

**KEMİK DOKUSU HASTALIKLARININ YENİ ETİYOLOJİK
FAKTÖRÜ OLARAK ENDOKRİN BOZUCULAR**

AS A NEW ETIOLOGICAL FACTOR OF BONE TISSUE DISEASES:
ENDOCRINE DISRUPTORS

Elif Kılıç Kan

Atıf için: Kan, Elif Kılıç (2022). Kemik Dokusu Hastalıklarının Yeni Etiyolojik Faktörü Olarak Endokrin Bozucular. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 161-176). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch10.

KEMİK DOKUSU HASTALIKLARININ YENİ ETİYOLOJİK FAKTÖRÜ OLARAK ENDOKRİN BOZUCULAR

Dr. Öğretim Üyesi Elif Kılıç Kan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Özet

Endokrin bozucular, endokrin sistem işleyişini etkileyebilen organ morfogenezi ve fizyolojik işlevlerine müdahale edebilen maddelerdir. Kemik dokuların gelişimi ve rejenerasyonu karmaşık bir hormonal düzenlemeye sahiptir ve bu nedenle kemik dokusu hücreleri olan osteoblastlar ve osteoklastlar, endokrin bozucular için potansiyel hedefler olarak kabul edilebilir. Günümüzde, insanlar ve hayvanlar, tipik olarak düşük dozlarda çeşitli çevresel ksenoöstrojenlere maruz kalmaktadır. Endokrin bozucular, kemik yeniden şekillenme sürecinin ve iskelet oluşumunun sistemik hormonal düzenlemesini değiştirebilirler. Endokrin bozucularla ilgili bugüne kadar mevcut olan veriler, osteoblastların ve osteoklastların proliferasyonunu, farklılaşma ve işleyiş dengesini bozarak kemik dokuların oluşumuna ve rejenerasyonuna müdahale ettiğini göstermektedir. Ayrıca sekretuar aktivitedeki bozulma nedeniyle kalsiyum metabolizması parametrelerini değiştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Özellikle organizma gelişiminin kritik dönemleri olan çocukluk ve adolesan dönemlerde endokrin bozuculara hassasiyet daha fazladır. Bu nedenle endokrin bozucuların hem in utero hem de doğum sonrası dönemde gelişim üzerindeki etkisini sınırlamak için mevcut tüm önlemler alınmalıdır. Bu yazıda endokrin bozucuların kemik üzerine etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler

Endokrin bozucular, Kemik yeniden şekillenmesi, Osteoblastlar, Osteoklastlar

AS A NEW ETIOLOGICAL FACTOR OF BONE TISSUE DISEASES: ENDOCRINE DISRUPTORS

Abstract

Endocrine disruptors are substances that can affect the functioning of the endocrine system and interfere with organ morphogenesis and physiological functions. The development and regeneration of bone tissues have a complex hormonal regulation, and thus bone tissue cells, osteoblasts, and osteoclasts can be considered potential targets for endocrine disruptors. Today, humans and animals are exposed to various environmental xenoestrogens, typically at low doses. Endocrine-disrupting chemicals can alter the systemic hormonal regulation of the bone remodeling process and skeletal formation. The data available to date on endocrine disruptors provide evidence that they interfere with the formation and regeneration of bone tissues by disrupting the proliferation, differentiation, and functioning of osteoblasts and osteoclasts. They also alters the calcium metabolism parameters due to impaired secretory activity. Especially in childhood and adolescence, which are critical periods of organism development, sensitivity to endocrine disruptors is higher. Therefore, all available precautions should be taken to limit the impact of endocrine disruptors on both in utero and postnatal development. In this article, the effects of endocrine disruptors on bone are summarized.

