

**PEDİATRİK ENDOKRİNOLOG GÖZÜYLE ENDOKRİN
BOZUCULAR**

ENDOCRINE DISRUPTORS FROM THE VIEW OF A PEDIATRIC
ENDOCRINOLOGIST

Oya Ercan

Atıf için: Ercan, Oya (2022). Pediatrik Endokrinolog Gözüyle Endokrin Bozucular. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 81-98). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch05.

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOG GÖZÜYLE ENDOKRİN BOZUCULAR

Prof. Dr. Oya Ercan

İstanbul Üniversitesi

Özet

Endokrin bozucular yapılan çok sayıda araştırma ile her geçen gün etkileri ve etki mekanizmaları daha da iyi anlaşılan doğal veya sentetik madde ya da karışımlardır. Doğal hormonların sentez, salgı, transport, metabolizma, reseptöre bağlanma ya da vücuttan atılmasını etkileyerek işlevlerini bozmakta ve sonuçta sağlıklı organizma ve nesilleri üzerinde olumsuz etkiler yapmaktadır. İntrauterin dönemden başlayarak çocukluk çağında endokrin bozuculara maruziyet kritik önem taşımaktadır. Pediatrik endokrinoloji açısından endokrin bozucular özellikle erkek ürogenital sistem gelişimi ile değişiklikler, puberte zamanlaması ve tiroid fonksiyonları ile ilgili etkiler ve obeziteye yatkınlığın oluşması ile ilişkilendirilmektedir. Adolesanlarda son zamanlarda gözlenmekte olan cinsiyet uyumsuzluğu fenomeni ile ilişkili olmaları da olası görünmektedir. Çocukların endokrin bozuculara maruziyetinin engellenmesi için gerekli tedbirler alınmalı ve bugün alınan tedbirlerin gelecek nesilleri de koruyacağı vurgulanmalıdır.

Anahtar kelimeler

Endokrin Bozucular, Epigenetik, Cinsiyet Uyumsuzluğu, Persistan Organik Kirleticiler, Obezitenler

ENDOCRINE DISRUPTORS FROM THE VIEW OF A PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST

Abstract

Endocrine disruptors are natural or synthetic substances or mixtures which we learn more about through an increasing number of studies. They interfere with synthesis, secretion, transport, metabolism, binding to receptors, and excretion of natural hormones, thus negatively impacting healthy organisms and their following generations. Exposure to endocrine disruptors in childhood, starting from intrauterine life, has critical importance. Concerning pediatric endocrinology, endocrine disruptors are especially associated with changes in male urogenital system development, effects related to pubertal timing and thyroid function, and predisposition to obesity. It seems possible that they might be related to gender incongruence phenomenon which has recently started to be observed in adolescents. Precautions are needed to be taken to prevent exposure of children to endocrine disruptors and should be emphasized that precautions taken today will protect future generations from the effect of endocrine disruptors tomorrow.

Keywords

Endocrine Disruptors, Epigenetics, Gender Incongruence, Persistent Organic Pollutants, Obesogens

Giriş

Endokrin bozucular doğal ya da sentetik, hormonal ve homeostatik sistemlerde değişikliğe yol açan, fetal dönemden itibaren etkili olabilen ve gelecek nesiller üzerine olumsuz etki yapan (epigenetik etki) kimyasallar ve kimyasal bileşiklerdir. Endokrin bozucu kimyasallara maruziyet deri yoluyla, kontamine havayı soluyarak, içme suyuyla, yiyeceklerle, plasenta yolu ile ve anne sütü ile olabilir. Bir bireyin endokrin bozucu kimyasallardan nasıl etkileneceği, çeşitli sağlık problemlerine genetik yatkınlığının yanında değişik çevresel faktörlerin varlığı ile belirlenebilir (Diamanti-Kandarakis vd., 2009; Ercan vd., 2014; Turan & Ercan, 2021).

Endokrin bozucu kimyasalların pek çok özelliği onların etkilerinin anlaşılmasını zorlaştırabilir. Örneğin bu moleküllere duyarlılık maruz kalınan döneme göre farklılık gösterebilir. Özellikle duyarlılığın yüksek olduğu çocukluk çağında endokrin bozucuların etkilerinin en fazla olduğu dönemlerin intrauterin dönem ve puberte dönemi olduğu bilinmektedir. Doğal olmayan bir molekül yani endokrin bozucu tarafından doğal sinyal oluşturulması, maruziyetten sonra etki görülene kadar geçebilen zaman (latent dönem), doz-cevap eğrilerinin alışlagelmiş olmaması (non-monotonik doz-cevap ilişkileri), epigenetik etki (nesilden nesile geçen etki), etkilerin hava, su ve göç eden hayvanlar aracılığı ile buldukları yerlerden çok uzakta gözlenebilmesi, aynı endokrin bozucunun farklı dokulardaki etkilerinin farklı olabilmesi gibi pek çok özellik endokrin bozucuların etkilerinin kolay anlaşılmasına yol açmaktadır.

