

**ENDOKRİN BOZUCULARIN GÜNCEL DURUMU, AĞIR
METALLER, POLİKLORLU BİFENİLLER (PCB),
PARABENLER, BHA ve BHT**

CURRENT CONCEPT ON ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS,
HEAVY METALS, POLYCHLORINATED BIPHENYLS (PCB), PARABENS
(BHA) AND BHT

Bayram Yılmaz

Atıf için: Yılmaz, Bayram (2022). Endokrin Bozucuların Güncel Durumu, Ağır Metaller, Poliklorlu Bifeniller (PCB), Parabenler, BHA, BHT. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 11-34). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch02.

ENDOKRİN BOZUCULARIN GÜNCEL DURUMU, AĞIR METALLER, POLİKLORLU BİFENİLLER (PCBS), PARABENLER, BHA, BHT

Prof. Dr. Bayram Yılmaz

Yeditepe Üniversitesi

Özet

Endokrin bozucular çevre ve insan sağlığı için global bir problemdir. Hormonal sistemin herhangi bir yönünü etkileyen eksojen kimyasal madde veya karışımlar olarak tanımlanırlar. Bugün, 1000 kadar kimyasal maddenin endokrin bozucu özelliğe sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bunlar arasında pestisitler, fungusitler, endüstriyel kimyasallar, plastikleştiriciler, nonifenoller, ağır metaller, farmakolojik ajanlar ve fitoöstrojenler bulunmaktadır. Kalıcı Organik Kirleticiler (POP) doğada uzun yıllar kalabilen ve insan sağlığını tehdit eden kimyasal maddelerdir. Poliklorlu bifeniller (PCB), kalıcı organik kirleticiler grubunda olup yaygın şekilde kullanılmış ve 1980'lerde yasaklanmışlardır. Bunların nörotoksik, kanserojenik, immunotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik ve sitotoksik etkileri bildirilmiştir. Bazı PCB bileşikleri yapısal olarak östradiol 17- β 'ya benzer ve östrojenik etkiler gösterir. Aksine, bazı koplana PCB bileşikleri ise dioksin benzeri etkiler için aril hidrokarbon reseptörüne bağlanır ve anti-östrojenik etkilere yol açar. civa, arsenik, kurşun, kadmiyum ve uranyum gibi ağır metallerin de endokrin bozucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu metallerin kanserojenik, nörotoksik ve diğer sağlığa zararlı etkileri daha ön plandadır. Parabenler, para-hidroksibenzoik asitin metil, etil, propil ve ester formlarıdır. Parabenler gıda, farmasötik ve kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmış maddelerdir. Zayıf endokrin bozucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Butillenmiş Hidroksiyanozil (BHA) ve Butillenmiş Hidroksitoluen (BHT) antioksidan özellikleri nedeniyle gıda katkı maddesi olarak kullanılır. Endokrin bozucu etkileriyle ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma vardır. ABD, EU ve Kanada gibi birçok ülkede kullanımı ve miktarı sınırlandırılmıştır. Endokrin bozucular insana çoğunlukla besinler yoluyla ulaşırlar, ayrıca inhalasyon ve deriden emilim de önemlidir. Endokrin bozucu kimyasal maddelerin çoğu (özellikle POP'lar) lipofilik özellikte olup yağ dokusunda birikebilirler ve bu nedenle organizmadaki yarı ömürleri oldukça uzundur. Bu maddelerin insan sağlığı üzerindeki tüm etkilerini değerlendirmek oldukça zordur, çünkü endokrin bozucu etkiler latent olarak gelişir ve ortaya çıkması yıllar alabilir, bazı bireylerde ise hiç görülmez. Maruz kalma dönemi oldukça önemlidir. Gelişmekte olan fetüs ve yeni doğan evresi endokrin bozuculara en duyarlı dönem olarak kabul edilir. Endokrin bozucular gonadal steroid hormonların sentez, etki ve metabolizmasını bozabilir ve bu mekanizmalar üzerinden gelişimsel ve fertilitate problemleri ile kadın ve erkekte hormona duyarlı kanserlere neden olabilir. Bazı endokrin bozucular ise obesogenik etkiler gösterebilir ve enerji homeostazını bozabilir. Hipotalamo-hipofizer-tiroit ve adrenal eksenlerde endokrin bozucu etkiler de bildirilmiştir. Bu konuşmada, potansiyel endokrin bozucular, bunların etkileri ve mekanizmaları, insan sağlığı üzerine etkilerini inceleyen epidemiyolojik çalışmalar, biyo-monitorizasyon ve kimyasal analiz yöntemleri, insanlarda maruziyet araştırmaları ile bireyler, klinisyenler ve politika yapıcılara bu maddelerden korunmaya yönelik tavsiyeler ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler

Endokrin bozucular, PCB, dioksin, metaller, parabenler, BHA, BHT, çevre ve insan sağlığı.

CURRENT CONCEPT ON ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS, HEAVY METALS, POLYCHLORINATED BIPHENYLS (PCB), PARABENS (BHA) AND BHT

Abstract

Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) are a global problem for environmental and human health. They are defined as “an exogenous chemical, or mixture of chemicals, that can interfere with any aspect of hormone action”. It is estimated that there are about 1000 chemicals with endocrine-acting properties. EDCs comprise pesticides, fungicides, industrial chemicals, plasticizers, nonylphenols, metals, pharmaceutical agents and phytoestrogens. Persistent Organochlorine Pollutants (POPs) are substances that persist a long time in the environment and pose a threat for human health. Polychlorinated Biphenyls (PCBs) are a group of POPs that were widely used and banned in 1980s. PCBs may have neurotoxic, carcinogenic, immunotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic and cytotoxic effects. Some PCBs resemble to estradiol 17- β and hence can mimic estrogenic effects. In contrast, coplanar PCBs mimic dioxin that they bind to aryl hydrocarbon receptor and causes anti-estrogenic effects. Heavy metals (mercury, lead, arsenic, cadmium and uranium) have been reported to have endocrine disruptive effects. However, their carcinogenic, neurotoxic and other adverse effects on human health are more important. Parabens are methyl, ethyl, propyl and ester forms of PHBA that are commonly used in food, pharmaceutical and personal care products. They have weak endocrine disruptive effects. Butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) are food additives as antioxidants. There are very few studies on the endocrine disruptor effects of BHA and BHT. Their use has been limited in USA, EU and Canada. Human exposure to EDCs mainly occurs by ingestion and to some extent by inhalation and dermal uptake. Most EDCs are lipophilic and bioaccumulate in the adipose tissue, thus they have a very long half-life in the body. It is difficult to assess the full impact of human exposure to EDCs because adverse effects develop latently and manifest at later ages, and in some people do not present. Timing of exposure is of importance. Developing fetus and neonates are the most vulnerable to endocrine disruption. EDCs may interfere with synthesis, action and metabolism of sex steroid hormones that in turn cause developmental and fertility problems, infertility and hormone-sensitive cancers in women and men. Some EDCs exert obesogenic effects that result in disturbance in energy homeostasis. Interference with hypothalamo-pituitary-thyroid and adrenal axes has also been reported. Potential EDCs, their effects and mechanisms of action, epidemiological studies to analyze their effects on human health, bio-detection and chemical identification methods, studying EDCs in humans and recommendations for endocrinologists, individuals and policy makers are reviewed.

Keywords

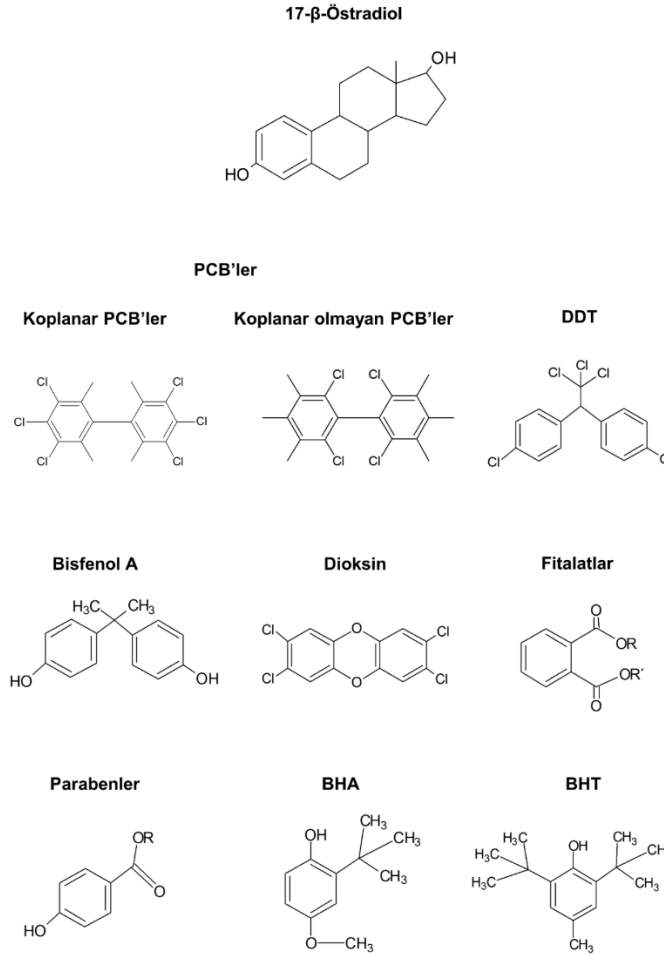
Endocrine disruptors, PCBs, dioxins, heavy metals, parabens, BHA, BHT, environment and human health.