Keywords

Endocrine disruptors, Bone remodeling, Osteoblasts, Osteoclasts

Giriş

Endokrin bozucular (EB) "homeostazın, üremenin, gelişimin ve/veya davranışın korunmasından sorumlu olan vücuttaki doğal hormonların sentezine, salgılanmasına, taşınmasına, bağlanmasına veya elimine edilmesine müdahale eden" ajanlar olarak tanımlanmaktadır (Kavlock, 1996). Endokrin sistem fonksiyonlarını etkileyerek hem organizmanın kendisinde hem de nesillerinde olumsuz sağlık etkileri oluşturmaktadırlar. Endokrin bozucular, soya, baklagiller ve diğer bitki bazlı ürünlerde doğal olarak bulunurken, ana kaynakları endüstriyel maddelerdir. Endokrin bozucu kimyasallara uzun süreli düşük doz maruziyetin halk sağlığı üzerindeki etkilerine ilgi giderek artmaktadır. Endokrin bozuculara maruziyet; yiyecekler, içme suyu, havadaki gazların ve parçacıkların solunması, ten teması, plasenta yoluyla biyolojik transfer ya da anne sütü ile olabilmektedir. Endokrin bozucuların toksik etkilerini değerlendirirken maruziyet yaşı, maruziyet süresi, temas sonrası geçen süre, doz-cevap dinamikleri, endokrin bozucuların içeriği, konsantrasyonları ve epigenetik etkiler gözönünde bulundurulmalıdır (Kabir, Rahman, Rahman, 2015). Yapılan araştırmalar, düşük dozlarda endokrin bozucuların sadece endokrin sistem işleyişini değil, gelişimini ve bağışıklık savunmasını da olumsuz etkilediğini ve morfojenetik süreçlerin epigenetik düzenlenmesine müdahale ettiğini ortaya koymuştur (Alavian-Ghavanini, Rüegg, 2018; Yaglova, 2018a). Endokrin bozucuların reproduktif sistem, diyabet, obezite, metabolik sendrom ve tiroid hastalıkları üzerine etkileri daha yaygın bilinmekle birlikte kemik üzerine etkileri son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. İskelet kemiğinin yenilenmesi ve kalsiyum homeostazi, multipl sistemik hormonal ve lokal etkili faktörlerin sıkı ve kompleks regülasyonu ile sağlanmaktadır. Bu nedenle kemik dokusu hücreleri olan osteoblastlar ve osteoklastlar, endokrin bozucular için potansiyel hedefler olarak kabul edilebilirler. Endokrin bozucuların iskelet sistemi üzerinde osteopeni, osteoporoz, kemik kırıkları, sakatlık gibi ciddi komplikasyonlara neden olan etkilerine ilişkin veriler ortaya çıkmıştır (Kanıs, 2012). Önemli sayıda endokrin bozucunun, östrojen reseptörlerine (ER) bağlanma yetenekleri temelinde hareket ettiği ve dolayısıyla endojen östrojenleri taklit ettiği düşünülmektedir. Östrojenik olarak ya da östrojenik hormonların bağlanmasını engelleyerek antiöstrojenik olarak da işlev görebilmektedirler. Östrojenik Aktivite Veritabanı ile 8 binden fazla kimyasalda östrojenik aktivite olduğu doğrulanmıştır (Shen, 2013). Kemik ve eklem kırıkdağı östrojen duyarlı dokulardır (Richmond, 2000). Yaşamın ilk birkaç gününde kısa süreli östrojen maruziyetinin yetişkinlikte kemik üzerinde olumlu etkileri olduğu kabul edilmektedir (Migliaccio, 1996). Bu etki gebelik sırasında östrojene maruz kalınan süre ve östrojen seviyelerine bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. Organlar ve sistemler daha hızlı değiştiği için doğum öncesi ve erken doğum sonrası dönemler endokrin bozulmaya karşı en savunmasız dönemlerdir.

Son yıllarda kemik dokularının endokrin bir işleve sahip olduğu tespit edilmiştir. Osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsinin testosteron sentezini, insülin ve adipokin sekresyonunu düzenleyen biyolojik olarak aktif bir madde olduğu gösterilmiştir (Karsenty, Oury, 2014; Zoch, Clemens, Riddle, 2016). Osteohistogenezis ve kemik rejenerasyonu üzerinde farklı hormonların rolü hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu bilgilerin çoğu, endokrin bezlerin hipo veya hiperfonksiyonu durumunda gözlemlenen kemik değişikliklerinin analizine dayanmaktadır. Bu derlemede endokrin bozucuların iskelet sistemi üzerinde kanıtlanmış olan ve muhtemel olan etkileri özetlenmiştir.

Osteogenezis ve Regülasyonu

İskelet kemik dokularının gelişimi ve işleyişi, tiroid bezi (triiodotironin, tiroksin, kalsitonin), paratiroid bezleri (parathormon), adenohipofiz, adrenal korteks, üreme bezleri (testosteron, östrojen, progesteron) dahil çok sayıda endokrin bez tarafından düzenlenen hormona bağımlı karmaşık bir süreç ile düzenlenmektedir. Her hormonun kemik dokusu hücrelerinde kendi reseptörleri olup kemiğin histogenezis sürecini ve sonraki işlevini düzenlemektedirler. Kemiğin ana hücreleri osteoblast ve osteoklastlardır. Birbirlerinden yapısal olarak, reseptörleri ve fonksiyonları açısından farklılık göstermektedirler. Osteoblastlar, kan kök hücrelerinden kaynaklanır ve kemik hücre dışı matriks bileşenlerinin üreticileridir. Osteoblastlar yaşlandıkça bu işlevlerini kaybederler ve düşük aktif osteositlere dönüşürler. Osteoklastlarda kemik hücre dışı matriksinin elemanlarını yok eden proteolitik enzimleri taşıyan, yani osteoblast antagonistlerinin rolünü oynayan çok sayıda çekirdek ve lizozom bulunmaktadır. Kemik dokusu gelişimi süreci (osteohistogenez), direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Direkt olan yolakta mezenkimden kemik gelişimi olurken, indirekt yolakta kıkırdak bölgesinden kemik gelişimi olmaktadır. Direkt osteohistogenez yolağını bilmek, kemik oluşumunun tüm evrelerinde hormonların olası rollerini ve evrelerini daha net tanımlamayabilmek açısından önemlidir. Direkt osteohistogenez sürecinde, geleneksel olarak üç aşama bulunmaktadır. Birinci aşamada, mezenkimal hücreler birbirleriyle olan bağlantılarını kaybederler, yuvarlaklaşırlar ve mitoz bölünme ile yoğun bir şekilde bölünürler. Sonuç olarak, iskeletsel bir ada olan mezenkimde yoğun bir hücre agregasyonu gözlenir. İkinci aşamada, iskeletsel adanın hücreleri osteoblastlara farklılaşmaktadır. Üçüncü aşama, kemik matriksinin kalsiyum tuzları, fosfor ve mikro elementler tarafından sağlanan mineralizasyonunu içermektedir. Kalsiyum, insan organizmasının en yaygın kimyasal elementlerinden biridir. Kalsiyumun büyük bir kısmı kemik dokularında birikir ve kemik mineralizasyonunu artırır. Kalsiyum ve fosfor, iskeletin destekleyici ve trofik işlevini sağlayan hidroksiapatit kristallerini oluşturmaktadır. Kalsiyum organizmadan kalın bağırsak ve böbrekler tarafından atılır ve tüm bu süreçler hormon bağımlıdır.

