

# Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve Kanser Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi ve Korunma Önerileri

Evaluation of the Association between Endocrine Disrupting Chemicals  
and Cancer and Prevention Suggestions

Büşra YILDIZ FENDOĞLU<sup>1</sup>  
Belma KOÇER-GÜMÜŞEL<sup>2</sup>  
Pınar ERKEKOĞLU<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Hacettepe 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 başta çocuklar olmak üzere toplumun geneli için farklı endokrin bozucu kimyasal maddelere (EDCler) maruziyet ile ortaya çıkabilecek patolojik durumlar çok geniş bir yelpazede gerçekleşebilir. Başta üreme sistemi olmak üzere, birçok sistem ve organ EDC maruziyetinden etkilenebilir. Kanser hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde tüm yaş grup ve sosyoekonomik düzeyleri ilgilendiren önemli bir patolojik durumdur. Özellikle son yirmi yılda kanser insidansı dünya genelinde önemli bir artış göstermiştir. 2015 yılında dünya genelinde yaklaşık 8,8 milyon kişi kanserden ölmüştür ve aynı ölen her 6 kişiden birinin kanserden öldüğü ifade edilmektedir. Özellikle endüstrinin geliştiği ülkelere kanser insidansındaki artış, birçok farklı EDC'lere tek tek ve karışım halinde maruziyet ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, EDC'lerin insanlarda hangi kanserleri ne oranda arttırdığına dair literatürde güvenilir veriler bulunmamaktadır. Bu derleme kapsamında, EDC'lerin kanserle olan ilişkisi kapsamlı bir literatür taraması yapılarak incelenmiştir. Literatürdeki birçok çalışmada meme, prostat, testis, pankreas, Non-Hodgkin lenfoma ve diğer hematopoetik kanserler gibi farklı birçok kanser türünün ortaya çıkışında EDC'lerin etkisinin olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, bu derleme kapsamında toplumun EDC'lerin toksik etkilerinden korunması, bu bileşiklere karşı toplumun farkındalığının artırılması ve EDC'lere temas sonrası ortaya çıkabilecek kanser dahil birçok patolojik durumun önlenmesini sağlamak amacıyla alınması gereken önlemler sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** kanser, endokrin bozucu kimyasal madde, ftalatlar, bisfenol A

**ABSTRACT**

Today, a wide range pathological conditions can be caused by exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) in the general population, particularly in children. The reproductive system is the main target for EDCs whereas several systems and organs can be affected from EDC exposure. Cancer is a pathological condition that affects all of the age groups and socioeconomic classes in both developed and developing countries. Particularly in the last twenty years, cancer incidence is rising throughout the globe. In 2015, nearly 8.8 million people died because of cancer and it is indicated that this corresponds to 1 in 6 of all deaths in the same year. The rise of cancer incidence in particularly industrialized co-

untries is associated with exposure the EDC one by one or in mixtures. However, there is no reliable information in literature about EDCs and how much they can increase different cancer outcomes in humans. In this review, the association of EDCs with cancer is investigated by a comprehensive literature evaluation. Several studies in literature indicated that EDCs may have an impact on the outcome of different cancer types, including cancers of breast, prostate, testis, pancreas as well as Non-Hodgkin Lymphoma and the other type of hematopoietic cancers. In addition, this review also covers and suggests certain precautions for preventing the toxicity of these chemicals, increasing awareness of the society against these compounds and precluding several pathological conditions, including cancer after exposure to endocrine disrupting chemicals.

**Keywords:** endocrine system, cancer, endocrine disrupting chemicals, phthalates, bisphenol A

## 1. Kanser Nedir?

Kanser, hücrelerin kontrolsüz, otonomik olarak büyümesi ve takiben yayılımıdır. Vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilecek geniş bir hastalık grubu için kullanılan genel bir terimdir. Kullanılan diğer terimler, “karsinojenite”, “karsinojenisite”, “malignite”, “malign tümör” ve “neoplazma”dır. Kanserin tanımlayıcı özelliklerinden biri, olağan sınırlarının ötesinde büyüyen ve vücudun yakın bölümlerini istila edebilen ve uzak organlara yayılabilen anormal hücrelerin hızlı bir şekilde ortaya çıkmasıdır; bu son yayılım işlemi “metastaz” olarak adlandırılır. Metastazlar, kanser kaynaklı ölümlerin ana nedenidir [1-4].