Pediyatrik Endokrinolojide Endokrin Bozucular

Endokrin bozuculara bağışık hiçbir endokrin sistem olmadığı için bu kimyasallar pediyatrik endokrinolojinin ilgi sahasında yer alır. Çocuk sağlığı açısından endokrin bozucuların epigenetik etkileri büyük önem taşır; multijenerasyonel ve transjenerasyonel etkiler söz konusudur (Xin, Susiarjo, & Bartolomei, 2015).

Çocuklar erişkinlerden farklı olup organ gelişim hızları değişkendir. Vücut ağırlığına oranla vücut yüzeyleri ve deriden emilim daha fazladır, vücut ağırlığı başına günlük kalori, sıvı ve oksijen tüketimleri fazladır. Anne sütü ve süt ürünleri ile yağda çözünür endokrin bozuculara fazla maruz kalır. Uzun bir yaşam beklentisi mevcuttur; endokrin bozucuya maruziyet ile etkinin görüldüğü dönem arasındaki zaman (latent dönem) aşılabilir. Aktiviteleri nedeniyle endokrin bozuculara daha fazla maruz kalırlar (her şeyi ağza götürme, yerde emikleme, oynama gibi); tehlikelerden korunamazlar. Sitokrom p450 enzim aktiviteleri düşüktür.

Endokrin bozucuların alanı gelişen fetusun anne karnındaki koşulları da dahil olmak üzere, dış ortam ile kendi genleri arasındaki etkileşimini ve bireyin yaşamının ileriki dönemlerinde hastalık

geliştirmeye eğilimini belirleyecek “yetişkin hastalığın fetal temelleri” kavramını kapsamaktadır. DOHaD hipotezi (*Developmental Origins of Health and Disease*) olarak ifade edilen bu kavram anne karnında yetersiz beslenmenin fetal programlanmayı değiştirerek bebeğin ileriki yaşamında obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık ortaya çıkması riskini arttırması olarak tanımlanmıştır. Zaman içinde DOHaD hipotezi nütrisyonel olmayan diğer erken dönem maruziyetlerin de vücut fizyolojisini değiştirdiği konseptini kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Endojen hormonlardaki anormallikler (zamanlama, sekans ve düzeyler), annenin sentetik hormon kullanımı, endokrin bozuculara erken dönemde maruziyet, ebeveyn olma yaşının gecikmesi, yardımla üreme teknolojisi gibi (Carpinello, DeCherney, & Hill, 2018; Heindel & Vandenberg, 2015).

Endokrin Bozucuların Klinik Önem Taşıyan Etkileri

Endokrin bozucular ile ilgili sağlık riskleri meme kanseri (prenatal etki), prostat kanseri, diyabet, şişmanlık, tiroid hastalıkları, puberte bozukluğu, üreme sistemi bozuklukları, kısırlık, immun sistem zayıflaması, nörolojik ve davranışsal değişiklikler, stresle baş etmede zorluk ve cinsiyet uyumsuzluğu olarak sıralanabilir. Bu etkiler bu kimyasalların hormon regülasyonu ve etkisi ile interferans gösteren anahtar karakteristikleri ile belirlenir. Bu anahtar karakteristikler halen 10 adet olup zaman içinde yeni gelişmeler ışığında artış gösterebilir (La Merrill vd., 2020).

Tarihi önemi nedeniyle dietilstilbestrolden bahsetmek önem taşımaktadır. Düşük engelleme amaçlı olarak 1930’lu yıllarda hamile kadınlara verilmiş bulunan dietilstilbestrol annelerde %30-%40 artmış meme kanseri riski, kız çocuklarında artmış meme kanseri riski, annede ve kızında vajinal kanserler, erkek çocuklarda inmemiş testis, epididim kisti, testis kanseri, genital anomaliler, 3. Jenerasyon kızların da ise beklenenden fazla overyan kanser sayısına neden olmuş olup günümüzde kullanılmamaktadır (Titus-Ernstoff vd., 2008).

Yine, endokrin bozucular için tarihi açıdan önem taşıyan bir durum testiküler disgenezi sendromudur (TDS) (İşgüven & Ercan, 2015). TDS kriptorşidizm, hipospadias, oligospermi ve testiküler kanser birlikteliğinden oluşmakta olup Skakkeback tarafından ilk kez 2001 yılında tanımlanmıştır (Skakkebaek, 2003; Skakkebaek, Rajpert-De Meyts, & Main, 2001; Thomas Zoeller vd., 2012) TDS prenatal dönemde östrojenik ve antiandrojenik etkileri olan kimyasallara da olmak üzere pek çok faktöre eşzamanlı maruziyet ile ilişkilendirilmiştir (Main, Skakkebaek, Virtanen, & Toppari, 2010).

DEHP, BPA ve parabenin testis fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Hamile farelere DEHP verildiğinde etkinin 3. Jenerasyona kadar devam ettiği ve gonadal disfonksiyona yol açtığı

saptanmıştır (Barakat vd., 2017). Bu çalışmada birinci jenerasyonda etkinin derecesi doza bağımlı iken, 2. Jenerasyonda sadece yüksek doz alanlarda etki gözlenmiş, 3. Jenerasyonda ise en büyük etki en düşük doz alanlarda ortaya çıkmıştır. Bu durumda doz-cevap ilişkisinin epigenetik etkideki nesiller arasında farklılık gösterebildiği anlaşılmaktadır (Barakat vd., 2017; Barakat, 2018). Fitalatların antiandrojenik etki ile erkek Yeni doğanlarda anogenital mesafenin kışalmasına yol açtığı Swan (Swan vd., 2005) tarafından 2005 yılında gösterilmiştir.

