

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve Tiroid Üzerine Etkileri: Poliklorlu Bifeniller, Ftalat ve Bisfenol A

Received : 19.02.2015

Revised : 15.04.2015

Accepted : 06.05.2015

Ünzile Yaman*, Pınar Erkekoğlu*, Belma Koçer Gümüsel****

Giriş

Tiroid Bezi, Tiroid Hormonları ve Fizyolojik Önemi

Tiroid hormonları hücre farklılaşması, büyüme ve metabolizma olaylarında kritik bir role sahiptir. Tiroid bezinden salınan tiroid hormonlarının büyük bir kısmı tiroksin (T_4) formundadır ve T_4 'ün total serum konsantrasyonu, triiyodotironinin (T_3) total serum konsantrasyonundan 40 kat daha fazladır. Serum Total T_4 düzeyinin yalnızca %0.03'ü serbest halde bulunur. Tiroid hormonlarının serbest formu hedef hücrelere ulaşarak biyolojik yanıtı oluşturur^{1,2}.

Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve metabolik işlevlerin düzenlenmesinde görev aldıkları için, neredeyse tüm dokuların normal fonksiyonu için gereklidir³⁻⁶. Tiroid reseptörlerinin, dokuya göre değişen birçok izoformu vardır ve hemen hemen tüm dokularda bu reseptörlerin eksprese edildikleri bilinmektedir⁴⁻⁶. Tiroid hormonları makrobesin öğelerinin metabolizmasını, enerji ve oksijen tüketimini düzenler; ayrıca bu öğelerin dokulardaki spesifik işlevlerinin düzenlenmesinden de sorumludur⁷. Ayrıca, tiroid hormonları karaciğerde oksidatif süreçlerin düzenlenmesinde, lipogenez ve lipolizi katalizleyen enzimlerin stimülasyonunda da önemli bir role sahiptir^{3,8}.

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve Tiroid Üzerine Etkileri

Amerika Çevre Koruma Ajansı (U.S. Environmental Protection Agency - EPA)'na göre, organizmanın homeostazi, üreme ve gelişimin devamlılığında sorumlu hor-

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

**Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

° Yazışma Yapılacak Yazar: E-posta: belmagumusel@yahoo.com, belmagiray@yahoo.fr

monların sentez, salınım, dağılım, metabolizma, bağlanma, etki veya atılımını değiştiren ekzojen ajanlar “*endokrin bozucu*” olarak adlandırılmaktadır^{9,10}.

Endokrin bozucular, ilaçlar ve pestisitleri de içine alan birçok kimyasal maddeyi kapsar. Genellikle plastik sanayiinde, kişisel bakım ürünlerinde, endüstriyel ürünler veya atıklarda bulunur. İşlenmiş ve paketlenmiş bitkisel ürünlerde de bulunmaları söz konusudur¹¹. Gelişen sanayi ile doğru orantılı olarak çevrede biriken miktarları artmakta, dolayısıyla insan ve hayvanlar pek çok farklı endokrin bozucuya maruz kalmaktadır^{12,13}.

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda endokrin bozucuların doğal hayat, deney hayvanları ve insanlar üzerindeki östrojenik, anti-östrojenik ya da anti-androjenik özelliklerine dikkat çekilmiş; son yıllarda tiroid üzerine etkileri de birçok araştırmanın konusu olmuştur¹⁴. Tiroid hormonları birçok dokuda büyüme, gelişme, enerji dengesi ve birçok önemli metabolik yolağın işleyişini düzenlediği için, bu hormonların metabolizma ve fizyolojilerindeki herhangi bir değişiklik, ciddi sağlık sorunlarına, özellikle memeli beyinde gelişim bozukluklarına ve sonuç olarak mental retardasyon ve nörolojik birçok rahatsızlığa sebep olabilmektedir¹⁵. Tiroid bezine toksik etkileri olduğu belirtilen maddeler, dolaşımdaki tiroid hormon miktarlarını etkileyebilmekte ve kolloid miktarındaki azalma, hipertrofik veya hiperplastik görünüm gibi tiroid histolojisinde değişimler meydana getirebilmektedir^{16,17}.

Son 50 yılda artan endüstriyel kimyasal maruziyetinin, artan nöro-gelişimsel hastalık prevalansı ile yakından ilgili olabileceği düşünülmektedir. Tiroid fonksiyonlarını bozan kimyasal maddelerle tiroid bezinin işleyişi arasında kesin bir ilişki kurmanın oldukça zor olduğu ve bu ilişkinin varlığını saptamak için daha gelişmiş yöntemlere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir¹⁸. Yapılan çalışmalarda insanların kazara veya düzenli olarak maruz kaldıkları bazı çevresel kimyasalların tiroid hormon analogu gibi davrandığı veya tiroid reseptörlerine bağlanarak tiroid hormon sinyallerini bozabildiği belirtilmektedir¹⁹⁻²¹. Şimdiye kadar yapılan birçok çalışma bu hipotezi kanıtlamaya yöneliktir. Bu derlemenin amacı, endokrin bozucu kimyasal maddelerin tiroid fonksiyonları üzerindeki olası etkilerini ve bu konuda yapılan hayvan ve insan çalışmalarının sonuçlarını değerlendirmektir.

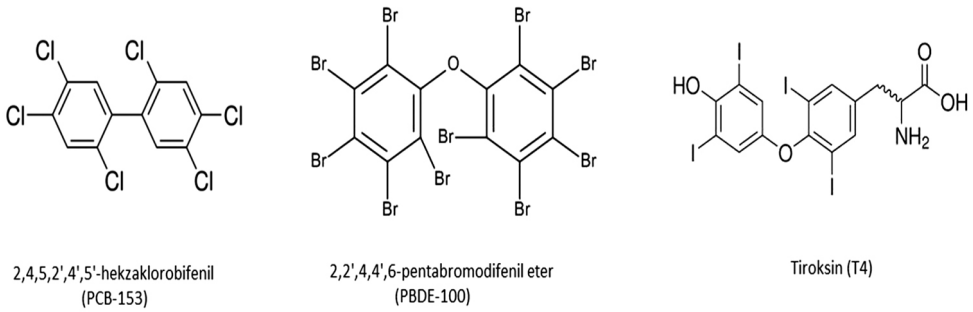
Tiroid Bezini Etkileyen Kimyasal Maddeler

1. Poliklorlu Bifeniller

Poliklorlu bifeniller (PCBler), insan yapımı çevresel kirleticilerin içinde en dayanıklı olan kimyasal grubu oluşturur²². 1929'dan 1977'ye kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde 209 PCB türevi üretilmiş ve dielektrik sıvısı üretimin-

de ve kapasitör yapımı başta olmak üzere, sanayinin pekçok kolunda yaygın olarak kullanılmıştır^{23,24}. Olası sağlık ve çevresel risklerinden dolayı 1977 yılında yasaklanmakla birlikte, günümüzde anne sütü ve kordon kanı dahil, birçok vücut sıvısında PCBye rastlanmaktadır²⁵.

Vücutta hidroksillenmiş türevlerine dönüşen PCBler, özellikle kemiricilerde fötal kompartmanda birikebilir. Biyolojik olarak aktif olan hidroksillenmiş formları T₄ yapısına oldukça benzerdir (Şekil 1)²⁶.