Kanser, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer alır. Yeni vakaların sayısının önümüzdeki 20 yıl içinde yaklaşık %70 artması beklenmektedir. Türkiye’de de ölüm nedenleri arasında kanser, ikinci sıradadır. Türkiye’de malign tümör nedeniyle gerçekleşen ölümlerin toplam sayısı 2015 yılında 159164 iken, 2016 yılında 162876 kişiye yükselmiştir. Hem 2015, hem de 2016 yıllarında en çok ölüm gırtlak ve soluk borusu/bronş ve akciğer kanserleri nedeniyle olurken, ikinci sırada mide, üçüncü sırada lenfoid ve hematopoetik kanserler yer almıştır. Her iki yılda da kolon ve pancreas kanserleri ise dördüncü ve beşinci sıralarda yer almıştır [2]. Dünyada ise her yıl yaklaşık 14 milyon kişiye kanser teşhisi konmaktadır. Bunun %13’ünü akciğer kanser-

ri oluşturmaktadır. Dünya genelinde en sıklıkla rastlanan kanserlerin ilk üç sırasında kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserler, erkeklerde ise akciğer, prostat ve kolorektal kanserler yer almaktadır [3].

Kanserden ölümlerinin yaklaşık üçte biri, yüksek vücut kitle indeksi, düşük meyve ve sebze tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, tütün kullanımı, alkol kullanımı gibi davranışsal ve diyetel risklerden kaynaklanmaktadır. Birçok kanser, yaygın risk faktörlerine maruz kalmaktan kaçınarak önlenbilir. Buna ek olarak, kanserlerin önemli bir kısmı cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi ile iyileştirilebilir; özellikle de erken teşhis edilmesiyle ve kanıtlanmış tedavilerin uygun yönetimiyle tedavi şansı artmaktadır [1,4].

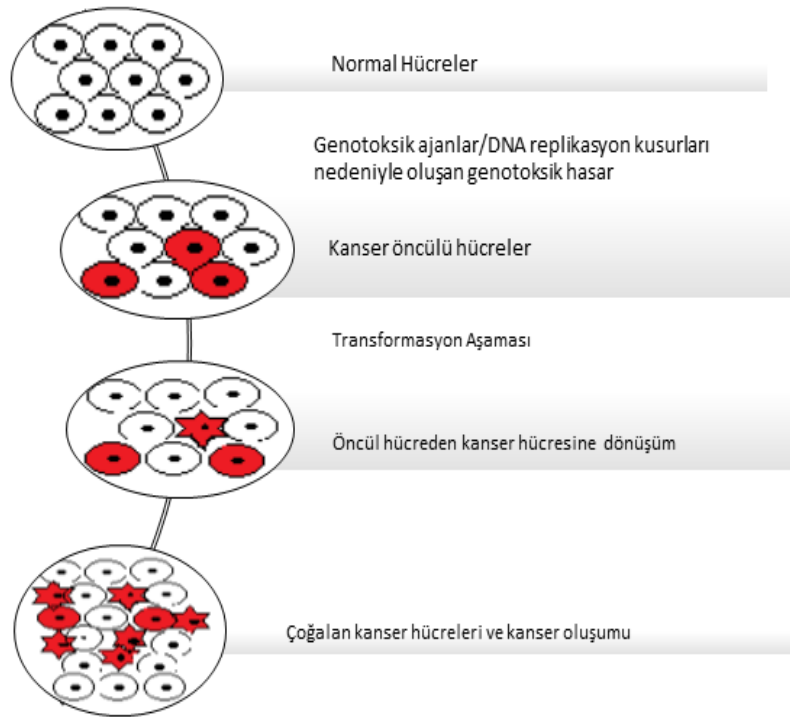
Kanser tek bir hücreden ortaya çıkar. Normal bir hücrenin bir tümör hücresine dönüşümü çok aşamalı bir süreçtir (Şekil 1). Bu dönüşüm, bir kişinin genetik faktörleri ile aşağıdaki üç farklı kategorideki ajanlar arasında etkileşimin sonucudur [1,4]:

