

**ENDOKRİN BOZUCULARIN TİROİD FONKSİYONLARINA
ETKİSİ**

THE EFFECT OF ENDOCRINE DISRUPTORS ON THYROID FUNCTIONS

Reyhan Ersoy

Atf için: Ersoy, Reyhan (2022). Endokrin Bozucuların Tiroid Fonksiyonlarına Etkisi. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 145-160). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch09.

ENDOKRİN BOZUCULARIN TİROİD FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Prof. Dr. Reyhan Ersoy

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Özet

Endokrin bozucu (EB)'lar, hormon fizyolojisini herhangi bir şekilde etkileyen kimyasal madde veya madde karışımı olarak tanımlanmaktadır. EB' lardan etkilenen önemli endokrin organlardan biri de Tiroid bezidir. Tiroid bezinden salgılanan hormonların büyüme, gelişme, enerji metabolizması ve termoregülasyonun düzenlenmesi gibi önemli görevleri vardır. Endokrin bozucular; tiroid hormonlarının sentezini, depolanmasını, salınımını, taşıyıcı proteinlere bağlanmasını, yıkımını ve itrahını herhangi bir basamakta bozarak dolaşımdaki tiroid hormon miktarlarını değiştirebilirler. Ayrıca tiroid hormonlarının hedef hücreye alınması ve nükleer reseptörlere bağlanma basamaklarını etkileyen endokrin bozucular da tanımlanmıştır. Bu yazıda endokrin bozucuların tiroid sistemine etkileri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler

Endokrin Bozucular, Tiroid, Poliklorlu bifeniller, Bisfenol A, Fitalat

THE EFFECT OF ENDOCRINE DISRUPTORS ON THYROID FUNCTIONS

Abstract

Endocrine disruptors (EBs) are defined as chemicals or mixtures of substances that affect hormone physiology in any way. One of the essential endocrine organs affected by EBs is the thyroid gland. Hormones secreted from the thyroid gland have important tasks such as growth, development, energy metabolism and regulation of thermoregulation. EBs can change the amount of thyroid hormones in the circulation by disrupting the synthesis, storage, release, binding to carrier proteins, destruction and excretion of thyroid hormones at any stage. In addition, endocrine disruptors that affect the uptake of thyroid hormones into target cells and their binding to nuclear receptors have also been described. In this article, the effects of EBs on the thyroid system will be reviewed.

Keywords

Endocrine Disruptors, Thyroid, Polychlorinated biphenyls, Bisphenol A, Phthalate

Giriş

Endokrin bozucu (EB)'lar, hormonların fizyolojisini herhangi bir şekilde etkileyen kimyasal madde veya madde karışımı olarak tanımlanmaktadır (Gore vd., 2015). Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA), EB kimyasalları; hormonların sentez, sekresyon, transport, metabolizma, reseptöre bağlanma veya katabolizmasını etkileyerek endokrin ve homeostatik sistemlerde değişikliğe neden olan maddeler olarak tanımlamıştır (Kabir vd., 2015). EB'lar hormonların üretimi, taşınması, metabolizması ve atılımı üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki yaparak veya hormonların hedef hücredeki etkisine benzer veya ters etki yaparak etki gösterirler (Yılmaz vd., 2020). Bu etkilerin bir veya birkaçı bir arada olabilmektedir. Klinikte ortaya çıkan bulgular tüm etkilerin toplamına göre gerçekleşmektedir (Teilmann vd., 2002). EB'lar geniş bir grup kimyasal maddeyi kapsar. Genellikle plastik sanayiinde, kişisel bakım ürünlerinde, endüstriyel ürünler veya endüstriyel atıklarda bulunur. Son yıllarda EB'ların insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri giderek artan şekilde araştırılmakta ve vurgulanmaktadır.

Bugüne kadar endokrin bozucu kimyasalların öncelikle östrojenik, anti-östrojenik ya da anti-androjenik özelliklerine dikkat çekilmiş olsa da EB'lardan etkilenen önemli endokrin organlardan biri de tiroid bezidir. Tiroid hormonları insan vücudunda büyüme, gelişme, enerji dengesi ve termogenez başta olmak üzere birçok önemli metabolik yolağın işleyişini düzenlediği için, tiroid hormonlarının metabolizma ve fizyolojilerindeki herhangi bir değişiklik, ciddi sağlık sorunlarına, özellikle santral sinir sisteminde gelişim bozukluklarına ve nörolojik bazı hastalıklara sebep olabilmektedir (Yaman vd., 2015). EB'lar tiroid hormon metabolizmasını ve fonksiyonlarını herhangi bir düzeyde bozarak ya da tiroid follikül epitel hücrelerini doğrudan etkileyerek dolaşımdaki tiroid hormon miktarlarını ve etkinliğini değiştirebilirler (Sutcliffe & Harvey, 2015). Tiroid hormon sentezi, depolanması, salınımı, taşıyıcı proteine bağlanması, yıkımı, itrahi, hücreye girme ve nükleer reseptörlere bağlanma basamaklarına ayrı ayrı etki edebilen çeşitli EB'lar tanımlanmıştır. Bu bölümde EB'ların tiroid hormon regülasyonu, tiroid hormon sentezi, salınması, metabolizması ve tiroid fonksiyonları üzerine etkileri gözden geçirilmiştir.