Giriş

Dünyada son 60 yılda sağlanan endüstriyel gelişmelere paralel olarak, çok sayıda kimyasal maddenin çevreye salındığı ve yaygın şekilde kirlenmeye neden olduğu bilinmektedir (Carpenter, 2013; WHO, 2014). Aşağıda detaylı açıklandığı gibi, farklı yapılarıdaki kimyasal maddeler yanmayı önleyici, boya sanayi, zirai mücadele ve plastik yapımı gibi çok farklı alanlarda yaygın şekilde kullanılmaktadır (Carpenter, 2013; Gore vd., 2015). Bazı grup kimyasal maddelerin kalıcı ve potansiyel zararlı oldukları belirlendikten sonra üretim ve kullanımı yasaklanmış, yerlerine başka kimyasal maddeler üretilmiştir. Bu maddeler birçok açıdan insan yaşamını kolaylaştırır da, bugün önemli bir çevre ve insan sağlığı problemi haline gelmiştir (Zoeller vd., 2012; Yılmaz vd., 2020). Çevresel kimyasal kirleticilerin kanserojenik, immunotoksik, nörotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik ve endokrin bozucu etkilerini konu alan çok sayıda deneysel ve epidemiyolojik çalışma yayımlanmıştır.

Endokrin bozucular: tanım ve kısa tarihçe

Endokrin bozucu tanımı ilk olarak 1990ların başında ortaya atılmış ve 1996 yılında Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından resmi olarak tanımlanmıştır (Carpenter, 2006; Zoeller vd., 2012). Buna göre endokrin bozucular (Endocrine Disrupting Chemicals, EDC), hormonal sistemin herhangi bir yönünü (hormonların sentez, salgılanma, taşınma, reseptöre bağlanma, etki ve vücuttan eliminasyonu) etkileyen eksojen kimyasal madde veya karışımlar olarak tanımlanırlar (Zoeller vd., 2012; Gore vd., 2015). Hormonal sistem homeostazın devamlılığı, davranışlar, büyüme, gelişme ve üreme sağlığı için gereklidir. Endokrin bozucular çevre ve insan sağlığı için global bir problemdir. Bugün, 1000'den fazla kimyasal maddenin endokrin bozucu özelliğe sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bunlar arasında poliklorlu bifeniller (PCB'ler), pestisitler, fungusitler, endüstriyel kimyasallar, plastikleştiriciler, nonifenoller, ağır metaller, butillenmiş hidroksiyanozil (BHA) ve butillenmiş hidroksitoluen (BHT), farmakolojik ajanlar ve fitoöstrojenler yer almaktadır (Şekil 1; Zoeller vd., 2012; Carpenter, 2013; WHO, 2014; Gore vd., 2015). Bugün, günlük yaşamın her alanında kullanılan plastik kaplar, deterjanlar, kozmetikler, oyuncaklar, yanmayı önleyiciler, pestisitler ve gıda koruyucular gibi birçok üründe endokrin bozucu kimyasal maddeler bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar, özellikle organ ve nöral sistemlerin geliştiği, fetal, yeni doğan ve çocukluk dönemlerinde endokrin bozuculara maruziyetin önemli risk oluşturduğunu bildirmektedir (Meeker, 2012; Zoeller vd., 2012; Gore, Krishnan ve Reilly 2019).



Şekil 1. Endokrin bozucular arasında poliklorlu bifeniller, organik klorlu pestisitler, ağır metaller, plastikleştiriciler, fitalat, parabenler ve butillenmiş bileşikler yer alır. Bazı endokrin bozucuların kimyasal yapı olarak östrojen veya dioksine benzerlikleri görülmektedir.

Kalıcı organik kirleticiler

Organik kirleticiler doğada uzun yıllar kalabilen ve insan sağlığını tehdit eden kimyasal maddelerdir. Kalıcı organik kirleticiler (persistent organic pollutants “POPs”) olarak adlandırılan organik klorlu bileşikler bu maddeler arasında ayrı bir yer tutar (Breivik vd., 2004). Bu maddeler kimyasal olarak kararlı bir yapıya sahip olduklarından ve reaktif olmadıklarından, doğada çok uzun yıllar boyunca kalabilmektedirler (Carpenter, 2006; 2013). Kalıcı organik kirleticilerin insan sağlığı ve çevresel ekosistem üzerine etkileri son yıllarda daha çok tartışılmaya ve yüzlerce bilimsel

araştırmaya konu olmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2001 yılında Stokholm'de düzenlediği toplantıda bu maddeler sınıflandırılmış ve yeryüzünde yaygın kalıcı kirlenmeye neden olan çok sayıda organik klorlu pestisit ve poliklorlu bifeniller (PCBler) en toksik düzine (dirty dozen) içine dâhil edilmişlerdir (WHO, 2014). PCB ve pestisitler lipofilik özelliklerinden dolayı canlı organizmaya girdikten sonra yağ dokusunda birikme eğilimi gösterirler (Carpenter, 2006). Özellikle bu maddelerle kontamine olmuş sular, balık ve diğer hayvansal ürünlerle besin zincirine girerler (Carpenter, 2006).

Poliklorlu Bifeniller (PCB): PCB'ler, 1930'lu yıllarda endüstriyel kullanım amacıyla üretilmeye başlanan organik klorlu bileşiklerdir (Carpenter, 2006; Sandal, Yılmaz ve Carpenter, 2008; Pessah vd., 2019). Kimyasal ve fiziksel yapı bakımından oldukça stabil (non-flammable) maddeler olduklarından, başlıca kapasitör, trafo, hidrolik pompa, matbaa mürekkebi, boya, pestisit ve elektrik izolasyon sıvılarının yapımında (yanmayı ve enerji kaybını önlemek için) kullanıldılar (Carpenter, 2006). PCB'ler, bir bifenil yapısı üzerine değişik sayıdaki (1 ile 10 arasında) klor iyonlarının farklı konfigürasyonlarda (orto, meta ve para) bağlanmasıyla meydana gelen aromatik bileşiklerdir (Carpenter, 1998). Klor iyonlarının bağlanma yeri ve sayıları nedeniyle, teorik olarak 209 farklı PCB bileşeni (congener) üretilebilir (Carpenter, 1998). Bilinen tüm kimyasal maddeler arasında doğada en kalıcı (persistent) olanlarıdır. 1977 yılından itibaren başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere birçok ülkede kullanımı yasaklanmış, bazı ülkelerde de sınırlandırılmıştır (Carpenter, 2006). Ancak, birçok ülkede PCB içeren endüstriyel teçhizat ve sanayi ürünleri hala kullanılmaktadır. Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede, PCB kontaminasyon alanları bulunmaktadır. Ülkemizde PCB bileşiklerinin endüstrideki kullanım boyutu tam olarak bilinmemesine rağmen, Marmara Bölgesi, İzmir ve İzmit Körfezleri ile Türkiye'nin başka bölgelerinde de kirlenmiş alanların olduğuna dair bulgular vardır ve insan biyolojik örneklerinde PCB bileşiklerine sıklıkla rastlanmaktadır (Telli-Karakoç vd., 2002; Okay vd., 2009; Çok vd., 2009; Ağuş vd., 2021). Ayrıca, TEDAŞ sisteminde kullanılan birçok trafoda PCB yağı ile kapalı sistem izolasyon yapıldığı bilinmektedir (Ormanoğlu, 2002). PCB'li bileşikler Linol, Oleokorlin ve Ormalin adı ile 1970'den 1982 yılına kadar tarımsal amaçla kullanılmış ve kirlenmeye neden olmuştur.

PCB'lerin nörotoksik, kanserojenik, immunotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik ve sitotoksik etkileri bildirilmiştir (Özcan vd., 2004; Sandal vd., 2004, 2005, 2008; Yılmaz vd., 2006a,b; Kutlu vd., 2007; Pessah vd., 2019). Bazı PCBler yapısal olarak östradiol 17-β'ya benzer ve östrojenik etkiler gösterir (Carpenter ve Sly, 2016). Aksine, bazı koplana PCB bileşikleri ise dioksin benzeri etkiler için aril hidrokarbon reseptörüne (AHR) bağlanır ve anti-östrojenik etkilere yol açar (Safe, 1998, Gore vd., 2015). PCB bileşiklerinin endokrin bozucu etkileri üzerine çok sayıda deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar yayımlanmıştır (Gore vd., 2015; Yılmaz vd., 2020). Östrojenik, anti-

östrojenik, androjenik, anti-androjenik, tiroit fonksiyonu bozucu ve obezogenik mekanizmalar üzerinden endokrin bozucu etki gösteren PCB bileşikleriyle ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

Organik Klorlu Pestisitler: Bazı organik klorlu pestisitlerin (OCP) de biyoakümülatif özellikte olduğu ve yağın kirlenmeye neden oldukları bilinmektedir. Son 30 yıl boyunca DDT başta olmak üzere lindan, endosülfan, aldrin, metoksiklor va heptaklor gibi birçok pestisitün üretim ve kullanımı yasaklanmıştır (Vallack vd., 1998). Buna rağmen, bu bileşiklere çevredeki kalıcılıkları nedeniyle günümüzde insan ve hayvanların çeşitli dokularında rastlanmaktadır. Bir tarım ülkesi olan ülkemizde de pestisitler yağın olarak kullanılmış ve birçok tarım alanı, nehir, göl ve deniz tonlarca madde ile kirlenmiştir (Turgut, 2003; Kurt ve Özkoç, 2004). Bu nedenle ve biyoakümülyasyon faktörü de göz önüne alındığında, bu bileşikler halen ülkemizde maruz kalınan kimyasalların arasında yer almaktadır. Anne sütü ve kan serumu gibi örneklerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OCP ve PCB bileşikleri belirlenmektedir (Çok vd., 2012; Ağuş vd., 2021). Bazı PCB ve organik klorlu pestisitlerin kanserojenik potansiyele sahip oldukları çeşitli deney hayvanı ve *in vitro* modellerde gösterilmiştir (Arcaro ve Gierthy, 2001; Safe, 2002; Carpenter, 2006; Kutlu vd., 2007; Uslu vd., 2013). Östrojenik, anti-östrojenik, androjenik ve anti-androjenik etkileri nedeniyle erkek ve kadında fertilitate problemleri ve hormon duyarlı kanserlere neden oldukları bildirilmiştir. Ayrıca, tiroit homeostazının bozulması ve obezogenik etkiler de gösterilmiştir (Carpenter, 2013; Gore vd., 2015; Langer vd., 2014; Luo vd., 2017). Bu etki mekanizmaları aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır. OCP kalıntularına tüm Dünyada insan örneklerinde rastlanmaktadır. Serum, yağ dokusu, anne sütü gibi biyolojik örneklerde OCP bileşiklerinin olduğunu bildiren ve bunların çeşitli patoloji ve hastalıklarla ilişkisini inceleyen çok sayıda epidemiyolojik araştırma yayınlanmıştır (Yucra vd., 2006; Langer vd., 2014; Mehrpour vd., 2014; Lee vd., 2011; Zeng vd., 2017).