Şekil 1

T₄ hormonu ve PCB türevlerinin genel yapısı

a. Hayvan Çalışmaları

PCB'lere maruziyet ile periferik tiroid hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda hayvan çalışması mevcuttur. En çok araştırılan konu PCB'lerin dolaşımdaki tiroid hormon düzeyleri üzerine etkileridir²⁷⁻²⁹. Ayrıca, oral ve subkutan maruziyet sonrası oluşan ve tiroid hiperaktivitesini gösteren histopatolojik değişimleri de inceleyen çalışmalar mevcuttur^{29,30}.

Gebe sıçanlara oral yoldan uygulanan, hidroksillenmiş PCB türevi 4-hidroksi-2,3,3',4',5-pentakloro-bifenil maruziyeti sonrasında oluşan metabolitlerin, fetüs karaciğer, beyin ve plazmasında biriktiği; hem anne hem de fetus kanında total T₄ seviyelerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, serbest T₄ düzeyleri azalırken, tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. Fötal ön beyinde de benzer olarak T₄ seviyeleri azalmış, T₄'ün T₃'e deiyodinasyonu artmıştır³¹. Farelerde yapılan bir başka çalışmada, PCB77'nin oral olarak uygulanmasını takiben tiroid hormon seviyelerinde benzer değişimler görülmüş ve yine fötal kompartmanda PCB metabolitlerinin biriktiği gözlenmiştir³². Goldey ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, Aroklor 1254'e maruz bırakılan sıçanlarda T₄ seviyesinin azaldığı,

T₄ suplementasyonunun ise, oluşan motor fonksiyon bozukluğunun etkilerini hafiflettiği gösterilmiştir³³.

PCB ile tiroid fonksiyonları arasında ilişki olduğunu gösteren benzer çalışmalar doğada yaşayan hayvanlarla da yapılmıştır. Deniz aslanı,³⁴ kutup ayısı³⁵ ve foklarda^{36,37} da anlamlı T₃ ve T₄ düşüşleri gözlenmiş, karga³⁸ ve karabataklarda³⁹ da maruziyet seviyelerine bağlı olarak tiroid bezinde histopatolojik değişimler gözlenmiştir.

b. İnsan Çalışmaları

PCB'lerin tiroid üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla insan çalışmaları da yürütülmüştür. Yapılan çalışmaların birçoğunda, çevresel PCB düzeylerinin tiroid hormon düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁰⁻⁴². Ancak, PCB maruziyeti ile tiroid hormon düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur⁴³⁻⁴⁵. Anne sütündeki PCB ve dioksin düzeyleri ile 2 hafta-3 ay arasındaki bebeklerin tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan iki çalışma sonucunda, tiroid hormon düzeyleri ile PCB arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmiştir^{46,47}. Yenidoğanlarla yapılan başka bir çalışmada ise kordon kanındaki PCB düzeyleri ile TSH seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur; ancak bu çalışmada periferik tiroid hormon düzeyleri analiz edilmemiştir⁴⁸.

Potansiyel tiroid bozucu olarak nitelendirilen PCB'lerin anne ve çocuklarda etkilerini farklı mekanizmalar üzerinden gösterebilecekleri ifade edilmektedir. Dallaire ve ark,⁴³ yaptıkları bir çalışmada gebelik sırasında annenin kanı, doğum sırasında kordon kanı ve sonrasında 7 aylık olan bebeğin kanında PCB-153, hidroksillenmiş PCB metabolitleri (OH-PCB), pentaklorofenol ve heksaklorobenzen düzeylerini incelemişlerdir. Gebe kanında OH-PCB konsantrasyonlarının T₃ konsantrasyonları ile pozitif ilişkili, PCB-153'ün kordon kanındaki tiroid bağlayıcı globulin ile negatif ilişkili olduğu ve 7 aylık çocukların kanında ise hiç bir korelasyon gözlenmediği belirtilmiştir. 2008 yılında yayınlanan ve Almanya'da yapılan bir kohort çalışmada, 232 sağlıklı annenin maternal kan ve süt örneklerinde PCB analizi yapılmıştır⁴⁹. 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 ilişki kurulamamıştır⁴⁹. Transplasental PCB (28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) ve heksaklorobenzen maruziyetini ölçmek amacıyla Kanada'nın iki ayrı bölgesinde yürütülen bir çalışmada, doğum esnasında umbilikal kordon kanı alınarak TSH, total T₃, serbest T₄ ve tiroid bağlayıcı globülin (TBG) ölçümleri yapılmıştır⁵⁰. Çalışma sonunda PCB ve heksaklorobenzen maruziyeti ile tiroid parametreleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. 297 yenidoğan ile

yapılan bir başka çalışmada, kordon serumu ve neonatal kan kullanılarak 4 farklı PCB ve polibromlu difenil eter (PBDE) maruziyeti ile tiroid parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda PCB maruziyetinin tiroid hormonlarındaki azalmayla ilişkili olabileceği belirtilmiştir⁵¹. Benzer bir başka çalışmada 285 hamile kadından alınan kan örneklerinde 34 farklı PCB türevi ölçülerek bebeklerindeki TSH seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir⁵². Çalışma sonucunda PCB 99, 138, 153, 180, 183, 187, 194 ve 199 ile yenidoğandaki TSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Özellikle PCB 194 ve 199'un TSH ile ilişkisi farklı istatistik testlerle de anlamlı olarak bulunmuştur.

Perinatal maruziyetin belirlenmesi için yapılan uzun dönem maruziyet çalışmalarında ko-PCB ya da dioksin düzeyleri ile 1-2 yaşındaki çocuklardaki tiroid hormon düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır;⁵³ ancak poliklorlu dibenzo-p-dioksin maruziyeti yüksek 5 yaşındaki çocuklarda T_3 düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur⁵⁴. 4 yaşındaki çocuklarla yapılan bir çalışmada serum PCB düzeyleri ile T_3 ve serbest T_4 arasında negatif ilişki saptanmıştır⁵⁵. Aynı şekilde daha büyük çocuklarda yapılan çalışmalarda, PCB maruziyetinin artması ile 7-10 yaş çocuklarda serbest T_3 , 10-15 yaş çocuklarda total T_4 ve serbest T_4 arasında da negatif bir korelasyon saptanmıştır^{56,57}.

İnsanlarda çevreden maruz kalınan PCB miktarının tiroid homeostazını bozabileceği belirtilmiştir. PCB maruziyeti yüksek olan bölgelerde yaşayan yetişkin, çocuk ve adölesanlarda, kandaki 1-9 klorlu PCB konsantrasyonları ile tiroid hormon miktarlarının negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir^{58,59}. Ancak, 16-41 yaşları arasında 66 sporcu ile yapılan bir çalışmada, sporcuların kanlarındaki heksaklorobenzen ve PCB türevleri (19, 28, 47, 118, 153, 169, 180, 183 ve 187) ile lipoprotein ve tiroid hormon parametreleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır⁶⁰.

Tiroid bezinin hacim ölçümü, toksikolojik çalışmalarda çok kullanılmakla birlikte, da 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 gözlenmiştir⁶¹.

