tanımlandıktan sonra; bu maddelerin mümkünse kullanılmamaları sağlanmalı, eğer kullanımları zorunlu ve alternatif bir madde söz konusu değilse temas olabildiğince azaltılmalı, ayrıca çevreye ve canlılara zarar vermeyecek miktarlar belirlenmelidir.

Bireysel korunma açısından alınabilecek önlemler:

- Satın alınan gıda, oyuncak, kozmetik ya da giysi ne olursa olsun etiketlerine bakmayı alışkanlık hile getirmek gerekir: Böylece EB bakımından az katkı maddesi içeren ürünlerin kullanımı yaygınlaşır.
- Mümkünse en az koku, renk içeren kozmetik ürünlerin kullanımı tercih edilmelidir.
- Sebze ve meyveler tüketilmezden önce temiz suyla iyice yıkanmalı ve hatta kabukları soyularak tüketilmelidir.
- Gıda hazırlaması ve servisi esnasında mümkünse plastik olmayan ürünler tercih

edilmelidir. Özellikle sıcak gıdalarla bu ürünlerin temas etmesi engellenmelidir. Plastik kaplar tek kullanımlık olmalı, yıkanıp yeniden kullanılmamalıdır. Plastik kaplardaki yiyeceklere dondurma ve çözme işlemleri yapılmamalıdır. Kaplaması hasar görmüş plastikler kullanılmamalıdır. Kesme ve doğrama işlemleri için plastik olmayan ürünler tercih edilmelidir.

- Su satın alırken BPA içermeyen polikarbonat veya cam damacaneler tercih edilmelidir.
- Ucuz-kalitesiz görünen, boyasından emin olunmayan, sentetik içeriği yüksek giysilerin kullanımından kaçınılmalıdır.
- Gebelik döneminde kozmetik malzeme kullanımından kaçınılmalıdır.
- Bebek beslenmesinde öncelikle anne sütü tercih edilmeli, özellikle katkı maddesi içeren paketli ek gıda ve benzeri gıdalar tercih edilmemelidir.
- Bebek biberon ve beslenme araç-gereçleri EB içermeyen cam-porselen gibi maddelerden tercih edilmelidir. Gıda ile temas ettiğinde gıdaya geçen EB içerebilecek plastik ürünlerden kaçınılmalıdır. Bebeklerin kullanımı için olan ürünlerde ve oyuncaklarda mümkünse lisanslı ürünler tercih edilmelidir.
- Bebek cilt bakımında kullanılan krem, pudra gibi ürünlerin paraben, fitalat gibi EB'lar içermemesine dikkat edilmelidir.
- Bebek giysileri ve ayakkabıları kaliteli kumaş ve ürünlerden yapılmış olmalı, bol baskı-plastik ve kalitesiz boya içerenler yerine; pamuk oranı yüksek, sade ürünler tercih edilmelidir.
- Evlerde tabanların döşenmesinde PVC ve fitalat içermeyen ürünler kullanılmalıdır. Özellikle yerde emekleyen bebekler varsa temas etmeyi engelleyici pamuklu içeren örtüler serilmelidir.
- Odalar ve mekanlar sık sık havalandırılmalı, deterjan, boya, saç spreyi, deodorant gibi aerosol oluşturabilecek maddelerin kullanımında ağız ve burun kapatılmalı, gerekirse koruyucu maskeler vb. kullanılmalıdır.

Halk sağlığının korunması anlamında yapılabilecekler:

EB'lara maruziyetin azaltılarak halk sağlığının korunmasına yönelik birçok uluslararası ve ulusal kanunlar önceki yıllardan günümüze kadar yapılmıştır ve yapılagelmektedir. Bunlara örnek: Büyük Endüstriyel Kazaların Azaltılması Hakkında Yönetmelik (BEKRA) ve Biyosidal Ürünler Yönetmelikleri (69, 70)'dir.

Öncelikli olarak EB'larla ilişkili halk sağlığını korumak amacıyla uygun mevzuatın oluşturulması ve hangi EB'lara temasın engellenebileceği, hangilerine maruziyetin azaltılabileceği konusunda yapılması gerekenler netleştirilmelidir. Yalnızca Sağlık Bakanlığı özelinde değil, Tarım, Orman ve Çevre Bakanlığı, Sanayi Bakanlığı gibi çevre sağlığının korunması