- Ultraviyole ve iyonize edici radyasyon gibi fiziksel kanserojenler
- Genotoksik karsinojenler (asbest, tütün dumanı bileşenleri, aflatoksin, arsenik (içme suyu kcontaminantı), poliklorlu bifeniller (PCB) vb.); epigenetik karsinojenler, ftalatlar, bisfenol A (BPA)] gibi hem genotoksik hem de epigenetik etki gösteren karsinojenler
- Bazı virüs, bakteri veya parazitler gibi biyolojik kanserojenler

Kanser kaynaklı ölümlerin %30’undan fazlası, tütün kullanımı, kilolu/obez olmak, düşük meyve ve sebze tüketimine sahip sağlıksız diyet, fiziksel aktivite eksikliği, alkol kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kronik enfeksiyon ve inflamasyon, hepatit ve Helicobacter pylori enfeksiyonları, iyonize edici radyasyon, yüksek UV maruziyeti, kentsel hava kirliliği ve katı yakıtların evde kullanımından kaynaklanan kapalı duman gibi kilit risk faktörlerini değiştirerek veya önleyerek engellenebilir [1,4-7]:

## 4. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler

Endokrin bozucu kimyasal maddeler (EDC’ler), endojen hormonların sentez, salgılanma, taşınma, metabolizma, eliminasyon, reseptöre bağlanma ve doğal homeostazını etkileyen kimyasal maddelerdir. EDC’ler başta üreme ve gelişimsel sorunlar olmak



Şekil 1. Çok aşamalı karsinogenez.

üzere birçok patolojik durum ve kronik hastalık ile ilişkilendirilmektedir [8]. Doğal veya sentetik yapıda olabilirler. Doğal EDC'ler (örneğin; genistein, daidzein ve kumestrol dahil fitoöstrojenler vücuda alındıklarında kısa sürede parçalanırlar ve hızlıca metabolize olurlar. Bu nedenle ancak içinde buldukları gıdaları çok yüksek miktarda tüketen bireylerde zararlı etkileri görülür. Sentetik EDC'ler ise, endüstride pek çok alanda kullanılan kiyasal maddeler ve bunların yan ürünleridir. Bu bileşiklere örnek olarak poliklorlu bifeniller PCBler, polibromlu bifeniller PBBler, dioksinler, bisfenol A (BPA), ftalatlar, pestisitler [metoksiklor, diklorodifeniltriokloroetan (DDT), fungusitler (vinklozolin)], bazı ilaç ve farmasötik ürünler [dietilstilbesterol (DES)] verilebilir [9-12].

## 2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Kanser İle İlişkinin Değerlendirilmesi

### 4.1. Meme Kanseri

Meme kanseri dünyada görülme sıklığı açısından her iki cins göz önüne alındığında ikinci sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır. Hem geliş-

miş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda en çok görülen kanserdir. Her yıl dünyada yaklaşık 1,7 milyon kadına meme kanseri teşhisi konmaktadır. En sıklıkla Belçika, Danimarka ve Fransa'da görülmektedir. Meme kanseri geçiren hayatta kalan bireyler değerlendirildiğinde, yine bu üç ülke ilk sıralarda yer almaktadır [13].

Meme kanseri için çeşitli risk faktörleri kanıtlanmıştır. Ailesel meme kanseri öyküsü olan kişinin meme kanserine yakalanma riski iki veya üç kat artar. Erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşta geçirilmesi gibi endojen östrojenlere uzun süre maruz kalınan durumlar, meme kanseri için en önemli risk faktörleri arasındadır. Diğer taraftan, ekzojen hormonlar (oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi) meme kanseri riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Buna karşın emzirme ve ilk gebeliğin genç yaşta gerçekleşmesi ise, meme kanserine karşı koruyucu özelliğe sahiptir [14]. Ayrıca meme kanserinin erken teşhis edilmesi hem morbidite, hem de mortaliteyi önlemek adına oldukça önemlidir. Meme kanseri ölümlerinin %21'i alkol kullanımı, fiziksel hareketsizlik, fazla kilolu olma ve obeziteden kaynaklanmaktadır [15].