Fötal dönemde gelişen davranış ve anlama gibi birçok fizyolojik işlev, endokrin sistemin birden çok mekanizmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle, bir kimyasal madde maruziyeti fizyolojik bir son noktayı etkilediğinde, gözlenen değişimlerin endokrin sistemdeki belirli bir mekanizmanın bozulmasından kaynaklandığını göstermek oldukça zordur. Bu değişikliklerin PCB'lerin tiroid

üzerindeki etkileri ile ilişkilendirilebilmesi mümkündür ve bu konuda farklı çalışmalara ihtiyaç vardır. Her ne kadar prenatal ve postnatal maruziyet ve nörogelişimsel bozukluklar ile PCB maruziyeti arasında ilişki kurmak oldukça zor olsa da, bu dönemlerde PCB'lere maruz kalan bebeklerde mental retardasyon ve birçok nörolojik bozukluk görülebileceği belirtilmektedir⁶². Ancak, farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar da bulunmaktadır.

PCB kaynaklı nörotoksik etkilerin hipotiroidi sebebiyle olabileceği belirtilse de, bu hipotezin hem *in vivo*, hem de *in vitro* çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir¹⁴. İnsanlarda yapılan çalışmaların birçoğu, son 10-15 yılda PCB maruziyetinin oldukça azaldığını ve tiroid hormonları ile nörogelişimsel bozukluklar arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermektedir. Bu sebeple, PCB maruziyeti ile insanda oluşan tiroid bozuklukları ve nörolojik bozukluklar arasında ilişki kurabilmek için, çalışmaların özellikle PCB maruziyetinin daha yüksek olduğu bölgelerde yapılması gerekmektedir¹⁴. Ayrıca, PCB'lere maruziyet ile istenmeyen nörogelişimsel etkileri arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için, absorpsiyon, biyoakümülyasyon, metabolizma ve atılım gibi kritik toksikokinetik bilgileri de göz önünde bulundurmak gerekebilir. PCB'lerin yapı-aktivite ilişkisi incelenerek kullanılan ya da kullanılacak olan benzer kimyasal maddelerin beyin üzerindeki etkileri hakkında fikir sahibi de olunabilir¹⁴.

PCB'lerin tiroid üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, maruz kalınan PCB türü, dozu, süresi ve maruz kalan bireyin yaşı başta olmak üzere gözlenen etkinin değişebileceği; ancak gözlenen etkinin tiroid hormon düzeylerinin genellikle azalması yönünde olduğu belirtilebilir. Perinatal maruziyete dair çalışmaların sonuçları ise oldukça çelişkilidir. Yenidoğan ve bebeklerdeki tiroid hormon düzeyleri, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, doğum şekli ve neonatal sağlık durumuna göre çok büyük farklılık gösterebileceği için, örnek alma zamanı ve şekli standardize edilmedikçe bu tutarsızlıkların gözlenmesi mümkündür.

2. Ftalatlar

Ftalatlar, endüstride plastiklere esneklik katmak için ve birçok kişisel bakım ürününde renk ve koku fikse edici olarak kullanılan maddelerdir. Di(2-etilhekzil)ftalat (DEHP) gibi bazı ftalat türevlerinin oyuncak yapımında kullanımı yasaklanmış olsa da, halen birçok ftalat türü kozmetik, boya, gıda paketlenme, temizlik ürünleri ve medikal ürünlerin yapımında (tablet kaplama, kan torbaları ve diyalizde kullanılan hortum/tüp vb.) kullanılmaktadır. Ftalatlar, vücutta birikmez; metabolize edilip idrar ile birkaç saat ya da birkaç gün içerisinde atılır. Ancak, ftalatların yaygın kullanımı sonucu insanların sürekli maruziyeti söz konusudur. Özellikle neonatal yoğun bakım üni-

telerinde yatan yenidoğanlarda, kan transfüzyonu alanlarda veya diyalize giren hastalarda ftalat maruziyetinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir¹⁴.

Avrupa'da yıllık üretimi bir milyon tonu bulan ftalatların insanlarda tiroid metabolizması üzerinde istenmeyen etkileriyle ilgili yeterli bilgi bulunmamasıyla birlikte, tiroid fonksiyonlarını geçici veya kalıcı olarak değiştirebildikleri belirtilmektedir⁶³.

a. *In Vitro* Çalışmalar ve Hayvan Çalışmaları

Ftalatların tiroid homeostazını farklı mekanizmalar ile değiştirebildikleri belirtilmektedir. DEHP, bütilbenzilftalat (BBP), diisodesil ftalat (DIDP) ve dioktil ftalat (DOP) gibi bazı ftalat türevleri PC C13 hücrelerinde Na-I simportörünün (NIS) aktivitesini bozarak etki gösterirken,⁶⁴ DBP gibi bazı türevlerinin *Rana catesbeiana* kurbağa iribaşlarında yapılan bir çalışmada eritrosit hücrelerinin T₃ alımını inhibe ettiği gösterilmiştir⁶⁵. Ayrıca yapılan bazı *in vitro* çalışmalarda ftalatların, transtiretin (TTR)'e yarışmalı olarak da bağlanarak tiroid hormon (T₄) reseptörü ekspresyonunu inhibe edebildikleri gösterilmiştir^{66,67}.

Ftalatların tiroid üzerindeki etkilerinin araştırıldığı hayvan çalışmaları oldukça sınırlıdır. Erkek sıçanlarla yapılan bir çalışmada oral olarak dibütil ftalat (DBP)'a maruziyetin T₃ ve T₄ seviyelerini doz bağımlı olarak azalttığı belirtilmiştir⁶⁸. Erkek ve dişi sıçanlar ile yapılan iki ayrı çalışmada ise, oral DEHP maruziyetinin tiroid üzerinde morfolojik değişiklikler meydana getirebileceği belirtilmiştir^{69,70}.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, oral yoldan DEHP maruziyetinin tiroid hormon düzeyleri ve oksidan/antioksidan parametreler üzerindeki etkilerinin selenyum düzeyi ile ilişkisi incelenmiştir.⁷¹ Çalışmada 6 farklı grup 3 haftalık Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Kontrol gurubu normal diyet ile (0.15 mg/kg selenyum), selenyum takviyesi yapılan grup (SeS) selenyumca zengin diyet ile (1 mg/kg selenyum), selenyum eksikliği oluşturulan grup (SeD) selenyumca eksik diyet ile (≤ 0.05 mg/kg selenyum) beslenmiştir. İntragastrik gavaj ile son on gün 1000 mg/kg DEHP uygulanan gruplardan bir grup (DEHP) normal diyet (0.15 mg/kg selenyum) ile, bir grup (DEHP/SeS) selenyumca zengin diyet (1 mg/kg selenyum) ile ve bir grup da (DEHP/SeD) selenyumca eksik diyet (≤ 0.05 mg/kg selenyum) ile beslenmiştir. 24 saat aç bırakılan hayvanlar tiyopental anestezisi ile dekapite edilmiştir. Tiroid dokusu ve plazma örneği alınmış, tiroid hormon düzeyleri, selenoenzimler (glutatyon peroksidaz 1, tiyoredoksin redüktaz), katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS) düzeyleri ölçülmüştür. DEHP maruziyeti ile plazma T₄ düzeyleri anlamlı bir şekilde düşerken, plazma T₃ düzeylerinde değişme görülmemiştir. DEHP'in

antioksidan düzeylerini değiştirdiği ve sıçan tiroid dokusunda SOD aktivitesini ve TBARS düzeylerini arttırarak oksidatif stresi arttırdığı belirlenmiştir. Özellikle selenyumca eksik beslenen sıçanlarda kontrolle karşılaştırıldığında SOD aktivitesi yaklaşık %65, TBARS konsantrasyonu yaklaşık %55 yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, DEHP'in sıçanlar üzerinde tiroid bozucu etkilerinin gözlenebileceği ve selenyumun bu durumda koruyucu etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.

