

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere ve Etki Mekanizmalarına Genel Bir Bakış

A General Overview on Endocrine Disrupting Chemicals and Their Mechanism of Action

Büşra YILDIZ FENDOĞLU¹
Belma KOÇER-GÜMÜŞEL¹
Pınar ERKEKOĞLU^{2*}

¹Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Ankara, Turkey

²Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Ankara, Turkey

Corresponding Author:
Pınar ERKEKOĞLU
Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Toxicology,
06100, Ankara, Turkey
E-mail: erkekp@yahoo.com
Tel: +90 312 305 21 78
Fax: + 90 312 311 47 77

ÖZET

Günümüzde, endokrin bozucu kimyasal maddelerin çevre ve insanlar üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar oldukça ilgi görmektedir. Endokrin bozucu kimyasal maddeler, endokrin sistemin normal işleyişini değiştirerek bireyde ya da sonraki kuşaklarında olumsuz etkiler oluşturabilirler. İnsanlar, endokrin bozucu kimyasal maddelere farklı birçok kaynaktan maruz kalmaktadır. Bu kaynakların başında gıdalar, ambalaj malzemeleri, kozmetikler ve ilaçlar gelmektedir. Bu kimyasal maddelere maruziyet ile ortaya çıkabilecek toksik etkilerdeki temel kritik faktörlerden en önemlisi maruziyet yaşıdır. Özellikle prenatal ve erken postnatal dönemdeki maruziyetler toksik etkilerinin daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkmasına yol açabilir. Bunun yanında, maruz kalınan endokrin bozucunun yapısal özellikleri ve bu kimyasal maddelere karışım halde maruz kalma toksisitenin derecesini etkileyebilir. Endokrin bozucu kimyasal maddelerin çoğunun toksik etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, oksidatif stres, genotoksik ve/veya epigenetik etkiler, nükleer reseptörlerle etkileşme ve endojen hormonlara duyarlılığını artırma gibi birçok farklı etkilerin bir ya da birçoğu yoluyla toksik etki oluşturabildikleri söylenebilir. Bu derleme kapsamında, endokrin bozucuların kullanım alanları, sınıflandırılmaları, etki mekanizmaları ve organ/sistemler üzerindeki toksik etkilerinden söz edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucu kimyasal maddeler, etki mekanizması, ftalatlar, bisfenol A, poliklorlu bifeniller

ABSTRACT

Nowadays, the studies for the impact of endocrine disrupting chemicals on the environment and humans are gaining interest. Endocrine disrupting chemicals can cause adverse effects on individuals or future generations by altering the regular functioning of the endocrine system. Humans are exposed to these chemicals from various sources. These sources are mainly foods, packaging materials, cosmetics and medicines. The most important basic critical factor for their toxic effects after exposure to these chemicals is the age of exposure. Prenatal and early postnatal exposures may particularly cause more severe toxic effects. In addition, the structural properties of the endocrine disruptors and exposure their mixtures can affect the extent of the toxicity. Though the toxic mechanisms of action for

endocrine disrupting chemicals is not well-known, they are suggested to cause toxicity with one or more toxic effects like oxidative stress, genotoxic and epigenetic effects, interaction with nuclear receptors and increasing sensitivity to endogenous hormones. In this review, we will focus on the uses, classifications, mechanisms of action and toxic effects of endocrine disrupting chemicals on organs/systems.

Keywords: Endocrine disrupting chemicals, mechanism of action, phthalates, bisphenol A, polychlorinated biphenyls

1. Giriş

Endokrin bozucu kimyasal maddelerin (EBKler) birçoğu, endüstriyel olarak üretilmekte ve günümüzde birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda EBKler ve biyolojik sistemler üzerine etkileri, oldukça ilgi gören bir araştırma alanı olmuştur. Dünyada ve Türkiye’de ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer alan kanser ile endokrin bozucu kimyasal maddelere maruziyet arasında bir ilişkinin olduğunun özellikle kemirici çalışmalarıyla gösterilmesi bu maddelere olan ilgiyi arttırmıştır. EBKlerin endokrin sistemin normal işleyişini bozarak, organlar ve sistemler üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ve farklı mekanizmalarla farklı sistemleri etkileyebilecekleri bildirilmektedir. Bu derleme kapsamında, EBKlerin sınıflamaları ve etki mekanizmaları incelenecektir.

2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler

Endokrin sistem, memelilerde tiroit, testis, over, pankreas, böbrek üstü bezleri veya beyinden salgılanan hormonları içeren karmaşık yapıya bir sistemdir (Şekil 1) [1]. Endokrin sistem büyüme, cinsel gelişim, uyku, açlık ve vücudun besin öğelerini kullanma şeklini kontrol eder; vücudun homeostazını sağlar ve korur. Endokrin sistem, bu işlevlerini hormonlar aracılığıyla yerine getirir. Hormonlar, öncelikle endokrin dokular tarafından üretilir ve daha sonra diğer dokular arasında iletişimi ve eşgüdümü yönlendiren vücudun kimyasal habercileri olarak kana geçer. Bu şekilde endokrin sistem vücudun temel iletişim ağlarından birini oluşturur [2].

“Endokrin bozucu kimyasal maddeler” çevrede çok yaygın bulunan kimyasal maddelerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün Uluslararası Kimyasal Güvenlik

Programı’nın tanımına göre EBKler “endokrin sistemin fonksiyonunu değiştirerek sağlıklı bir organizmada, sonraki kuşaklarında veya alt popülasyonda olumsuz sonuçlara yol açan ekzojen madde veya madde karışımlarıdır” [3]. Alman Federal Risk Değerlendirme Ofisi (Bundesamt fuer Risikobewertung, BfR) ve Birleşik Krallık sağlık otoritelerinden oluşan ortak uzman grup (UK-BfR) da bu tanıma önermiştir [4]. Avrupa Birliği tarafından yayınlanan en güncel tanımda da benzer bir tanımla EBKler, “endokrin sistemde oluşturdukları ikincil değişikliklerle sağlıklı bir organizmada ya da sonraki kuşaklarında olumsuz etkilere yol açan ekzojen maddeler” şeklinde tanımlanmıştır [5]. Bu da Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi tarafından yayınlanan son tanım ile uyumludur [6]. Amerikan Çevre Koruma Ajansı (United States Environmental Protection Agency, US EPA)’na göre ise, EBKler “vücutta homeostazın korunmasından ve gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinden sorumlu doğal hormonların sentezi, depolandıkları bölgelerden salınımı, taşınması, metabolizması, bağlanması, atılımı ve işlevlerine etki eden ekzojen maddelerdir” [7].

Kimyasal yapılarına göre, farklı sistemler ve farklı doku ve organlarda olumsuz etkiler oluşturan bu kimyasal maddelere farkındalık özellikle son yirmi yılda artmıştır. Başta üreme sistemi olmak üzere, immün, gastrointestinal ve sinir sistemlerinde patolojik değişikliklere yol açabilirler. Ayrıca, gelişimsel dönemde anomaliler oluşturma ve kanser riskini artırma bu olumsuz etkilere örnek verilebilir [7].

Kişisel bakım ürünleri, gıda ve çevredeki sentetik endokrin bozucu kimyasal maddelerin toksisitesi ile ilgili araştırmalar 1990’ların başlarında başlamıştır [1]. Sadece, Avrupa Birliği’nde endokrin bozucu kimyasal maddelerin sağlığa karşı olası zararlı etkilerini incelemek üzere yapılan araştırmalara 150 milyon Euro’dan fazla harcama yapılmıştır [8].