Son yıllarda, endokrin bozucuların kemik dokusu üzerindeki etkisine ve bunların kas-iskelet sistemi bozukluklarının gelişimindeki rolüne yönelik çok sayıda tarama, izleme ve deneysel çalışma yapılmıştır. Endokrin bozucuların etki mekanizmaları kompleks olup bir hormon reseptöründe agonistken, diğerinde antagonist olabilirler. Endokrin bozucular, hormonun hedef dokuya taşınması, hormon bağlayıcı proteinlerin seviyeleri, hormon biyosentezi ve hormon katabolizması ile etkileşmektedir (Boas, 2006; Tabb, Blumberg, 2006). Endokrin bozucular içinde en yaygın bilinenleri: Aromatik organoklor bileşikler, alkilfenoller, bisfenol A, dietilstilbestrol (DES), dioksin, dioksin benzeri bileşenler, fitalat esterleri (FE), benzopirenenler ve poliklorlu bifenillerdir. Herbirinin kemik doku üzerindeki etkileri ile ilgili daha çok deneysel olmak üzere çalışmalar yapılmıştır.

Endokrin Bozucular ve Kemik

Dietilstilbestrol: Biyolojik aktivitesi estradiolden birkaç kat daha yüksek olan östrojenlerin sentetik bir analogudur. DES, doğal olarak oluşan östrojen (estradiol) ile benzer bir reseptör afinitesi ile östrojen reseptör-alfayı (ER- α) aktive eder. DES, ovaryan yetmezlikte ve ooforektomi sonrasında, prostat kanserinin tedavisinde, menopozda endokrin profilinin düzeltilmesinde ve düşüklerin önlenmesinde ilaç olarak kullanılmıştır. DES aynı zamanda tarım sektöründe hayvanların büyümesini kolaylaştırmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte, DES'in bu kadar yoğun bir şekilde uygulanması, bu preparatın birçok durumda ciddi sonuçlara (malign ve iyi huylu tümörlerin gelişimi, mastopati, endometrit) sahip olduğu gerçeğinin farkına varılmasına yol açmıştır (Kioumourtzoglou, 2018). DES, yoğun östrojenik etkisi nedeni ile araştırmacılar için kemik dokusu üzerinde proöstrojenik etkileri olan endokrin bozucuların etki mekanizmalarını inceleme fırsatı veren bir prototip haline gelmiştir. Estradiol, kemik dokusunun rezorbsiyonunu önler, osteoblastlar tarafından osteoprotegerin ekspresyonunu artırır ve bağırsakta kalsiyum emilimini artırır (Prior, 2018). Endokrin bozucular, kemik dokuların metabolizmasında, yapısal ve fonksiyonel organizasyonunda çeşitli değişikliklere neden olurlar. Endokrin bozucular, kemik gelişimi ve mineralizasyonunda anahtar rol oynayan östrojenlerin etkilerini bozmaktadırlar. Yapılan deneysel çalışmalarla da DES'in kemik metabolizması ve iskelet oluşumunu etkilediği doğrulanmıştır (Pelch, 2012; Rowas, 2012). DES'e maruz kalan primatlarda, daha düşük mineral kütlelerine sahip daha küçük kemikler ve bunun sonucunda yapısal ve morfolojik olarak sonuçlanan, bastırılmış bir kemik uzunluğu gelişimi tespit edilmiştir. Memelilerle elde edilen çok sayıda veri ışığında DES'in insan iskeleti üzerinde benzer olumsuz etkiler gösterebileceğini varsaymak mümkündür, ancak bu alanda literatürde insanda kemik patolojisini gösteren spesifik bir kanıt yoktur.

Diklorodifeniltrikloroetan (DDT): Gezegende bulunan en yaygın endokrin bozuculardandır. Pestisit olarak kullanılan DDT malarya, leishmania, tripanosoma gibi taşıyıcılar aracılığı ile dünyada tüm ekosistemlerde özellikle okyanuslarda varlığını sürdürebilmektedir. DDT yağ dokusunda birikir, bu nedenle et, kümes hayvanları, yumurta, peynir, tereyağı ve süt en yüksek DDT düzeylerini içeren gıda ürünleri olarak adlandırılabilir. Avrupa Birliği ülkelerinde yapılan çalışmalarda, incelenen çocukların %100'ünde DDT metabolitlerinin varlığı ve vakaların %80'inde DDT'nin varlığı tespit edilmiştir (Haug, 2018). Yapılan çalışmalarda, yüksek lipid içeriği ve su kaynaklarının daha yoğun kirlenmesi nedeniyle DDT'yi en üst düzeyde biriktiren balık ve deniz ürünlerinin günlük alınımın, Kuzey Avrupa'da yaşayan kadınlarda belirgin osteoporoz gelişimine ve dolayısıyla kemik kırıklarına neden olduğu bulunmuştur (Wallin, Rylander, Hagmar, 2004). DDT ve metabolitlerinin kemik dokuları üzerindeki bozucu etki mekanizmaları tam olarak ortaya konmamıştır. Ancak olası mekanizmalar arasında tiroid hormonlarının ve mineralokortikoidlerin üretimlerinin etkilenmesi, antiandrojenik ve proöstrojenik etkilerin olduğu söylenebilir. Dolaylı olarak kalsiyum değişimi de dahil olmak üzere mineral değişimi ile bahsedilen hormonların sinyalinin bozulduğu düşünülmektedir (Yaglova, Yaglov, 2017; Yaglova, Tsomartova, Yaglov, 2018b). Bu etki mekanizmalarının dışında yapılan bir çalışmada DDT içeriği ve metabolitleri ile ABD popülasyonunun kan serumundaki D vitamini konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (Yang, 2012). İki küçük kesitsel çalışmada, DDT metaboliti olan DDE serum seviyeleri ile azalmış kemik mineral yoğunluğu arasında zayıf bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (Beard, 2000; Glynn, 2000). Ancak yapılan başka bir çalışmada herhangi bir korelasyon gösterilememiştir (Bohannon, 2000). Bu çalışmada DDE ile vertebra ve kalça kemik kaybı oranı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Laktasyon geçmişi, ırk ve diğer olası karıştırıcılar gözönünde bulundurulduğunda da verilerin benzer olduğu tespit edilmiştir.