DEHP ve ana metaboliti olan mono (2etilhekzil) ftalat (MEHP)'in balıklar üzerindeki tiroid bozucu etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, zebra balığı (*Danio rerio*) embriyolarının farklı konsantrasyonlarda bu maddele maruziyeti sonucu hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı incelenmiştir.⁷² MEHP maruziyeti ile total T₄'ün azaldığı, total T₃'ün ise arttığı gösterilmiştir. Gen düzeyindeki çalışmalarda ise, T₃ seviyesinde artışa sebep olan iyodotironin deiyodinaz 1 (DIO1), tiroid gelişimine katkıda bulunan tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1, Nk2 homeobox 1 ve Nkx2.1), paired box 8 (Pax8) proteinleri ve tiroid hormon sentezinde görev alan tiroid stimüle edici hormon β (TSH β), NIS ve tiroglobulin (TG) genlerinin transkripsiyonlarında artış gözlenmiştir. Buna karşın, MEHP maruziyetinden sonra tiroid hormonu taşınmasında görevli TTR üretimini sağlayan proteinlerin transkripsiyonu anlamlı olarak azalmıştır. Sonuç olarak, MEHP maruziyetinin tiroid aksını değiştirerek etki gösterdiği belirtilmiřtir⁷².

b. İnsan Çalışmaları

Bugüne kadar yapılan ftalatlar ile ilgili insan çalışmalarının sayısı oldukça azdır ve yapılan çalışmalar erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Çalışmalarda ftalat metabolitlerinin idrar konsantrasyonları maruziyetin göstergesi olarak ölçölmüştür.

Gebeliğin ikinci trimesterinde ve 35 yaşından genç olan 76 gebe kadın ile yapılan bir çalışmada, monobütilftalat (MBP), monoetil ftalat (MEP) ve MEHP konsantrasyonları ile serbest ve total T4 arasında negatif ilişki saptanmıřtır⁷³. Gebelerde ftalat türevlerine maruziyetin tiroid aktivitesini değiştirebileceği; ancak mekanizmasının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

18-55 yaş arası 408 erkek üzerinde yapılan bir diğer 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 vurgulanmıřtır⁷⁴.

4-8 yaş arası 845 çocuk ile yapılan bir çalışmada, idrar örneklerinde 12 farklı ftalat metaboliti (monoetil ftalat (MEP), dietil ftalat (DEP); mono-n-butyl fta-

lat, monoisobutil ftalat, monobenzil ftalat, MEHP, mono(2-etil-5-hidroksiheksil) ftalat, mono(2-etil-5-oksoheksil) ftalat, mono(2-ethyl-5-karboksipentil) ftalat, mono-n-oktil ftalat, monoisononil ftalat monokarboksiisooktil ftalat, monohidroksiisononil ftalat ve monooksoisononil ftalat) ölçülmüş, ftalat düzeylerinin yetişkin düzeyleriyle hemen hemen aynı olduğu ve bu maruziyetin serum T₃ düzeyleri ve boy uzaması ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir⁷⁵. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 11-15 yaş arası pubertal jinekomasti teşhisi konmuş 40 çocuk hastada DEHP plazma düzeyleri ölçülmüş ve DEHP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda MEHP düzeyleri ile serbest T₃ ve T₄ arasında zayıf, negatif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir⁷⁶.

Dietil ftalat (DEP), DBP ve bütül parabenin topikal uygulanmasından sonra tiroid üzerindeki olası etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 21-36 yaşlarında 26 sağlıklı erkek gönüllü 2 hafta boyunca belli konsantrasyonlarda DEP, DBP ve bütül paraben içeren topikal preparatları kullanmıştır.⁷⁷ Çalışmanın sonunda, T₄, total T₄ ve TSH düzeylerinde gözlenen değişikliklerin, ftalat maruziyeti ile ilişkilendirilmesinin mümkün olmadığı belirtilmiştir.

Ftalatların tiroid üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, kesin bir sonuca ulaşılmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, sonuçların tiroid hormon düzeylerindeki azalmaya işaret ettiği söylenebilir.

3. Bisfenol A

Bisfenol A (BPA, 4,4-izopropilidendifenol) biberonlar ve su damacanalarında plastik sertleştirmek için ve konserve kutularının iç kaplamalarında sıklıkla kullanılan; dolayısıyla insan maruziyetinin oldukça fazla görüldüğü bir kimyasal maddedir^{78,79}. Özellikle üreme sağlığına potansiyel bir etkisi olabileceği şüphesiyle birçok ülkede BPA'nın bebekler için üretilen biberon gibi ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır²⁶.

a. BPA ile Yapılan Hayvan Çalışmaları

Hayvan deneylerinde BPA ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Erişkin sıçanlarda yapılan birçok çalışmada BPA maruziyeti ile tiroide bazı etkilerin gözlendiğini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, hiçbir etkinin gözlenmediğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır⁸⁰⁻⁸². Ancak, BPA maruziyeti ile tiroid hormonlarının konjugasyonunu katalizleyen ve böylece atılımını hızlandıran uridin difosfat glukronil transferaz (UGT) aktivitesi ile anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Yapılan mekanistik çalışmaların sonuçlarına göre, BPA'nın tiroid fonksiyonlarını birçok yolak aracılığıyla bozabildiği belirtilmiştir. BPA'nın yapısal analogu olan benzofenonun, iki aylık overektomize sıçanlara farklı dozlarda

uygulanması sonucu, uygulanan tüm dozlarda hayvanların TT_3 düzeylerinde anlamlı değişiklikler görülmediği; ancak 100 mg/kg dozda TPO aktivitesinin kontrole göre arttığı belirlenmiştir⁸³. Diğer taraftan, BPA'nın kurbağa iribaşlarının T_3 ile indüklenen metamorfozunu inhibe edebildiği saptanmıştır⁸⁴. Ayrıca BPA'nın transtiretine bağlanabileceği de gösterilmiştir⁸³⁻⁸⁵.

BPA'nın tiroid reseptörlerine zayıf bağlar ile bağlanarak T_3 antagonisti gibi davrandığı ve tiroid reseptörleri aracılı transkripsiyonel aktiviteyi inhibe edebildiği belirtilmiştir⁸⁶⁻⁸⁸. BPA gibi fenol türevleri olan tetrabromobisfenol A ve tetraklorobisfenol A'nın ise, reseptör afinitesinin ana molekülden yüksek olduğu saptanmıştır⁸⁹⁻⁹¹.