Tiroid Hormonlarının Regülasyonunu Etkileyen Endokrin Bozucular

Tiroid hormonlarının üretimi, depolanması ve salınımı, Hipotalamus- Hipofiz-Tiroid (HHT) aksı tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamus, periferdeki tiroid hormon miktarına ve etkinliğine bağlı olarak Tirotropin salgılatıcı (releasing) Hormon (TRH) aracılığı ile hipofiz bezindeki tirotrop hücreleri uyarır ve Tiroid uyarıcı (stimulating) Hormon (TSH) salınımına neden olur. TSH, iyot emiliminden başlayarak tiroid hormonlarının üretim ve salınımını her

aşamada kontrol eden temel hormondur. TSH uyarısı ile sentez edilen tiroid hormonları, kolloid içinde, tiroglobuline bağlı olarak depolanır ve ihtiyaç olduğunda yine TSH uyarısı ile kan dolaşımına verilir. Dolaşımda tiroid hormonları yeterli düzeye ulaştığında santral sinir sisteminde bulunan tiroid reseptörleri aracılığıyla, TRH üretimi ve dolaylı olarak TSH ve tiroid hormon sentezi azalır. Tiroid hormonları, genellikle tiroid hormonu bağlayıcı globulin, transtiretin veya albümin ile hedef dokulara taşınır. Tiroid follikül hücresinde sentezlenen temel hormon Tiroksin (T4)'dir. T4, deiyodinazlar aracılığı ile karaciğer ve böbrekte öncelikli olarak T3'e dönüştürülür. Serbest T3 (sT3), hedef dokularda tiroid hormonlarının aktif olan formudur. Tiroid hormonlarının %80 kadarı deiyodinasyon yolu ile, geri kalan %20 lik kısmı glukronidasyon, sulfasyon, deaminasyon ve dekarboksilasyon yolu ile metabolize olmaktadır.

Tiroid sistemini santral düzeyde etkileyen EB kimyasallar konusunda yeterli düzeyde kanıt bulunmamakla beraber, mevcut bilgiler tiroid hormon sentezinin bazı EB'ların etkisi ile TRH ve TSH üzerinden azaldığı yönündedir (Doğan,2021). Bu konuda üzerinde en çok çalışılan EB'lar; Poliklorlu Bifeniller (PCB), Polibrominli Difenil eterler (PBDE), Bisfenol A ve fitalatlardır. Benzer şekilde insektisit, herbisit ve fungusit olarak yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerden olan Karbamatların da TRH salınımını azaltarak TSH uyarısını baskıladığı bildirilmiştir (Laisi vd., 1985).

Tiroid Hormon Sentezi, Salınımı ve Metabolizmasını Etkileyen Endokrin Bozucular

Tiroid hormonunun en önemli ham maddesi iyottur. Tiroid hormonlarından T4'ün %65'i; T3'ün ise %59'u iyottan ibarettir (Erdoğan,2020). Tiroid hormon sentezi için öncelikle iyodun kan dolaşımından tiroid follikül epitel hücresine girmesi gereklidir. Bu giriş tiroid follikül hücresinin bazal membranında bulunan Sodyum (Na)- İyot (I) Symporter (NIS) proteini aracılığı ile gerçekleşir. NIS aracılı iyot alımı perklorat, tiyosiyanat, nitratlar, boromat ve fitalatlar tarafından bloke edilmektedir (Gutleb vd., 2016; Duntas, 2015). Perklorat; patlayıcı ve havai fişek üretiminde, çamaşır suyu ve gübrelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Suda iyi çözüldüğü için tarımsal alanlardan gıdalara kolayca geçer. Yine endüstriyel atıklar yeraltı ve yüzey sularını kirleterek su ve gıdalar aracılığı ile perklorat maruziyetini kolaylaştırır. Sonuç olarak tiroid follikül hücresine iyot giremez ve hipotiroidi ve/veya guatr gelişir. Sayılan diğer EB'lar da perklorata benzer etkiye sahiptir (Doğan, 2021).

Tiroid hücresine iyot alınımından sonra tiroid hormon sentezinin diğer basamakları Oksidasyon ve Organifikasyondur. Tiroid peroksidaz enzimi (TPO) bu basamaklar için temel enzimdir. İyot, tiroid follikül hücresi dışına kaçışının engellenmesi için TPO aracılığı ile okside olur. Organifikasyon basamağında ise tiroidde üretilen tiroglobulin molekülü yine TPO aracılığı ile

iyotlanır ve tiroid hormonlarının öncü molekülleri olan diiyodotironin ve monoiyodotironin molekülleri sentezlenir. Bu moleküllerin yine TPO aracılığı ile birleşmesi de T4 başta olmak üzere tiroid hormonlarının sentezini sağlar. TPO enzimi bilinen birçok EB' nun etkilerine duyarlıdır. PCB' ler, PBDEs, fenoller (Benzofenon 2) ve ftalatların TPO enzimini etkileyerek tiroid hormon sentezini azaltıkları çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir Ayrıca bitkisel bir EB olan soya izoflavanlarının da fazla tüketiminin TPO sentezini bozarak T4 ve T3 sentezini azalttığı raporlanmıştır (Gutleb vd., 2016; Divi & Doerge, 1994).