Ağır Metaller: Civa, arsenik, kurşun, kadmiyum ve uranyum gibi ağır metallerin de endokrin bozucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Yılmaz vd., 2020). Bu ağır metaller, diyet destek maddeleri (dietary supplements), sigara, alkollü içecekler, kontamine hava, su ve gıda yoluyla insan vücuduna ulaşır (Rattan vd., 2017; Paschoalini vd., 2019). Arsenik maruziyeti çoğunlukla kontamine su ve gıda yoluyla meydana gelir. Kurşun içeren petrol ürünlerinin yakılması, kurşunlu boya veya su borularından kaynaklanan partiküllerin sindirim veya solunum yoluyla alınması bu ağır metale maruziyete neden olur. civa çoğunlukla kontamine balık tüketimi yoluyla insana vücuduna taşınır. Alaska'da yapılan bir çalışmada, yağlı besinlerde yüksek miktarda arsenik ve civa olduğunu gösterilmiştir (Welfinger-Smith vd., 2011). Organo-metallerin özellikle üreme sisteminde toksik etkilere neden olabileceği rapor edilmiştir. Kadmiyum toksisitesinin testis dokusunda hasara neden olduğu bildirilmiştir (Siu vd., 2009). Belçika'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, ağır metallerin endokrin bozucu olarak insan biyolojik

örneklerinde varlıkları gösterilmiştir (Pirard vd., 2018). Ağır metallerin özellikle üreme fonksiyonları üzerine endokrin bozucu etkiler gösterebileceği bildirilmiştir (De Toni vd., 2017; Paschoalini vd., 2019). Ancak, bu metallerin kanserojenik, nörotoksik ve diğer sağlığa zararlı etkileri daha ön plandadır.

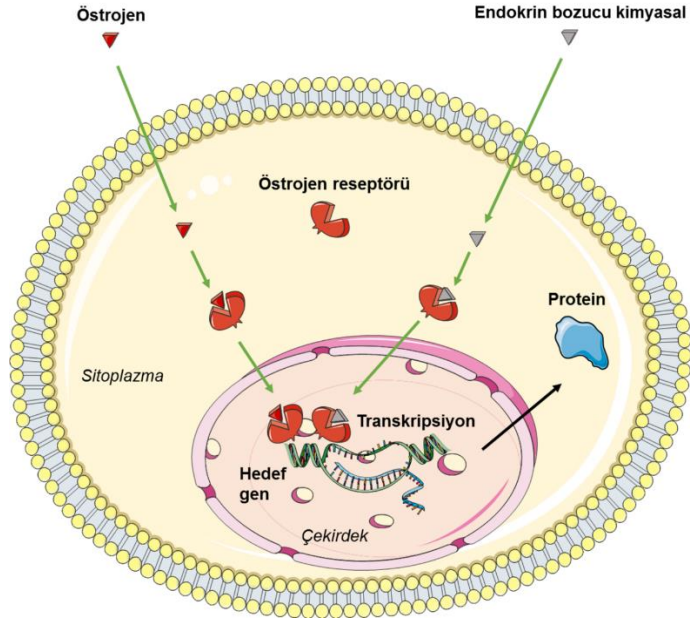
Parabenler: Parabenler, para-hidroksibenzoik asitin metil, etil, propil ve ester formlarıdır. Anti-mikrobiyal ve anti-fungal özellikleri nedeniyle yaklaşık 100 yıldır gıda, farmasötik ve kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmıştır (Wei vd., 2021). Parabenler özellikle gram pozitif bakteriler, maya ve küf üzerine etkilidirler, bakteriyel sporlar ve virüsler üzerine etkileri zayıftır. Bu nedenle, parabenler tek başına veya diğer koruyucu bileşiklerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Farmasötik ürünlerde paraben içeriği genellikle %1'in altındadır. Yaklaşık 20.000'den fazla kozmetik üründe bulunan parabenlerin miktarı ise en fazla %0,04 kadardır (Andersen, 2008). Ucuz maliyeti, stabilitesi ve diğer kimyasal maddelere göre daha düşük toksisite riski nedeniyle parabenler tercih edildiler (Haman vd., 2015). Yaklaşık 20 yıl önce insan meme tümör dokularında parabenler belirlenince bu kimsiyal katkı maddelerinin güvenilirliği ile ilgili sorgulamalar başladı (Darbre vd., 2004). Parabenlerin endokrin bozucu etki gösterdikleri bildirilmiştir (Nowak vd., 2018). Kadınlarda fertilité üzerine etkileri yakın zamanda detaylı olarak değerlendirilmiştir (Karwacka vd., 2019). Parabenlerin genel olarak zayıf endokrin bozucu olabileceği bildirilmiştir.

Butillenmiş hidroksiyanozil (BHA) ve butillenmiş hidroksitoluen (BHT): BHA ve BHT antioksidan özellikleri nedeniyle çok yaygın bir şekilde gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Liu ve Mabury, 2020). Bu sentetik fenolik antioksidanlardan BHA E-320, BHT ise E-321 gıda katkı maddesi olarak bilinmektedir (Xu vd., 2021). Özellikle katı ve sıvı yağlar ile hububat ürünlerinde kullanılırlar. BHA ve BHT'nin endokrin bozucu etkileriyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır (den Braver-Sewradj, van Spronsen ve Hessel, 2019). Eski bir çalışmada BHA'nın dişi domuzlarda üreme fonksiyonlarını etkilemediği ve doğumsal anomalilere neden olmadığı gösterilmiştir (Hansen, Meyer ve Olsen, 1982). Yakın zamanda ise BHA'nın rat Leydig hücrelerinde CYP17A1 enzimini aktifleştirerek androjen düzeyini azalttığı (Li vd., 2016), yine rat modelinde yüksek dozda zayıf östrojenik etki gösterdiği (Jeong vd., 2005) rapor edilmiştir. Bu sentetik fenolik antioksidanın 3T3-L1 hücre hattı modelinde PPAR γ yolağı üzerinden adipogenez uyardığı ve potansiyel obezogen etkili olabileceği bildirilmiştir (Sun vd., 2019). Obezogen etkili bir endokrin bozucu olduğu gösterilen tributyltinin yapısında yaklaşık %0.5 oranında BHA bulunur. BHA ve BHT Avrupa Birliği Endokrin Bozucular Komisyonu tarafından Kategori 1'de sınıflandırılmıştır (EU, 2007). ABD, EU ve Kanada gibi birçok ülkede BHA ve BHT'nin kullanımı ve miktarı sınırlandırılmıştır.

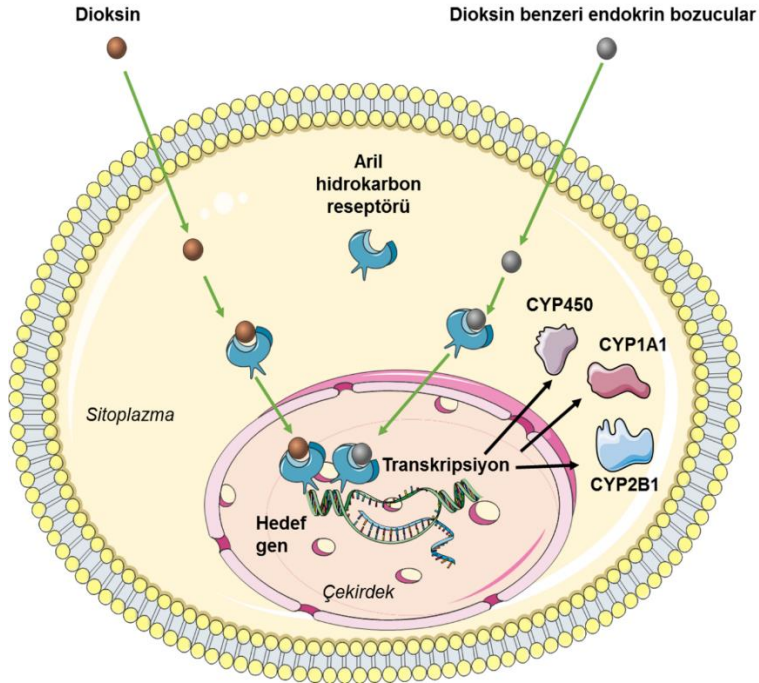
Endokrin bozucuların etki mekanizmaları

Endokrin bozucular, farklı mekanizmalar üzerinden endokrin fonksiyonları etkileyebilirler (Yılmaz vd., 2020).