Günümüzde pandemi koşullarında dezenfektan kullanımı her zamankinden fazla olup, özellikle kuvaterner amonyum bileşiklerinin deney hayvanlarında fertilitate açısından her erkeklerde hem dişilerde etkili olduğu saptanmıştır (Melin vd., 2016, 2014).

Endokrin bozucuların çocuk hekimliğinde en çok gündeme gelen ve tartışılan etkilerinden biri puberte ve özellikle puberte zamanlaması üzerinedir (Fudvoye, Lopez-Rodriguez, Franssen, & Parent, 2019; Lucaccioni vd., 2020). Bu bağlamda fitalatların prematür telarşa yol açtığı bildirilmiştir (Chou, Huang, Lee, Wu, & Lin, 2009).

Erken puberte kızlarda DDT, DDE, BPA, fitalatlar, DBP, DEHP, PBB, soya ürünleri, PBDE'ler, erkeklerde PCB, puberte gecikmesi ise kızlarda dioksin, kurşun, PCB, PAH, erkeklerde poliklorine bifenil, dioksin, kurşun/poliklorodibenzofuranlar, organoklorin pestisidler, insektisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ile ilişkilendirilmiştir (Fudvoye vd., 2019).

California'da 1999-2000 yıllarında hamilelik sırasında annelerin idrar örneği alınmış ve idrar örneklerinde fitalat metabolitleri, parabenler ve fenoller ölçülmüştür. Çocuklar büyüdüğünde puberte bulgularının zamanlaması değerlendirilmiştir (Harley vd., 2019). Bu uzun soluklu çalışmada kızlarda bir fitalat metabolitinin pubik kıllanma, iki fenolün menarş ve erkek çocuklarda bir parabenin gonadarş zamanlamasına olan etkisi gösterilmiştir. Menarşın erkene çekilmesine yol açan fenollerden biri triklozan olup el sabunu ve bazı diş macunlarında antibakteriyel olarak kullanılmaktadır. Yine bir fenol olan benzofenin-3 ruj, saç spreyi ve şampuanlarda ürünün zamana dayanıklılığını arttırmak için katılmaktadır. Annenin mesleği dolayısı ile saç spreyi kullanımına bağlı intrauterin maruziyetin antiandrojenik etki yolu ile hipospadias gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Ormond vd., 2009).

Güneşin ultraviyole ışınlarına bağlı radyasyon önemli bir çevresel sağlık riski oluşturan faktördür. Bu nedenle özellikle çocuklarda yüksek koruyucu faktörlü (SPF) güneş kremleri kullanılmaktadır. Bu kremler ultraviyole filtrelerini içermektedir. Bu ultraviyole filtreler organik (kimyasal) ya da inorganik (fiziksel) olabilmektedir. Organik filtrelerden benzofenon bileşikleri (oksibenzon gibi) östrojenik, antiöstrojenik, androjenik ve antiandrojenik etkiler gösterebilmektedir. Diğer taraftan

yine organik olan oktil mefoksinnamat'ın hipotalamik-pitüiter-tiroid aksımı etkilediği düşünülmektedir (Maipas & Nicolopoulou-Stamati, 2015). Homosalat ve OD-PABA'nın ise sıçanlarda puberte gelişimi ve tiroid fonksiyonlarını etkilemediği gösterilmiştir (Erol vd., 2017). 4-metilbenzilidan kamfor'un sıçanlarda antiöstrojenik ve antiadrojenik özellikleri nedeniyle F₀ ve F₁ jenerasyonlarında diyetle verilmesinin erkek yavrularda puberteyi geciktirdiği, kız yavrularda ise normal cinsel davranışı değiştirdiği belirtilmiştir (Maipas & Nicolopoulou-Stamati, 2015).

Endokrin bozucuların yine sıçanlarda yapılan araştırmalar ile annelik davranışını da değiştirdiği, yavruyu yalama davranışında azalma ile birlikte annenin tek başına geçirdiği sürenin arttığı gösterilmiştir (Lopez Rodriguez vd., 2019). Annenin davranışlarındaki bu değişikliklerin kortikotropik ve gonadotropik aksların gelişiminde transjenerasyonel değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Bu şekilde endokrin bozucu kimyasalların hipotalamusun yeniden programlanması yolu ile puberte zamanlaması üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Lopez Rodriguez vd., 2019). Diğer taraftan farelerde PCB'lerin her iki cinstе, vinclozolinin ise erkeklerde sosyo-seksüel tercihleri etkilediği gözlenmiştir (Hernandez Scudder vd., 2021). Bu bulgular günümüzde özellikle adolesan döneminde dikkat çeken cinsiyet uyumsuzluğu açısından endokrin bozucuların etkisinin varlığını sorgulatmaktadır.