Tiroid hormonları (T4, T3) dolaşımında büyük oranda tiroksin bağlayan globulin (TBG), transthyretin (TTR) ve albümin ile taşınır. Bunların dışında çok düşük bir oranda serbest formda bulunurlar. TTR, karaciğer ve beyin gibi birçok dokuda sentezlenir. Genel olarak görevi T4 hormonunun kan-beyin bariyerinden geçmesi ve maternal- fetal tiroid hormonu transportunun sağlanmasıdır. Bazı EB' ların metabolitleri, TTR ile yüksek afinite gösterir ve tiroid hormonlarının serum düzeylerine etki ederler. Özellikle hidroksillenmiş PCB'ler, PBDE'ler, fenoller, ateşe dayanıklı kimyasallar ve ftalatlar TTR ve TBG'ye T4 hormonundan daha güçlü bağlanabilirler (Ren & Guo, 2012). Bu kimyasallar tiroid hormonlarının kan beyin bariyeri geçişini ve fetal-maternal geçişini bozabilirler (Brouwer vd., 1998) (Meerts vd., 2002). Fetal beynin, nöronal migrasyonu ve myelinizasyonu için özellikle ilk trimesterde yeterli miktarda iyoda yani tiroid hormonuna ihtiyacı vardır. Gebelik döneminde ciddi iyot ve tiroid hormonu eksikliğinin bebekteki etkileri; endemik kretinizm ya da hipotiroidi riskinde artış, artan bebek ölüm hızı, düşük doğum ağırlığı, neonatal solunum stresi sendromu, büyüme- gelişme geriliği olarak özetlenebilir (Stagnaro-Green, 2011). Özellikle gebeliğin ilk aylarında bu EB'lara maruziyet fetal tiroid hormon ihtiyacının yeterince karşılanamamasına neden olabilir.

Tiroid hormonlarının %80 kadarı deiyodinasyon ile metabolize olur. Geri kalan %20 lik kısmı ise glukronidasyon, sulfasyon, deaminasyon ve dekarboksilasyon yolu ile metabolize olur. D1, D2, D3 olarak bilinen üç çeşit deiyodinaz enzimi vardır. D1, karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda; D2, santral sinir sisteminde; D3, beyin, plasenta ve çeşitli fetal dokularda yer alır. D3 özellikle tiroid hormonunun yıkımından sorumludur. PCB'ler, Oktil-metoksisinnomat ve endüstride sıklıkla kullanılan FD&C Kırmızı boya3'ün deiyodinazların aktivitesini baskılayarak periferde T3 sentezini azalttıkları bildirilmiştir (Sutcliffe & Harvey, 2015) (Morse vd., 1993). Sülfasyon ve glukuronidasyon, hormonların safra veya idrar atılımlarını arttırmak için suda çözünürlüklerini arttıran metabolik reaksiyonlardır. Polihalojenli aromatik hidrokarbon metabolitlerinin tiroid hormonlarının sülfasyonunu etkiledikleri in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (Gerlinke vd., 1998) (Gerlienke vd., 1999). Bu kimyasallar tiroid hormon metabolizmasını hızlandırarak hipotiroidiye yol açabilir (Doğan, 2021). Benzer şekilde PCB'ler, Triklosan, Pentaklorofenon, Dioxin ve Difuran'ın tiroid hormon sülfasyonunu inhibe ettikleri, periferde T3 sentezini

azalttıkları bildirilmiştir. Glukuronidasyon, Uridil difosfo-glukuroniltransferaz (UDP-GT) enzimi aracılığı ile gerçekleşir. UDP-GT karaciğer, böbrek ve bağırsakta bulunmaktadır. UDP-GT'yi indükleyen fenobarbitone, dioxin, klofibrat, PCB ve polibromurlü bifeniller de tiroid hormon metabolizmasını hızlandırarak hipotiroidiye yol açabilir. (Gutleb vd., 2016).

Tiroid hormon reseptörleri nükleusta yer almaktadır. Hücresel düzeyde aktif olan serbest T₃, tiroid reseptörlerine (TR α ,TR β) bağlanarak nükleusta çeşitli transkripsiyon olaylarını başlatır. PCB metabolitleri, PBDE metabolitleri, Bisfenol A, Hekzaklorobenzen ve ateşe dayanıklı kimyasalların, tiroid hormonunun nükleer reseptörlere bağlanmasını ya da tiroid hormon ilişkili gen transkripsiyonunu etkileyerek, özellikle fetal dönemde önemli ve kalıcı bozukluklara neden olabildikleri gösterilmiştir (Sutcliffe & Harvey, 2015) (Gauger vd., 2004).