Alkilfenoller: Fenollerin alkilasyonu ile elde edilirler. Plastik, boya, deterjan üretiminde ve pestisitlerde kullanılan sentetik noniyonik yüzey aktif maddelerdir. Çevrede en sık sularda ve su havzalarının diplerinde olmak üzere bol miktarda bulunurlar. Bu maddeler, gastrointestinal kanaldan kolayca emilirler. Östrojenik aktiviteye sahip olup spermatogenez ve testosteron sekresyonunu inhibe eden endokrin bozuculardır (De Falco, Forte, Laforgia, 2015). In vitro çalışmalarda, alkilfenollerin osteoklast gelişimini engellediği, ancak hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve osteoblastik popülasyonun mineralizasyonunu etkilemediği gösterilmiştir (Hagiwara, 2008). Alkilfenollerin fare fetüslerinin göğüs kemiğinde hızlanmış kemikleşmeye neden olduğu tespit edilmiştir. Bunun, osteoklast oluşumunun inhibisyonu neticesinde olduğu düşünülmektedir. Başka bir deneysel çalışmada, prenatal ve erken postnatal dönemlerde daha düşük dozlarda alkilfenollere maruziyetin dişi farelerde kemik uzunluğunda değişiklik olmaksızın osteokalsin sentezi ve kemik diyafizinin malformasyonuna neden olduğu

gösterilmiştir. Altta yatan mekanizmaların alkalen fosfataz sentezinde ve periosteal osteoblast sayısındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (Kamei 2008).

Perfloroalkil maddeler (PFAS): Per- ve poliflorlu alkil maddeler, yüksek termal ve kimyasal kararlılıkları ve düşük yüzey gerilimi özellikleri nedeniyle endüstride altmış yıldan uzun süredir kullanılan büyük bir sentetik organik kimyasallar grubunu içerir. PFAS'lar, emülgatörler, yüzey aktif maddeler, yapışmaz kaplamalar, polimerler, ilaç bileşenleri, yangın geciktiriciler, yağlayıcılar, yapıştırıcılar, kozmetikler, kağıt kaplamalar ve böcek öldürücüler olarak, özellikle giysi, halı, mobilya ve yemek kaplarında kullanılmaktadırlar. PFAS'lara maruziyet gıdalar ve içme suyu başta olmak üzere, balık ve deniz ürünler, ev tozu ve dış/iç hava ile olabilmektedir. Perflorooktan sülfonik asit (PFOS) ve perflorooktanoik asit (PFOA), binlerce PFAS arasında en çok çalışılan bileşiklerdir. Maruziyetten sonra, PFAS'lar dolaşıma girer ve 3-7 yıllık biyolojik yarılanma ömürleri ile karaciğer, böbrekler, dalak, safra kesesi, testisler ve iskelette birikir (Perez, 2013). Hayvan maruziyet çalışmaları ve insan otopsipleri, PFAS'ların kemiklerde biriktiğini göstermiştir. PFAS birikiminin miktarı ve türü, farklı dokularda farklı eğilimler gösterir, ancak bazı ortak eğilimler gösterir. Sekiz yaş ve üzeri popülasyonda serum PFOS ve PFOA düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, daha yüksek serum PFOS konsantrasyonunun, ağırlıklı olarak premenopozal kadınlarda toplam lomber omurga kemik mineral yoğunluğunda bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Ancak serum PFOA, PFOS konsantrasyonu ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu veya kırık riski arasında bir ilişki saptanamamıştır (Lin, 2014). Buna karşılık, 12-80 yaşındaki popülasyonda yapılan başka bir çalışmada PFOA, PFOS, PFHxS ve PFNA konsantrasyonlarını ile toplam lomber omurga kemik mineral yoğunluğu arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Ancak erkeklerde PFOS düzeyinin düşük femur boyun kemik mineral yoğunluğu ile, kadınlarda ise

PFOS, PFHxS, PFOA ve PFN düzeylerinin daha düşük femur boyun ve total kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Khalil, 2016). Epidemiyolojik çalışmalarla PFAS'ların gecikmiş puberte, daha erken menopoz yaşı ve düşük serum östradiol konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Knox, 2011). Kemik sağlığı ve yeniden şekillenmesinde önemli rolü olan hormonlardan bşir tanesi de tiroid hormonlarıdır. PFAS maruziyeti ile serum tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) seviyeleri arasında ve subklinik hipertiroidizm arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, PFOA'ların hidroksiapatit kristallerine doğrudan bağlandığına ve D vitaminiyle etkileşime girdiğine dair kanıtlar vardır. İnsan osteoblast hücre modelini kullanan in vitro çalışmalar, PFOA'nın D vitamini reseptörü (VDR) için kalsitriol ile yarıştığını, D vitaminiye yanıt veren geni değiştirerek reseptör işlevine müdahale ettiğini ve ayrıca mineralizasyonu azalttığını göstermiştir (Di Nisio, 2020). Tanımlanan tüm hormonal reseptör

etkileşimleri ve ilişkili pubertal ve hormonal değişiklikler, serum/doku PFAS'larının kemik mineral yoğunluğu ve mikromimari değişiklik üzerindeki negatif ilişkisi için açıklayıcı olabilir.