Meme gelişiminin kritik dönemleri intrauterin dönem, puberte ve gebelik olup, bu bağlamda endokrin bozucuya ne zaman maruz kalındığı önem taşımaktadır. Puberte döneminde terminal duktül tomurcuklar polifere olur ve hızlı olarak bölünür; bunlar endokrin bozuculara özellikle hassas oluşumlardır. Dolayısı ile bu dönemde endokrin bozuculara maruziyet emzirmenin kısa sürmesine ya da erişkin dönemde meme kanserinin sık olarak görülmesine yol açmaktadır (Macon & Fenton, 2013; Gore vd., 2015).

Doğal ve Sentetik Belli Başlı Endokrin Bozucular

Oral yolla alınan doğal endokrin bozucular fitoöstrojenler olup soya maması ile beslenmiş olan bebeklerde ergenlik çağında otoimmün tiroidit, yine izoflavonlar ile tiroid peroksidaz inhibisyonuna bağlı guatr gözlenebilmektedir (Doerge & Sheehan, 2002; Fort, Moses, Fasano, Goldberg, & Lifshitz, 1990). Deri yolu ile vücuda giren lavanta içeren ürünlerin ise prematür telarş ve prepubertal jinekomastiye yol açtığı belirtilmektedir (Ramsey vd., 2019).

Dioksin bilinen en toksik endokrin bozucu olup akut maruziyet sonucunda gebe kadınlarda düşüklere ve teratojen etkiye yol açabilmektedir. Seveso 'da 1976'da yaşanan faciada süt çocukluğu çağında olup TCDD'ye maruz kalan olgular takip edilmiş ve bu olgularda maruz olmayanlara göre 2 misli sıklıkta meme kanseri gözlenmiştir (Warner vd., 2002). Yine Seveso

faciası sırasında prepubertede olan kadınların kızlarında intrauterin dioksin maruziyete bağlı olarak puberte zamanlamasının değiştiği gözlenmiştir (Warner vd., 2020). Günümüzde Seveso faciası ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Şu anda konu Seveso kohortunda dioksin genetik duyarlılık farklarının bulunup bulunmadığının gösterilmesidir. Bu bağlamda özellikle hemen facia sonrasındaki hamileliklerden doğan bebeklerin doğum kilolarının AhR yolağındaki SNP'lerdeki farklılıklara göre değişiklik gösterip göstermediği araştırılmaktadır (Eskenazi vd., 2018).

Bisfenol A klinik açıdan en çok suçlanan endokrin bozucudur. Erken puberte, hızlı uzama ve erkek bebeklerde anti androjenik etkisi ile kriptorşidizm ve hipospadias ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda obezite ve glikoz metabolizmasında bozukluklara yol açtığı ve tip 2 diyabet gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Son olarak 2019 yılında gebelikte düşük dozda BPA maruziyetinin farelerde sirkadiyen ritimleri değiştirdiği saptanmıştır (Nesan vd, 2021). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören prematüre bebeklerde BPA ve DEHP gibi endokrin bozucuların önemi üzerinde durulmaktadır (Calafat, Ye, Wong, Reidy, & Needham, 2008).

Persistan organik kirleticilerden (POP) PCB'nin tiroid hormon düzeylerini düşürdüğü ve gelişmekte olan beyin üzerinde nörotoksik etkiye yol açtığı belirlenmiştir. İnsan plasentasındaki PCB ile rT3 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Mohawklar balığı çok tüketen bir toplum olup anne sütü ile beslenmiş bireylerde %15 oranında bir tiroid otoantikoru olan TPOab yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada TPOab ile serum PCB ve pestisidler (DDE, HCB ve mireks) arasında ilişki saptanmıştır (Schell, Gallo, Ravenscroft, & DeCaprio, 2009). DDT ve DDE'nin de içinde bulunduğu sekiz organoklorin pestisite (POP) maruziyet ile konjenital kriptorşidizm arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Bu pestisitler arasında uzun yıllar önce kullanımı yasaklanmış olan DDT ve DDE'nin bulunması annelerin pestisitlerle temasının yeni değil, yıllar önce gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmüştür (Damgaard vd., 2008).

Michigan Gölü balıkçılar kohortunda olan annelerin 1973-1991'de yapılan ölçümlerle hamilelik sırasındaki DDE konsantrasyonları geriye dönük olarak hesaplanmış ve 1950- 1980 yılları arasında doğan kızlarında in utero 15 mikrogram/litre DDE maruziyetinin menarş yaşını 1 yıl öne aldığı saptanmıştır (Vasiliu, Mutinini, & Karmaus, 2004). Belçika'da doğmuş kızlara göre gerek evlat edinilmiş gerekse evlat edinilmemiş ama Belçika'ya göç etmiş yabancı kızlarda puberte prekoksun 80 misli fazla olduğunun gözlenmesi üzerine serumda ölçülen DDE konsantrasyonlarının Belçika'da doğmuş kızlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Krstevska-Konstantinova vd., 2001). Bu çalışma endokrin bozucuların puberte zamanlaması üzerindeki etkisini ortaya koyan en önemli çalışmalardan birisidir.