Östrojenik, anti-östrojenik, androjenik ve anti-androjenik etkiler: Endokrin bozucular ilk tanımlandığı yıllarda, daha çok bu maddelerin erkek ve kadın üreme sistemleri üzerinde durulmuştur. Bu maddelerin ksenohormonlar gibi davrandığı ve vücudun doğal hormonlarının etkilerini taklit (mimic) veya antagonize ederek endokrin sistem homeostazını bozdukları ileri sürülmüştür (Zoeller vd., 2012; Yılmaz vd., 2020). Bozulmuş hormonal etki, siklus düzensizlikleri, azalmış fertilité, infertilité, polikistik over sendromu, endometriyozis, hormona duyarlı kanser, prekoks veya gecikmiş püberte ve konjenital anomalilerin endokrin bozucularla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Yeşildağlar vd., 2010; Safe, 2013; Rattan vd., 2017). Endokrin bozucular bu toksik etkilerini, üreme sistemi dokularının büyüme ve gelişmesini kontrol eden hormonların fizyolojik etkinliğini değiştirerek gösterirler. Bazı endokrin bozucular Östrojen Reseptörüne (ER) bağlanarak (Şekil 2; östrojenik etki); bazıları AHR üzerinden aktifleştirdikleri sitokrom p450 enzimleri ile hücre içi östradiyol (E2) seviyelerini azaltarak (Şekil 3; anti-östrojenik etki); bazıları ise androjen reseptörünü uyararak (androjenik etki) veya antagonize ederek (anti-androjenik etki) gösterirler (Sifakis vd., 2017; Yılmaz vd., 2020). PCB ve OCPlerin kanserojenik etkilerini ER'lerini uyararak gösterdiklerine inanılmaktadır (Connor vd., 1997). Metoksiklor ER α ve ER β alt tiplerine bağlanarak östrojenik etki gösterir (Mrema vd., 2013). Aynı OCP bileşiği androjen reseptörüne bağlanarak tam tersine androjenik etkiler gösterebilir (Gaido vd., 2000). Bilinen en toksik maddelerden biri olan dioxin'in (tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) anti-androjenik etki gösterdiği bildirilmiştir (Gore vd., 2015). Bir insektisit olan endosulfan'ın östrojenik etki gösterdiği, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenini etkileyerek ovaryumlarda regresyona neden olduğu ileri sürülmüştür (Senthilkumaran, 2015). Bisfenol A'nın ER α ve ER β 'ya bağlanarak östrojenik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Le Fol vd., 2017). Meme, ovaryum ve endometriyum kanser insidansında görülen artış, çevresel endokrin bozucular ile ilişkilendirilmiştir (Waring ve Harris, 2011).



Şekil 2. Östrojen ve endokrin bozucuların östrojenik etki mekanizması.



Şekil 3. Dioksin ve endokrin bozucuların anti-östrojenik etki mekanizması.

Endokrin bozucular, hormon biyosentezinde rol alan enzimlerin fonksiyonunu değiştirerek de metabolizmalarını bozabilir. Örneğin, fitalatlar testiste Leydig hücrelerinde testosteron biyosentezini baskılayarak anti-androjenik etki gösterirler (Foster, 2005). Dioksinler, çeşitli PCB ve OCPlar AHR'ye bağlanarak CYP1 gen ifadesini uyarırlar. İndüklenen bu enzimler de hücre içi E2'yi metabolize ederek azaltır, böylece anti-östrojenik etki ortaya çıkar (Gore vd., 2015). TCDD'nin ovaryumlarda steroidogenezi bozduğu ve steroid düzeyini azalttığı gösterilmiştir (Karman vd., 2012; Devillers vd., 2020). Metoksiklor'un da benzer bir mekanizmayla anti-östrojenik etki oluşturduğu bildirilmiştir (Harvey vd., 2015). Kuzey Avrupa'da, özellikle Danimarka'da erkeklerde sperm sayısı ve semen kalitesinde azalma olduğu ve bunun endokrin bozuculara maruziyet ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Jorgensen vd., 2012). Meslek gereği OCPlere maruz kalan işçilerde anormal sperm morfolojisi ile birlikte azalmış sperm sayı ve motilitesi olduğu gösterilmiştir (Yucra vd., 2006). DDT ve endosulfan gibi OCPlerin testiste steroidogenezi ve spermatogenezi azalttığı bildirilmiştir (Mehrpour vd., 2014). Faroe Adalarında erkeklerde yapılan bir çalışmada yüksek serum PCB değerleri azalmış testosteron düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (Petersen vd., 2018). BPA ve fitalatlara uzun süre maruziyetin testosteron ve sperm sayısında azalma ile spermatozoonlarda DNA hasarına neden olduğu epidemiyolojik çalışmalarda incelenmiştir (Hauser, 2008; Mendiola vd., 2011). Kurşun ve kadmiyum gibi metallerin de erkek üreme parametrelerini etkilediği bildirilmiştir (Mendiola vd., 2011).

Tiroit fonksiyonu bozucu etkiler: Endokrin bozucular tiroit fonksiyonlarını farklı düzeylerde ve farklı mekanizmalarla etkileyebilirler (Kılıç vd., 2005; Santos-Silva vd., 2018; Ghassabian ve Trasande, 2018). Bazı POP'lar tiroksin 5-deiyodinaz enzimini baskılayarak tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) dönüşümünü baskılar (Armstrong, 2007). Bazı endokrin bozucular ise tiroit hormonlarının reseptörlerine bağlanmasını ve dolayısıyla hücre içi sinyalizasyonu etkiler. Bazı endokrin bozucular tiroit bezinde iyodür taşınmasından sorumlu bir transmembran proteini olan sodyum-iyodür simporterı (NIS) baskılayarak iyot absorpsiyonunu değiştirebilir (Ghassabian ve Trasande, 2018; Lauretta vd., 2019). Perklorat, tiyosiyanat ve nitrat gibi kimyasal maddeler NIS'i kompetitif bir şekilde baskılayarak tiroit hormon biyosentezini etkiler (Leung, Pearce ve Braverman, 2014) hipotiroidizme neden olurlar. Perklorat, tiyosiyanat ve nitratlar endüstriyel ürünlerde yaygın olarak kullanılmıştır ve bu nedenle besin ve su örneklerinde bu endokrin bozuculara rastlanır (Gore vd., 2015). Braverman ve grubu tarafından yayınlanan çok sayıda çalışmada perklorat, tiyosiyanat ve nitratlara maruz kalan insanlarda serum serbest T4 düzeylerinin normalden düşük olduğu gösterilmiştir (Braverman vd., 2005; Charatcharoenwitthaya vd., 2014; Knight vd., 2018). Hem erişkin hem de yenidoğan sıçanlarda yapılan çalışmalarda, genel olarak PCB bileşiklerinin serum tiroit hormon düzeylerini azalttıkları bildirilmiştir (Ulbrich ve Stahlmann, 2004; Alarcon vd., 2021). Tiroit hormonları büyüme,

gelişme ve metabolizma için esansiyel olduklarından, endokrin bozucuların bu hormonal düzende oluşturacakları değişiklikler önemli metabolik sonuçlara yol açabilir.

Obezogenik etkiler: Endokrin sistem enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Obezite ve obezite ilişkili hastalıklar global düzeyde ciddi oranda artış göstermektedir (Meldrum, Morris ve Gambone, 2017). Son yıllarda, endokrin bozucuların yağ ve enerji metabolizması ve dolayısıyla obezite üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Obeziteye neden olan endokrin bozucular “obezogen” olarak adlandırılmaktadır (Heindel, Newbold ve Schug, 2015). Obezogenler vücutta adipogenez ve yağ depolanması süreçlerini uyarırlar (Darbre, 2017). Hücresel düzeyde, obezogenler peroksizom prelüferatör-aktiflenmiş reseptörler (PPARs) ve steroid reseptörlerini etkileyerek endokrin bozucu özellik gösterirler (Janesick ve Blumberg, 2011; Watt ve Schlezinger, 2015). Bu nükleer transkripsiyon faktörleri DNA'daki cevap elemanlarına (response elements) bağlanarak gen ifadelerini kontrol ederler. PPARs hücrede doymamış yağ asitlerine bağlanarak lipit sensörü olarak işlev yaparlar (Tontonoz, Hu ve Spiegelman, 1994). Bu sensör sistemi, hücreye lipit girişi ile adiposit çoğalması ve farklılaşmasını düzenler. Bazı endokrin bozucular özellikle PPAR- γ fonksiyonunu değiştirerek adipogenez uyarırlar (Janesick ve Blumberg, 2011). Tributyltin ve fitalat 3T3-L1 hücre hattında pre-adipositlerin adipositlere farklılaşmasını uyarır (Maloney ve Waxman, 1999). Tributyltin sıçanlarda PPAR- γ 'yı uyararak yağ dokusunu artırır ve metabolik fonksiyonları bozar (Bertuloso vd., 2015). Bisfenol A, nonifenol ve triflumizol'ün adipogenez uyardığı bildirilmiştir (Li vd., 2012; Ariemma vd., 2016). Çevresel kirleticilerin (POP'lar gibi) varlığında aktifleşen bir transkripsiyon faktörü olan AHR, ksenobiyotik metabolize edici sitokrom p450 enzimlerinin ifadesini artırır (Luo vd., 2018). AHR yolağı PPAR- γ ifadesini değiştirerek dolaylı olarak da adipogenez etkileyebilir. Bazı kalıcı organik kirleticilerin obezogenik etkilerini bu mekanizma üzerinden gösterdikleri bildirilmiştir (Arsenescu vd., 2008; Moyer vd., 2017). Epidemiyolojik çalışmalarda fitalat metabolitleri ile artmış beden kitle indeksi ve bel çevresi değerleri arasında ilişki bildirilmiştir (Harley vd., 2017). İsveç'te yapılan iki çalışmada serum OCP düzeyleri ile lipit metabolizması ve obezite arasında ilişki gösterilmiştir (Lee vd., 2011; Salihovic vd., 2016). Giderek artan obezite prevalansına primer olarak enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengesizlik ve sedanter yaşam tarzı sebep olsa da, obezogenlere maruziyet de adipogenez ve yağ birikmesine katkı yapar.