Endokrin Bozucular ve Tiroid Çalışmaları

Poliklorlu Bifeniller: PCB'ler, çevresel kirleticilerin içinde en dayanıklı olan kimyasal grubu oluşturur. Olası sağlık ve çevresel risklerinden dolayı 1977 yılında yasaklanmakla birlikte, halen doğada bulunmaktadır. Besin zinciri aracılığı ile insan vücuduna geçmekte ve anne sütü ve kordon kanı dahil, birçok vücut sıvısında halen PCB'lere rastlanmaktadır. PCB'lerin hidrosillenmiş formları T₄'e yapısal olarak çok benzer. PCB'lerin tiroid fonksiyonları üzerinde etkileri konusunda yapılan hayvan çalışmalarında serbest hormon düzeylerinde azalma izlenirken, PCB'e maruziyet derecesine bağlı olarak tiroid bezinde histopatolojik değişiklikler de saptanmıştır (Yaman vd., 2015). Literatürde tartışılmalı sonuçlar da olmakla birlikte genel olarak PCB'lerin, farklı mekanizmalarla TRH ve TSH salgılanmasını azalttığı, TSH reseptörü sayısını azalttığı ve böylece tiroid hormon düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (Liu vd., 2012).

Hayvan çalışmaları gözden geçirildiğinde; gebe sıçanlara oral yoldan uygulanan PCB türevi 4-hidroksi-pentakloro-bifenil sonrasında oluşan metabolitlerinin, fetüsün karaciğer, beyin ve plazmasında biriktiği ve hem anne hem de fetus kanında total T₄ seviyelerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada serbest T₄ düzeyleri azalırken, TSH düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. Fötal ön beyinde de benzer olarak T₄ seviyeleri azalmış, T₄'ün T₃'e deiyodasyonu artmıştır (Meerts vd., 2002). Bir başka çalışmada, farelere PCB77'nin oral olarak uygulanmasını takiben serbest tiroid hormonlarında düşme, TSH düzeylerinde yükselme görülmüş ayrıca fötal kompartmanlarda PCB metabolitlerinin biriktiği gözlenmiştir (Darnerud vd., 1996).

PCB'lerin tiroid üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan insan çalışmalarının birçoğunda, hayvan çalışmalarında olduğu gibi, çevresel PCB düzeylerinin tiroid hormon düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anne sütündeki PCB düzeyleri ile 2 hafta-

3 ay arasındaki bebeklerin tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan iki farklı çalışmada, tiroid hormon düzeyleri ile PCB'ler arasında negatif ve anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Darnerud vd., 2010), (Koopman-Esseboom vd., 1994). Literatürde bu sonuçların aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Transplental PBC ve heksaklorobenzen maruziyetini ölçmek amacıyla Kanada'da yapılan bir çalışmada, doğum esnasında umbilikal kordon kanı alınarak TSH, total T3, serbest T4 ve tiroid bağlayıcı globülin (TBG) ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonunda PCB ve heksaklorobenzen maruziyeti ile değerlendirilen tiroid parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Dallaire vd., 2008). Bir kohort çalışmasında 232 sağlıklı annenin kan ve süt örneklerinde PCB analizi yapılmıştır. Gebe kadınların serumlarında ve kordon serumunda TSH, total T4, total T3, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri ölçülmüş, ancak PCB türevlerine maruziyet ile bu parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır. Doğan bebeklerin 2 ve 18. aylardaki muayenelerinde de nörolojik ve motor gelişimleri normal olarak değerlendirilmiştir (Wilhelm vd., 2008).

Polibrominli Difenil Eterler: PBDE'ler plastik ve köpük malzemeler başta olmak üzere çeşitli endüstriyel ürünlerde kullanılan, alev geciktirici ve/veya önleyici kimyasallardır. Uzun yıllardır yaygın bir şekilde günlük hayatta temas ettiğimiz birçok madde içeriğinde bulunmaktadır. PCB'lerin insan vücudundaki azalan düzeylerinin aksine PBDE seviyeleri yıllar içinde önemli derecede artmıştır. PBDE'lerin molekül yapısı tiroid hormonlarına benzemektedir. Bununla birlikte PBDE'lerin tiroid hormon metabolizmasına etkisi tam olarak bilinmemektedir. In vitro çalışmalarda PBDE'lerin tiroid hormon reseptörüne bağlanarak T3-reseptör etkileşimini bozduğu, benzer taşıyıcı proteinlere bağlandığı, deiyodinaz enzim aktivitesini baskılayarak periferde sT4'ün sT3'e dönüşümünü azalttığı ve tiroid hormon metabolizmasını hızlandırdıkları bildirilmiştir (Fini vd., 2007; Kitamura vd., 2005). Görüldüğü gibi PBDE'lerin etkisi tiroid hormonlarının ya da hormon etkisinin azalması yönündedir. Bununla birlikte insan çalışmalarında bu bulgular desteklenmemiştir. Yapılan az sayıdaki çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Konu ile ilgili çalışmaların alındığı bir metaanalizde PBDE'lerin tiroid sistemine etkilerinin doz bağımlı olarak değişebileceği sonucuna varılmıştır (Zhao vd., 2015).