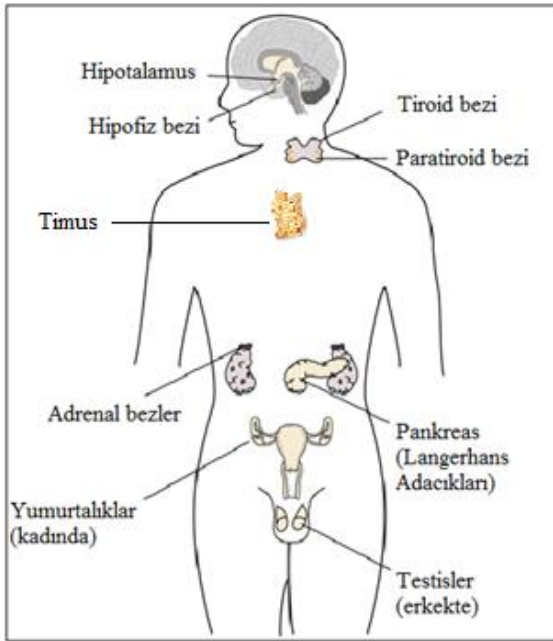
2.1. Endokrin Bozucuların Sınıflandırılması

Endokrin bozucu kimyasal maddeler farklı kimyasal gruptaki birçok maddeyi içerirler ve üç şekilde sınıflandırılabilirler:

A. Doğal ve sentetik oluşlarına göre [9]:

1. Doğal olarak bulunanlar:

- İnsan ve hayvan yiyeceklerinde bulunan doğal kimyasal maddeler [örn; fitoöstrojenler (genistein ve kumestrol)]



Şekil 1. İnsan vücudundaki ana endokrin sistem organları.

2. Sentetikler:

- Plastikleştiriciler [örn; Bisfenol A (BPA), ftalatlar]
- Pestisitler [örn; diklorodifeniltrikloroetan (DDT)]
- Fungisitler (örn; vinklozolin)
- Bazı farmasötik ajanlar [örn; dietilstilbestrol (DES)]

B. İçeren ürünlere göre [10]:

- Doğal ve yapay hormonlar (fitoöstrojenler, omega-3 yağ asitleri, doğum kontrol ilaçları ve tiroit ilaçları)
- İlaçlar (örn; naproksen, metoprolol ve klofibrat)
- Endüstriyel kimyasallar [örn; plastizerler (ftalatlar, BPA), alkilfenoletoksilat deterjanlar, yangın geciktiriciler, çözücüler, 1,4-dikloro-benzen ve poliklorlubifeniller (PCBlar)]
- Endüstriyel yan ürünler [örn; polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAHlar), dioksinler, pentakloro-benzen]

C. Etkilerini gösterdikleri sistemlere göre [11,12]:

- Sinir sistemine etki edenler (örn; herbisitler, BPA, metil cıva, estradiol)
- Tiroit bezine etki edenler [örn; pestisitler, perkloratlar, ftalatlar, (PCBlar), tiyosiyanat, nitrat,

ftalik asit, metilparaben, PAH, fitoöstrojenler, dioksinler]

- Kardiyovasküler sisteme etki edenler (örn; BPA, ftalatlar, DES)
- Hematopoetik sisteme etki edenler (örn; alkol, benzen, sigara, pestisitler, dioksinler, PCB)
- Pankreasa etki edenler (örn; kalıcı organik kirleticiler, BPA, DES, 17-beta estradiol, dioksinler, pestisitler)
- Üreme sistemine etki edenler [örn; BPA, ftalatlar, dioksinler, fitoöstrojenler, pestisitler, atrazin, PCB, PAH, uçucu organik bileşikler, diklorodifenildikloroetilen (DDE)]

Bu sınıflandırmalardan farklı olarak, Gore ve ark.'na göre üçlü bir gruplandırma daha bulunmaktadır [12]. Buna göre; EBKler, pestisitler, günlük hayatta kullandığımız malzemelerin içinde bulunan kimyasal maddeler ve yiyeceklere temas eden yüzeylerdeki kimyasal maddeler şeklinde üç grup altında da sınıflandırılabilir.

2.2. Maruziyet Yolları ve Kullanım Alanları

Endokrin bozucu kimyasal maddelere çok farklı kaynaklardan maruziyet söz konusudur. Bu maddelerin kullanım alanları ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Bazı ülkelerde bazı maddeler yasaklı iken, diğer ülkelerde kullanılıyor olması durumu iyice karmaşık hale getirir. EDCler ve kullanım alanları Tablo 1'de belirtilmiştir. EBKlerin endüstrisinden veya diğer sektörlerden gelen atık sularla çevre, EBKler tarafından kontamine edilmektedir [13]. Tarımda, sanayide veya evde kullanılan ürünlerdeki pestisitler, plastikleştiriciler, alkilfenoller gibi bir dizi kimyasal ile kontamine olmuş içme sularından, topraktan ve solunan havadan da EBKler maruz kalınabilir [14]. Bunların yanı sıra, hayvancılıkta da EBKler kullanılır. Estradiol, progesteron ve testosteron gibi cinsiyet steroidleri insanlarda ve hayvanlarda büyümeyi hızlandırır ve ağırlık artışı sağlar [14].

Ayrıca insanlar EBKlere farklı yollardan maruz kalabilirler. Bu yollar şu şekilde sıralanabilir [15]:

- Gıda ve/veya su ile oral yoldan (örn; BPA, ftalatlar, dioksinler).
- Deriye temasla ve/veya soluma yolu ile (örn; bromlu alev geciktiriciler, parabenler, güneş koruyucuları, kozmetikler, ilaçlar).

- İntravenöz yolla (örn; damar içi borularda kullanılan ftalatlar).
- Plasenta ve anne sütünden kaynaklı biyolojik transfer yoluyla

3. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Organizma Üzerindeki Etkilerini

Değiştirebilen Faktörler

- **Maruziyet yaşı:** EBKlere maruz kalınan yaş önemlidir. Gelişmekte olan bir organizma (bebek ya da fetus) veya yetişkin bir bireyin EBKlere maruz kalması farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Erken yaşta maruz kalınmasının daha kalıcı etkiler bırakabildiği düşünülmektedir [17].
- **Gecikmiş etkiler:** EBKlere maruz kaldıktan sonra etkileri hemen gözlenmeyebilir. Etkileri ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilir. Bu durum EBKlerin oluşturdukları hastalıkların net olarak saptanmasını da güçleştirmektedir [9].

- **Karışım etkileri:** İnsanlar farklı yollardan birçok farklı EBKe maruz kalabilir. Bu durum EBKlerin organizmaya etkisini oldukça karmaşık hale getirmektedir. Farklı EBKler birbirinin etkisini değiştirebilir, inhibe edebilir veya sinerjistik etki gösterebilir [9].
- **Alışılmamış doz-yanıt ilişkisi:** EBKlerin doz-yanıt ilişkisi konusunda farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda en düşük dozlar dahil olmak üzere her dozda EBKlerin etkili olduğu savunulmaktadır. Burada önemli olan, EBKlere kritik pencere olarak ifade edilen gelişimsel dönemdeki maruziyettir [9]. Bazı çalışmalarda ise, düşük ve yüksek dozlarda farklı etkilerinin olabileceği ifade edilmektedir [9,18].
- **Epigenetik ve genotoksik etkiler:** EBKler epigenetik ve genotoksik etkilerinden dolayı yalnızca bireyin kendisinde veya değil, ileri nesillerde ve alt popülasyonlarda dahi etkilerini gösterebilmektedir [19].