Endokrin bozucular ile diyabet ve metabolik sendrom arasında korelasyon gösteren çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. PCB, OCP, dioksinler, fitalat ve bisfenol A maruziyetinin diyabet riskini artırdığı bildirilmiştir (Ruiz vd., 2018). DDT gibi pestisitlere perinatal maruziyetin erişkin farelerde glikoz toleransında bozulma ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. PCB, DDT, TCDD, perfloro-oktanoik asit gibi kalıcı kirleticiler doğrudan

pankreatik β hücrelerine toksik etki yoluyla diyabete neden olabilirler (Gore vd., 2015; Cardenas vd., 2017; Marroqui vd., 2018). Endokrin bozucuların obezogenik özellikleri üzerinden de metabolik sendroma neden oldukları genel olarak kabul edilmektedir.

Endokrin bozuculara maruziyet, risk değerlendirmesi ve önleyici stratejiler

Dünya çapında endokrin bozucuların oluşturduğu çevresel kirlilik giderek artmaktadır ve insan sağlığı için önemli risk oluşturmaktadır. Çevresel kirlenmelerin insan sağlığına etkilerinin boyutunu tam olarak değerlendirmenin zorlukları vardır. Çünkü, endokrin bozucu etkiler yavaş gelişir ve yıllar sonra ortaya çıkabilir, bazı insanlarda ise hiç görülmeyebilir. POP yapılı endokrin bozucular lipofilik olduklarından yağ dokusunda birikir ve organizmada çok uzun yıllar kalabilirler. Kimyasal kirlenmelere maruziyet ile fonksiyon bozukluğu veya hastalığın ortaya çıkması arasındaki süre bazen onlarca yıl, hatta 50 yıldan fazla olabilir.

Endokrin bozucular çoğunlukla kontamine besin ve suların ağız yoluyla alınmasıyla vücuda girer. Yağda erime özelliği olan kimyasal maddeler deri yoluyla da emilebilir. Ayrıca, bazı kimyasal maddelerin volatilize olabildikleri ve havadaki partiküllerinin solunum yoluyla organizmaya taşınabileceği de bildirilmiştir (Sari vd., 2020). Dolayısıyla bu kimyasal maddeler ev ve her türlü iş kolunda besinler, su ve hava yoluyla vücuda taşınabilmektedir. Epidemiyolojik analizlerde endokrin bozuculara tüm bireylerde ve farklı biyolojik örneklerde (serum, yağ dokusu, anne sütü, idrar, plasenta ve fetal kan) değişen miktarlarda rastlanmaktadır. Genellikle yağ dokusunda depolanan bu maddelere organizmanın cevabı bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Genetik yapı, çevre, iş ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler, hastalıklar ve diğer stres faktörleri, beslenme alışkanlıkları ve besin kaynakları, homeostatik tepkilerdeki farklılıkların nedenleri arasındadır.

İnsanda tek bir endokrin bozucu ile ilgili risk değerlendirmesi oldukça karmaşık bir süreçtir. Çünkü fetal dönemden başlayarak insan yaşamı boyunca düşük dozlarda da olsa yüzlerce kimyasal maddeye maruz kalır. “Exposome” olarak adlandırılan ve çevresel kirlenmelere yaşam boyu maruziyeti kapsayan bu konseptin, kapsamlı risk değerlendirmeleri yapılırken dikkate alınması gerekir. Günümüzde, bu kompleks etkileşimlerin araştırılması amacıyla omiks (omics) teknolojilerinden yararlanılmaktadır (Messerlian vd., 2017).

Endokrin bozuculara maruz kalınan yaşam evresi oldukça önemlidir. Endokrin bozucular her yaşta insan için risk oluştursa da, fetal, yeni doğan ve erken çocukluk bu kimyasal kirlenmelere maruziyet açısından en kırılgan dönemlerdir (Gore vd., 2015). Organ sistemlerin oluşmaya başladığı ve geliştiği bu dönemlerde endokrin bozucuların etkileri ileri yaşlarda hastalık olarak

ortaya çıkabilmektedir (Lauretta vd., 2019; Yılmaz vd., 2020). Bu nedenle, endokrin bozuculara hangi yaşam evresinde, yoğunlukta ve uzunlukta maruz kalındığı, risk ve etkilerin değerlendirilmesi bakımından çok önemlidir. Aşağıda endokrin bozucu kimyasal kirleticilere karşı alınabilecek kurumsal ve bireysel önlemler belirtilmiştir.

Kurumsal olarak alınması gereken önlemler:

- Endokrin bozucu kimyasal maddelerin çevreyi kirletmesinin önlenmesi
- İçme sularının organoklorlu kimyasal bileşikler yönünden kontrol edilmesi
- Deniz, göl, akarsu ve havuzların kimyasal maddelerle kirletilmesinin önlenmesi
- Kirletilmiş kaynaklardan balık, et, süt ve su gibi besinlerin tüketimine izin verilmemesi
- Üretimi ve kullanımı yasaklanmış kimyasal maddelerin uzmanlarınca toplanması ve güvenli şekilde depo edilmesi
- Madeni yağ, plastik ve benzeri kimyasal maddelerin yakılmaması
- Özellikle boya, tekstil ve plastik üretim tesislerinde yangın önlemlerinin alınması
- Gereğinden fazla plastik ve naylon poşet vb ürünün kullanımını önleyici düzenlemeler yapılması
- Havuzların ve içme sularının gereğinden fazla klorlanmaması
- Yoğun kimyasal kirlenme olan ülkelerden balık, et ve süt ürünlerinin ithal edilmemesi
- Temiz tarım alanlarında yerli tarım ve hayvancılığın desteklenmesi
- İçme sularından endokrin bozucu kimyasal maddelerin arıtılabilmesi için daha iyi membran teknolojilerinin geliştirilmesi

Bireysel olarak alınabilecek önlemler:

- Gebelik öncesi ve sırasında çevresel kimyasal maddelerden sakınmak
- Çocukların çevresel kimyasal kirleticilerden korunması
- Kimyasal maddelerin ciltle doğrudan temasından kaçınılması
- Kontamine su ve besinlerin tüketilmemesi
- Madeni yağ, plastik ve naylon içeren maddelerin yakılmaması ve dumanından sakınılması
- Plastik bardaklarda çay – kahve gibi sıcak içeceklerin tüketilmemesi (cam bardakların tercih edilmesi)
- Plastik ve naylon biberonlarda sıcak süt tüketilmemesi
- Puding vb türü sıcak yiyeceklerin plastik kaplara konulmaması
- Yiyecek ve içeceklerin plastik kaplarda mikrodalga fırında ısıtılmaması
- Kimyasal maddelerle kirli sularda yüzülmemesi.

Teşekkür: Endokrin bozucuların çevre ve insan sağlığına etkileri üzerine Prof. Dr. Bayram Yılmaz'ın yürütücülüğünü yaptığı iki adet TÜBİTAK 1001 (# 104T240 ve #113S155) ve bir adet COST (CM1406) projesine desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim. Şekil 1, 2 ve 3'ü hazırlayan Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalından Arş. Gör. Cihan Süleyman Erdoğan'a teşekkür ederim.

Kaynakça / References

- Ağuş S, Akkaya H, Dağlıoğlu N, Eyuboğlu S, Atasayan Ö, Mete F, Çolak C, Sandal S, Yılmaz B. (2021). Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in breast milk samples and their correlation with dietary and reproductive factors in lactating mothers in Istanbul. *Environmental Science and Pollution Research*. doi: 10.1007/s11356-021-15863-6.
- Alarcon, S., Esteban, J., Roos, R., Heikkinen, P., Sánchez-Pérez, I., Adamsson, A., Toppari, J., Koskela, A., Finnilä, M.A.J., Tuukkanen, J., Herlin, M., Hamscher, G., Leslie, H.A., Korkalainen, M., Halldin, K., Schrenk, D., Håkansson, H. & Viluksela, M. (2021). Endocrine, metabolic and apical effects of in utero and lactational exposure to non-dioxin-like 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (PCB 180): A postnatal follow-up study in rats. *Reproductive Toxicology*, 102, 109-127. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.04.004
- Andersen, F.A. (2008). Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *International Journal of Toxicology*, 27(Suppl. 4), 1-82. doi: 10.1080/10915810802548359
- Arcaro, K.F. & Gierthy, J. (2001). Assessing modulation of estrogenic activity of environmental and pharmaceutical compounds using MCF-7 focus assay. *Steroid Receptor Methods, Methods in Molecular Biology* (ss. 341-351). Humana Press.
- Ariemma, F., D'Esposito, V., Liguoro, D., Oriente, F., Cabaro, S., Liotti, A., Cimmino, I., Longo, M., Beguinot, F., Formisano, P. & Valentino, R. (2016). Low-dose Bisphenol-a impairs Adipogenesis and generates dysfunctional 3T3-L1 adipocytes. *PLoS ONE*, 11(3), e0150762. doi: 10.1371/journal.pone.0150762
- Armstrong, D. (2007). Implications of thyroid hormone signaling through the Phosphoinositide-3 kinase for xenobiotic disruption of human health. *Endocrine-disrupting chemicals: from basic research to clinical practice* (ss. 193–202). Humana Press, Totowa.
- Arsenescu, V., Arsenescu, R.I., King, V., Swanson, H. & Cassis, L.A. (2008). Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environmental Health Perspectives*. 116(6), 761–768. doi: 10.1289/ehp.10554
- Bertuloso, B.D., Podratz, P.L., Merlo, E., de Araujo, J.F., Lima, L.C., de Miguel, E.C., de Souza, L.N., Gava, A.L., de Oliveira, M., Miranda-Alves, L., Carneiro, M.T., Nogueira, C.R. & Graceli, J.B. (2015). Tributyltin chloride leads to adiposity and impairs metabolic functions in the rat liver and pancreas. *Toxicology Letters*. 235(1), 45–59. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.03.009
- Braverman, L.E., He, X., Pino, S., Cross, M., Magnani, B., Lamm, S.H., Kruse, M.B., Engel, A., Crump, K.S. & Gibbs, J.P. (2005). The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(2), 700–706. doi: 10.1210/jc.2004-1821
- Brevik, K., Alcock, R., Li, Y.F., Bailey, R.E., Fiedler, H. & Pacyna J.M. (2004). Primary sources of selected POPs: regional and global scale emission inventories. *Environmental Pollution*, 128, 3-16. doi: 10.1016/j.envpol.2003.08.031
- Cardenas, A., Gold, D.R., Hauser, R., Kleinman, K.P., Hivert, M.F., Calafat, A.M., Ye, X., Webster, T.F., Horton, E.S. & Oken, E. (2017). Plasma concentrations of per- and Polyfluoroalkyl substances at baseline and associations with glycemic indicators and diabetes incidence among high-risk adults in the diabetes prevention program trial. *Environmental Health Perspectives*, 125(10), 107001. doi: 10.1289/EHP1612