Yine POP grubundan perfloroalkiller (PFAS) gündelik hayatımıza giren endokrin bozucu kimyasallardır. PFAS türlerinden PFOA ve PFOS gıda ambalajlarında, ev temizleyicilerinde ve yapışmaz tencere ve tavalarda bulunmakta olup gestasyonel diyabetle, çocukluk çağında obezite, preeklampsi ve fetal büyümede kısıtlanma ile ilişkilendirilmişlerdir (Szilagyi, Avula, & Fry, 2020). İçme suyu ya da anne sütü ile bebeğe ulaşan PFOA'nın pubertal dönemde göğüs gelişimini geciktirebildiği de belirtilmiştir.

Polibromine difenil eterler (PBDE) diğer bir POP grubunu oluşturmakta olup, 1970 lerden beri alev almayı geciktirici (AAG) olarak değişik ürünlerde kullanılmaktadırlar. Bu kimyasallar elektronik eşyalar, halılar, perdeler, tekstil ürünleri, kanepeler, poliüretan köpük, ofis mobilyalarında yer almaktadır. PBDE havaya, suya karışır ve gıda zincirine girer. Başlıca tozla soluma ve süt ürünleri, balık ve etle insan vücuduna girer. Yağ dokusunda birikir; bir kısmı ise karaciğerde metabolize olur. İnsanlarda yarı ömrü 12 yıl kadardır. 2013'ten beri ABD'de kullanılmamaktadırlar. Östrojenik ve antiöstrojenik etki gösteren PBDE'ler bulunmaktadır, PBDE'nin insanda anneden geçen tiroid hormonların azaldığının bilindiği dönemde sıçan yavrularında serum tiroid hormon düzeyleri etkilendiği saptanmıştır (Ruis vd., 2019). Bu dönemde insan fetüsü kendi sentezlediği tiroid hormonlarına bağımlıdır ve insanda da aynı etkinin olması durumunda beyin gelişiminde tiroid hormonlarının önemi bilindiğinden fetüsün gelişiminin geri kalacağı anlaşılabilir. CHAMACOS çalışmasında annedeki PBDE düzeyinin çocukları 7 yaşında değerlendirildiğinde vücut kitle indeksi ile erkek çocuklarında pozitif ilişki, kız çocuklarında ise negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Diğer bir PBDE olan BDE-153'ün ise yine annedeki düzey ile 7 yaşındaki çocuklarında her iki cinsten de negatif ilişki gösterdiği belirtilmiştir (Erkin-Cakmak vd., 2015). Bir diğer çalışmada organoklorinlere (organoklorin pestisitler) ve PCB (poliklorinebifenil)'e gebelik sırasında maruziyet 7 yaşındaki kilo ile ilişkili bulunmuştur (Agay-Shay vd., 2015).

Curtis ve arkadaşları (Curtis vd., 2019) bromine AAG'lere maruziyetin doğal östrojene benzer DNA metilasyon değişikliklerine yol açtığını göstermiştir. 1973 yılında ateşe dayanıklılık sağlayan bir kimyasal (PBB) içeren torbalar büyükbaş hayvanların yemlerinin bulunduğu torbalar ile karışmış Michigan'da 6,5 milyon kişi PBB'ye çeşitli şekillerde maruz kalmıştır. Ortalama $15,2 \pm 11,6$ yaşında bu maruziyetin gerçekleştiği kişilerin 40 yıl sonra dahi kanlarında ölçülebilir miktarda PBB saptanmıştır ve PBB düzeyleri arttıkça DNA metilasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Diğer taraftan maruz kalanlarda tiroid hastalığı, meme kanseri, kızlarda erken ergenlik, erkeklerde genitoüriner sorunlar daha sık görülmüştür (Curtis vd., 2019). Evde 12 saat ya da fazla vakit geçirenlerde ev tozunda AAG konsantrasyonunun fazla olması halinde Papiller tiroid kanseri ihtimalinin 5,5 misli arttığı saptanmıştır (Hoffman vd., 2017).

Bir grup endokrin bozucu kimyasallar ise metabolizmanın ve adipoz doku fonksiyonunun kontrolünü düzenleyen mekanizmalarla etkileşerek vücut ağırlığının düzenlenmesinde dengesizliğe neden olarak obeziteye yol açtuklarından dolayı obezojenler olarak adlandırılırlar (Grün & Blumberg, 2009; Ercan vd., 2018). DES, BPA, tributiltin (TBT), fitalatlar, DDT, PFOA, TBBPA ve PCB obezojen olarak tanımlanmaktadır.