Tablo 1. Yaygın kullanılan endokrin bozucu kimyasal maddelerin kullanım alanları [15,16]

Endokrin Bozucu Kimyasal Madde	Kullanım Alanları
DDT, klorpirifos, atrazin	Pestisitler
2,4-diklorofenoksiasetik asit, glifosat	
Kurşun, ftalatlar, kadmiyum	Çocuk ürünleri (oyuncaklar, diş kaşıyıcılar, emzikler vb.)
Bisfenoller [BPA, bisfenol F (BPF), bisfenol S (BPS)], ftalatlar, perflorooktanoik asit türevleri	Gıda ambalajları gibi gıdaya temas eden yüzeyler
Bromlu alev geciktiriciler [Tetrabromobisfenol A (TBBPA)], Poliklorlu bifeniller (PCB'ler), perflorooktanoik asit (PFOA) türevleri	Elektronikler, elektrik kabloları, inşaat malzemeleri
Perflorooktanoik asit (PFOA) türevleri	Halı sanayi, yer kaplama ürünleri, teflon yanmaz tavalar/tencereler, tekstil
Ftalatlar	Kişisel bakım ürünleri, medikal malzemeler, diyaliz ve kan torbaları, giysiler, gıda ambalajları
Triklosan	Antibakteriyel ürünler
Parabenler, ftalatlar, glikol eterler, kokular, siklosiloksanlar	Kozmetik, kişisel bakım ürünleri, ilaçlar, temizlik ürünleri
Tributiltin (TBT)	Gemilerin alt kısmını boyamada kullanılan çürüme önleyici boyalar
Alkilfenoller (nonilfenol)	Petrol ve metabolitlerini uzaklaştırmak için kullanılan deterjanların bazıları
Etinil estradiol	Kontraseptifler

4. Etki Mekanizmaları

Son 30 yılda EBKlerin üretimi ve etkileriyle ilgili birçok araştırma yapılmıştır [20,21]. Dioksinler, polibromlu bifeniller (PBBler), poliklorlu bifeniller (PCBler) ve pestisitler gibi bazı EBKler klor, brom gibi halojen gruplarını içerirken, bazı EBKler ise ağır metal grupları içerir. EBKler çoğu östrojenik, anti-androjenik veya androjenik etki gösterebilir veya tiroit hormon reseptör agonisti ya da antagonisti olarak etki edebilir. Bu kimyasal maddelerin yapılarının belirgin benzerlikler içermemesi, etki mekanizmalarının açıklanmasını zorlaştırmaktadır [22]. Ayrıca, EBKler duyarlılık cinsiyete göre farklılıklar gösterebilir. Diğer taraftan, maruziyetin yaşamın erken dönemlerinde (prenatal veya erken postnatal maruziyet) veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde olması farklı etkilere neden olabilir. Gelişmekte olan organizmanın hassasiyetinin daha yüksek olduğu bilinmektedir [23].

EBKlerin bazıları hormonlara benzer kimyasal yapılara sahiptir. Bazıları ise farklı yollar üzerinden hormonların işleyişlerine etki ederler ve endokrin sistem fonksiyonlarını değiştirerek insanlarda ve hayvanlarda toksik etkiler oluştururlar [24]. EBKlerin olası etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir [14]:

- Vücutta doğal olarak sentezlenen östrojen, androjen ve tiroit hormonu gibi hormonları taklit veya kısmi taklit edebilir, üretimlerini uyarabilirler.

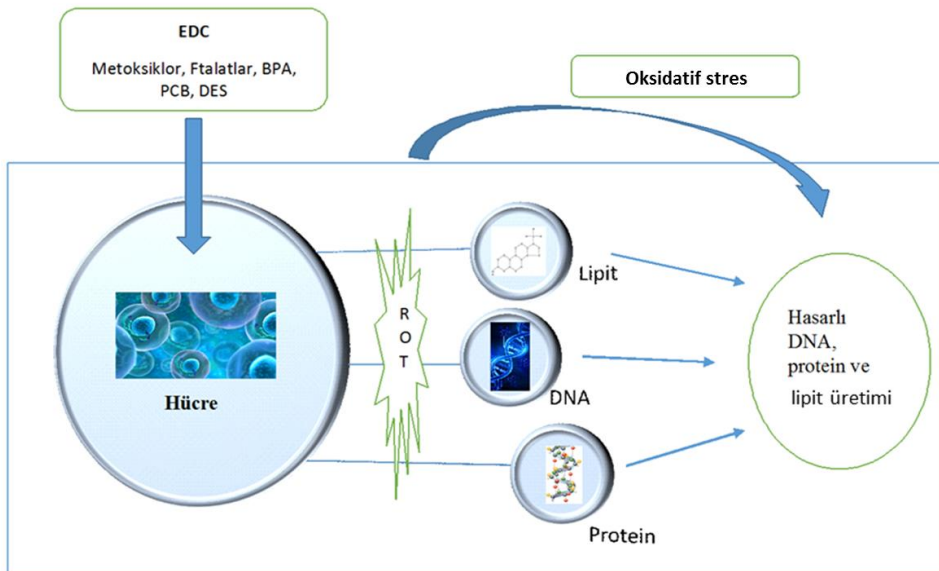
- Hücre içinde endojen hormon reseptörüne bağlanarak antagonist gibi davranabilirler. Böylece, endojen hormon reseptöre bağlanamaz ve sinyal oluşturulamaz. Sonucunda vücut uygun yanıtı oluşturamaz. Bu etkiyi oluşturan EBKlere örnek olarak anti-östrojenler ve anti-androjenler verilebilir.
- Endojen hormonların karaciğerdeki biyotransformasyonlarını değiştirebilirler.

4.1. Oksidatif Stres

Son otuz yıldır yapılan birçok araştırmanın sonucu reaktif oksijen türleri (ROT)'nin yol açtığı oksidatif stresin, birçok hastalığın temelini oluşturduğunu göstermiştir [25]. EBKlere maruziyet sonrası oluşan intrasellüler ROT artışı DNA, protein ve lipit hasarlarına yol açabilir (Şekil 2). Bu EBKlere örnek olarak metoksiklor, ftalatlar, BPA, PCBler ve DES verilebilir. Oluşan bu hasarlı yapılar kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığa neden olabilir [26].

4.2. Steroid Hormonların Metabolizması Üzerine Etkiler

Steroidlerin biyosentezinde yer alan enzimler EBKler için ideal hedeflerdir. EBKler, normal fizyolojiyi bozarak kansere, üreme sorunlarına, sinir hasarlarına



Şekil 2. İnsan vücudundaki ana endokrin sistem organları.

ve büyüme anomalilerine yol açabilir [27]. Sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi, böbreküstü bezi, testis, over, beyin, plasenta ve adipoz dokular gibi farklı yapılarıdaki steroid hormon biyosentezinde önemli role sahiptir. Boyacılıkta, tarımda ve endüstride kullanılan birçok EBK'nin balıklarda CYP450 enzim ailesi üyelerinden CYP1A1 ve aromataz enzimlerinin aktivitesini inhibe ederek steroid hormon metabolizmasını bozduğu belirlenmiştir. Bu tip EBKler örnek olarak PCBler verilebilir [28]. EBKler, dişilerde aromataz inhibisyonu sonucunda impanseks (kadınlarda penis gelişimi) oluşumu ve hermafrodit canlıların gelişimi gibi birçok farklı endokrin bozucu etkilere neden olabilirler [29].