Tiroid bezinin hacim ölçümü, tiroid fonksiyonlarını belirlemek açısından önemli bir parametredir. PCB ile kontamine bir bölgede yaşayan yetişkinlerin ultrason ile tiroid hacminin ölçüldüğü bir çalışmada, PCB'ye maruz kalan yetişkinlerin tiroid bezinin, maruz kalmayanlara oranla anlamlı bir şekilde daha büyük olduğu gözlenmiştir (Langer vd., 2003). Sonuç olarak, PCB'lerin tiroid üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, Perinatal maruziyete dair çalışmaların sonuçları oldukça çelişkili olmakla birlikte gözlenen etki tiroid hormon düzeylerinin genellikle azalması yönündedir.

Bisfenol A: BPA sentetik bir bileşik olup, dayanıklı plastik üretmek için kullanılmaktadır. Gıda kutularının yüzey kaplamalarında, diğer gıda paketlenme malzemelerinde, biberonlarda, oyuncaklarda, diğer plastik ürünlerde yaygın olarak bulunur. Yaygın kullanılan bu maddeye genel maruz kalma oral yolla olmaktadır. BPA'nın bilinen östrojenik etkileri olduğu için daha çok üriner sistem etkileri konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte az sayıdaki çalışmalarda tiroid fonksiyonları da değerlendirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında BPA ve tiroid hormonları arasındaki ilişki konusunda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Erişkin sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda BPA maruziyeti ile tiroidde bazı etkilerin gözlemlendiği bildirilmekle birlikte, hiçbir etkinin gözlenmediğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Birkaç çalışmada BPA'nın tiroid reseptörlerine zayıf bağlar ile bağlanarak T3 antagonisti gibi davrandığı ve tiroid reseptörleri aracılı transkripsiyonel aktiviteyi inhibe edebildiği belirtilmiştir (Freitas vd., 2011; Moriyama vd., 2002; Sun vd., 2009). Yine bazı in vitro çalışmalarda BPA'nın iyot geri alımını inhibe ettiği, tiroid peroksidaz enzim aktivitesini azalttığı, dokularda tiroid reseptör ve deiyodinaz enzim ekspresyonlarını azalttığı ve tiroid hormonları ile benzer taşıyıcı proteinler için yarıştığı bildirilmiştir (Kim & Park, 2019). İnsanlarda BPA maruziyeti, genellikle idrar BPA konsantrasyonları ile değerlendirilmektedir. Bu bazı nedenlerle sınırlayıcı bir durumdur. BPA'nın yarılanma ömrü kısadır, dokularda birikmez ve hızla itraht edilir. Bu nedenle spot idrarda bakılan tek bir BPA ölçümü, genel BPA maruziyetini gösteremez. Sağlıklı bir değerlendirme için tekrarlanan BPA ölçümlerine ihtiyaç vardır. Fakat çalışmalarda seri ölçümlerin yapılması da maliyetli ve güçtür. Belki de bu nedenlerle yapılan insan çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada serum BPA düzeylerinin Tiroid Peroksidaz antikor (AntiTPO) pozitifliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chailurkit vd., 2016). İdrar BPA düzeyleri ile tiroid otoimmünitesi ilişkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte bu çalışmada üriner BPA düzeyleri yüksek sT3 ve düşük TSH ile ilişkili bulunmuştur (Wang vd., 2013). Bazı çalışmalarda gebe kadınların üriner BPH düzeyleri ile çocuklarının TSH düzeyleri arasında negatif ilişki gösterilmiş (Chevrier vd., 2013; Romano vd., 2015), buna karşın kord kanı örnekleri ile BPA maruziyetinin değerlendirildiği çalışmalarda tiroid fonksiyonlarında anlamlı değişiklik izlenmemiştir (Minatoya vd., 2017; Şanlıdağ vd., 2018). Bu çalışma sonuçlarına göre BPA'nın tiroid fonksiyonlarına etkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Fitalatlar: Fitalatlar plastiklerin içeriğinde bulunur. Bu malzemeleri daha hafif, esnek ve dayanıklı hale getirirler. Vücutta birikim yapmazlar ancak oral yoldan kolayca vücuda girebilirler. Erkek sıçanlarla yapılan bir çalışmada oral olarak dibütil ftalat (DBP)'a maruziyetin T3 ve T4 seviyelerini doz bağımlı olarak azalttığı bildirilmiştir (O'Conner vd., 2002).