Tributiltin'in adipoz doku ağırlığında artışa neden olduğu ve insan karaciğer hücrelerinde lipogenik gen ekspresyonunu arttırarak steatozu uyardığı gösterilmiştir (Foulds, Treviño, York, & Walker, 2017; Stossi vd., 2019). Obezojenlerden fitalatların adipozite artışına ve insülin direncine yol açtığı ortaya konulmuştur (Grün & Blumberg, 2009). Fitalatlardan MEHP PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) agonistidir ve PPAR γ 'yı aktive ederek adiposit farklılaşmasına neden olabilmektedir. DEHP erkeklerde bel çevresindeki artışla da ilişkili bulunmuştur (Stahlhut vd., 2007). BPA ise obez olmayan ve obez olan PKOS'lu kadınlarda, obez olmayan kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup, BPA ve vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (Takeuchi vd., 2004). Öte yandan hayatın erken döneminde obezojenlere maruziyet adiposit sayı ve büyüklüğünü etkileyerek ileri dönem obezitesini kolaylaştıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç

Klinik yansımaları nedeni ile pediatrik endokrinolojinin ilgi çekici bir konusu haline gelen endokrin bozucu kimyasalların etkilerinin daha pek çok araştırma ile irdeleneceği açıktır. Çocukların bu kimyasalların etkilerinden korunması için tedbirlerin intrauterin dönemden başlanarak alınması büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça / References

- Agay-Shay, K., Martinez, D., Valvi, D., Garcia-Esteban, R., Basagaña, X., Robinson, O., ... Vrijheid, M. (2015). Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. *Environmental Health Perspectives*, 123(10), 1030–1037. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409049>
- Barakat, R., MON-359 / MON-359 - Prenatal exposure to DEHP leads to premature reproductive senescence in the future generations. *ENDO 2018*.
- Barakat, R., Lin, P.-C. P., Rattan, S., Brehm, E., Canisso, I. F., Abosalum, M. E., ... Ko, C. (2017). Prenatal Exposure to DEHP Induces Premature Reproductive Senescence in Male Mice. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 156(1), 96–108. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw248>
- Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Reidy, J. A., & Needham, L. L. (2008). Exposure of the U.S. population to Bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environmental Health Perspectives*. <https://doi.org/10.1289/ehp.10753>
- Carpinello, O., DeCherney, A., & Hill, M. (2018). Developmental Origins of Health and Disease: The History of the Barker Hypothesis and Assisted Reproductive Technology. *Seminars in Reproductive Medicine*, 36(03/04), 177–182.

<https://doi.org/10.1055/s-0038-1675779>

- Chou, Y.-Y., Huang, P.-C., Lee, C.-C., Wu, M.-H., & Lin, S.-J. (2009). Phthalate exposure in girls during early puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*, 22(1), 69–77. <https://doi.org/10.1515/jpem.2009.22.1.69>
- Curtis, S. W., Cobb, D. O., Kilaru, V., Terrell, M. L., Kennedy, E. M., Marder, M. E., ... Smith, A. K. (2019). Exposure to polybrominated biphenyl (PBB) associates with genome-wide DNA methylation differences in peripheral blood. *Epigenetics*, 14(1), 52–66. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1565590>
- Damgaard, I. N., Jensen, T. K., Nordic Cryptorchidism Study Group, Petersen, J. H., Skakkeback, N. E., Toppari, J., & Main, K. M. (2008). Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One*, 3(8), e3051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003051>
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., ... Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- Doerge, D. R., & Sheehan, D. M. (2002). Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environmental Health Perspectives*, 110(suppl 3), 349–353. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s3349>
- Ercan, O., Darcan, Ş., Orbak, Z., İsgüven, P., Özen, S., Demir, K., ... Çok, İ. (2014). endokrin bozucular. In nuçin saka teoman akçay (Ed.), *çocuk endokrinolojisinde uzlaş* (pp. 141–152). Ankara.
- Erkin-Cakmak, A., Harley, K. G., Chevrier, J., Bradman, A., Kogut, K., Huen, K., & Eskenazi, B. (2015). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether exposures and body mass at age 7 years: The CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408417>
- Erol, M., Çok, I., Bostan Gayret, Ö., Günes, P., Yigit, Ö., Sayman, E., ... Ercan, O. (2017). Evaluation of the endocrine-disrupting effects of homosalate (HMS) and 2-ethylhexyl 4-dimethylaminobenzoate (OD-PABA) in rat pups during the prenatal, lactation, and early postnatal periods. *Toxicology and Industrial Health*. <https://doi.org/10.1177/0748233717718974>
- Eskenazi, B., Warner, M., Brambilla, P., Signorini, S., Ames, J., & Mocarelli, P. (2018). The Seveso accident: A look at 40 years of health research and beyond. *Environment international*, 121(Pt 1), 71–84. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.051>
- Fort, P., Moses, N., Fasano, M., Goldberg, T., & Lifshitz, F. (1990). Breast and soy-formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. *Journal of the American College of Nutrition*, 9(2), 164–167. <https://doi.org/10.1080/07315724.1990.10720366>
- Foulds, C. E., Treviño, L. S., York, B., & Walker, C. L. (2017). Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(8), 445–457. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.42>
- Fudvoye, J., Lopez-Rodriguez, D., Franssen, D., & Parent, A.-S. (2019). Endocrine disrupters and possible contribution to pubertal changes. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(3), 101300. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101300>
- 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. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Grün, F., & Blumberg, B. (2009). Endocrine disrupters as obesogens. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304(1–2), 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.018>