- Carpenter, D.O. (1998). Polychlorinated biphenyls and human health. *International Journal of Occupational Medicine & Environmental Health*, 11(4), 291-303.
- Carpenter, D.O. (2006) Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Reviews on Environmental Health*, 21(1), 1–23. doi: 10.1515/reveh.2006.21.1.1
- Carpenter, D.O. (2013). *Effects of Persistent and Bioactive Organic Pollutants on Human Health*. Wiley.
- Carpenter, D.O. & Sly, P.D. (2016). Environmental chemicals as endocrine disruptors. *Reviews on Environmental Health*, 31(4), 399. doi: 10.1515/reveh-2016-0064
- Charatcharoenwithaya, N., Ongphiphadhanakul, B., Pearce, E.N., Somprasit, C., Chanthasenanont, A., He, X., Chailurkit, L. & Braverman, L.E. (2014) The association between perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant Thai women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(7), 2365–2371. doi: 10.1210/jc.2013-3986
- Connor, K., Ramamoorthy, K., Moore, M., Mustain, M., Chen, I., Safe, S., Zacharewski, T., Gillesby, B., Joyeux, A. & Balaguer P. (1997). Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as estrogens and antiestrogens: structure-activity relationships. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 145(1), 111-123. doi: 10.1006/taap.1997.8169
- Çok, İ., Donmez, M.K., Uner, M., Demirkaya, E., Henkelmann, B., Shen, H., Kotalik, J. & Schramm, K.W. (2009). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls levels in human breast milk from different regions of Turkey. *Chemosphere*, 76(11), 1563-1571. doi: 10.1016/j.chemosphere.2009.05.032
- Çok, I., Mazmanci, B., Mazmanci, M.A., Turgut, C., Henkelmann, B. & Schramm, K.W. (2012). Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey. *Environment International*, 40, 63-69. doi: 10.1016/j.envint.2011.11.012
- Darbre, P.D., Aljarrah, A., Miller, W.R., Coldham, N.G., Sauer, M.J. & Pope, G.S. (2004). Concentrations of Parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology*, 24(1), 5-13. doi: 10.1002/jat.958
- Darbre, P.D. (2017). Endocrine disruptors and obesity. *Current Obesity Reports*, 6(1),18–27. doi: 10.1007/s13679-017-0240-4.
- De Toni, L., Tisato, F., Seraglia, R., Roverso, M., Gandin, V., Marzano, C., Padrini, R. & Foresta, C. (2017). Phthalates and heavy metals as endocrine disruptors in food: a study on pre-packed coffee products. *Toxicology Reports*, 4, 234–239. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.05.004
- den Braver-Sewradj, S.P., van Spronsen, R. & Hessel, E.V.S. (2020). Substitution of bisphenol A: a review of the carcinogenicity, reproductive toxicity, and endocrine disruption potential of alternative substances. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(2), 128-147. doi: 10.1080/10408444.2019.1701986
- Devillers, M.M., Petit, F., Giton, F., François, C.M., Juricek, L., Coumoul, X., Magre, S., Cohen-Tannoudji, J. & Guigon, C.J. (2020). Age-dependent vulnerability of the ovary to AhR-mediated TCDD action before puberty: Evidence from mouse models. *Chemosphere*, 258, 127361. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127361
- EU. (2007). Endocrine Disruptor Report Category I. Study on Enhancing the Endocrine Disrupter Priority List with a Focus on Low Production Volume Chemicals. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf. Accessed July, 2021
- Foster, P.M. (2005). Mode of action: impaired fetal leydig cell function - effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Critical Reviews in Toxicology*, 35(8–9), 713–719. doi: 10.1080/10408440591007395
- Gaido, K.W., Maness, S.C., McDonnell, D.P., Dehal, S.S., Kupfer, D. & Safe, S. (2000). Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor alpha and beta, and androgen receptor: structure-activity studies. *Molecular Pharmacology*, 58(4), 852–858.
- Ghassabian, A. & Trasande, L. (2018). Disruption in thyroid signaling pathway: a mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 9, 204. doi: 10.3389/fendo.2018.00204

- Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J. & Zoeller, R.T. (2015) EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1–E150. doi: 10.1210/er.2015-1010
- Gore, A.C., Krishnan, K. & Reilly M.P. (2019). Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and Behavior*, 111: 7-22. doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.11.006
- Haman, C., Dauchy, X., Rosin, C. & Munoz, J.F. (2015). Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: a review. *Water Research*, 68, 1-11. doi: 10.1016/j.watres.2014.09.030
- Hansen, E.V., Meyer, O. & Olsen, P. (1982). Study of toxicity of butylated hydroxyanisole (BHA) in pregnant gilts and their fetuses. *Toxicology*, 23(1), 79-83. doi: 10.1016/0300-483x(82)90043-9
- Harley, K.G., Berger, K., Rauch, S., Kogut, K., Claus Henn, B., Calafat, A.M., Huen, K., Eskenazi, B. & Holland, N. (2017). Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatric Research*, 82(3), 405–415.
- Harvey, C.N., Chen, J.C., Bagnell, C.A. & Uzumcu, M. (2015). Methoxychlor and its metabolite HPTE inhibit cAMP production and expression of estrogen receptors alpha and beta in the rat granulosa cell in vitro. *Reproductive Toxicology*, 2015; 51, 72–78. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.12.001
- Hauser, R. (2008). Urinary phthalate metabolites and semen quality: a review of a potential biomarker of susceptibility. *International Journal of Andrology*, 31(2), 112–117. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00844.x
- Heindel, J.J., Newbold, R. & Schug, T.T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews. Endocrinology*, 11(11), 653–661. doi: 10.1038/nrendo.2015.163
- Janesick, A. & Blumberg, B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. (2011). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1–2), 4–8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.01.005
- Jeong, S.H., Kim, B.Y., Kang, H.G., Ku, H.O. & Cho, J.H. (2005). Effects of butylated hydroxyanisole on the development and functions of reproductive system in rats. *Toxicology*, 208(1), 49-62. doi: 10.1016/j.tox.2004.11.014
- Jorgensen, N., Joensen, U.N., Jensen, T.K., Jensen, M.B., Almstrup, K., Olesen, I.A., Juul, A., Andersson, A.M., Carlsen, E., Petersen, J.H., Toppari, J. & Skakkebaek, N.E. (2012). Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open*, 2(4), e000990. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000990
- Karman, B.N., Basavarajappa, M.S., Hannon, P. & Flaws, J.A. (2012). Dioxin exposure reduces the steroidogenic capacity of mouse antral follicles mainly at the level of HSD17B1 without altering atresia. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264 (1), 1–12. doi: 10.1016/j.taap.2012.07.031
- Karwacka, A., Zamkowska, D., Radwan, M. & Jurewicz, J. (2019). Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Human Fertility (British Fertility Society journal)*, 22(1), 2–25. doi: 10.1080/14647273.2017.1358828
- Kılıç, N., Sandal, S., Çolakoğlu, N., Kutlu, S., Seyran, A. & Yılmaz, B. (2005). Endocrine disruptive effects of polychlorinated biphenyls on the thyroid gland in female rats. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 206: 327-32. doi: 10.1620/tjem.206.327
- Knight, B.A., Shields, B.M., He, X., Pearce, E.N., Braverman, L.E., Sturley, R. & Vaidya B. (2018). Effect of perchlorate and thiocyanate exposure on thyroid function of pregnant women from south-West England: a cohort study. *Thyroid Research*, 11, 9. doi: 10.1186/s13044-018-0053-x
- Kutlu, S., Colakoglu, N., Halifeoglu, I., Sandal, S., Seyran, A.D., Aydin, M. & Yılmaz, B. Comparative evaluation of hepatotoxic and nephrotoxic effects of aroclors 1221 and 1254 in female rats. (2007). *Cell Biochemistry & Function*.25(2), 167–172. doi: 10.1002/cbf.1289