İnsan çalışmaları gözden geçirildiğinde; 76 gebe kadın ile yapılan bir çalışmada, monobütilfitalat (MBP), monoetil fitalat (MEP) ve MEHP düzeyleri ile serbest ve total tiroid hormonları arasında anlamlı negatif korelasyon bildirilmiştir (Huang vd., 2007). Bu çalışmada gebelerde fitalat türevlerine maruziyetin tiroid aktivitesini değiştirebileceği; ancak mekanizmasının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Yine 408 erkek üzerinde yapılan bir başka çalışmada DEHP ve MEHP maruziyeti ile serbest T4 ve total T3 arasında negatif ve doğrusal olmayan bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, total T3 seviyelerindeki değişimin de MEHP kaynaklı olduğu belirtilmiş, DEHP'e ait oksidatif metabolitlerin de bu değişimde rol alabileceği vurgulanmıştır (Meeker vd., 2007). Amerika'da Ulusal Sağlık ve Beslenme İzleme Araştırması (NHANES) 2007-2008 kapsamında 20 yaş üstü 1346 yetişkin ve 12-19 yaş arası 329 adolesanın idrar fitalat ve BPA düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonunda, erişkinlerin total T4, total T3 ve tiroglobulin düzeyleri ile idrar DEHP metabolitleri arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. En belirgin ve en tutarlı ilişkiler total T4 ile oksidatif DEHP metabolitleri arasında saptanmış ve total T4'te doz bağımlı azalmalar gözlenmiştir (Meeker & Ferguson, 2011). Literatürde bu sonuçlarla uyumlu olmayan klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Dietil fitalat (DEP), DBP ve bütil parabenin topikal uygulanmasından sonra tiroid üzerindeki olası etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 26 sağlıklı erkek gönüllü 2 hafta boyunca belli konsantrasyonlarda bu maddeleri içeren topikal preparatları kullanmıştır. Çalışmanın sonunda, T4, total T4 ve TSH düzeylerinde gözlenen değişikliklerin, fitalat maruziyeti ile ilişkilendirilmesinin mümkün olmadığı belirtilmiştir (Janjua vd., 2007). Fitalatların tiroid üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmaların kesin bir sonuca ulaşılmadığı ve güçlü kanıt değeri taşımadığı, bununla birlikte, genel olarak fitalatların etkisinin tiroid hormon düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Pestisitler: Pestisitler, tarım ilaçları olarak bilinen kimyasallardır. Sentetik inorganik pestisitlerin yerini zaman içinde sentetik organik pestisitler almıştır. Bugüne kadar organoklorlu pestisitler (OCP), organofosfatlar (OP), karbamatlar başta olmak üzere çeşitli başlıklar altında 300'e yakın pestisit tanımlanmış olup bunların yaklaşık üçte birinin tiroid fonksiyonlarını bozduğu konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Pestisitler HHT aksına herhangi bir aşamada etki edebilir. Organoklorlu pestisitler yapısal olarak tiroid hormonlarına benzerler. Bu yapısal benzerlikten dolayı tiroid reseptörlerine bağlandıkları bildirilmiştir (Asawasinsopon vd., 2006). Epidemiyolojik çalışmaların birçoğunda tiroid hormon düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Bu etkilerini taşıyıcı protein etkileşimi, karaciğerde tiroid metabolizmasında artış, TSH ve TR postreseptör inhibisyonu üzerinden gerçekleştirdikleri bildirilmiştir (Doğan, 2021).

Organofosfatların asetilkolinesteraz inhibitör etkileri vardır. Bir grubu yasaklanmış olsa da halen tarım ilacı olarak kullanımları vardır. Tarım işçilerini kapsayan prospektif bir çalışmada

OP'lerin meme, over, lenfoma gibi kanserler yanında tiroid kanseri için de risk yarattığı bildirilmiştir (Lerro vd., 2015). Çeşitli çalışmalarda OP'lerin tirotrop hücrelerde tiroid hormonlarının yapımını baskıladıkları gösterilmekle birlikte fizyopatolojiyi aydınlatacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ağır Metaller: EB kimyasalların bir alt grubu da “Ağır Metaller” dir. Kontaminasyon ve potansiyel toksisite ile ilişkili olan metal ve yarı metaller ve atom ağırlığına bakılmaksızın tüm toksik metaller bu gruba girer. civa, kadmiyum, kurşun, krom, bakır, nikel, çinko ve kobalt bu grupta sayılmaktadır. Hayvan çalışmalarında ağır metallerin tiroidde birikimi gösterilmekle birlikte ağır metallerin tiroid fonksiyonlarına etkisi konusunda ileri çalışmalara gereksinim vardır (Özdemir vd., 2012).

Sonuç

Son yıllarda EB'ların insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri giderek artan şekilde araştırılmakta ve vurgulanmaktadır. Sanayileşme ile birçok ürünün yapısında EB kimyasallara rastlanmaktadır. Bu kimyasal maddelere maruziyet sonucu tiroid bezi yapısında, tiroid hormonlarında ve tiroid ile ilgili genlerde ortaya çıkabilecek değişikliklerle ilgili elde edilen veriler oldukça sınırlı olmakla birlikte, bugüne kadar üzerinde çalışılan EB'ların etkisi, hemen her basamakta tiroid hormon düzeyi ve etkinliğinin azaldığı yönündedir. Endokrin bozucu kimyasal maddelerin tiroid bezi ve hormonları üzerindeki olası etkilerinin ve bu etkilere ait mekanizmaların belirlenmesi için, ileri çalışmalar gerekmektedir.

Kaynakça / References

- Asawasinsopon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Yaneesorn Y, Mangklabruks A, Hock B. (2006). The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: A study from northern Thailand. *Environment International*. 32(4):554-559.
- Brouwer A, Morse DC, Lans MC, Gerlienke SA, Murk AJ, Klasson-Wehler E, Bergman A, & Visser TJ. (1998). Interactions of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicology and Industrial Health*. 14(1-2):59-84.
- Chailurkit IO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. (2016) The association of serum bisphenol A with thyroid autoimmunity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 13(11):1153.
- Chevrier J, Gunier RB, Bradman A, Holland NT, Calafat AM, Eskenazi B, et al. (2013) Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspective*. 121(1):138-44.
- Dallaire R., Dewailly E., Ayotte P., Muckle G., Laliberté C., Bruneau, S. (2008). Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns from two remote coastal regions in Guebec, Canada. *Environmental Research*, 108(3):387-392.