Bisfenol A (BPA): İki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen ve yaygın olarak plastikleri sertleştirmek amacıyla kullanılan endüstriyel bir kimyasaldır. Bisfenol A'ya maruziyet en çok oral yolla gerçekleşmekte ancak solunum ve deri yoluyla da maruziyet olabilmektedir. Lipofilik olan BPA idrarda, kanda, yağ dokusunda, anne sütünde, amniyotik sıvıda, umbilikal kord kanında ve tükürükte de saptanmıştır. BPA maruziyetinin çeşitli endokrin organlar üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda idrar BPA seviyeleri ile abdominal obezite ve diyabet arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Carwile, Michels, 2011; Shankar, Teppala, 2011). Bisfenoller biyolojik olarak, ksenoöstrojenlerdir. Nükleer ve membran östrojen reseptörlerine bağlanma ve hızlı hedef hücre basamaklarını aktive etme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca bisfenol bileşiklerinin androjen ve glukokortikoid reseptörleri ile etkileşime girme ve tiroid hormon iletişimini etkiledikleri de gösterilmiştir (Murata, Kang, 2018; Zhang, 2018). BPA, aromataz enzimini aktive ederek ve 5 alfa-redüktaz izo-enzimlerinin mRNA ekspresyonunu değiştirerek dolaylı antiandrojenik etki göstermektedirler. Bu değişiklikler testosteron düzeylerinin azalmasına, östrojen testosteron dengesizliğine ve testosteronun doku aktivitesinin azalmasına neden olur.

BPA'nın seks hormonları ile karmaşık ilişkisi, seks hormonlarının hedef organı olan kemik üzerinde önemli biyolojik ve klinik etkilere sahip olabilir. BPA'nın osteoporozlu kadınlarda veya premenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (Kim, 2012). Osteoporozu olan postmenopozal kadınların incelendiği başka bir çalışmada ise BPA seviyesi ile kandaki kalsiyum konsantrasyonu arasında, muhtemelen proöstrojenik etkinin neden olduğu doğrudan bir ilişki tespit edilmiştir (Vitku, 2018). Literatürde insanların incelendiği çalışmalarda farklı sonuçların çıkması, insanoğlunun sürekli olarak yüzlerce kimyasal ve fiziksel faktörün etkisine maruz kalmasına ve sonuçların tek bir ajana atfedilememesine bağlanabilir.

Dioksinler: Gezegendeki en kararlı kirleticilerden biri olup ömürleri 7 ile 11 yıl arasında değişmektedir. Maruziyet, hava, yiyecek ve su ile olabilmektedir. Dioksinler ve dioksin benzeri kirleticiler yağda yüksek oranda çözünürler, insan ve hayvan organizmasında lipositlerinde birilmektedirler. Zayıf bir şekilde metabolize olarak organizmadan yavaşça atılırlar. Dioksin ve türevlerinin biyolojik etkilerinin ana tehlikesi, hücresele reseptörlere bağlanma ve fizyolojik özelliklerini inhibe etme veya değiştirme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. Dioksin ve dioksin benzeri bileşiklerin kemik dokuları üzerindeki etkisi yeterince araştırılmamıştır ve yayımlanan kaynaklardan elde edilen veriler dioksinlerin kemik dokular üzerindeki etkilerinin genel ilkeleri hakkında bilimsel olarak temellendirilmiş bir sonuca varma fırsatı sağlamamaktadır. Dioksinler

arasında 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) en güçlü biyolojik etkiye sahip olup Aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanabilmektedir. AhR'nin osteogenezde yer aldığına ve kemik dokularında östrojenlerin sentezini ve metabolizmasını düzenlediğine dair veriler bulunmaktadır (Miki, 2017). TCDD'ye karşı farklı duyarlılığa sahip sıçanlarda yapılan in vivo deneylerde TCDD maruziyetinin hem kemik malformasyonunu (daha kısa bir kemik uzunluğu) hem de bu değişikliğin doza bağımlı bir etkisi olduğu ortaya konmuştur (Jämsa, 2001). TCDD'nin kemik gelişimi ve rejenerasyonu üzerindeki etkisinin, alkalen fosfataz aktivitesinin azalmasından, osteokalsin ve kemik morfogenetik protein 2'nin ekspresyonundan ve osteoklast farklılaşmasının inhibisyonundan kaynaklandığını gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır (Yun, 20018).