4.3. Nükleer Reseptörler Üzerine Etkiler

Nükleer reseptörler, metabolizmada, gelişimde ve seksüel işlevlerde rol alan spesifik genlerin ekspresyonunu modüle eden ligand uyarımlı transkripsiyon faktörleridir. Hedef hücrelerin cinsiyet steroidleri, adrenal steroidler, D3 vitamini, tiroit ve retinoid hormonlar gibi hormonlara yanıtını düzenleyen 100'den fazla nükleer reseptörü mevcuttur. Yüksek kalorili ve yüksek yağ içerikli diyet ile beslenme ile ve beraberinde EBKlere maruz kalma (örneğin, gıda ambalajlarından ftalatlara ve BPA'ya maruziyet) durumunda nükleer reseptörlerin uyarılması değişir; metabolik sendroma, obeziteye ve adiposit farklılaşmaya yatkınlık artar. Obezitenin de kanser altında yatan önemli nedenlerden biri olduğu bilinmektedir [30-32].

4.4. Hormonlara Duyarlılığı Arttırma

Hormonlar, insan vücudundaki birçok reaksiyonu stimüle ve/veya katalize ederler. EBKlerin, hormonların sentez ve üretimindeki her aşamayı etkileyebildiği bildirilmiştir [33]. Örneğin, PCB, dioksin ve furan gibi birçok kimyasal maddenin hayvanlarda tiroit hormonlarının aktivitesini stimüle ederken; alev geciktiricilerin kemiricilerde tiroit hormon düzeylerini azalttığı belirlenmiştir. Ftalatlar da tiroit hormonlarının düzeylerini etkileyebilirler [34]. Diğer taraftan, EBKlerin hem histon deasetilazların inhibisyonuna, hem de protein kinazların indüksiyonuna neden olduğu gözlenmiştir. Her iki durum da, hormonal işlevler ve sinyalizasyon yollarının hızlanmasına neden olabilirler [35].

4.5. Epigenetik Etkiler

Epigenetik etkiler, yalnızca maruz kalan birey ya da nesilde değil, daha sonraki nesillerde dahi gözlenebilen etkilerdir. Bu etkiler temel olarak DNA yapısında bir değişiklik olmaksızın, genetik bilgidir değişim olmasını ifade eder. Genomlar üzerindeki epigenetik kontrol mekanizmaları DNA metilasyonu, post-translasyonel histon modifikasyonları ve mRNA ekspresyonu şeklinde ifade edilebilir [36]. Epigenomdaki değişikliklerin en çok diyet, enfeksiyonlar, sigara kullanımı, çevresel kirleticiler ve özellikle de EBKler ile gerçekleştirildiği ileri sürülmektedir [37]. EBKler epigenetik kontrol mekanizmalarına farklı düzeylerde etki edebilir. Özellikle prenatal dönemde veya erken yaşta EBKlere maruz kalınması epigenetik değişikliklere ve de bazen beraberinde genotoksik etkilerin oluşmasına yol açabilmektedir. Oluşan epigenetik değişiklikler bütün yaşam boyunca gelişim geriliği, kanser ve mental bozukluklar gibi durumların tetikleyicisi olabilir. Epigenetik değişikliklere neden olan EBKlere örnek olarak vinklozolin, metoksiklor, PCB ve ftalatlar verilebilir [36]. Ftalatların peroksizom proliferasyonuna neden oldukları ve kemiricilerde hepatokarsinogeneze yol açtıkları bilinmektedir. Diğer taraftan, farklı ftalatların değişik epigenetik mekanizmalarla (apoptozun baskılanması, intraselüler ROT artışı, hücreler arası haberleşmenin bozulması, başlatılmış hücrelerde klonal büyümenin artışının belirlenmesi ve DNA metilasyon ve asetilasyon kalıplarının değişmesi gibi) da etki gösterdikleri düşünülmektedir [37-46]. Diğer taraftan, vinklozolin ve metoksiklorun karaciğer öncü hücrelerinde hücreler arası bağlantının sağlanmasında görev alan konneksin 3 proteinin hiperfosforilasyonunu etkiledikleri, östrojen ve androjen reseptörleri aracılıklı hücreler arası sinyalizasyonu bozdukları, hücre içi ve hücreler arası sinyalizasyon yollarını etkiledikleri, maternal ve paternal imprinted genlerin ekspresyon kalıplarını değiştirdikleri ve germ hücrelerinde DNA ve histon asetilasyon ve metilasyon kalıplarını değiştirerek nesiller arası epigenetik etkilere neden oldukları belirtilmektedir [47-51].

4.6. Genotoksik Etkiler

Yapılan birçok çalışmadan EBKlerin (özellikle ftalatlar, bisfenol türevleri ve PCBler) genotoksik etki gösterebileceğine dair veriler elde edilmiştir. Di(2-etilkezil) ftalatın (DEHP) ve metaboliti olan mono(2-etilkezil) ftalatın (MEHP) özellikle üreme

sistemi hücrelerinde (insan prostat kanseri ve fare Leydig hücreleri) DNA hasarına neden olduğu ve takiben p53 ve p21 ekspresyonlarında değişikliğe yol açtığı belirlenmiştir [52-55]. *In vitro* çalışmalarda ftalatların genotoksitesinin organik ve inorganik selenyum bileşikleriyle kısmen önlenebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, diyetle gerekli miktarda alınan mineral ve vitaminlerin EBKlerin ve özellikle de ftalatların genotoksik ve karsinojenik etkilerine karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir [19]. Ayrıca, literatürde ftalat türevlerinin kromozomal aberasyonlar, kardeş kromatid değişimi, planlanmamış DNA sentezi ve mikroçekirdek artışına neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır [19].

4.7. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Biyotransformasyonları Sonucu Oluşan

Metabolitleri ve Toksisiteleri

Birçok EBK'nin insan vücudunda biyotransformasyonları hakkında kesin bilgiler bulunmamakla birlikte, özellikle kemirici çalışmalarından elde edilen sonuçlar, ftalatlar gibi bazı EBKlerin oksidatif metabolitlerinin ana bileşikten daha toksik olduğu ve daha güçlü endokrin bozucu özellikte olduğunu göstermiştir [24].

Önemli bir EBK olan 1,2-dikloroetanın ana metaboliti glutatyon ile konjugat yapar ve yüksek dozlarda glutatyon tüketir [56]. BPA da omurgalılarda, omurgasızlarda ve bitkilerde biyotransformasyona; bakteriler, mantarlar ve algler dahil mikroorganizmalarda da biyodegradasyona uğrar [57]. BPA'nın omurgalılarda transformasyonu oksidasyon (hidroksilasyon dahil) reaksiyonlarıyla gerçekleştirilir. Bu reaksiyonlar CYP450 enzimleri ile katalize edilir [58]. BPA'nın en önemli metabolitlerinden birinin 3-hidroksibisfenol A (3-OH-BPA) olduğu bulunmuştur [59]. Ayrıca, bir diğer reaktif metabolitin 3,4-kinon BPA (BPA kinon) olduğu belirlenmiştir ve bu metabolitin peroksidazlar varlığında DNA ile kovalan katım ürünü oluşturduğu gözlenmiştir. BPA kinonun genotoksik olduğu belirtilebilir. Ayrıca, redoks reaksiyonlarının katılımı ve ROT oluşumu nedeniyle BPA kinonun canlı organizmalar üzerinde güçlü bir toksitesinin olduğu kanıtlanmıştır. BPA'nın Faz II reaksiyonlarında primer olarak glukuronidasyona, sekonder olarak da sülfatasyona uğradığı; takiben de büyük bir kısmının idrarla atıldığı bilinmektedir [60].