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları, normal hormon sinyalizasyonunu taklit edebilen veya bunlara müdahale edebilen, östrojenik açıdan aktif bileşikler olan EDC'lere maruz kalmanın da kadınlarda meme kanseri gelişimine neden olabileceği yönündedir (Şekil 2). 2009 Endokrin Derneği Bilimsel Bildirisi, EDC'lerin meme kanseri riskine katkıda bulunduğunu gösteren önemli kanıtlar içermektedir [12,16]. Deneysel çalışmalarda, insan meme hücrelerinde kötü huylu transformasyonlara yol açabilen kimyasal maddelere örnek olarak heksaklorobenzen, organofosforlu pestisitler olan malation ve paration, PCBler, BPA, kadmiyum, butilbenzil ftalat (BBP), organoklorlu pestisitler, kozmetiklerde bulunan benzil salisilat, benzil benzoat ve butilfenilmetil propional (Lilial) ve nitritler verilebilir [17-29]. Antiandrojenik pestisitlerden vinklozolinin, epigenetik değişiklikler yoluyla, yetişkin sıçanlarda ve sonraki tüm nesillerde meme kanseri de dahil olmak üzere farklı patolojik durumlara neden olduğu belirlenmiştir [30]. Hayvan deneylerinde, dioksinlere maruziyetin meme gelişimi sırasında değişiklikler meydana geldiği ve meme kanseri gelişimine duyarlılığın arttığı gösterilmiştir [31]. Bu konuda epidemiyolojik çalışmalar da yapılmıştır. Lopez-Carrillo ve ark. monobenstil ftalat (MBP) ve mono(3-karboksipropil) ftalat gibi metabolitlerine maruz kalmanın meme kanseri riskiyle zıt yönde bir ilişkisi olabileceğini, dietilftalat (DEP)'a maruz kalmanın ise meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir [32]. California, Oakland'da genç kadınların 1959-1967 yıllarında kan örnekleri alınarak yapılan bir çalışmada, 1931'den sonra doğan kadınlarda yüksek serum DDT seviyesinin, meme kanseri riskinde 5 kat artışa neden olduğu öngörülmüştür. Bu kadınların 1945 yılında çoğunlukla 14 yaşın altında oldukları ve DDT'nin yaygın olarak kullanıldığı zamanlarda da 20 yaşın altında oldukları göz önüne alındığında, erken yaşta DDT maruziyetinin meme kanseri riskini artırdığı ifade edilmiştir [33].

Dietilstilbestrol (DES), BPA ve 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) gibi EDC'lerin de meme kanseri gelişimi riskini artırdığı ifade edilmektedir. DES, ilk olarak 1938'de sentezlenen sentetik bir steroidal östrojendir. 1947'den 1971'e dek kadınlara spontan düşükleri önlemek için verilmiştir. DES düşüklerin görülme sıklığının azaltılmasında terapötik açıdan etkisiz kalmış; bu kadınlarda ileri yaşlarda meme kanseri görülme sıklığını arttırmış ve dahası ilacı kullanan kadınlardan doğan

kız çocuklarında genç yaşlarda oldukça nadir görülen vajinal kanserin insidansını arttırmıştır [34,35]. Yakın tarihli bir çalışmada da DES'e maruz kalmış 40 yaşın üzerindeki kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir [36].

Bisfenol A, polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerinin imalatında kullanılan sentetik bir kimyasal maddedir. BPA, gıda ve içecek kutuları, konserve yiyecek ve içeceklerin vernik kaplaması, kasa fişleri, ofis suyu soğutucu tankları, laboratuvar ve hastane malzemeleri, biberonlar ve bazı diş dolguları gibi yaygın olarak kullanılan tüketim ürünlerinde bol miktarda kullanılmaktadır. Epoksi reçinelerin ve polikarbonat plastiklerin tamamlanamamış polimerizasyondan BPA'nın sızması veya BPA monomerlerini bağlayan zayıf ester bağlarının parçalanması nedeniyle, toplum geneli oral yoldan BPA'ya yüksek miktarlarda maruz kalabilir [37-41]. BPA'nın *in vitro* etkileri Wetherill ve ark.'nın yaptığı araştırmalarda ayrıntılı olarak ele alınmıştır. BPA'nın normal östrojen, androjen ve tiroit hormonu sinyallerini değiştirdiği bildirilmiştir. BPA'nın hücre proliferasyonunun indüksiyonu, oksidatif stres, hücre sinyal yollarının değiştirilmesi, karsinogenezin ortaya çıkması ve glikoz homeostazında rol oynayan yollardaki değişiklikler de dahil olmak üzere meme hücrelerine birçok toksik etkisinin olabileceği gösterilmiştir. BPA'nın karsinogenik etkilerinin bazılarının östrojen reseptörleri (ER'ler)'ne bağlanması ve bazı genlerin transkripsiyonunu değiştirmesinden dolayı ileri geldiği belirtilmektedir. Ayrıca, BPA'nın doksorubisin, sisplatin ve vinblastin gibi bazı kemoterapötiklerin sitotoksik etkilerini antagonize edebildiğini gösterilmiştir [42].