Fitalat esterleri: Polivinil klorür üretiminin bileşenleridir. Sağlık ve gıda endüstrisi dahil olmak üzere çeşitli endüstri kollarında plastikleştirici olarak kullanılırlar. Bu maddeler, östrojen reseptörlerine bağlanmaları nedeniyle östrojen benzeri etkiye sahip bileşikler olarak adlandırılır. Ayrıca androjenlerle reseptöre bağlanmak için rekabet edebilmektedirler. Bu kimyasalların, sıçan fetüslerinde torasik omurların deformitesi ve vertebral arkların füzyonu gibi iskelet malformasyonlarının sayısında önemli bir artışa neden olduğu bulunmuştur (Ema, Itami, Kawasaki, 1993). İlginç bir in vivo çalışmada, gebeliğin 6-20. günlerinde oral gavaj ile di-izoheptil fitalat (DIHP) (300 ve 750 mg/kg) ile tedavi edilen dişi sıçanların, fetüslerinde hem kaburga hem de vertebra dahil olmak üzere çok sayıda iskelet varyasyonu ve malformasyonu olduğu gösterilmiştir (McKee, 2006). Fitalat esterlerinin doğum öncesi ve doğum sonrası erken dönemlerdeki etkisinin, daha sonraki kemik dokusu yeniden şekillenmesini bozduğu tespit edilmiştir (Cheon, 2016). Menopoz sonrası kadınlardan oluşan örneklerde, hormon terapisi kullanmayan kadınların artan üriner monokarboksiocetyl fitalat ve MCNP konsantrasyonları ile ilişkili toplam kalça ve femur boyun kemik mineral yoğunluğunda daha büyük düşüşler olduğu gözlenmiştir (Zoeller, 2021). Özetle, fitalatlar çeşitli yollarla kemik hücrelerini etkileyebilir ve farklı fitalat metabolitlerine maruz kalmak, doz ve maruz kalma süresine bağlı olarak kemik homeostazında ve gelişiminde belirgin değişikliklere neden olabilir.

Sonuç

Popülasyon çalışmaları genellikle endokrin bozucuların kemik etkileri için tutarsız bulgular gösterse de, in vivo çalışmalardan ve popülasyon çalışmalarından elde edilen insan verilerinden, hormonal yollarda değişiklikler veya kemik üzerinde doğrudan etki gösteren endokrin bozuculara anne ve erken çocukluk döneminde maruziyete ilişkin önemli miktarda kanıt vardır. Endokrin bozuculara maruz kalmanın neden olduğu kemik hasarının mekanizmalarını bilmek, çevresel maruziyetle ilişkili kemik hasarının fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına, yeni ve daha iyi önleme stratejilerinin uygulanmasına katkıda bulunacaktır. Endokrin bozucuları osteoporoz

için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul etmek, kemik sağlığı üzerinde olumlu etkileri olacak, kırıkları önleyecek ve sağlıkla ilişkili maliyetleri azaltacak çevre politikalarını iyileştirebilecektir.

Kaynakça / References

- Alavian-Ghavanini, A., Rüegg, J. (2018). Understanding epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals: from mechanisms to novel test methods. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 122(1), 38–45. doi: 10.1111/bcpt.12878
- Beard, J., Marshall, S., Jong, K., Newton, R., Triplett-McBride, T., Humphries B., Bronks, R. (2000). 1,1,1-Trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)ethane (DDT) and reduced bone mineral density. *Arch Environ Health*, 55, 177-180. doi.org/10.1080/00039890009603403
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N.E., Main, K.M. (2006). Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol*, 154(5):599–611. doi: 10.1530/eje.1.02128
- Bohannon, A.D., Cooper, G.S., Wolff, M.S., Meier, D.E. (2000). Exposure to 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDT) in relation to bone mineral density and rate of bone loss in menopausal women. *Arch Environ Health*, 55, 386-391. doi.org/10.1080/00039890009604035
- Carwile, J.L., Michels, K.B. (2011). Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environmental Research*, 111, 825-830. doi: 10.1016/j.envres.2011.05.014
- Cheon, K.Y., Kil, K.H., Choi, J.I., Kim, R.Y., Kim, M.R., Kim, J.H., Cho, H.H. (2016). Parenteral exposure to DEHP and its effect on the microstructure of bone and Wnt signaling pathway in F2 female mice. *Biochip J*, 10, 233–24. doi.org/10.1007/s13206-016-0309-2.
- De Falco, M., Forte, M., Laforgia, V. (2015). Estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting chemicals and their impact on the male reproductive system. *Front Environ Sci*, 3,3. doi:10.3389/fenvs.2015.00003
- Di Nisio, A.R., Maria Santa, D.T., Lucaa, S., Iva, G., Diegob, D.A., Stefanoc, A., Laurad, D. F., Vincenzod, P., Marioe, F. Endocrine disruption of vitamin D activity by perfluoro-octanoic acid (PFOA). (2020). *Sci Rep*, 10(1):16789. doi: 10.1038/s41598-020-74026-8
- Ema, M., Itami, T., Kawasaki, H. (1993). Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology*, 79, 11–19. doi: 10.1016/0300-483x(93)90202-4
- Glynn, A.W., Michaëlsson, K., Lind, P.M., Wolk, A., Aune, M., Atuma, S., Darnerud P.O., Mallmin H. (2000). Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population. *Osteoporosis International*, 11(12), 1036 – 1042.
- Hagiwara, H., Sugizaki, T., Tsukamoto, Y., Senoh, E., Goto, T., Ishihara, Y. (2008). Effects of alkylphenols on bone metabolism in vivo and in vitro. *Toxicol Lett*, 181(1), 13–18. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.06.863
- Haug, L.S., Sakhi, A.K., Cequier, E., Casas, M., Maitre, L., Basagana, X., Sandra Andrusaityte, S., Chalkiadaki, G., Chatzi, L., Coen, M., Dedele, A., Ferrand, J., Grazuleviciene, R., Gonzalez, J.R., Gutzkow K.B., Keun, H., McEachan, R., Meltzer, H.M., Petravičienė, I., Wright, J., Vrijheid M., Thomsen, C. (2018). In-utero and childhood chemical exposure in six European mother-child cohorts. *Environ Int*, 121(Pt 1), 751–763. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.056
- Jämsä, T., Viluksela, M., Tuomisto, J.T., Tuomisto, J., Tuukkanen, J. (2001). Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on bone in two rat strains with different aryl hydrocarbon receptor structures. *J Bone Miner Res*, 16(10), 1812–1820. doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.10.1812
- Kabir, E.R., Rahman, M.S., Rahman, I. (2015) A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40 (1), 241–258. doi: 10.1016/j.etap.2015.06.009