Dişi Wistar sıçanları ile yapılan bir çalışmada, oral BPA maruziyetinin akciğer ve böbrek ağırlıklarını azalttığı, bunun yanında tiroid reseptör antagonisti gibi davrandığı ve tiroid histopatolojisinde değişimler yaparak anormal folikülojeneze sebep olduğu belirtilmiştir⁹². Erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada da, oral yoldan verilen BPA'nın TSH seviyelerinde azalmaya yol açtığı; ancak tiroid hormon düzeylerinde, tiroid ağırlığında ve tiroid histolojisinde önemli değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir⁹³. Ayrıca dişi hayvanlarda, gestasyonel ve postnatal ağırlık kaybı, ilerleyen haftalarda overlerde kistik foliküller, içi boş korpus lutea ve antral foliküller, serum estradiol ve prolaktin seviyelerinde artma ve progesteron seviyelerinde azalma gözlenmiştir⁹³.

Yavru köpeklerle yapılan bir çalışmada ise, perinatal BPA maruziyetinin tiroid hormonları üzerindeki etkileri ve buna bağlı olarak oluşan davranışsal değişimler incelenmiş, tiroid hormon seviyelerinin çok düşük düzeydeki BPA maruziyeti ile değiştiği ve bunun da beyin gelişimini olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda, BPA'nın doğrudan tiroid hormon reseptörlerini hedef almadığı; tiroid hormonlarındaki düşüşte başka faktörlerin de etkili olabileceği belirtilmiştir⁸².

b. BPA ile Yapılan İnsan Çalışmaları

Bir infertilite kliniğine başvuran 18-55 yaş arası 167 erkek üzerinde yapılan çalışmada, hastalara ait idrar BPA düzeyleri, serum tiroid ve üreme hormon düzeyleri ölçülmüş, idrar BPA düzeylerinin ortancası 1.3 ng/mL (<0.4 – 36.4 ng/mL arası) olarak bulunmuştur.⁹⁴ Çalışma sonunda tüm katılımcıların ortalama idrar BPA düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmuş; ancak serbest T_3 ve T_4 düzeyleri ve idrar BPA düzeyleri arasında bir ilişki kurulamamıştır. Araştırmacılar tarafından idrar BPA düzeyleri ve tiroid hormonları arasında kesin bir ilişki kurabilmek için ileri ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Ulusal Sağlık ve Beslenme İzleme Araştırması 2007-2008 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES 2007-2008) kapsamında 20 yaş üstü 1346 yetişkin ve 12-19 yaş arası 329 adölesanın idrar ftalat ve BPA düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonunda, erişkinlerde total T_4 , total T_3 ve tiroglobulin düzeyleri ve idrar DEHP metabolitleri arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir. En belirgin ve en tutarlı ilişkiler total T_4 ile oksidatif DEHP metabolitleri arasında saptanmış ve total T_4 'te monotonik doz-bağımlı azalmalar gözlenmiştir ($p < 0.0001$). Ayrıca, idrar BPA düzeyleri ile total T_4 ve TSH düzeyleri arasında da anlamlı ters bir ilişki saptanmıştır. Adölesanlarda ise, DEHP metabolitleri ve total T_3 arasında pozitif ilişkiler belirlenmiştir⁹⁵.

Jurewicz ve ark. BPA'nın tiroid işlevlerini ve üreme hormon düzeylerini etkileyebileceği, ancak özellikle çocuk ve üreme sağlığı açısından zararlarının anlaşılması için epidemiyolojik çalışmaların acilen gerekli olduğu vurgulanmıştır⁹⁶. Bir diğer çalışmada, BPA maruziyeti ile ortaya çıkabilecek değişikliklerin altında yatan mekanizmaların tam olarak aydınlatılamadığı; ancak BPA'nın beyinde tiroid ile ilgili genlerin ekspresyonunu arttırabileceği belirtilmiştir^{97,98}.

Gebelikte BPA maruziyeti ile yenidoğan ve annedeki tiroid hormon seviyeleri arasındaki olası ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 476 kadından gebeliklerinin birinci ve ikinci trimesterlerinde idrar örnekleri alınmış, serbest ve total T_4 , TSH düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca, yenidoğanlarda TSH düzeyleri belirlenmiştir⁹⁹. Sonuç olarak, gebelik esnasında BPA maruziyetinin gebelerde total T_4 düzeylerinde azalmaya, özellikle erkek yenidoğanlarda TSH düzeylerinde anlamlı düşümlere sebep olabileceği belirtilmiştir.

Bisfenol A'nın tiroid üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, ftalatlara benzer şekilde kesin bir sonuca ulaşılmadığı ve çelişkili olduğu görülmektedir.

Sonuç

Günümüzde endokrin bozucu kimyasal maddelere maruziyet özellikle endüstrileşmiş toplumlarda oldukça fazladır. Birçok tüketici ürünü yapısında veya kontaminasyon olarak PCB, ftalat ve BPA içermektedir. Bu kimyasal maddelere maruziyet sonucu tiroid yapısında, tiroid hormonlarında ve tiroid ile ilgili genlerde ortaya çıkabilecek değişiklikler, pekçok hayvan çalışmasında tanımsal ve mekanistik düzeyde incelenmiştir. Ancak insanlara ait veriler oldukça sınırlıdır. Genelde literatürde endokrin bozucu kimyasal maddelerin idrar ve kan düzeyleri ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur ve elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Endokrin bozucu kimyasal maddelerin tiroid bezi ve hormonları üzerindeki olası etkilerinin ve bu etkilere ait mekanizmaların

belirlenmesi için, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kimyasal maddelere günlük hayatta maruziyetin sıklığı göz önüne alındığında yeni çalışmalara duyulan ihtiyacın büyüklüğü ve önemi anlaşılmaktadır.

Özet

Günümüzde başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere endokrin bozucu kimyasal maddelere maruziyet oldukça yüksektir. Özellikle son 50 yılda artan tiroid hastalıkları prevalansı ile poliklorlu bifeniller, ftalatlar ve bisfenol A'ya yüksek miktarlarda temas arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmektedir. Bu kimyasal maddelere maruziyet sonucunda tiroid yapısında, tiroid hormonlarında ve tiroid ile ilgili genlerde bazı değişiklikler meydana gelebileceği tanımsal ve mekanistik çalışmalar ile hem *in vivo*, hem de *in vitro* olarak incelenmiştir. İnsan verileri sınırlı olmakla birlikte, yapılan çalışmaların sonuçları bu maddelerin insanda da tiroid hormon analogu gibi davranabileceğini veya tiroid reseptörlerine bağlanarak tiroid hormon sinyal yollarını bozabileceğini göstermektedir. Bu derlemenin amacı, endokrin bozucu kimyasal maddelerin tiroid üzerindeki olası etkilerini ve bu konuda yapılan hayvan ve insan çalışmalarını değerlendirmektir.

Anahtar kelimeler: poliklorlu bifeniller, ftalat, bisfenol A, tiroid, endokrin bozucu kimyasal.

Abstract

The Effects Of Endocrine Disrupting Chemicals On Thyroid: Polychlorinated Biphenyls, Phthalate And Bisphenol A

Today, exposure to endocrine disrupting chemicals is abundantly high, particularly in developed countries. The observations indicate a high correlation between the increasing prevalence of thyroid diseases and exposure to high concentrations of polychlorinated biphenyls, phthalates and bisphenol A in the last 50 years. Exposure to those chemicals were found to alter thyroid structure, thyroid hormones and thyroid-related genes in *in vivo* and *in vitro* descriptive and mechanistic studies. Though human data are limited, the results of the conducted studies suggest that these substances act like thyroid analogues or bind to thyroid receptors and disrupt thyroid hormone signaling pathways. The aim of this review is to evaluate the possible effects of endocrine disrupting chemicals on thyroid and to discuss the results of animal and human studies.