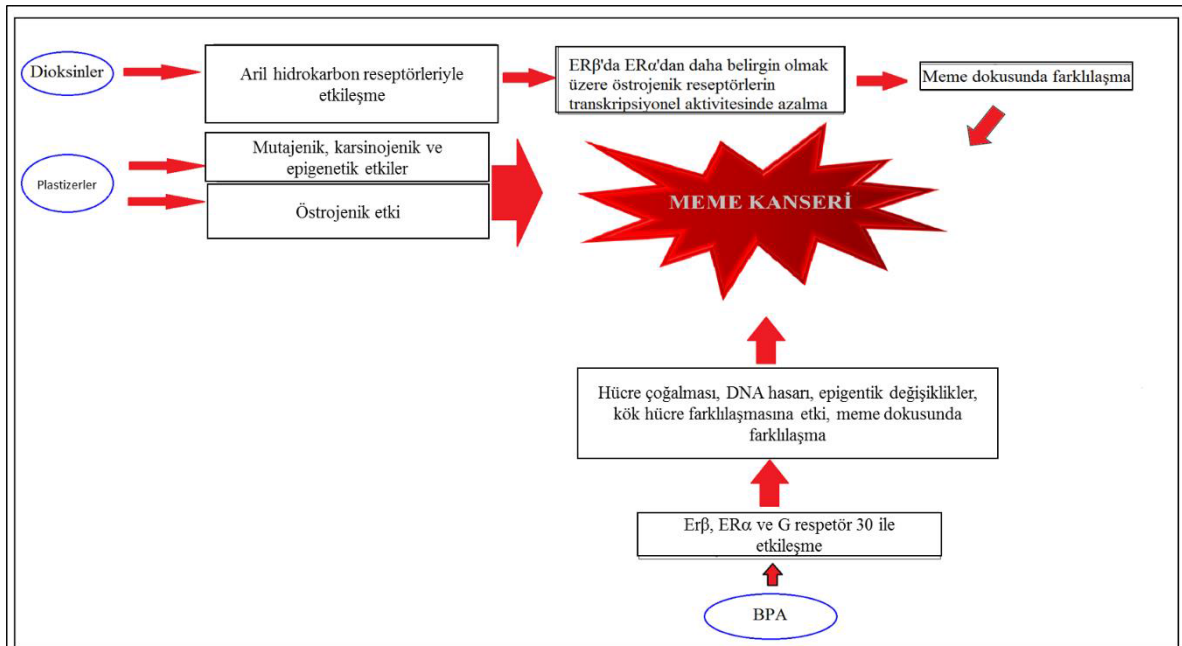
Bazı endokrin bozucular için düşük doz maruziyetin etkilerinin yüksek dozlardan daha önemli olduğu belirtilmektedir. Bunun nedeni maruz kalınan EDC'nin düşük dozlarda EDC'nin etkilediği reseptörü doyurması ve reseptörle etkileşmeyen EDC veya metabolitinin vücuttan atılmasıdır. Bu durumun özellikle BPA için söz konusu olduğu ve BPA'ya düşük dozlarda maruziyetin büyük dozlardan daha ciddi istenmeyen etkilere yol açabileceği belirtilmektedir. Bu olaya "düşük doz etkisi" adı verilmiştir. Birçok *in vivo* çalışmada da düşük dozda prenatal ve erken postnatal BPA maruziyetinin her iki cinsiyette de bazı anormallikler oluşturduğu gösterilmiştir. Erken yaşta BPA maruziyetiyle meme hücrelerinde spesifik değişiklikler olduğu bazı araştırmacılar tarafından