- Harley, K. G., Berger, K. P., Kogut, K., Parra, K., Lustig, R. H., Greenspan, L. C., ... Eskenazi, B. (2019). Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Human Reproduction*, *34*(1), 109–117. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey337>
- Heindel, J. J., & Vandenberg, L. N. (2015). Developmental origins of health and disease. *Current Opinion in Pediatrics*, *27*(2), 248–253. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000191>
- Hernandez Scudder, M. E., Young, R. L., Thompson, L. M., Kore, P., Crews, D., Hofmann, H. A., & Gore, A. C. (2021). EDCs Reorganize Brain-Behavior Phenotypic Relationships in Rats. *Journal of the Endocrine Society*, *5*(5). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab021>
- Hoffman, K., Lorenzo, A., Butt, C. M., Hammel, S. C., Henderson, B. B., Roman, S. A., ... Sosa, J. A. (2017). Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study. *Environment International*, *107*, 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.06.021>
- İşgüven P., Ercan, O., (2015). Endokrin Bozuculara Bağlı Cinsiyet Gelişim ve Farklılaşma Bozuklukları. In A.Akinci & N.Saka /Ed), *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları* (pp275-297). İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi.
- Krstevska-Konstantinova, M., Charlier, C., Craen, M., Du Caju, M., Heinrichs, C., De Beaufort, C., ... Bourguignon, J. P. (2001). Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: Evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.1020>
- La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., ... Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews. Endocrinology*, *16*(1), 45–57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
- Lopez Rodriguez, D., Delli, V., Aylwin, C., Gerard, A., Blacher, S., Tirelli, E., ... Parent, A. S. (2019). OR23-1 Transgenerational Effects of Endocrine Disrupting Chemicals on Pubertal Timing through Epigenetic Reprogramming of the Hypothalamus. *Journal of the Endocrine Society*, *3*(Supplement_1). <https://doi.org/10.1210/js.2019-OR23-1>
- Lucaccioni, L., Trevisani, V., Marrozzini, L., Bertonecelli, N., Predieri, B., Lugli, L., ... Iughetti, L. (2020). Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(6), 2078. <https://doi.org/10.3390/ijms21062078>
- Macon, M. B., & Fenton, S. E. (2013). Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, *18*(1), 43–61. <https://doi.org/10.1007/s10911-013-9275-7>
- Main, K. M., Skakkebaek, N. E., Virtanen, H. E., & Toppari, J. (2010). Genital anomalies in boys and the environment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *24*(2), 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.10.003>
- Maipas, S., & Nicolopoulou-Stamati, P. (2015). Sun lotion chemicals as endocrine disruptors. *Hormones*, *14*(1), 32–46. <https://doi.org/10.1007/BF03401379>
- Melin, V. E., Melin, T. E., Dessify, B. J., Nguyen, C. T., Shea, C. S., & Hrubec, T. C. (2016). Quaternary ammonium disinfectants cause subfertility in mice by targeting both male and female reproductive processes. *Reproductive Toxicology*, *59*, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.10.006>
- Melin, V. E., Potinini, H., Hunt, P., Griswold, J., Siems, B., Werre, S. R., & Hrubec, T. C. (2014). Exposure to common quaternary ammonium disinfectants decreases fertility in mice. *Reproductive Toxicology*, *50*, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.07.071>

- Nesan, D., Feighan, K. M., Antle, M. C., & Kurrasch, D. M. (2021). Gestational low-dose BPA exposure impacts suprachiasmatic nucleus neurogenesis and circadian activity with transgenerational effects. *Science advances*, 7(22), eabd1159. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd1159>
- Ormond, G., Nieuwenhuijsen, M. J., Nelson, P., Toledano, M. B., Iszatt, N., Geneletti, S., & Elliott, P. (2009). Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case–Control Study. *Environmental Health Perspectives*, 117(2), 303–307. <https://doi.org/10.1289/ehp.11933>
- Özsu E., İşgüven P., Ercan, O.,, (2018). Endokrin Bozucular ve Obezite. In A. Akıncı & A. Uçkun-Kitapçı (Ed), *Çocuk ve Ergenlerde Obezite* (pp. 315-328). İstanbul. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği.
- Ramsey, J. T., Li, Y., Arao, Y., Naidu, A., Coons, L. A., Diaz, A., & Korach, K. S. (2019). Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(11), 5393–5405. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01880>
- Ruis, M. T., Rock, K. D., Hall, S. M., Horman, B., Patisaul, H. B., & Stapleton, H. M. (2019). PBDEs Concentrate in the Fetal Portion of the Placenta: Implications for Thyroid Hormone Dysregulation. *Endocrinology*, 160(11), 2748–2758. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00463>
- Schell, L. M., Gallo, M. V., Ravenscroft, J., & DeCaprio, A. P. (2009). Persistent organic pollutants and anti-thyroid peroxidase levels in Akwesasne Mohawk young adults. *Environmental Research*, 109(1), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.08.015>
- Skakkebaek, N. E. (2003). Testicular Dysgenesis Syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, 60(3), 49–49. <https://doi.org/10.1159/000074499>
- Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., & Main, K. M. (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Human Reproduction*, 16(5), 972–978. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>
- Stahlhut, R. W., van Wijngaarden, E., Dye, T. D., Cook, S., & Swan, S. H. (2007). Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environmental health perspectives*, 115(6), 876–882. <https://doi.org/10.1289/ehp.9882>
- Stossi, F., Dandekar, R. D., Johnson, H., Lavere, P., Foulds, C. E., Mancini, M. G., & Mancini, M. A. (2019). Tributyltin chloride (TBT) induces RXRA down-regulation and lipid accumulation in human liver cells. *PLOS ONE*, 14(11), e0224405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224405>
- Swan, S. H., Main, K. M., Liu, F., Stewart, S. L., Kruse, R. L., Calafat, A. M., ... Teague, J. L. (2005). Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 1056–1061. <https://doi.org/10.1289/ehp.8100>
- Szilagyi, J. T., Avula, V., & Fry, R. C. (2020). Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and Their Effects on the Placenta, Pregnancy, and Child Development: a Potential Mechanistic Role for Placental Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). *Current Environmental Health Reports*, 7(3), 222–230. <https://doi.org/10.1007/s40572-020-00279-0>
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., & Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*, 51(2), 165–169. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.165>