- Darnerud, P., Morse, D., Klasson-Wehler, E., Brouwer, A. (1996) Binding of a 3, 3', 4, 4'-tetrachlorobiphenyl (cb-77) metabolite to fetal transthyretin and effects on fetal thyroid hormone levels in mice. *Toxicology*, 106(1):105-114.
- Darnerud, P., Lignell, S., Glynn, A., Aune, M., Törnkvist, A., Stridsberg, M. (2010) Pop levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother-child pairs from uppsala, sweden. *Environment International*, 36(2):180-187.
- Divi RI, & Doerge DR. (1994). Mechanism-Based inactivation of lactoperoxidase and Thyroid peroxidase by Resorcinol Derivatives. *Biochemistry*. 33(32):9668-74.
- Doğan D. (2021). Endokrin Bozucular ve Tiroid. *Çocuk Endokrinolojisi (Özel Sayı)*. Türkiye Klinikleri. p.34-43
- Duntas LH. (2015). Chemical contamination and the thyroid. *Endocrine*. 48(1):53-64.
- Erdoğan MF. (2020). İyot eksikliği hastalıkları ve Türkiye'deki durum. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları. p.104-119.
- Fini JB, Le Mevel S, Turque N, Palmier K, Zalko D, Cravedi JP, et al. (2007). An in vivo multi wellbased fluorescent screen for monitoring vertebrate thyroid hormone disruption. *Environmental Science and Technology*. 41(16): 5908-14.
- Freitas J., Cano P., Craig-Veit C. , Goodson M.L., David Furlow J., Murk A.J. (2011) Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*, 25(1):257-266.
- Gauger KJ, Kato Y, Haraguchi K, Lehmler HJ, Robertson RW, Bansal R, & Zoeller RT. (2004). Polychlorinated biphenyls (pcBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors. *Environmental Health Perspectives*. 112(5):516-23.
- Gerlienke SA, Brouwer A, Bergman A, Coughtrie MWH, Visser TJ. (1998). Inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylatedmetabolites of polychlorinated biphenyls. *Chemico-Biological Interactions*. 109:293-7.
- Gerlienke SA, Bergman A, Brouwer A, & Visser TJ. (1999). Effects of pentachlorophenol and hydroxylated polychlorinated biphenyls on thyroid hormone conjugation in a rat and a human hepatoma cell line. *Toxicology in Vitro*. 13(3):417-25.
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, & Zoeller RT. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*. 36:E1-150.
- Gutleb AC, Cambier S, & Serchi T. (2016). Impact of endocrine disruptors on the thyroid hormone system. *Hormone Research in Paediatrics*. 86(4):271-8.
- Huang, PC., Kuo, PL., Gu o, YL., Liao, PC., Lee, CC. (2007). Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Human Reproduction*. 22(10): 2715-2722.
- Janjua NR, Mortensen GK, Andersson AM, Kongshoj B, Skakkebaek NE, Wulf, HC. (2007). Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environmental Science and Technology*. 41(15): 5564-5570
- Kabir ER, Rahman MS, & Rahman I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 40:241-58.
- Kim MJ, Park YJ. (2019). Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism*. 34(4):340-8.

- Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, et al. (2005). Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Science*. 76(14): 1589-601.
- Koopman-Esseboom, C., Morse, D.C., Weisglas-Kuperus, N., Lutkeschipholt, I.J., Van Der Paauw, C.G., Tuinstra, L.G. (1994) Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatric Research*, 36(4):468-473.
- Laisi A, Tuominen R, Männistö P, Savolainen K, & Mattila J. (1985). The effect of maneb, zineb, and ethylenethiourea on the humoral activity of the pituitary-thyroid axis in rat. *Archives of Toxicology*. 8:253-58.
- Langer P., Tajtáková , M. Petrík, J., Chovancová J., Drobná B., Jursa S., et. al. (2003). Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution. *Journal Of Occupational And Environmental Medicine*, 45(5):526-532.
- Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A. (2015). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health study. *Occupational and Environmental Medicine*. 72(10):736-44.
- Liu C, Ha M, Cui Y, Wang C, Yan M, Fu W, Quan C, Zhou J, & Yang K. (2012). JNK pathway decreases thyroid hormones via TRH receptor: A novel mechanism for disturbance of thyroid hormone homeostasis by pcB153. *Toxicology*. 302(1):68-76.
- Meeker, JD, Calafat AM, Hauser R.(2007). Di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental Health Perspectives*, 115(7), 1029.
- Meeker JD, Ferguson KK. (2011) Relationship between urinary phthalate and bisphenol a concentrations and serum thyroid measures in us adults and adolescents from the National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental health perspectives*, 119(10):1396.
- Meerts IATM, Assink Y, Cenijn PH, Van Den Berg JHJ, Weijers BM, Bergman A, Koeman J, & Brouwer A. (2002). Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicological Sciences*. 68(2):361-71.
- Minatoya M, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Yamamoto J, et al. (2017) Cord blood bisphenol a levels and reproductive and thyroid hormone levels of neonates: The Hokkaido study on environment and children's health. *Epidemiology*. 28 Suppl 1:s3-s9.
- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T. , Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., et. al. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol a as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11):5185-5190.
- Morse DC, Groen D, Veerman M, Van Amerongen CJ, Koeter HBWM, Smits van Prooije AE, Visser TJ, Koeman JH, & Brouwer A. (1993). Interference of polychlorinated biphenyls in hepatic and brain thyroid hormone metabolism in fetal and neonatal rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 122(1):27-33.
- O'Connor J.C., Frame S.R., Ladics G.S. (2002). Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying antiandrogens. *Toxicological Sciences*, 69(1):92-108.
- Özdemir D, Çakır B, & Ersoy R. (2012). Ağır metallerin endokrin organlarda birikimi ve hormonlar üzerindeki etkileri. *Endokrinolojide Diyalog Dergisi*. 9(3):128-135.