belirlenmiştir. BPA'nın deri altına yerleştirilen osmotik pompalar yoluyla düşük konsantrasyonlarda kemiricilere verildiği çalışmalarda, perinatal (gebeliğin 8. gününden doğum sonrası 2. güne kadar) maruziyetten sonra erişkin meme bezi morfolojisinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, deri altı pompalarla BPA'ya yaşamın erken dönemlerinde maruziyetin, meme bezinin estradiole yanıtını arttırdığı ve meme bezinde hiperplastik kanal ve karsinoma yüzdesinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir [43-47].

## 4.2. Prostat Kanseri

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür [48]. Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society, ACS) son yıllarda prostat kanserinin son derece hızlı bir şekilde arttığına işaret etmiştir [49]. Altmışlı yaşlardaki erkeklerde benign prostat hiperplazisinin gelişiminin %50 oranında prostat kanseri için ana neden olduğu bilinmektedir [50]. İleri yaş, etnik köken ve ailesel öykü de prostat kanserinin en önemli risk faktörlerindedir. Birinci derece erkek akrabalarda prostat kanseri tanısı olması ve 50 yaşın üzerinde olmak prostat kanserine yatkınlığı artırmaktadır [51].

Hücre kültürleriyle yapılan çalışmalarda en sık kullanılan ftalat olan di(2-etilhekzil)ftalat (DEHP) ve ana metaboliti mono(2-etilhekzil)ftalat (MEHP)'in insan prostat kanseri hücrelerinde (LnCaP) sitotoksik olduğu ve oksidatif strese yol açtığı belirlenmiştir [52-54]. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda bazı EDC'lerin prostat kanseri gelişimini veya ilerlemesini etkileyebilecekleri konusunda önemli kanıtlar bulunmuştur [55]. DES, PCB, kadmiyum, BPA ve arsenik de dahil olmak üzere birçok çevresel EDC'nin prostat kanseri oluşumunu tetiklediği görülmüştür. Etkilerini çoğunlukla östrojen sinyalizasyonunu etkileyerek veya östrojen reseptörleriyle etkileşerek ya da steroid metabolizmasına etki edip vücuttaki östrojen seviyesini düşürerek gösterirler. Prostat-spesifik antijen (PSA) prostat kanseri erken teşhisi için önemli biyogöstergelerdendir. EDC'lerin PSA düzeylerini arttırdığına dair bazı bulgular literatürde yer almaktadır [56]. Diğer taraftan, erken yaşlarda EDC maruziyetinin prostat kanseri riskinde artışa neden olabileceği de ifade edilmektedir [57]. Diğer taraftan, yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda özellikle endokrin bozucu etkileri olan pestisitlere maruziyetinin prostat kanserini tetiklediği belirtilmiştir. Örneğin, Iowa ve Kuzey Carolina'daki Tarımsal Sağlık Araştırması'nda, çiftçilerde ve ticari pestisit uygulayan işçilerde prostat kanseri riskinin önemli ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir [58].



Şekil 2. Meme kanseri gelişiminde dioksinler, plastikler ve BPA'nın olası etki mekanizmalarının şematik gösterimi.