- Kamei, S., Miyawaki, J., Sakayama, K., Yamamoto, H., Masuno, H. (2008). Perinatal and postnatal exposure to 4-tert-octylphenol inhibits cortical bone growth in width at the diaphysis in female mice. *Toxicology*, 252(1–3), 99–104. doi: 10.1016/j.tox.2008.08.008
- Kanis, J.A., Odén, A., McCloskey, E.V., Johansson, H., Wahl, D.A., Cooper, C.; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. (2012). A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*, 23(9), 2239–2256. doi:10.1007/s00198-012-1964-3
- Karsenty, G., Oury, F. (2014). Regulation of male fertility by the bone-derived hormone osteocalcin. *Mol Cell Endocrinol*, 382(1), 521–526. doi: 10.1016/j.mce.2013.10.008
- Kavlock, R.J., Daston, G.P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L.E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M. J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D.M., Sinks, T., Tilson, H.A. (1996). Research needs for the assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ. Health Perspect*, 104 (4), 715–740. doi: 10.1289/ehp.96104s4715
- Khalil, N., Chen, A., Lee, M., Czerwinski, S.A., Ebert, J.R., DeWitt, J.C., Kannan, K. (2016). Association of Perfluoroalkyl Substances, Bone Mineral Density, and Osteoporosis in the U.S. Population in NHANES 2009–2010. *Environ Health Persp*, 124, 81-87. doi.org/10.1289/ehp.1307909
- Kim, D.H., Oh, C.H., Hwang, Y.C., Jeong, I.K., Ahn, K.J., Chung, H.Y., Chang, J.S. (2012). Serum bisphenol a concentration in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Metab*, 19(2), 87-93. doi: 10.11005/jbm.2012.19.2.87
- Kioumourtoglou, M.A., Coull, B.A., O'Reilly, É.J., Ascherio, A., Weisskopf, M.G. (2018). Association of exposure to diethylstilbestrol during pregnancy with multigenerational neurodevelopmental deficits. *JAMA Pediatr*, 172(7), 670–677. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0727
- Knox, S.S., Jackson, T., Javins, B., Frisbee, S.J., Shankar, A., Ducatman, M.A. (2011). Implications of Early Menopause in Women Exposed to Perfluorocarbons. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), 1747–1753. doi.org/10.1210/jc.2010-2401
- Lin, L.Y., Wen, L.L., Su, T.C., Chen, P.C., Lin, C.Y. (2014). Negative Association Between Serum Perfluorooctane Sulfate Concentration and Bone Mineral Density in US Premenopausal Women: NHANES, 2005–2008. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(6), 2173–2180. doi.org/10.1210/jc.2013-3409
- McKee, R.H., Pavkov, K.L., Trimmer, G.W., Keller, L.H., Stump, D.G. (2006). An assessment of the potential developmental and reproductive toxicity of di-isooheptyl phthalate in rodents. *Reprod Toxicol*, 21(3), 241–252. doi: 10.1016/j.reprotox.2005.09.002
- Migliaccio, S., Newbold, R.R., Bullock, B.C., Jefferson, W.J., Sutton, F.G., Jr, McLachlan, J.A., Korach, K.S. (1996). Alterations of maternal estrogen levels during gestation affect the skeleton of female offspring. *Endocrinology*, 137(5), 2118–2125. doi: 10.1210/endo.137.5.8612556
- Miki, Y., Hata, S., Ono, K., Suzuki, T., Ito, K., Kumamoto, H., Sasano, H. (2017). Roles of aryl hydrocarbon receptor in aromatase dependent cell proliferation in human osteoblasts. *Int J Mol Sci*, 8(10), 2159. doi.org/10.3390/ijms18102159
- Murata, M., Kang, J.H. (2018). Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnol Adv*, 36(1), 311–327. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.12.002
- Pelch, K.E., Carleton, S.M., Phillips, C.L., Nagel, S.C. (2012). Developmental exposure to xenoestrogens at low doses alters femur length and tensile strength in adult mice. *Biol Reprod*, 86(3), 69. doi: 10.095/biolreprod.111.096545
- Perez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fabrega, F., Domingo, J.L., Barcelo, D., Farre, M. (2013). Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int*, 59:354-362. doi: 10.1016/j.envint.2013.06.00
- Prior, J.C. (2018). Progesterone for the prevention and treatment of osteoporosis in women. *J Climacteric*, 21(4), 366–374. doi.org/10.1080/13697137.2018.1467400