- Thomas Zoeller, R., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., ... Vom Saal, F. S. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>
- Titus-Ernstoff, L., Troisi, R., Hatch, E. E., Hyer, M., Wise, L. A., Palmer, J. R., ... Hoover, R. N. (2008). Offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *19*(2), 251–257. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318163152a>
- Turan, H., & Ercan, O. (2021). Çocuklarda Endokrin Bozucular. In F. DARENDELİLER (Ed.), *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet*. İstanbul.
- Vasiliu, O., Muttineni, J., & Karmaus, W. (2004). In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh292>
- Warner, M., Eskenazi, B., Mocarelli, P., Gerthoux, P. M., Samuels, S., Needham, L., Patterson, D., & Brambilla, P. (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental health perspectives*, *110*(7), 625–628. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110625>
- Warner, M., Rauch, S., Ames, J., Mocarelli, P., Brambilla, P., & Eskenazi, B. (2020). Age at menarche in Seveso daughters exposed in utero to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, *4*(5), e111. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000111>
- Xin, F., Susiarjo, M., & Bartolomei, M. S. (2015). Multigenerational and transgenerational effects of endocrine disrupting chemicals: A role for altered epigenetic regulation? *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *43*, 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2015.05.008>

**Prof. Dr. OYA ERCAN | İstanbul Üniversitesi |
oyaercan1[at]gmail.com | ORCID: 0000-0001-7397-2837**

Oya Akısan Ercan İstanbul'da doğmuş olup liseyi AFS bursuyla ABD'de bitirmiştir. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden 1981 yılında mezun olduktan sonra aynı fakültede 1985 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı oldu ve mecburi hizmet sonrası Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal ihtisasma başladı. 1992-1993 yıllarında Pediatric Endocrinology Prof C.G.D.Brook'un yanında London Middlesex Hastanesi'nde bilgi ve görgüsünü arttırdı. 1996 yılında Adolesan Bilim Dalı'nı kurdu. 2000 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Profesörü oldu. 2004 yılından beri WHO destekli Health Behavior in School Aged Children çok uluslu çalışmasının Türkiye koordinatörlüğünü yapmaktadır. Adolesan Sağlığı Derneği'nin kurucu başkanı olup hala bu derneğin yönetim kurulu üyesidir. 2008 yılında kurucu üyesi olduğu Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği çatısı altında Endokrin Bozucular Çalışma Grubu'nu kurdu. TUKMOS üyesi olup Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği yeterli kurulunda görev yapmaktadır. Çocuk Endokrinolojisi ve Adolesan konularında yayınları bulunan Prof. Ercan halen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Adolesan Bilim Dalları başkanı olarak görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk annesidir.

**Prof. Dr. OYA ERCAN | Istanbul University |
oyaercan1[at]gmail.com | ORCID: 0000-0001-7397-2837**

Oya Akısan Ercan was born in Istanbul, and she graduated from high school in the USA through an AFS scholarship. After graduating from Istanbul University-Cerrahpaşa Faculty of Medicine in 1981, she completed her pediatric residency at the same faculty and started her Pediatric Endocrinology and Metabolic Diseases fellowship after her obligatory duty. In 1992-1993, she improved her knowledge and experience at London Middlesex Hospital under the supervision of Pediatric Endocrinologist Professor C.G.D.Brook. She founded the Division of Adolescent Medicine in 1996. Dr. Ercan became a professor of pediatrics in 2000. Since 2004, she has been the Turkish coordinator of the WHO-supported Health Behavior in School-Aged Children multinational study. She is the founder president of the Adolescent Health Association. In 2008, she founded the Endocrine Disruptors Working Group under the roof of the Pediatric Endocrinology and Diabetes Association, of which she is also a founder member. She is a member of TUKMOS and serves in the Qualification Board of Pediatric Endocrinology and Diabetes Association. Having publications on Pediatric Endocrinology and Adolescent Medicine, Prof. Ercan still works at Cerrahpaşa Faculty of Medicine as the chief of Pediatric Endocrinology and Adolescent Divisions. She is married with two children.