- Kurt, P.B & Özkoç H.B. (2004). A survey to determine levels of chlorinated pesticides and PCBs in mussels and seawater from the Mid-Black Sea Coast of Turkey. *Marine Pollution Bulletin*, 48, 1076-1083. doi: 10.1016/j.marpolbul.2003.12.013
- Langer, P., Ukropec, J., Kocan, A., Drobna, B., Radikova, Z., Huckova, M., Imrich, R., Gasperikova, D., Klimes, I. & Trnovec, T. (2014). Obesogenic and diabetogenic impact of high organochlorine levels (HCB, p,p'-DDE, PCBs) on inhabitants in the highly polluted eastern Slovakia. *Endocrine Regulations*, 48(1), 17–24. doi: 10.4149/endo_2014_01_17
- Lauretta, R., Sansone, A., Sansone, M., Romanelli, F., Appetecchia, M. (2019). Endocrine disrupting chemicals: effects on endocrine glands. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 10, 178. doi: 10.3389/fendo.2019.00178
- Le Fol, V., Ait-Aissa, S., Sonavane, M., Porcher, J.M., Balaguer, P., Cravedi, J.P., Zalko D. & Brion, F. (2017). In vitro and in vivo estrogenic activity of BPA, BPF and BPS in zebrafish-specific assays. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 142, 150–156. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.04.009
- Lee, D.H., Steffes, M.W., Sjödin, A., Jones, R.S., Needham, L.L. & Jacobs Jr., D.R. (2011). Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*, 6, e15977. doi: 10.1371/journal.pone.0015977
- Leung, A.M., Pearce, E.N. & Braverman, L.E. (2014). Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 21(5), 372–376. doi: 10.1097/MED.0000000000000090
- Li, X., Pham, H.T., Janesick, A.S. & Blumberg, B. (2012). Triflumizole is an obesogen in mice that acts through peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARgamma). *Environmental Health Perspectives*, 120(12), 1720–6. doi: 10.1289/ehp.1205383
- Li, X., Cao, S., Mao, B., Bai, Y., Chen, X., Wang, X., Wu, Y., Li, L., Lin, H., Lian, Q., Huang, P. & Ge, R.S. (2016). Effects of butylated hydroxyanisole on the steroidogenesis of rat immature Leydig cells. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(7), 511-519. doi: 10.1080/15376516.2016.1202367
- Liu, R. & Mabury, S.A. (2020). Synthetic Phenolic Antioxidants: A Review of Environmental Occurrence, Fate, Human Exposure, and Toxicity. *Environmental Science & Technology*, 54(19), 11706-11719. doi: 10.1021/acs.est.0c05077
- Luo, D., Pu, Y., Tian, H., Wu, W., Sun, X., Zhou, T., Tao, Y., Yuan, J., Shen, X., Feng, Y. & Mei, S. (2017). Association of in utero exposure to organochlorine pesticides with thyroid hormone levels in cord blood of newborns. *Environmental Pollution*, 231(Pt 1), 78–86. doi: 10.1016/j.envpol.2017.07.091.
- Luo, J.J., Su, D.S., Xie, S.L., Liu, Y., Liu, P., Yang, X.J. & Pei, D.S. (2018). Hypersensitive assessment of aryl hydrocarbon receptor transcriptional activity using a novel truncated cyp1a promoter in zebrafish. *FASEB Journal*, 32(5), 2814–2826. doi: 10.1096/fj.201701171R
- Maloney, E.K. & Waxman, D.J. (1999). Trans-activation of PPARalpha and PPARgamma by structurally diverse environmental chemicals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 161(2), 209–218. doi: 10.1006/taap.1999.8809
- Marroqui, L., Tuduri, E., Alonso-Magdalen, P., Quesada, I., Nadal, A. & Dos Santos, RS. (2018). Mitochondria as target of endocrine-disrupting chemicals: implications for type 2 diabetes. *The Journal of Endocrinology*, 239(2), R27–R45. doi: 10.1530/JOE-18-0362
- Meeker, J.D. (2012). Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 166(10), 952-958. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.241
- Mehrpour, O., Karrari, P., Zamani, N., Tsatsakis, A.M. & Abdollahi, M. (2014). Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicology Letters*, 230(2), 146–56. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.029
- Meldrum, D.R., Morris, M.A. & Gambone, J.C. (2017). Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertility and Sterility*. 107(4), 833–839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104

- Mendiola, J., Moreno, J.M., Roca, M., Vergara-Juarez, N., Martinez-Garcia, M.J., Garcia-Sanchez, A., Elvira-Rendueles, B., Moreno-Grau, S., López-Espín, J.J., Ten, J., Bernabeu, R. & Torres-Cantero, A.M. (2011). Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environmental health: a global access science source*, 10(1), 6. doi: 10.1186/1476-069X-10-6
- Messerlian, C., Martinez, R.M., Hauser, R. & Baccarelli, A.A. (2017). 'Omics' and endocrine-disrupting chemicals - new paths forward. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(12), 740–748. doi: 10.1038/nrendo.2017.81
- Moyer, B.J., Rojas, I.Y., Kerley-Hamilton, J.S., Nemani, K.V., Trask, H.W., Ringelberg, C.S., Gimi, B., Demidenko, E. & Tomlinson, C.R. (2017). Obesity and fatty liver are prevented by inhibition of the aryl hydrocarbon receptor in both female and male mice. *Nutrition Research*, 44, 38–50. doi: 10.1016/j.nutres.2017.06.002
- Mrema, E.J., Rubino, F.M., Brambilla, G., Moretto, A., Tsatsakis, A.M. & Colosio C. (2013). Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*, 307, 74–88. doi: 10.1016/j.tox.2012.11.015
- Nowak, K., Ratajczak-Wrona, W., Gorska, M. & Jablonska, E. (2018). Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 474, 238–251. doi: 10.1016/j.mce.2018.03.014
- Okay, O.S., Karacik, B., Başak, S., Henkelmann, B., Bernhöft, S. & Schramm, K.W. (2009). PCB and PCDD/F in sediments and mussels of the Istanbul strait (Turkey). *Chemosphere*, 76(2), 159-166. doi: 10.1016/j.chemosphere.2009.03.051
- Ormanoğlu, Y. (2002). PCB'li yağlar. TEDAŞ Semineri, Soma.
- Özcan, M., Yılmaz, B., King, W.M. & Carpenter, D.O. (2004). Hippocampal long-term potentiation (LTP) is reduced by a coplanar PCB congener. *Neurotoxicology*, 25(6), 981–988. doi: 10.1016/j.neuro.2004.03.014
- Paschoalini, A.L., Savassi, L.A., Arantes, F.P., Rizzo, E. & Bazzoli, N. (2019). Heavy metals accumulation and endocrine disruption in *Prochilodus argenteus* from a polluted neotropical river. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 169, 539–550. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.11.047
- Pessah, I.N., Lein, P.J., Seegal, R.F. & Sagiv, S.K. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogenes. *Acta Neuropathologica*, 138(3), 363-387. doi: 10.1007/s00401-019-01978-1.
- Petersen, M.S., Halling, J., Jorgensen, N., Nielsen, F., Grandjean, P., Jensen, T.K. & Weihe, P. (2018). Reproductive Function in a Population of Young Faroese Men with Elevated Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Perfluorinated Alkylate Substances (PFAS). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(9), 1880. doi: 10.3390/ijerph15091880
- Pirard, C., Compere, S., Firquet, K. & Charlier, C. (2018). The current environmental levels of endocrine disruptors (mercury, cadmium, organochlorine pesticides and PCBs) in a Belgian adult population and their predictors of exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(2), 211–222. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.10.010
- Rattan, S., Zhou, C., Chiang, C., Mahalingam, S., Brehm, E. & Flaws, J.A. (2017). Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *Journal of Endocrinology*, 233(3), R109–R129. doi: 10.1530/JOE-17-0023
- Ruiz, D., Becerra, M., Jagai, J.S., Ard, K. & Sargis, R.M. (2018). Disparities in environmental exposures to endocrine-disrupting chemicals and diabetes risk in vulnerable populations. *Diabetes Care*, 41(1), 193–205. doi: 10.2337/dc16-2765
- Safe, S. (2002). Environmental estrogens: roles in male reproductive tract problems and in breast cancer. *Reviews of Environmental Health*, 17, 253-262. doi: 10.1515/reveh.2002.17.4.253
- Safe, S., Wang, F., Porter, W., Duan, R. & McDougal, A. (1998). Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicology Letters*, 102-103, 343-347. doi: 10.1016/s0378-4274(98)00331-2
- Safe, S. (2013). Endocrine disruptors and falling sperm counts: lessons learned or not!. *Asian Journal of Andrology*, 15(2), 191–194. doi: 10.1038/aja.2012.87