Keywords: polychlorinated biphenyls, phthalate, bisphenol A, thyroid, endocrine disrupting chemical

KAYNAKLAR

1. Braverman, L.E., Ingbar, S.H., Sterling, K. Conversion of thyroxine (t4) to triiodothyronine (t3) in athyreotic human subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 49(5), 855 (1970).
2. Ko, J. The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1(1-2), 49-58 (2000).
3. Oppenheimer, J., Schwartz, H., Mariash, C., Kinlaw, W., Wong, N., Freaque, H. Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocrine Reviews*, 8(3), 288-308 (1987).
4. Falcone, M., Miyamoto, T., Fierro-Renoy, F., Macchia, E., DeGroot, L. Antipeptide polyclonal antibodies specifically recognize each human thyroid hormone receptor isoform. *Endocrinology*, 131(5), 2419-2429 (1992).
5. Hodin, R.A., Lazar, M.A., Chin, W.W. Differential and tissue-specific regulation of the multiple rat c-erba messenger rna species by thyroid hormone. *Journal of Clinical Investigation*, 85(1), 101 (1990).
6. Strait, K.A., Schwartz, H.L., Perez-Castillo, A., Oppenheimer, J.H. Relationship of c-erba mrna content to tissue triiodothyronine nuclear binding capacity and function in developing and adult rats. *Journal of Biological Chemistry*, 265(18), 10514-10521 (1990).
7. Yen, P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological reviews*, 81(3), 1097-1142 (2001).
8. Oppenheimer, J.H., Schwartz, H.L., Strait, K.A. An integrated view of thyroid hormone actions in vivo. *Molecular Endocrinology: Basic Concepts and Clinical Correlations*, 249-268 (1995).
9. Park, M.-A., Hwang, K.-A., Choi, K.-C. Diverse animal models to examine potential role (s) and mechanism of endocrine disrupting chemicals on the tumor progression and prevention: Do they have tumorigenic or anti-tumorigenic property?. *Laboratory animal research*, 27(4), 265-273 (2011).
10. Bredhult, C., Bäcklin, B.-M., Olovsson, M. Effects of some endocrine disruptors on the proliferation and viability of human endometrial endothelial cells in vitro. *Reproductive Toxicology*, 23(4), 550-559 (2007).
11. Ndhkala, A.R., Ncube, B., Van Staden, J. Ensuring quality in herbal medicines: Toxic phthalates in plastic-packaged commercial herbal products. *South African Journal of Botany*, 82, 60-66, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.sajb.2012.07.004 (2012).
12. Shanle, E.K., Xu, W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: Identification and mechanisms of action. *Chemical research in toxicology*, 24(1), 6-19 (2010).
13. Takamiya, M., Lambard, S., Huhtaniemi, I.T. Effect of bisphenol a on human chorionic gonadotrophin-stimulated gene expression of cultured mouse leydig tumour cells. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 265-275 (2007).
14. Jugan, M.-L., Levi, Y., Blondeau, J.-P. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochemical pharmacology*, 79(7), 939-947 (2010).
15. Bernal, J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(3), 249-259 (2007).
16. Brucker-Davis, F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid*, 8(9), 827-856 (1998).

17. DeVito, M., Biegel, L., Brouwer, A., Brown, S., Brucker-Davis, F., Cheek, A.O., et.al. Screening methods for thyroid hormone disruptors. *Environmental Health Perspectives*, 107(5), 407 (1999).
18. Colborn, T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environmental Health Perspectives*, 112, 944 (2004).
19. McKinney, J.D., Waller, C.L. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environmental Health Perspectives*, 102(3), 290 (1994).
20. McKinney, J.D., Waller, C.L. Molecular determinants of hormone mimicry: Halogenated aromatic hydrocarbon environmental agents. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B Critical Reviews*, 1(1), 27-58 (1998).
21. Zoeller, R.T. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues: New studies indicate that thyroid hormone receptors are targets of industrial chemicals?. *Molecular and cellular endocrinology*, 242(1), 10-15 (2005).
22. Hopf, N.B., Ruder, A.M., Succop, P. Background levels of polychlorinated biphenyls in the us population. *Science of the total environment*, 407(24), 6109-6119 (2009).
23. Robertson, L.W., Ludewig, G. Polychlorinated biphenyl (pcb) carcinogenicity with special emphasis on airborne pcbs. *Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft= Air quality control/ Herausgeber, BIA und KRdL im VDI und DIN*, 71(1-2), 25 (2011).
24. Boyle, P., Levin, B. World cancer report IARC Nonserial Publication. WHO Press: Geneva. 2008.
25. Beyer, A., Biziuk, M. Environmental fate and global distribution of polychlorinated biphenyls. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 201, 137-158 (2009).
26. Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N.E., Main, K.M. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*, 154(5), 599-611 (2006).
27. van der Plas, S.A., Lutkeschipholt, I., Spenkelink, B., Brouwer, A. Effects of subchronic exposure to complex mixtures of dioxin-like and non-dioxin-like polyhalogenated aromatic compounds on thyroid hormone and vitamin a levels in female sprague-dawley rats. *Toxicological Sciences*, 59(1), 92-100 (2001).
28. Hallgren, S., Sinjari, T., Håkansson, H., Darnerud, P. Effects of polybrominated diphenyl ethers (pbdes) and polychlorinated biphenyls (pcbs) on thyroid hormone and vitamin a levels in rats and mice. *Archives of toxicology*, 75(4), 200-208 (2001).
29. Hallgren, S., Darnerud, P.O. Polybrominated diphenyl ethers (pbdes), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats—testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology*, 177(2), 227-243 (2002).
30. Kiliç, N., Sandal, S., Çolakoglu, N., Kutlu, S., Seyran, A., Yilmaz, B. Endocrine disruptive effects of polychlorinated biphenyls on the thyroid gland in female rats. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 206(4), 327-332 (2005).
31. Meerts, I.A., Assink, Y., Ceniijn, P.H., Van Den Berg, J.H., Weijers, B.M., Bergman, Å., Koeman, J.H., Brouwer, A. Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicological Sciences*, 68(2), 361-371 (2002).
32. Darnerud, P., Morse, D., Klasson-Wehler, E., Brouwer, A. 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 (1996).