Ftalatların da lipaz ve esterazlarla mono-okside metabolitlerine takiben de ileri oksidatif metabolit-

lerine dönüştükleri ve oluşan metabolitlerin ana bileşikten daha toksik olduğu bilinmektedir. Özellikle, DEHP'in monoester metaboliti mono(2-etil)hekzilftalat (MEHP)'in DEHP'e göre çok daha yüksek toksisiteye sahip olduğu bilinmektedir. MEHP'in ise, oksidatif metabolitleri MEHP'e göre daha toksiktir ve DEHP'in toksik etkilerinin temel sorumlularının MEHP ve ileri oksidatif metabolitleri olduğu bildirilmiştir [22].

5. Organlar ve Sistemler Üzerindeki Etkileri

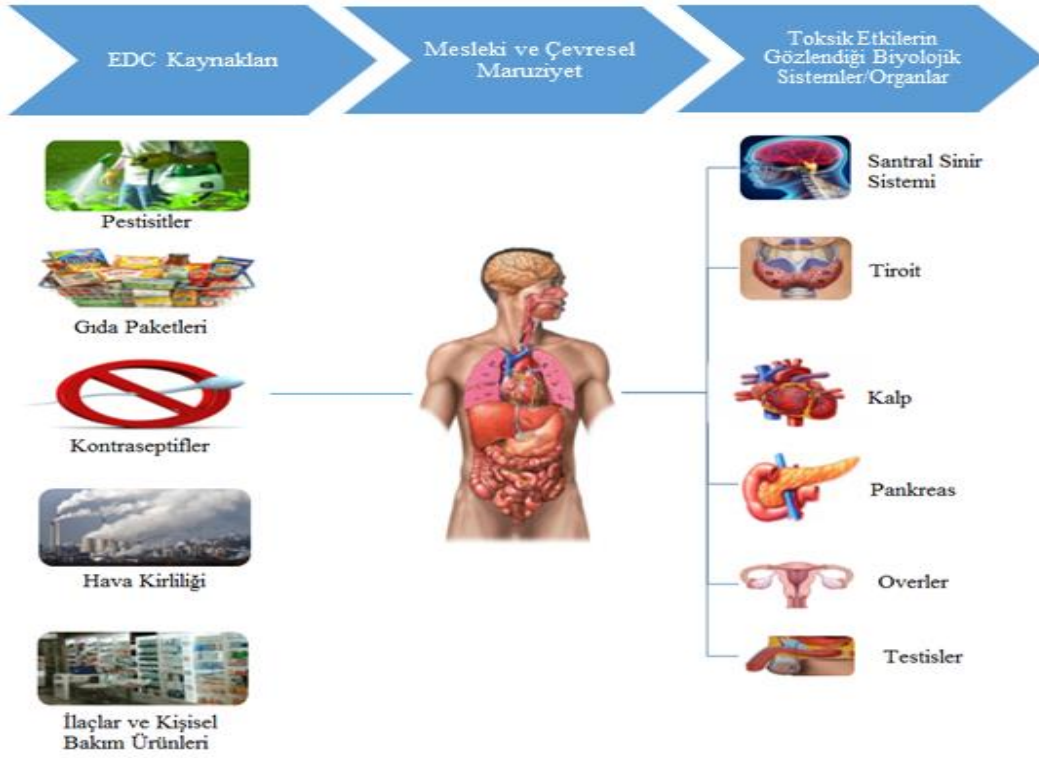
Güncel bir raporda günlük hayatta kullanılan 800'e yakın kimyasal maddenin endokrin bozucu özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir [24]. Bu EBKlerden vücutta birçok sistem/organ etkilenmektedir (Şekil 3). Bunun sonucunda EBKlerin kardiyovasküler sorunlar, diyabet, obezite, üreme anormallikleri, tiroid sorunları, neoplazm ve homeostatik dengesizlikler gibi birçok kronik hastalığa sebep olduğu ve karsinogenez tetiklediği gözlenmiştir [9].

5.1. Üremeye ve Gelişimsel Sürece Etkileri

Endokrin bozucu kimyasal maddeler üreme sisteminin normal fizyolojisine zarar verir. Testis ve yumurtalık anormallikleri ile ilişkili bir dizi *in vivo* ve *in vitro* kanıt bulunmaktadır [61]. Ftalatların prostat ve Leydig hücrelerinde oksidatif strese ve DNA hasarına yol açtıkları; p21 ve p53 proteinlerinin ekspresyonlarını değiştirdikleri bilinmektedir. Ayrıca, DEHP ve MEHP'in hayvanlarda primordiyal germ hücrelerinin yapısını bozdukları, fetal oosit yaşamını, oositin mayotik bölünmesini ve oosit kabuk yıkımını azalttıkları, primordiyal folikül aktivasyonunun hızlandırdıkları ve sonuçta follikülojenezi bozdukları bilinmektedir [62,63]. Ayrıca, ftalatların sperm sayısını ve sperm kalitesini azalttıkları, hipospadias, kriptosidizm ve anogenital açıklıkta azalmaya neden oldukları ve erken yaşta görülen testis kanserlerini indükleyebildikleri belirtilmektedir. Bu sendrom "testiküler disjenez sendromu" olarak adlandırılır. BPA'nın ise, prostat ve meme kanserine yol açabileceği bildirilmiştir [64].

5.2. Karsinogenez

İkinci Dünya savaşı sonrasında silah olarak kullanılan çok sayıdaki kimyasal madde, insan



Şekil 3. İnsanların endokrin bozucu kimyasal maddelere maruz kaldığı bazı kaynaklar ve etkiledikleri biyolojik sistemler / organlar.

vücudundaki endokrin bozucu özelliği konusunda araştırılmıştır [65]. Hayvanlar üzerinde yapılan bir analizde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından listelenen 48 EBK'nin mutajenisite, gelişimsel etki ve karsinogenisite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [66]. Hayvanlarla yapılan bilgisayar bazlı matematiksel bir simulasyon çalışmasında da EBKlerin DNA mutasyonu, tiroit kanseri, prostat kanseri ve diğer kanserler üzerine kritik bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan, artan sayıda epidemiyolojik çalışmalar ve simulasyon çalışmaları da ftalatların özellikle erken yaşta gelişen testiküler kanserler ve uterin leiomyomalara yol açabileceğine dair ipuçları vermektedir. Ayrıca, benzer çalışmalar BPA ile meme kanseri arasında kuvvetli bir ilişki olabileceğine dair veriler sunmaktadır [67]. Doğal ya da sentetik östrojenler, gelişme sürecindeki farklı birçok organda karsinogenik etki ve başka toksik etkiler gösterebilir. Prenatal maruziyet ile bu toksik etkilerin görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir [68].

Tarımsal bölgelere yakın yörelerde yaşayan yenidoğanlar ve çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda, evde kullanılan pestisitlerin yüksek derecede lösemi ve lenfomaya sebebiyet verdiği gösterilmiştir [69]. Tütün dumanının yapısında bulunan ve endokrin bozucu etkileri son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilen PAHların akciğer kanseri ve alveolar kanserin temel sebebi olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, karbamatların da lösemiye neden olabileceği belirtilmiştir [70,71]. Benzer şekilde, tohumların gelişimi için çoğunlukla kullanılan atrazin, süt bezi kanserleri ile ilişkilendirilmektedir [72].