bakımından ilgili bakanlıklarla ilgili mevzuatlarla; yapılması gerekenler, alınması gereken önlemler net biçimde tanımlanmalı, mevzuata uymama halinde verilecek ceza ve yaptırımlar belirlenmelidir. Uygun mevzuat oluşturulduktan sonra uygun bir şekilde denetim yapılmalıdır. Periyodik olarak endüstriyel atıklarla kontamine olabilecek hava, su ve toprak gibi doğal kaynakların içerebileceği EB'lar bakımından analiz edilmesi sağlanmalı, analiz sonuçlarına göre hem yerel yönetimler hem de merkezi yönetimler ile iş birliği içerisinde, iyileştirici önlem ve eylemler hayata geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, et al. State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors, Final Report. Brussels: European Commission; 2011. pp. 442. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://research-portal.uws.ac.uk/en/publications/state-of-the-art-assessment-of-endocrine-disruptors-final-report/>.)
- Rykowska I, Wasiak W. Properties, threats, and methods of analysis of bisphenol a and its derivatives. Acta Chromatogr. 2006;16:7-27. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://www.researchgate.net/publication/237554255>.)
- Carson R, Silent Spring, 1962. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: https://archive.org/details/fp_Silent_Spring-Rachel_Carson-1962/mode/2up.)
- Erdoğan A, Çakmak M. Büyük Endüstriyel Kazalara İlişkin Ulusal Kaza Veri Tabanı Eksikliği. Çalışma İlişkileri Dergisi. Ocak 2023; (14)1:20-35. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2478326>.)
- Finkelstein JS, Mc Cully WF, MacLaughlin DT, Godine JE, Crowley WF. The mortician's mystery. Gynecomastia and reversible hypogonadotropic hypogonadism in an embalmer. N Eng J Med.1988; 318: 961-65. doi: 10.1056/NEJM198804143181505.
- Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? New York: Plume/Penguin Books. 1997:10-40.
- Büyükgebiz A. Endokrin Bozucuların Tarihçesi ve Tanımı. Şahin K ve Keleştemur HF (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. 2022, pp: 1-10. doi: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch01.
- Yılmaz B, Terekeci H, Sandal S, Keleştemur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. Reviews in endocrine & metabolic disorders, 2020; 21(1):127-47. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z.
- Büyükgebiz, A. Hormon Bozucular. Hayy Yayınları, 2020; 22-28. <https://www.kitapyurdu.com/kitap/hormonbozucular/55830.html?srsId=AfmBOooiH7xgKEaqMYeeHT1NbQR08AOiddkwBQSTDBGJYQIJRyPPxtyt>
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science, 2005: 308(5727); 1466-69. doi: 10.1126/science.1108190.
- Ünüvar T, Büyükgebiz A. Fetal and neonatal endocrine disruptors. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2012; 4(2): 51-60. doi: 10.4274/jcrpe.569.
- Yıldız-Fendoğlu B, Koçer-Gümüşel B, Erkekoğlu P. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere ve Etki Mekanizmalarına Genel Bir Bakış. A General Overview on Endocrine Disrupting Chemicals and Their Mechanism of Action. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy (HUIJPHARM). 2019;39(1):30-43.(Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/903625>).
- Setchell KDR. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. Am J Clin Nutr 1998;68(suppl):1333S-46S. doi: 10.1093/ajcn/68.6.1333S.
- Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. Environmental Health Perspectives. 2002;110:853-58. doi: 10.1289/ehp.02110853.
- Sun Q, Yue P, Deiluis JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, et al. Ambient Air Pollution Exaggerates Adipose Inflammation and Insulin Resistance in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. Circulation. 2009;119(4, 3):538-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799015.
- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. J Am Coll Nutr. 2004; 23(6): 588S-595S. doi: 10.1080/07315724.2004.10719428.
- Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, Koutsilieris M. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. Horm Metab Res. 2010;42(8):543-52. doi: 10.1055/s-0030-1252034.
- Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reprod Toxicol. 2007;24(2): 131-38. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.07.005.
- Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. Pediatr Res. 2004; 56:311-17. doi: 10.1203/01.PDR.0000135998.08025.FB.
- İnanç N, Tuna Ş. Fitoöstrojenler ve Sağlıktaki Etkileri. Erciyes Üniv Vet Fak Derg. 2005; 2(2): 91-5. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ercivet/issue/5814/77362>).
- Özbolet G, Tuli A. Ağır Metal Toksikitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. 2016; 25 (4); 502-21. doi: 10.17827/aktd.253562.
- Oremland RS, Stolz JF. The ecology of arsenic. Science. 2003; 300 (5621): 939- 944. doi: 10.1126/science.1081903.
- Chou CH, Harper C. Toxicological profile for arsenic. 2007. Chapter 6. pp 313. doi: 10.15620/cdc:11481.
- Gomez-Camirero A, Howe PD, Hughes M, Kenyon E, Lewis DR, Moore M, et al. Arsenic and arsenic compounds. World Health Organization. 2001. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://iris.who.int/handle/10665/42366>).

25. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on arsenic in food. *Efsa Journal*. 2009; 7(10):1351. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1351.
26. Rosado JL, Ronquill D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, et al. Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environ Health Perspect*. 2007;115(9), 1371-75. doi: 10.1289/ehp.9961.
27. National Poisons Information Service (NPIS), Arsenic and Arsenic Compounds. TOXBASE, 2022-2023. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://www.npis.org/Download/NPIS%20report%202022-23.pdf>).
28. Çaylak E. Çocuklarda Kurşun Zehirlenmesi, Oksidatif Stres ve Tiyoil Bileşiklerin Antioksidan Etkisi. *Çocuk Dergisi*. 2010;10(1):13-23. doi:10.5222/j.child.2010.013.
29. Kızmaz M, Marakoğlu K. Kurşun Zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2016;7(3):38-45. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/journal/family-medicine-special-topics/1309-694X/issue/2016/7/3-0/birinci-basamakta-anemilere-yaklasim-ozel-sayisi/en-index.html>).
30. Doumouchtsis KK, Doumouchtsis SK, Doumouchtsis EK, Perrea DN. The effect of lead intoxication on endocrine functions. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009; 32(2):175-83. doi: 10.1007/BF03345710.
31. Arslan İ. Civa Zehirlenmesi. *Çocukluk Çağı Zehirlenmelerine Acil Yaklaşım*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021;148-51. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-civa-zehirlenmesi-94796.html>).
32. WHO, Cadmium. "Environmental health criteria." World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1989. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc134.htm>).
33. Interdonato M, Pizzino G, Bitto A, Galfo F, Irrera N, Mecchio A, et al. Cadmium delays puberty onset and testis growth in adolescents. *Clinical Endocrinology*. 2015; 83(3): 357-62. doi: 10.1111/cen.12704.
34. Kido T, Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, et al. Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *International archives of occupational and environmental health* 1989;61(4): 271-276. doi: 10.1007/BF00381425.
35. Johnsen K, Jacobsen CS, Torsvik V, Sorensen J. Pesticide effects on bacterial diversity in agricultural soils - a review. *Biology and Fertility of Soils*. 2001;33(6): 443-53. doi: 10.1007/s003740100351.
36. Lee EJ, Jang Y, Kang K, Song DH, Kim R, Chang HW, et al. Atrazine induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of T lymphocytes via the caspase-8-dependent pathway. *Environ. Toxicol*. 2016; 31: 998-1008. doi: 10.1002/tox.22109.
37. Peijnenburg WJGM, Sven EJ, Brian F. Phthalates. In: Jørgensen SE, Fath BD, editors. *Encyclopedia of Ecology*. Oxford: Academic Press; 2008.
38. European Commission. Joint Research Centre. Institute for Health Consumer Protection 2010. Updated HASAUD 2024; 2(3): 108-117
- European Union risk assessment report : 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A) : environment addendum of February 2008. Publications Office. s. 6. doi:10.2788/40195. ISBN 9789279175411.
39. Zemheri F, Cevdet U. Endokrin bozucu kimyasallar: Nonilfenol ve Bisfenol A. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*. 2018;30 (1):71-6. doi: 10.7240/marufbd.337686.
40. 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. doi: 10.1289/ehp.0900604.
41. Vasilijevic T, Harner T. A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels". *The Science of the Total Environment*. May 2021; 789: 148013. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148013.
42. Hişmioğulları ŞE, Hişmioğulları AA, Kondaş Aşkar T. Dioksin ve dioksin benzeri kimyasalların toksik etkisi. *Balikesir Saglik Bil Derg* 2012;1 (1): 23-7. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/balikesirsbd/issue/38424/448305>).
43. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts68-pbde.pdf> /29.06.2016).
44. Ketttenis P. The historic and current use of glycol ethers: a picture of change. *Toxicology Letters*. 2005;156: 5-11. doi: 10.1016/j.toxlet.2003.12.076.
45. Bonner MR, Coble J, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Malathion Exposure and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166 (9):1023-34. doi:10.1093/aje/kwm182.
46. Joshi S, Biswas B, Malla G. Management Of Organophosphorus Poisoning. Update in Anaesthesia 2005;19:1-2. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/uia-19-MANAGEMENT-OF-ORGANOPHOSPHORUS-POISONING.pdf>.)
47. IARC Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>).
48. Wang XY, Li QB, Luo YM, Ding Q, Xi LM, Ma JM, et al. Characteristics and sources of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Shanghai, China. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2010;165: 295-305. doi: 10.1007/s10661-009-0946-1.
49. Sultan M, Hamid N, Junaid M, Duan JJ, Pei DS. Organochlorine pesticides (OCPs) in freshwater resources of Pakistan: A review on occurrence, spatial distribution and associated human health and ecological risk assessment, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2023; 249:114362. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114362.
50. Sultana J, Syed JH, Mahmood A, Ali U, Rehman MYA, Malik RN, et al. Investigation of organochlorine pesticides from the Indus Basin, Pakistan: Sources, air-soil exchange fluxes and risk assessment, *Science of the Total Environment*. 2014;497-498:113-22. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.066.

51. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;474:238-51. doi: 10.1016/j.mce.2018.03.014.
52. Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, Jensen AA, Kannan K, Mabury SA and van Leeuwen SPJ. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integrated Environmental Assessment and Management.* 2011; 7:513–41. doi: 10.1002/ieam.258.
53. Li J, Zhang G, Li XD, Qi SH, Liu GQ, Peng XZ. Source seasonality of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in subtropical city, Guangzhou, South China. *Science of the Total Environment.* 2006; 355: 145–55. doi: 10.1016/j.scitotenv.2005.02.042.
54. Naegeli H, Geacintov NE. Carcinogenic Effects Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Mechanisms of Repair of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-Induced DNA Damage.* Ed: A. Luch. Imperial College Pres. USA. 2005; 211–258. doi: 10.1142/9781860949333_0006.
55. Luch A, Baird WM. Carcinogenic Effects Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Metabolic Activation and Detoxification of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.* Ed: A. Luch. Imperial College Pres. USA. 2005; 19–96. doi: 10.1142/p306.
56. Beyer J, Song Y, Tollefsen KE, Berge JA, Tveiten L, Helland A, et al. The ecotoxicology of marine tributyltin (TBT) hotspots: A review. *Marine Environmental Research.* 2022;07:01. doi: 10.1016/j.marenvres.2022.105689.
57. Ropejko K, Twarużek M. Zearalenone and Its Metabolites-General Overview, Occurrence, and Toxicity. *Toxins.* 2021 Jan 6;13(1):35. doi: 10.3390/toxins13010035.
58. Swedenborg E, Rüegg J, Mäkelä S, Pongratz I. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement. *Endocrine disruptive chemicals: Mechanisms of action and involvement in metabolic disorders.* *Journal of Molecular Endocrinology.* 2009;43:1-10. doi:10.1677/JME-08-0132.
59. Sly PD, Carpenter DO, Van den Berg M, Stein RT, Larderyan PJ, Brune-Drisse M, et al. Health Consequences of Environmental Exposures: Causal Thinking in Global Environmental Epidemiology. *Annals of Global Health.* 2016;82:3-9. doi:10.1016/j.aogh.2016.01.004.
60. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Review in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2007;161:161–71. doi: 10.1007/s11154-007-9049-x.
61. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Sui UT. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87: 5185-90. doi: 10.1210/jc.2002-020209.
62. Jansen MS, Nagel SC, Miranda PJ, Lobenhofer EK. Shortchain fatty acids enhance nuclear receptor activity through mitogen-activated protein kinase activation and histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004;101:7199–7204. doi: 10.1073/pnas.0402014101.
63. Alavian-Ghavanini A, Ruegg J. Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: From Mechanisms to Novel Test Methods. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 122: 38–45. doi: 10.1111/bcpt.12878.
64. Skinner MK. Endocrine disruptors in 2015: Epigenetic transgenerational inheritance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12: 68–70. doi: 10.1038/nrendo.2015.206.
65. Brehm E, Flaws JA. Transgenerational Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Male and Female Reproduction. *Endocrinology.* 2019; 160: 1421-35. doi: 10.1210/en.2019-00034.
66. Casati L, Colciago A, Celotti F. Epigenetic mechanisms in health and diseases. *Brasília Med.* 2010;48:209–18. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://air.unimi.it/retrieve/dfa8b98f-8ec9-748b-e053-3a05fe0a3a96/15.pdf>).
67. Erkekoglu P, Rachidi W, Yuzugullu OG, Giray B, Favier A, Ozturk M, Hincal F. Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010 Oct 1;248(1):52-62.
68. Erkekoğlu P, Koçer-Gümüşel B. Genotoxicity of phthalates. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2014;24(9):616-26. doi: 10.3109/15376516.2014.960987.
69. Biyosidal Ürünler Yönetmeliği. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=13672&mevzuatTur=KurumVeKurulusYonetmeliği&mevzuatTertip=5>).
70. Büyük Endüstriyel Kazaların Önlenmesi ve Etkilerinin Azaltılması Hakkında Yönetmelik. (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2024, erişim adresi: <https://bekrapedia.cevre.gov.tr/assets/docs/mevzuatlar/1-bekra-yonetmeliği.pdf>).