33. Goldey, E.S., Kehn, L.S., Lau, C., Rehnberg, G.L., Crofton, K.M. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 135(1), 77-88 (1995).
34. Debier, C., Ylitalo, G.M., Weise, M., Gulland, F., Costa, D.P., Le Boeuf, B.J., de Tillesse, T., Larondelle, Y. Pcb's and ddt in the serum of juvenile california sea lions: Associations with vitamins a and e and thyroid hormones. *Environmental Pollution*, 134(2), 323-332 (2005).
35. Skaare, J.U., Bernhoft, A., Wiig, Ø., Norum, K.R., Haug, E., Eide, D.M., Derocher, A.E. Relationships between plasma levels of organochlorines, retinol and thyroid hormones from polar bears (*ursus maritimus*) at svalbard. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 62(4), 227-241 (2001).
36. Chiba, I., Sakakibara, A., Goto, Y., Isono, T., Yamamoto, Y., Iwata, H., et. al. Negative correlation between plasma thyroid hormone levels and chlorinated hydrocarbon levels accumulated in seals from the coast of hokkaido, japan. *Environmental toxicology and chemistry*, 20(5), 1092-1097 (2001).
37. Sørmo, E.G., Jussi, I., Jussi, M., Braathen, M., Skaare, J.U., Jenssen, B.M. Thyroid hormone status in gray seal (*halichoerus grypus*) pups from the baltic sea and the atlantic ocean in relation to organochlorine pollutants. *Environmental toxicology and chemistry*, 24(3), 610-616 (2005).
38. Kobayashi, M., Kashida, Y., Yoneda, K., Iwata, H., Watanabe, M., Tanabe, S., et. al. Thyroid lesions and dioxin accumulation in the livers of jungle crows (*corvus macrorhynchos*) in urban and suburban tokyo. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 48(3), 424-432 (2005).
39. Saita, E., Hayama, S., Kajigaya, H., Yoneda, K., Watanabe, G., Taya, K. Histologic changes in thyroid glands from great cormorant (*phalacrocorax carbo*) in tokyo bay, japan: Possible association with environmental contaminants. *Journal of wildlife diseases*, 40(4), 763-768 (2004).
40. Takser, L., Mergler, D., Baldwin, M., De Grosbois, S., Smargiassi, A., Lafond, J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 1039-1045 (2005).
41. Schell, L.M., Gallo, M.V., Denham, M., Ravenscroft, J., DeCaprio, A.P., Carpenter, D.O. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'-dde, and other toxicants in akwesasne mohawk youth. *Environmental Health Perspect*, 116(6), 806-813 (2008).
42. Turyk, M.E., Anderson, H.A., Freels, S., Chatterton Jr, R., Needham, L.L., Patterson Jr, D.G., et. al. Associations of organochlorines with endogenous hormones in male great lakes fish consumers and nonconsumers. *Environmental research*, 102(3), 299-307 (2006).
43. Dallaire, R., Muckle, G., Dewailly, É., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., Sandanger, T.M., et. al. Thyroid hormone levels of pregnant inuit women and their infants exposed to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, 117(6), 1014-1020 (2009).
44. Bloom, M.S., Vena, J.E., Olson, J.R., Kostyniak, P.J. Assessment of polychlorinated biphenyl congeners, thyroid stimulating hormone, and free thyroxine among new york state anglers. *International journal of hygiene and environmental health*, 212(6), 599-611 (2009).

45. Langer, P., Kočan, A., Tajtáková, M., Koška, J., Rádková, Ž., Kšinantová, L., et. al. Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: Outcome of transgenerational transmission?. *Chemosphere*, 73(7), 1145-1150 (2008).
46. Darnerud, P., Lignell, S., Glynn, A., Aune, M., Törnkvist, A., Stridsberg, M. 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 (2010).
47. Koopman-Esseboom, C., Morse, D.C., Weisglas-Kuperus, N., Lutkeschipholt, I.J., Van Der Paauw, C.G., Tuinstra, L.G., et. al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatric research*, 36(4), 468-473 (1994).
48. Ribas-Fitó, N., Sala, M., Cardo, E., Mazón, C., De Muga, M., Verdú, A., et. al. Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. *Occupational and environmental medicine*, 60(4), 301-303 (2003).
49. Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Lemm, F., Ranft, U., Krämer, U., Fürst, P., et. al. 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/Reviews in Mutation Research*, 65(1)9, 83-92 (2008).
50. Dallaire, R., Dewailly, E., Ayotte, P., Muckle, G., Laliberté, C., Bruneau, S. Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns from two remote coastal regions in quebec, canada. *Environmental research*, 108(3), 387-392 (2008).
51. Herbstman, J.B., Sjodin, A., Apelberg, B.J., Witter, F.R., Halden, R.U., Patterson, D.G., et. al. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (pcb) and polybrominated diphenyl ether (pbde) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect*, 116(10), 1376-1382, (2008).
52. Chevrier, J., Eskenazi, B., Bradman, A., Fenster, L., Barr, D.B. Associations between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and neonatal thyroid-stimulating hormone levels in a mexican-american population, salinas valley, california. *Environmental health perspectives*, 115(10), 1490-1496 (2007).
53. Matsuura, N., Uchiyama, T., Tada, H., Nakamura, Y., Kondo, N., Morita, M., et. al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (pcbs) on thyroid function in infants born in japan- the second report from research on environmental health. *Chemosphere*, 45(8), 1167-1171 (2001).
54. Su, P.-H., Chen, J.-Y., Chen, J.-W., Wang, S.-L. Growth and thyroid function in children with in utero exposure to dioxin: A 5-year follow-up study. *Pediatric research*, 67(2), 205-210 (2010).
55. Alvarez-Pedrerol, M., Ribas-Fito, N., Torrent, M., Carrizo, D., Grimalt, J.O., Sunyer, J. Effects of pcbs, p, p'-ddt, p, p'-dde, hcb and β -hch on thyroid function in preschool children. *Occupational and environmental medicine*, 65(7), 452-457 (2008).
56. Osius, N., Karmaus, W., Kruse, H., Witten, J. Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environmental health perspectives*, 107(10), 843 (1999).
57. Schell, L.M., Gallo, M.V., DeCaprio, A.P., Hubicki, L., Denham, M., Ravenscroft, J. Thyroid function in relation to burden of pcbs, p, p'-dde, hcb, mirex and lead among akwesasne