Son 50 yıldır meme kanserini tetikleyen temel neden olarak ksenoöstrojenler gösterilmektedir [73]. Toksafen, DDT ve diğer pestisitler de endokrin bozucu etkileriyle meme tümörünü tetikleyen nedenler olarak sınıflandırılmaktadır [24,74].

5.3. Tiroit Üzerine Etkileri

İnsanlarda metabolik hızın kontrolü ve zeka gelişimi tiroit hormonlarının katkısıyla düzenlenir.

Tiroit hormonlarının işleyişinin bozulması veya salınımının gecikmesi gelişimsel, zihinsel ve metabolik bozukluklara neden olur ve sonucunda beyinde hasara yol açabilir [24]. PCBler, perkloratlar, dioksinler, BPA, alev geciktiriciler, pestisitler, PAHlar ve fitoöstrojenler gibi bazı EBKler için tiroit bezi hedef organlardan biridir [75,76]. EBKler tiroit sistemini birçok yoldan etkileyebilir. Agonist veya antagonist gibi davranarak hormonların etki göstermeleri esnaslarında ya da tiroit hormonlarının sentez yollarında değişimlere neden olabilirler [77]. Ftalat maruziyetinin yenidoğanlarda tiroit hormon metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir [78].

Gıdalarda koruyucu olarak kullanılan kısa zincirli parabenlerin östrojenik aktiviteyi artırdığı bilinmektedir. Bir çalışmada ise, metil parabenin ise tiroit aktivitesini azalttığı belirtilmiştir [79]. Ancak, uzun zincirli parabenlerin hiçbir hayvan çalışmasında parabenlerin tiroit toksisitesi gösterilememiştir [80]. Bu yüzden, parabenlerin tiroit fonksiyonlarıyla ilişkisini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, DDT ve heksaklorobenzen gibi pestisitlerin, tiroit hormonları üretimini bozduğu ve DDT'nin tiroit hormonlarının aktivitesini azalttığı bildirilmiştir [81].

5.4. Obezite ve Diyabet

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan açıklamaya göre dünyadaki obez hastaların sayısı yetersiz beslenmiş hastaların sayısından daha fazladır [82]. Endokrin sistemdeki bir bozulma, obezitenin en önemli nedenidir. Obezite, diyabet ve kardiyovasküler sorunlarla da yakından ilişkilidir [83].

Yenidoğan farelere DES uygulandığında, farelerin ağırlıklarında önemli bir artış gözlenmiştir. Östrojenik reseptörlerin estrogen reseptörü alfa ($ER\alpha$) ve estrogen reseptörü beta ($ER\beta$)'nin, glikoz metabolizmasında önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Estradiol, BPA, dioksinler ve pestisitler bu reseptörlerle etkileşebilir; bu reseptörler üzerinden glikoz dengesini ve insülin salınımını değiştirebilir ve pankreas hücrelerine zarar verebilirler [84,85]. Bu durum, diyabet oluşumu için zemin hazırlamaktadır; ayrıca hasarın ilerleyen aşamaları pankreas kanserine neden olabilmektedir. Diğer taraftan, epidemiyolojik çalışmalarda dioksinlere maruz kalma ile diyabet ve glikoz dengesinin bozulması arasında anlamlı ilişkiler belirlenmiştir [86].

Çok düşük dozlarda BPA maruziyeti Tip 2 diyabet ve obeziteyle ilişkili hiperinsülinemiye neden olur [87]. Ayrıca, yine çok düşük dozlarda BPA ve DES'in, glikoz metabolizmasında etkin rol alan glukagona ve üretildiği α -hücrelerine zarar verdiği belirtilmiştir [88]. Bazı pestisitler ve dioksin gibi bazı EBKlerin ise, hayvan modellerinde hiperinsülinemiye, takiben diyabet ve obeziteye neden oldukları gösterilmiştir [89].

5.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkiler

Endokrin bozukluklar, obezite ve diyabete ek olarak kardiyovasküler sorunlarda da etkin rol oynar [90]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda DES maruziyeti ile kardiyovasküler sorunlar arasında bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır [91]. Diğer taraftan, EBKlerden kaynaklanan obezitenin inme, kan basıncı değişiklikleri ve koroner kalp hastalıklarının altında yatan önemli nedenlerden olduğu belirtilmiştir [92,93]. EBKlere maruziyet ile ortaya çıkabilen kardiyovasküler sorunlar ve diyabetin genel popülasyonda mortalite oranında artışla sonuçlanabileceği ifade edilmektedir [94,95].

5.6. Sinir Sistemine Etkileri

Herbisitler ve kalıcı organik kirleticiler gibi birçok EBK, farklı reseptörler aracılığıyla (seratonerjik reseptörler, dopaminerjik reseptörler, asetil kolin reseptörleri) sinir sistemine etki ederek, santral sinir sisteminin morfolojisini değiştirebilir ve davranışsal kalıplarını etkileyebilirler. Prenatal ve puberte dönemleri gibi bazı kritik gelişimsel dönemlerde EBKlere maruz kalmanın ciddi nörotoksik etkilerinin olabileceği öne sürülmektedir [96]. Örneğin; hayvanlarda yapılan çalışmalarda BPA'nın şizofreni ve diğer nörotoksik patolojilerle yakından ilişkisi olduğu gösterilmiştir [97]. Yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda da BPA maruziyeti sonucu nöronal, davranışsal ve bipolar bozukluklar gözlenmiştir [97].

6. Sonuç

Endokrin bozucu kimyasal maddeler, özellikle tarımda, sanayide, kozmetiklerde, çocuk ürünlerinde ve evsel ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır ve farklı kimyasal yapıya sahip birçok maddeyi içerirler. EBKler, hormonların sentezi, salınımı, taşınması, metabolizması, bağlanması, atılımı ve işlevle-

rine etki edebilir; ayrıca hormon reseptörleriyle de etkileşebilir. Bisfenol türevleri (özellikle BPA), PCB, dioksinler, ftalatlar ve pestisitler yaygın kullanılan EBKlere örnek olarak verilebilir. Cinsiyet, maruz kalınan yaş ve maruziyet süresi, vücutta birikebilmeleri, kombine maruziyet ve çok düşük dozlarda dahi etki gösterebilmeleri EBKlerin toksisitelerini değiştirebilir. EBKlerin özellikle oksidatif strese, genotoksik etkilere ve epigenetik değişikliklere yol açtıkları gösterilmiştir ve bu etkinin sonraki nesillere aktarılabildiği de belirlenmiştir.

Bu derleme makalesi kapsamında incelenen çalışmalarda, günümüzde birçok alanda yaygın olarak kullanılan EBKlerin genel olarak endokrin sistemin işlevlerini etkileyerek sağlıklı bir organizmada, sonraki kuşaklarında veya alt popülasyonda olumsuz sonuçlara yol açabildikleri belirtilmiştir. Yapılan birçok araştırmanın sonucu dikkate alındığında EBKlerin, üremeye ve gelişimsel sürece zarar verdikleri, obezite ve diyabete neden olabildikleri ve karsinogenik (meme, pankreas, prostat, testis, Non-Hodgkin lenfoma ve diğer hematopoetik kanserler) etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu maddeler santral sinir sistemi, tiroit, kardiyovasküler sistem, pankreas, overler ve testisler gibi organlar ve sistemler üzerinde de toksik etkiler oluşturmaktadırlar.