- Salihovic, S., Ganna, A., Fall, T., Broeckling, C.D., Prenni, J.E., van Bavel, B., Lind, P.M., Ingelsson, E. & Lind, L. (2016). The metabolic fingerprint of p,p'-DDE and HCB exposure in humans. *Environment International*, 88, 60–66. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.015
- Sandal, S., Yılmaz, B., Chen, C.H. & Carpenter, D.O. (2004). Comparative effects of technical toxaphene, 2,5-dichloro-3-biphenylol and octabromodiphenylether on cell viability, [Ca²⁺]_i levels and membrane fluidity in mouse thymocytes. *Toxicology Letters*, 151(3), 417–428. doi: 10.1016/j.toxlet.2004.03.006.
- Sandal, S., Yılmaz, B., Godekmerdan, A., Kelestimur, H. & Carpenter, D.O. (2005). Effects of PCBs 52 and 77 on Th1/Th2 balance in Mouse thymocyte cell cultures. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 27(4), 601–613. doi: 10.1080/08923970500418752.
- Sandal, S., Yılmaz, B. & Carpenter, D.O. (2008). Genotoxic effects of PCB 52 and PCB 77 on cultured human peripheral lymphocytes. *Mutation Research*, 654(1), 88–92. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.05.005
- Santos-Silva, A.P., Andrade, M.N., Pereira-Rodrigues, P., Paiva-Melo, F.D., Soares, P., Graceli, J.B., Dias, G.R.M., Ferreira, A.C.F., de Carvalho, D.P. & Miranda-Alves, L. (2018). Frontiers in endocrine disruption: impacts of organotin on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 460, 246–257. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.038
- Sari, M.F., Córdova Del Águila, D.A., Tasdemir, Y. & Esen, F. 2020. Atmospheric concentration, source identification, and health risk assessment of persistent organic pollutants (POPs) in two countries: Peru and Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 192(10), 655. doi: 10.1007/s10661-020-08604-8
- Senthilkumaran, B. (2015). Pesticide- and sex steroid analogue-induced endocrine disruption differentially targets hypothalamo-hypophyseal-gonadal system during gametogenesis in teleosts - a review. *General and Comparative Endocrinology*, 219, 136–142. doi: 10.1016/j.ygcen.2015.01.010
- Sifakis, S., Androutsopoulos, V.P., Tsatsakis, A.M. & Spandidos, D.A. (2017). Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 51, 56–70. doi: 10.1016/j.etap.2017.02.024
- Siu, E.R., Mruk, D.D., Porto, C.S. & Cheng, C.Y. (2009). Cadmium-induced testicular injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 240-249. doi: 10.1016/j.taap.2009.01.028
- Sun, Z., Yang, X., Liu, Q.S., Li, C., Zhou, Q., Fiedler, H., Liao, C., Zhang, J. & Jiang G. (2019). Butylated hydroxyanisole isomers induce distinct adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Journal of Hazardous Materials*, 379: 120794. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.120794
- Telli-Karakoç, F., Tolu, L., Henkelmann, B., Klinn, C., Okay, O. & Schramm KW. (2002). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) distributions in the Bay of Marmara sea: Izmit Bay. *Environmental Pollution*, 119(3), 383-397. doi: 10.1016/S0269-7491(01)00341-4
- Tontonoz, P., Hu, E. & Spiegelman, B.M. (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 79(7), 1147–56. doi: 10.1016/0092-8674(94)90006-x
- Turgut, C. (2003). The contamination with organochlorine pesticides and heavy metals in surface water in Küçük Menderes River in Turkey, 2000-2002. *Environmental International*, 29(1), 29-32. doi: 10.1016/S0160-4120(02)00127-7
- Ulbrich, B. & Stahlmann, R. (2004). Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Archives of Toxicology*, 78(5), 252–268. doi: 10.1007/s00204-003-0519-y
- Uslu, U., Sandal, S., Cumbul, A., Yildiz, S., Aydin, M. & Yılmaz B. (2013). Evaluation of estrogenic effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides using immature rat uterotrophic assay. *Human and Experimental Toxicology*, 32, 476-82. doi: 10.1177/0960327112472999
- Vallack, H.W., Bakker, D.J., Brandt, I., Broström-Lundén, E., Brouwer, A., Bull, K.R., Gough, C., Guardans, R., Holoubek, I., Jansson, B., Koch, R., Kuylenstierna, J., Lecloux, A., Mackay, D., McCutcheon, P., Mocarelli, P., Taalman, R.D. (1998). Controlling persistent organic pollutants- what's next?, *Environmental Toxicology & Pharmacology*, 6, 143-175. doi: 10.1016/s1382-6689(98)00036-2

- Waring, R.H. & Harris, R.M. (2011). Endocrine disrupters--a threat to women's health? *Maturitas*, 68(2), 111-115. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.10.008
- Watt, J. & Schlezinger, J.J. (2015). Structurally-diverse, PPARgammaactivating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. *Toxicology*, 331, 66-77. doi: 10.1016/j.tox.2015.03.006
- Wei, F., Mortimer, M., Cheng, H., Sang, N. & Guo, L.H. (2021). Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: A review. *Science of the Total Environment*, 778, 146150. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146150
- Wellfinger-Smith, G., Minholz, J.L., Byrne, S., Waghiyi, V., Gologergen, J., Kava, J., Apatiki, M., Ungott, E., Miller, P.K., Arnason, J.G. & Carpenter, D.O. (2011). Organochlorine and metal contaminants in traditional foods from St. Lawrence Island, Alaska. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 74(18), 1195-214. doi: 10.1080/15287394.2011.590099
- WHO. (2014). The new POPs under the Stockholm Convention. Secretariat of the Stockholm Convention 2014. <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/TheNewPOPs/tabid/2511/Default.aspx>. Accessed July, 2021.
- Xu, X., Liu, A., Hu, S., Ares, I., Martínez-Larrañaga, M.R., Wang, X., Martínez, M., Anadón, A. & Martínez, M.A. (2021) Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chemistry*, 353, 129488. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129488
- Yeşildağlar, N., Yıldırım, G., Attar, R., Karateke, A., Fiçircioğlulu, C. & Yılmaz, B. (2010). Exposure to industrially polluted water resulted in regressed endometriotic lesions and enhanced adhesion formation in a rat endometriosis model: a preliminary study. *Fertility and Sterility*;93(5), 1722-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.028
- Yılmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(1), 127-147. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z
- Yılmaz, B., Seyran, A.D., Sandal, S., Aydın, M., Colakoglu, N., Kocer, M & Carpenter D.O. (2006a). Modulatory effects of Aroclors 1221 and 1254 on bone turnover and vertebral histology in intact and ovariectomized rats. *Toxicology Letters*;166(3):276-84. doi: doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.08.003
- Yılmaz, B., Sandal, S., Chen, C.H. & Carpenter DO. (2006b). Effects of PCB 52 and PCB 77 on cell viability, [Ca(2+)](i) levels and membrane fluidity in mouse thymocytes. *Toxicology*, 217(2-3), 184-193. doi: 10.1016/j.tox.2005.09.008
- Yucra, S., Rubio, J., Gasco, M., Gonzales, C., Steenland, K. & Gonzales, G.F. (2006). Semen quality and reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 12(4), 355-361. doi: 10.1179/oeh.2006.12.4.355
- Zeng, F., Lerro, C., Lavoue, J., Huang, H., Siemiatycki, J., Zhao, N., Ma, S., Deziel, N.C., Friesen, M.C., Udelsman, R. & Zhang, Y. (2017). Occupational exposure to pesticides and other biocides and risk of thyroid cancer. *Occupational and Environmental Medicine*, 74(7), 502-510. doi: 10.1136/oemed-2016-103931.
- Zoeller, R.T., Brown, T.R., Doan, L.L., Gore, A.C., Skakkebaek, N.E., Soto, A.M., Woodruff, T.J. & Vom Saal, F.S. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*,153(9), 4097-4110. doi: 10.1210/en.2012-1422.

**Prof. Dr. BAYRAM YILMAZ | Yeditepe Üniversitesi |
bayram2353[at]yahoo.com | ORCID: 0000-0002-2674-6535**

Prof. Dr. Bayram Yılmaz, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü ve Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı olarak görev yapmaktadır. Lisans eğitimini Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi (1991), doktora derecesini Glasgow Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Enstitüsünde (1997) aldı. 2001-2003 yılları arasında “Research Professor” olarak State University of New York at Albany’de; University of Oxford (2000) ve King’s College London (2013) kurumlarında ise “Visiting Scientist” olarak çalıştı. Yedi ulusal ve uluslararası kitapta bölüm ile uluslararası bilimsel hakemli dergilerde 130 makalesi yayımlanmıştır (h-index:25, 1700 atf). Beş adet TÜBİTAK 1001 projesi ve bir Avrupa Birliği projesinde yürütücülük yapmıştır. Ayrıca, beş TÜBİTAK projesinde araştırmacı, 10 TÜBİTAK projesinde de danışman olarak görev almıştır. Çalıştığı kurumlarda 36 yüksek lisans, doktora ve tıpta uzmanlık tezi yönetmiştir, halen sekiz asistanının tez danışmanıdır. 2014 yılından bu yana FEPS Genel Sekreteri olarak görev yapmaktadır. Avrupa Beyin Araştırmaları Konseyinde (FENS) 2009-2019 yılları arasında Türkiye’yi temsil etmiştir. Türk Nöroendokrinoloji Derneği’nin kurucu başkanlığını 2008-2018; Türkiye Beyin Araştırmaları ve Sinirbilimleri Derneği’nin (TÜBAS) ise 2014 yılından bu yana başkanlığını yapmaktadır. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) kurucu Genel Sekreteri olarak çalışmıştır (2016-2019).

**Prof. Dr. BAYRAM YILMAZ | Yeditepe University |
bayram2353[at]yahoo.com | ORCID: 0000-0002-2674-6535**

Prof. Dr. Bayram Yılmaz is Head of Department of Physiology, Vice Dean of Medical School and Director of the Institute of Health Sciences at Yeditepe University. He graduated from Fırat University Faculty of Veterinary Medicine (1991) and got his PhD at University of Glasgow, Medical School, Institute of Physiology (1997). He worked as “Research Professor” at State University of New York at Albany (2001-2003) and “Visiting Scientist” at University of Oxford (2000) and King’s College London (2013). He has published seven book chapters and 130 papers in international peer-reviewed scientific journals (h-index:25, 1700 citations). He was the primary investigator at five TÜBİTAK 1001 and one EU projects. He also contributed to 5 TÜBİTAK projects as co-researcher and 10 projects as adviser. Professor Yılmaz has supervised 36 MSc, PhD and residency thesis, and is currently the supervisor of eight postgraduate students. He has been the FEPS Secretary General since 2014; represented Turkey at the Federation of European Neuroscience Societies Council between 2009-2019. He was the founder and president of Turkish Neuroendocrinology Society (2008-2018), and is the president of Turkish Neuroscience Society since 2014. Professor Yılmaz worked as founder Secretary General of Health Institutes of Turkey (TÜSEB, 2016-2019).