- Richmond, R.R., Register, T.C., Shanker, G., Loeser, R.F. (2000). Functional estrogen receptors in adult articular cartilage. *Arthritis Rheum*, 43(9), 2081–2090. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<208: AID-ANR20>3.0.CO;2-I
- Rowas, S.A., Haddad, R., Gawri, R., Al Ma'awi A.A., Chalifour, L.E., Antoniou, J., Mwale, F. (2012). Effect of in utero exposure to diethylstilbestrol on lumbar and femoral bone, articular cartilage, and the intervertebral disc in male and female adult mice progeny with and without swimming exercise. *Arthritis Res Ther*, 4(1), R17. doi: 10.1186/ar3696
- Shankar, A., Teppala, S. (2011). Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(12), 3822–3826. doi: 10.1210/jc.2011-1682
- Shen, J., Xu, L., Fang, H., Richard, A.M., Bray, J.D., Judson, R.S., Zhou, G., Colatsky, T.J., Aungst, J.L., Teng, C., Harris, S.C., Ge, W., Dai, S.Y., Su, Z., Jacobs, A.C., Harrouk, W., Perkins, R., Tong, W., Hong, H. (2013). EADB: an estrogenic activity database for assessing potential endocrine activity. *Toxicol Sci*, 135(2), 277–291. doi:10.1093/toxsci/kft164.
- Tabb, M.M., Blumberg, B. (2006). New modes of action for endocrinedisrupting chemicals. *Mol Endocrinol*, 20(3), 475–482. doi: 10.1210/me.2004-0513
- Vitku, J., Kolatorova, L., Franekova, L., Blahos, J., Simkova, M., Duskova, M., Skodova, T., Starka, L. (2018). Endocrine disruptors of the bisphenol and paraben families and bone metabolism. *Physiol Res*, 67(3), 455–464. doi: 10.33549/physiolres.934005
- Wallin, E., Rylander, L., Hagmar, L. (2004). Exposure to persistent organochlorine compounds through fish consumption and the incidence of osteoporotic fractures. *Scand J Work Environ*, 30(1), 30–35. doi: 10.5271/sjweh.762
- Yaglova, N.V., Yaglov, V.V. (2017). Cytophysiological changes in the follicular epithelium of the thyroid gland after long-term exposure to low doses of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Bull Exp Biol Med*, 162(5), 699–702. doi: 10.1007/s10517-017-3691-4
- Yaglova, N.V., Obernikhin, S.S., Tsomartova, D.A., Nazimova, S.V., Yaglov, V.V. (2018a). Expression of transcription factor PRH/Hhex in adrenal chromaffin cells in the postnatal development and its role in the regulation of proliferative processes. *Bull Exp Biol Med*, 165(4), 508–511. doi: 10.1007/s10517-018-4205-8
- Yaglova, N.V., Tsomartova, D.A., Yaglov, V.V. (2018b). Differences in production of adrenal steroid hormones in pubertal rats exposed to low doses of endocrine disruptor DDT during prenatal and postnatal development. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 12(1): 80–86.
- Yang, J.H., Lee, Y.M., Bae, S.J., Jacobs, D.R. Jr., Lee, D.H. (2012). Association between organochlorine pesticides and vitamin D deficiency in the U.S. population. *PLoS One*, 7(1), e3003. doi: 10.1371/journal.pone.0030093
- Yun, C., Katchko, K.M., Schallmo, M.S., Jeong, S., Yun, J., Chen, C.H., Weiner, J.A., Park, C., George, A., Stupp, S.I., nHsu, W.K., Hsu, E.L. (2018). Aryl hydrocarbon receptor antagonists mitigate the effects of dioxin on critical cellular function in differentiating human osteoblast-like cells. *Int J Mol Sci*, 19(1), 225. doi: 10.3390/ijms19010225
- Zhang, Y.F., Ren, X.M., Li, Y.Y., Yao, X.F., Li, C.H., Qin, Z.F., Guo, L.H. (2018). Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environ Pollut*, 237, 1072–1079. doi: 10.1016/j.envpol.2017.11.027
- Zoch, M.L., Clemens, T.L., Riddle, R.C. (2016). New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*, 82, 42–49. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046
- Zoeller, R.T., Bigelow, C., Hankinson, S.E., Manson, J.E., Cauley, J.A., Calafat, A.M.U. (2021). Urinary Phthalate Biomarkers and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 16, 106(7):e2567-e2579. doi: 10.1210/clinem/dgab189.

**Dr. Öğretim Üyesi ELİF KILIÇ KAN | Ondokuz Mayıs Üniversitesi |
elifkilickan[at]yahoo.com | ORCID: 0000-0002-9047-3121**

06.09.1978'de İskenderun'da doğdu. İlköğrenimini Kütahya Azot İlkokulu'nda, ortaöğrenimini Kayseri Küçükçalık Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2002 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2008 yılında Fırat Üniversitesi İç hastalıkları asistanlığını tamamlayarak İç Hastalıkları Uzmanı oldu. 2008-2009 yılları arasında Kilis Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmette bulundu. 2013 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yandal asistanlığını tamamlayarak Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları uzmanı oldu. 2013-2018 yılları arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Endokrinoloji uzmanı olarak görev yaptı. 2018 den beri Ondokuz Mayıs Üniveristesesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Dr. Öğretim Üyesi olarak görev yapmaktadır. Evli ve 3 çocuk annesidir.

**Assist. Prof. Dr. ELİF KILIÇ KAN | Ondokuz Mayıs University |
elifkilickan[at]yahoo.com | ORCID: 0000-0002-9047-3121**

She was born on 06.09.1978 in Iskenderun. She completed her primary education at Kütahya Azot Primary School and her secondary education at Kayseri Küçükçalık Anatolian High School. She graduated from Erciyes University Faculty of Medicine in 2002. She became an Internal Diseases Specialist by completing his assistantship in Fırat University Internal Medicine in 2008. Between 2008-2009, she served in Kilis State Hospital. In 2013, she completed fellowship in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and became an Endocrinology and Metabolism Diseases specialist. She worked as an Endocrinology specialist at Samsun Training and Research Hospital between 2013-2018. Since 2018, she has been working as assistant professor at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology. She is married and mother of 3 children.