Başta çocuklar olmak üzere tüm hassas popülasyonları EBKlerin zararlı etkilerinden korumak için ebeveynlerin çok dikkatli olması gerekmektedir. EBKlere prenatal ve erken postnatal maruziyet çok daha ciddi sonuçlar doğurabileceği için, özellikle yaşamın erken dönemlerindeki maruziyetin önlenmesi daha büyük önem taşımaktadır. İnsanların EBKlere günlük hayatta birçok kaynaktan maruz kalması da koruyucu önlemler alınmasını zorunlu hale getirmektedir. Özellikle plastik kaplardan kaçınmak, bunların yerine cam kaplar tercih etmek maruziyeti bir miktar azaltmamızı sağlar. Sonuçta, tüm toplumun EBKler konusunda bilgilendirilmesi bu zararlı maddelerden korunmak için en önemli unsurdur. Ayrıca, EBKlerin tüm zararlı etkilerinin detaylı bir şekilde açıklanması ve koruyucu önlemlerin artırılabilmesi için, daha fazla mekanistik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: Fact or urban legend?. *Toxicology Letters*. 2013;223:295-305.

2. Hiller-Sturmhöfel, S. ve Bartke, A. The Endocrine System [Internet]. 1998 [Erişim Tarihi 16 Ekim 2016]. Erişim adresi: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh22-3/153.pdf>
3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)/Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı (IPCS). International Program on Chemical Safety. Global Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals 2016 Erişim adresi <http://www.who.int/ipcs/en/> [Erişim Tarihi: 2 Kasım 2017].
4. Bundesamt fuer Risikobewertung (BfR). 2011. Joint DE-UK Position Paper: Regulatory Definition of an Endocrine Disrupter in Relation to Potential Threat to Human Health. BfR, 16 May, 2011. Erişim adresi: <http://www.bfr.bund.de>. [Erişim Tarihi: 3 Ocak 2018]
5. European Union (EU). Endocrine Disruptors. 2016. Erişim adresi: <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/> [Erişim Tarihi: 3 Kasım 2017]
6. Alexander J, Benford D, Chaudhry Q, Hardy A, Jeger MJ, Luttik R ve ark. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA Journal* [Internet]. 2013;11(3):3132. Erişim adresi: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3132/full>. [Erişim Tarihi: 3 Kasım 2017]
7. US Environmental Protection Agency (EPA). Research on Endocrine Disruptors. 2016. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/chemical-research/research-endocrine-disruptors>. [Erişim Tarihi: 2 Kasım 2017]
8. Jensen GK, van Vliet L. Revising the EU strategy on endocrine disruptors: nearing a decisive moment. *Journal of Epidemiology Community Health*. 2012;67(5):383-4.
9. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2009;30(4):293-342.
10. Caliman FA, Gavrilescu M. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment – a review. *Clean – Soil Air Water*. 2009;37(4-5):277-303.
11. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanism. *Life Sciences*. 2015;145:265-273.
12. Gore AC, Crews D, Doan LL, La Merrill M, Patisaul H, Zota A. Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) – A Guide for Public Interest Organizations and Policy-makers. Endocrine Society and IPEN. 2014 Erişim adresi: http://ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-intro-edc-v1_9a-en-web.pdf. [Erişim: 4 Kasım 2017]

13. Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*. 2010;9(1):9-15.
14. Stumm-Zollinger E ve Fair GM. Biodegradation of steroid hormones. *Journal - Water Pollution Control Federation*. 1965;37(11):1506–1510.
15. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2015;40:241-258.
16. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(7):935–943.
17. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(6):588S-595S.
18. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM., Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicology*. 2007;24(2):131-138.
19. Erkekoğlu P, Koçer-Gümüşel B. Genotoxicity of phthalates. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2014;24(9):616-626.
20. Hutcheon J, Duncan E, Hutcheon DE, Kantrowitz J, Russell N, Van Gelder RN V, Flynn E. Factors affecting plasma benzo [a] pyrene levels in environmental studies. *Environmental Research*. 1983;32(1):104–110.
21. Irigaray P, Ogier V, Jacquenet S, Notet V. Benzo[a]pyrene impairs -adrenergic stimulation of adipose tissue lipolysis and causes weight gain in mice: a novel molecular mechanism of toxicity for a common food pollutant. *The FEBS Journal*. 2006;273(7):1362–1372.
22. Kandarakis ED, Bourguignon JP, Guidice LC. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Review*. 2009;30(4): 293–342.
23. Mantovani A. Risk assessment of endocrine disruptors: The role of toxicological studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1076:239-252.
24. United Nations Environment Programme (UNEP) and World Health Organization (WHO). State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012. [Erişim Tarihi 10 Kasım 2016]. Erişim adresi: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
25. Saeidnia S, Abdollahi M. Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases. *Toxicology Applied Pharmacology*. 2013;15: 442–455.
26. Swedenborg E, Rüegg J, Mäkelä S, Pongratz I. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *Journal Molecular Endocrinology*. 2009;43:1–10.
27. Sanderson JT. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. *Toxicological Sciences*. 2006;94:3–21.
28. Fent K, Stegeman JJ. Effects of tributyltin chloride in vitro on the hepatic microsomal monooxygenase system in the fish *Stenotomus chrysops*. *Aquatic Toxicology*. 1991;20:159–168.
29. Fent K. Ecotoxicological problems associated with contaminated sites. *Toxicology Letters*. 2003;140:353–365.
30. Grun F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006;147:50–55.
31. Golub M, Doherty J. Triphenyltin as a potential human endocrine disruptor. *Journal of Toxicology and Environmental Health B Critical Reviews*. 2004;7:281–295.
32. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Review in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2007;161:161–171.
33. You L, Sar M, Bartolucci E, Ploch S. Induction of hepatic aromatase by p,p'DDE in adult male rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001;178:207–214.
34. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Sui UT. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87: 5185–5190.
35. Jansen MS, Nagel SC, Miranda PJ, Lobenhofer EK. Short-chain fatty acids enhance nuclear receptor activity through mitogen-activated protein kinase activation and histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101:7199–7204.
36. Casati L, Sendra R, Sibilia V, Celotti F. Endocrine disruptors: the new players able to affect the epigenome. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2015;18:3-37.
37. Bursch W, Lauer B, Timmermann-Trosiener I, Barthel G, Schuppler J, Schulte-Hermann R. Controlled death (apoptosis) of normal and putative preneoplastic cells in rat liver following withdrawal of tumor promoters. *Carcinogenesis* 1984;5(4):453-8.
38. Reddy JK, Rao MS. Oxidative DNA damage caused by persistent peroxisome proliferation: its role in hepatocarcinogenesis. *Mutat Res* 1989;214(1):63-8.
39. Yeldandi AV, Rao MS, Reddy JK. Hydrogen peroxide generation in peroxisome proliferator-induced oncogenesis. *Mutat Res* 2000; 448(2):159-77.
40. Klaunig JE, Ruch RJ, DeAngelo AB, Kaylor WH. Inhibition of mouse hepatocyte intercellular communication by phthalate monoesters. *Cancer Lett* 1988;43(1-2):65-71.