- Ren XM, & Guo LH. (2012). Assessment of the binding of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers to thyroid hormone transport proteins using a site-specific fluorescence probe. *Environmental Science and Technology*. 46(8):4633-40.
- Romano ME, Webster GM, Vuong AM, Thomas Zoeller R, Chen A, Hoofnagle AN, et al. (2015) Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: The HOME study. *Environmental Research*. 138:453-60.
- Şanlıdag B, Dalkan C, Yetkin O, Bahçeciler N. (2018). Evaluation of dose dependent maternal exposure to bisphenol a on thyroid functions in newborns. *Journal of Clinical Medicine*. 7(6):119.
- Stagnaro-Green A. (2011). Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 54(3):478-87.
- Sun H., Shen O.-X., Wang X.-R., Zhou L., Zhen S.-Chen, X.-D (2009). Anti-thyroid hormone activity of bisphenol a, tetrabromobisphenol a and tetrachlorobisphenol a in an improved reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*. 23(5):950-954.
- Sutcliffe C & Harvey PW. (2015). Endocrine Disruption of Thyroid Function: chemicals, Mechanisms, and Toxicopathology. *Endocrine Disruption and Human Health*. ScienceDirect. p.201-217.
- Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, & Toppari J. (2002). Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 16:105-121.
- Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, et al. (2013). Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in chinese adults. *Epidemiology*. 24(2):295-302.
- Wilhelm M., Wittsiepe J., Lemm F., Ranft U., Krämer U., Fürst P. (2008) The duisburg birth cohort study: Influence of the prenatal exposure to pcdd/fs and dioxin-like pcbs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutation Research*. 65(1): 83-92.
- Yaman Ü, Erkekoğlu P, & Gümüsel BK. (2015). Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve Tiroid Üzerine Etkileri: poliklorlu Bifeniller, Ftalat ve Bisfenol A. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 35(1):1-19.
- Yılmaz B, Terekeci H, Sandal S, & Keleştimur 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*. 21:127-147
- Zhao X, Wang H, li J, shan z, Teng W, Teng X. (2015) The correlation between Polybrominated diphenyl ethers (pBDEs) and thyroid hormones in the general population: A metaanalysis. *Plos One*. 10(5): e0126989.

**Prof. Dr. REYHAN ERSOY | Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi |
reyhanersoy[at]yahoo.com.tr | ORCID: 0000-0002-7437-1176**

Prof. Dr. Reyhan Ersoy 1970 Ankara doğumludur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1993 yılında mezun olmuştur. İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları uzmanıdır. 2008 yılında Doçent, 2013 yılında Profesör unvanını almıştır. Halen Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Tiroid hastalıkları ve Hipofiz hastalıklarının tanı ve tedavisi özellikli ilgi alanlarıdır. Prof. Dr. Reyhan Ersoy, 2018-2021 yılları arası Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 2014-2018 yılları arası Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Başkoordinatörlüğü, 2016-2021 yılları arası Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Genel Sekreterliği ve Saymanlığı görevlerinde bulunmuştur. Prof. Dr. Reyhan Ersoy'un uluslararası ve ulusal bilimsel dergilerde yayımlanmış makaleleri, tebliğleri ve kitap bölümleri bulunmaktadır.

**Prof. Dr. REYHAN ERSOY | Ankara Yıldırım Beyazıt University |
reyhanersoy[at]yahoo.com.tr | ORCID: 0000-0002-7437-1176**

Reyhan Ersoy was born in Ankara, in 1970. She graduated from Ankara University Faculty of Medicine in 1993. She completed her fellowship in endocrinology after her internal medicine residency training. She was appointed as an Associate Professor in 2008 and as a Professor in 2013. Dr Ersoy has been working as a lecturer at Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine since 2010. After working as the Education Coordinator at the Faculty of Medicine between 2014-2018, she served as the Dean of the Faculty from 2018 to 2021. Also, she is commissioned as the General Secretary and Treasurer of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey between 2016 and 2021. Dr Ersoy is interested in the evaluation and treatment of thyroid and hypophysis disorders. She has many articles, papers and book chapters published in international and national scientific journals.