### 4.3. Testis Kanseri

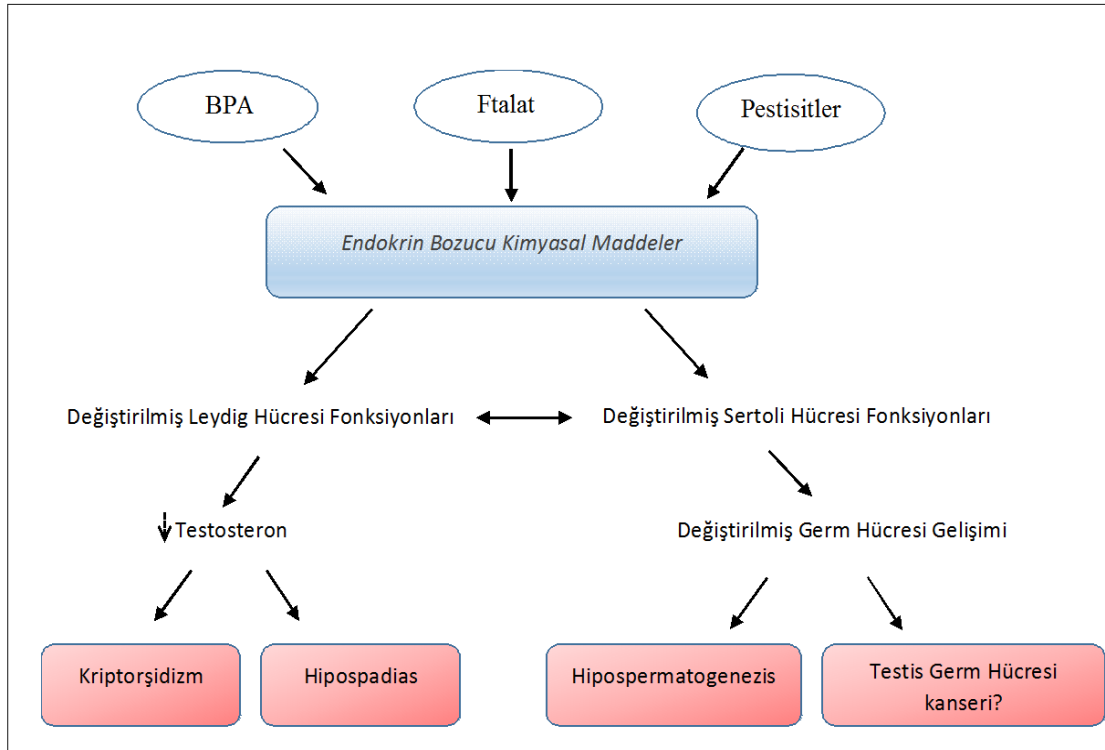
Dünyada testis kanseri insidansı %0,4'tür. İnmemiş testis (kriptorşidizm), ailesel testis kanseri öyküsü (özellikle baba veya erkek kardeşte) ve kişinin testis kanseri geçmişi olması en önemli risk faktörlerindedir [59].

Jorgensen ve ark., Finlandiya doğumlu bireylerde testis kanseri insidansındaki artışın sperm kalitesinde önemli bir düşüş ile bağlantılı olduğunu gözlemlemiştir. Araştırmacılar, bu ters ilişkinin altında yatan nedenlerin başında ise, EDC'lere maruziyetin olduğu ve bu nedenle de testis kanserinin önlenilebilir olduğu sonucuna varmışlardır [60]. Ayrıca, Aitken ve ark. yakın geçmişte sperm kalitesinde tüm dünya genelinde görülen düşüş ve testis kanseri insidansındaki artışın EDC maruziyetiyle bağlantılı olabileceğine işaret etmiştir [61].

Ftalatlar, anti-androjenik maddelerin en önemli gruplarından biridir. Ayrıca, üreme ve gelişme toksitesine yol açarlar [62]. Prenatal dönemde ftalatlara maruz bırakılan sıçanlarda "testiküler disjenez sendromu (TDS, ftalat sendromu) görülebileceği belirtilmiştir. Sıçanlarda prenatal maruziyet sonrası

kriptorşidizm, daha küçük testis hacmi ve penis boyutu, epididimis değişiklikleri ve anogenital açıklıkta azalma gibi anomaliler görülmektedir [63]. Skakkebak ve ark. tüm dünya genelinde ve özellikle de Kuzey Avrupa'da son yıllarda sıklıkla rastlanan TDS'nin prenatal dönemde ftalatlara maruziyetten kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, Sertoli ve Leydig hücrelerinde *in utero* yaşamda görülen değişikliklerin sonuçta testislerde yapısal ve işlevsel bozukluk, hyposphadias, kriptorşidizm, fertilitide azalma ve testis kanseri olasılığını arttıran bir dizi olayla sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir [64].