41. Kamendulis LM, Isenberg JS, Smith JH, Pugh G Jr, Lington AW, Klaunig JE. Comparative effects of phthalate monoesters on gap junctional intercellular communication and peroxisome proliferation in rodent and primate hepatocytes. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(8):569-88.
42. James NH, Roberts RA. The peroxisome proliferator class of non-genotoxic hepatocarcinogens synergize with epidermal growth factor to promote clonal expansion of initiated rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 1994;15(12):2687-94.
43. James NH, Roberts RA. Species differences in the clonal expansion of hepatocytes in response to the coaction of epidermal growth factor and nafenopin, a rodent hepatocarcinogenic peroxisome proliferator. *Fundam Appl Toxicol* 1995;26(1):143-9.
44. Kostka G, Urbanek-Olejnik K, Wiadowska B. Di-butyl phthalate-induced hypomethylation of the c-myc gene in rat liver. *Toxicol Ind Health* 2010;26(7):407-16.
45. Kang SC, Lee BM. DNA methylation of estrogen receptor alpha gene by phthalates. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68(23-24):1995-2003.
46. Wu S, Zhu J, Li Y, Lin T, Gan L, Yuan X, et al. Dynamic effect of di-2-(ethylhexyl) phthalate on testicular toxicity: epigenetic changes and their impact on gene expression. *Int J Toxicol* 2010;29(2):193-200.
47. Babica P, Zurabian R, Kumar ER, Chopra R, Mianeki MJ, Park JS, Jaša L, Trosko JE, Upham BL. Methoxychlor and Vinclozolin Induce Rapid Changes in Intercellular and Intracellular Signaling in Liver Progenitor Cells. *Toxicol Sci*. 2016 Sep;153(1):174-85.
48. Briño-Enríquez MA, García-López J, Cárdenas DB, Guibert S, Cleroux E, Déd L, Hourcade Jde D, Pěkníková J, Weber M, Del Mazo J. Exposure to endocrine disruptor induces transgenerational epigenetic deregulation of microRNAs in primordial germ cells. *PLoS One*. 2015 Apr 21;10(4):e0124296.
49. Babica P, Zurabian R, Kumar ER, Chopra R, Mianeki MJ, Park JS, Jaša L, Trosko JE, Upham BL. Methoxychlor and Vinclozolin Induce Rapid Changes in Intercellular and Intracellular Signaling in Liver Progenitor Cells. *Toxicol Sci*. 2016 Sep;153(1):174-85.
50. Paoloni-Giacobino A. Epigenetic effects of methoxychlor and vinclozolin on male gametes. *Vitam Horm*. 2014;94:211-27.
51. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 2005 Jun 3;308(5727):1466-9.
52. Casati L, Colciago A, Celotti F. Epigenetic mechanisms in health and diseases. *Brasilia Med*. 2010;48:209-218.
53. Erkekoğlu P, Rachidi W, Yüzügüllü OG, Giray B, Oztürk M, Favier A, Hincal F. Induction of ROS, p53, p21 in DEHP- and MEHP-exposed LNCaP cells-protection by selenium compounds. *Food Chem Toxicol*. 2011 Jul;49(7):1565-71
54. Erkekoğlu P, Rachidi W, Yuzugullu OG, Giray B, Favier A, Ozturk M, Hincal F. Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Oct 1;248(1):52-62.
55. Erkekoğlu P, Rachidi W, De Rosa V, Giray B, Favier A, Hincal F. Protective effect of selenium supplementation on the genotoxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate treatment in LNCaP cells. *Free Radic Biol Med*. 2010 Aug 15;49(4):559-66.
56. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2015;40:241-258.
57. Michałowicz J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2014;37:738-758.
58. Nakamura S, Tezuka Y, Ushiyama A, Kawashima C, Kitagawara Y, Takahashi K. Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. *Toxicology Letters*. 2011;203:92-95.
59. Jaeg J, Pedru E, Doli L, Debrauwer L, Gravedi J, Zalko D. Characterization of new bisphenol A metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fraction. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004;52:4935-4942.
60. Atkinson A, Roy D. In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1995;26:60-66.
61. Miller W, Sharpe R. Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-Related Cancer*. 1998;5:69-96.
62. Zhang T, Shen W, De Felici M, Zhang XF. Di(2-ethylhexyl) phthalate: Adverse effects on folliculogenesis that cannot be neglected. *Environ Mol Mutagen*. 2016;57(8):579-588.
63. Zhang XF, Zhang LJ, Li L, Feng YN, Chen B, Ma JM, Huynh E, Shi QH, De Felici M, Shen W. Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environ Mol Mutagen*. 2013;54(5):354-61.
64. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*. 1996;104:741.
65. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*. 1993;101:101-378.
66. Choi SM, Yoo SD, Lee BM. Toxicological characteristics of endocrine-disrupting chemicals: developmental toxicity carci-

- nogenicity and mutagenicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health B*. 2004;7: 1–23.
67. Sot AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6:363–370.
68. Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives*. 2003;111:389.
69. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Research*. 2001;61:2542–2546.
70. Löfroth G. Environmental tobacco smoke: overview of chemical composition and genotoxic components. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1989;222:73–80.
71. Das PC, McElroy WK, Cooper RL. Alteration of catecholamines in pheochromocytoma (PC12) cells in vitro by the metabolites of chlorotriazine herbicide. *Toxicological Sciences*. 2001;59(1):127–37.
72. Cooper RL, Stoker TE, Tyrey L, Goldman JM. Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary–ovarian function. *Toxicological Sciences*. 2000;53: 297–307.
73. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environmental Health Perspectives*. 1993;102:372–377.
74. Williams E, Jones L, Vessey M, McPherson K. Short term increase in risk of breast cancer associated with full term pregnancy. *British Medical Journal*. 1990;300–578.
75. Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochemical Pharmacology*. 2010;79:939–947.
76. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154:599–611.
77. Cheek AO, Kow K, Chen J, McLachlan JA. Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107:273.
78. Green R, Hauser R, Calafat A, Weuve J. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113:1222–1225.
79. Rousset B. Antithyroid effect of a food or drug preservative: 4-hydroxybenzoic acid methyl ester. *Experientia*. 1981;37:177–178.
80. Soni M, Carabin I, Burdock G. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Cosmetics Toxicology*. 2005;43:985–1015.
81. Scollon EJ, Carr JA, Cobb GP. The effect of flight, fasting and p,p'-DDT on thyroid hormones and corticosterone in Gambel's white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelli*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2004;137: 179–189.
82. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2002;8:185–192.
83. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *International Journal of Andrology*. 2008;31:201–208.
84. Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proceedings of The National Academy of Sciences*. 2006;103:9232–9237.
85. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I. The pancreatic β -cell as a target of estrogens and xenoestrogens: implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;304:63–68.
86. Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. *Environmental Health Perspectives*. 2002;110:853–858.
87. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118:1243.
88. Alonso-Magdalena P, Laribi O, Roperio AB, Fuentes E. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca^{2+} signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113:969–977.
89. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7:346–353.
90. Poirier P, Despres JP. Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2003;23:161–169.
91. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *International Journal of Andrology*. 2008;31:201–208.
92. Collins S. Overview of clinical perspectives and mechanisms of obesity. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2005;73:470–471.
93. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *Journal of the American Medical Association*. 2003;289:76–79.
94. Sergeev A, Carpenter D. Residential proximity to environmental sources of persistent organic pollutants and first-time

- hospitalizations for myocardial infarction with comorbid diabetes mellitus: a 12-year population-based study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2010;23:5–13.
95. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Kitayama A. Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117:568–573.
96. Frye C, Bo E, Calamandrei G, Calzà L, Dessi-Fulgheri F. Endocrine disrupters: a review of some sources effects and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *Journal of Neuroendocrinology*. 2012;24:144–159.
97. Brown JS. Effects of bisphenol-A and other endocrine disruptors compared with abnormalities of schizophrenia: an endocrine-disruption theory of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2009;35:256–278.