- mohawk youth: A preliminary study. *Environmental toxicology and pharmacology*, 18(2), 91-99 (2004).
58. Hagmar, L., Rylander, L., Dyremark, E., Klasson-Wehler, E., Erfurth, E.M. Plasma concentrations of persistent organochlorines in relation to thyrotropin and thyroid hormone levels in women. *International archives of occupational and environmental health*, 74(3), 184-188 (2001).
59. Persky, V., Turyk, M., Anderson, H.A., Hanrahan, L.P., Falk, C., Steenport, D.N., et. al. The effects of pcb exposure and fish consumption on endogenous hormones. *Environmental health perspectives*, 109(12), 1275 (2001).
60. Bloom, M.S., Weiner, J.M., Vena, J.E., Beehler, G.P. Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of new york state sportsmen:: The new york state angler cohort study. *Environmental research*, 93(1), 52-66 (2003).
61. Langer, P., Tajtáková, M., Petřík, J., Chovancová, J., Drobná, B., Jursa, S., et. al. 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 (2003).
62. Darras, V. Endocrine disrupting polyhalogenated organic pollutants interfere with thyroid hormone signalling in the developing brain. *The Cerebellum*, 7(1), 26-37 (2008).
63. Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., Angerer, J. Phthalates: Toxicology and exposure. *International journal of hygiene and environmental health*, 210(5), 623-634 (2007).
64. Breous, E., Wenzel, A., Loos, U. The promoter of the human sodium/iodide symporter responds to certain phthalate plasticisers. *Molecular and cellular endocrinology*, 244(1), 75-78 (2005).
65. Shimada, N., Yamauchi, K. Characteristics of 3, 5, 3'-triiodothyronine (t3)-uptake system of tadpole red blood cells: Effect of endocrine-disrupting chemicals on cellular t3 response. *Journal of endocrinology*, 183(3), 627-637 (2004).
66. Ishihara, A., Nishiyama, N., Sugiyama, S.-i., Yamauchi, K. The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *General and comparative endocrinology*, 134(1), 36-43 (2003).
67. Sugiyama, S.-i., Shimada, N., Miyoshi, H., Yamauchi, K. Detection of thyroid system-disrupting chemicals using in vitro and in vivo screening assays in xenopus laevis. *Toxicological sciences*, 88(2), 367-374 (2005).
68. O'Connor, J.C., Frame, S.R., Ladics, G.S. Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying antiandrogens. *Toxicological sciences*, 69(1), 92-108 (2002).
69. Howarth, J.A., Price, S.C., Dobrota, M., Kentish, P.A., Hinton, R.H. Effects on male rats of di-(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-hexylphthalate administered alone or in combination. *Toxicology letters*, 121(1), 35-43 (2001).
70. Poon, R., Lecavalier, P., Mueller, R., Valli, V., Procter, B., Chu, I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 35(2), 225-239 (1997).
71. Erkekoglu, P., Giray, B.K., Kizilgun, M., Hinger-Favier, I., Rachidi, W., Roussel, A.-M., et. al. Thyroidal effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats of different selenium status. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 31(2), 143-153 (2012).

72. Zhai, W., Huang, Z., Chen, L., Feng, C., Li, B., Li, T. Thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae after exposure to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (mehp). *PloS one*, DOI: 10.1371/journal.pone.0092465 (2014).
73. Huang, P.-C., Kuo, P.-L., Guo, Y.-L., Liao, P.-C., Lee, C.-C. Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Human reproduction*, 22(10), 2715-2722 (2007).
74. Meeker, J.D., Calafat, A.M., Hauser, R. Di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental health perspectives*, 115(7), 1029 (2007).
75. Boas, M., Frederiksen, H., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N.E., Hegedus, L., Hilsted, L., et. al. Childhood exposure to phthalates: Associations with thyroid function, insulin-like growth factor i, and growth. *Environ Health Perspect*, 118(10), 1458-1464 (2010).
76. Durmaz, E., Özmert, E.N., Erkekoğlu, P., Giray, B., Derman, O., Hıncal, F., et. al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics*, 125(1), 122-129 (2010).
77. Janjua, N.R., Mortensen, G.K., Andersson, A.-M., Kongshoj, B., Skakkebaek, N.E., Wulf, H.C. 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 & technology*, 41(15), 5564-5570 (2007).
78. Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.-Y., Reidy, J.A., Needham, L.L. Exposure of the us population to bisphenol a and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental health perspectives*, 116(1), 39-44 (2008).
79. Ye, X., Pierik, F.H., Hauser, R., Duty, S., Angerer, J., Park, M.M., et. al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol a, and phthalates among pregnant women in rotterdam, the netherlands: The generation r study. *Environmental research*, 108(2), 260-267 (2008).
80. Nieminen, P., Lindström-Seppä, P., Juntunen, M., Asikainen, J., Mustonen, A.-M., Karonen, S.-L., et. al. In vivo effects of bisphenol a on the polecat (*Mustela putorius*). *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 65(13), 933-945 (2002).
81. Nieminen, P., Lindström-Seppä, P., Mustonen, A.-M., Mussalo-Rauhamaa, H., Kukkonen, J.V. Bisphenol a affects endocrine physiology and biotransformation enzyme activities of the field vole (*Microtus agrestis*). *General and comparative endocrinology*, 126(2), 183-189 (2002).
82. Xu, X., Liu, Y., Sadamatsu, M., Tsutsumi, S., Akaike, M., Ushijima, et. al. Perinatal bisphenol a affects the behavior and src-1 expression of male pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. *Neuroscience research*, 58(2), 149-155 (2007).
83. Schmutzler, C., Bacinski, A., Gotthardt, I., Huhne, K., Ambrugger, P., Klammer, H., et. al. The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent in vitro inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology*, 148(6), 2835-2844 (2007).
84. Iwamuro, S., Sakakibara, M., Terao, M., Ozawa, A., Kurobe, C., Shigeura, T., et. al. Teratogenic and anti-metamorphic effects of bisphenol a on embryonic and larval xenopus laevis. *General and comparative endocrinology*, 133(2), 189-198 (2003).
85. Kudo, Y., Yamauchi, K. In vitro and in vivo analysis of the thyroid disrupting activities of phenolic and phenol compounds in xenopus laevis. *Toxicological Sciences*, 84(1), 29-37 (2005).

86. Freitas, J., Cano, P., Craig-Veit, C., Goodson, M.L., David Furlow, J., Murk, A.J. Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*, 25(1), 257-266 (2011).
87. Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., et. al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol a as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5185-5190 (2002).
88. Sun, H., Shen, O.-X., Wang, X.-R., Zhou, L., Zhen, S.-q., Chen, X.-d. 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 (2009).
89. Hofmann, P.J., Schomburg, L., Köhrle, J. Interference of endocrine disrupters with thyroid hormone receptor-dependent transactivation. *Toxicological sciences*, 110, 125-137 (2009).
90. Jagnytsch, O., Opitz, R., Lutz, I., Kloas, W. Effects of tetrabromobisphenol a on larval development and thyroid hormone-regulated biomarkers of the amphibian *Xenopus laevis*. *Environmental research*, 101(3), 340-348 (2006).
91. Kitamura, S., Kato, T., Iida, M., Jinno, N., Suzuki, T., Ohta, S., et. al. 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 sciences*, 76(14), 1589-1601 (2005).
92. Popa, D.-S., Bolfa, P., Kiss, B., Vlase, L., Păltinean, R., Pop, A., et. al. Influence of genista tinctoria I or methylparaben on subchronic toxicity of bisphenol a in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 27(2), 85-96 (2014).
93. Barry Delclos, K., Camacho, L., Lewis, S.M., Vanlandingham, M.M., Latendresse, J.R., Olson, G.R., et. Al. Toxicity evaluation of bisphenol a administered by gavage to sprague-dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicological Sciences*, 139(1), 174-197. (2014).
94. Meeker, J.D., Calafat, A.M., Hauser, R. Urinary bisphenol a concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environmental science & technology*, 44(4), 1458-1463 (2009).
95. Meeker, J.D., Ferguson, K.K. 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 (2011).
96. Jurewicz, J., Hanke, W. Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 24(2), 115-141 (2011).
97. Zoeller, R.T., Bansal, R., Parris, C. Bisphenol-a, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters rc3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*, 146(2), 607-612 (2005).
98. Seiwa, C., Nakahara, J., Komiyama, T., Katsu, Y., Iguchi, T., Asou, H. Bisphenol a exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. *Neuroendocrinology*, 80(1), 21-30 (2004).
99. Chevrier, J., Gunier, R.B., Bradman, A., Holland, N.T., Calafat, A.M., Eskenazi, et. al. Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the chamacos study. *Environmental health perspectives*, 121(1), 138-144 (2013).