Kemirciler ile yapılan çalışmalarda alkilfenoller, BPA ve ftalatların erkek üreme sisteminde olumsuz etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Şekil 3) [65]. Pestisitlere kronik maruziyet ile de kemiricilerde kriptorşidizm ve hipospadias oluşabilmektedir (Şekil 3) [66]. Tüm bu testiküler bozuklukların ileriki yaşamda testis kanseri ile sonuçlanabileceği belirtilmektedir [62,63,66]. Diğer taraftan, yüksek östrojen maruziyeti ve testis kanseri arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Örneğin, 1.300.000'den fazla Danimarkalı erkekte yapılan geniş kapsamlı bir prospektif çalışmada çalışmada, testis kanseri ve perinatal



Şekil 3. EDC'lerin testis hücreleri üzerindeki etkileri.

östrojen maruziyeti arasında bir korelasyon bulunmamıştır [67]. Benzer şekilde, 81 epidemiyolojik çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, östrojene prenatal maruz kalmanın erkek üreme organlarının bozulmuş gelişimiyle ilişkili olduğunu gösteren güçlü bir epidemiyolojik kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır [68].

#### 4.4. Non-Hodgkin Lenfomalar ve Diğer Hematopoetik Kanselerler

Non-Hodgkin Lenfoma, bağışıklık sisteminin, lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki lenfoid hücrelerin malign, monoklonal proliferasyonudur. Lenfoid ve hematopoetik kanselerler Türkiye’de en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Son 20 yılda Non-Hodgkin lenfoma insidansının dünya çapında arttığı bildirilmektedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık 2,5 kat daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık 5-15 yaşları arasında gözlenmektedir [69]. EDC’lerin de aralarında yer aldığı bazı kimyasal maddelere maruziyet, UV, radyasyon, HIV, immün sistemdeki bozukluklar ve genetik anomaliler Non-Hodgkin lenfoma için risk faktörleri olarak kabul edilir [70]. Dioksin, furan ve PCB gibi endokrin bozuculara maruziyetin hematopoetik kanselerlerle ilişkisinin 34 vakada ayrı ayrı incelendiği bir vaka-kontrol çalışmasında Non-Hodgkin lenfoma riskinde artışın anlamlı olduğu bulunmuştur [71]. Merhi ve ark., pestisit işçilerinde hematopoetik kanselerlerin varlığını inceleyen 13 vaka kontrol çalışmasının bir meta-analizi gerçekleştirmiştir. Bu 13 çalışmanın sonuçlarını bir araya getirdiğinde, pestisit maruziyeti ile özellikle Non-Hodgkin lenfoma riskinde önemli bir artış olduğu sonucuna varmıştır [72].

#### 4.5. Pankreas kanseri

Pankreas kanseri Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye’de kanserden ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür [73]. Pankreas,  $\alpha$ -hücrelerinden glukagon, beta hücrelerinden insülin hormonlarını salgılar ve endokrin sistemde önemli bir yere sahiptir. Pankreasın bu hücrelerinde meydana gelen hasar diyabete yol açabildiği gibi kansere de neden olabilir. Estradiol, dioksinler ve pestisitler gibi östrojenik reseptörleri hedefleyen EDC’ler, bu reseptörler üzerinden glikoz dengesini ve insülin salınım

mekanizmasını değiştirirler ve pankreas hücrelerine zarar verebilirler [74]. Çok düşük dozlarda BPA ve DES’in, glukagonu salgılayan  $\alpha$ -hücrelerine zarar verdiği belirtilmiştir [75]. Kızarmış et tüketen bireyler, benzo(a)piren ve ksenoöstrojenik özelliklere sahip diğer gıda kontaminantlarına daha yüksek oranda maruz kaldıkları için, daha yüksek pankreas kanseri riski taşımaktadırlar [76,77]. Diğer taraftan, 1950’lerden beri yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları tarım işçilerinde pestisit maruziyeti sonucu pankreas kanseri riskinin arttığı göstermektedir. Özellikle, organoklorlu pestisitlere akut ve kronik maruziyetin oksidatif strese neden olabileceği; bunun sonucunda da diyabet ve çeşitli metabolik hastalıkların gelişebileceği ve pankreas kanserinin görülebileceği belirtilmiştir. Diğer taraftan, literatürde PCB maruziyetin de pankreas kanseri ile ilişkilendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [78-84].

#### 4.6. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Kansere İlişkisinin Değerlendirilmesindeki Güçlükler

Endokrin bozucu kimyasal maddelerin kansere ilişkisinin değerlendirilmesindeki güçlükleri aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

- İnsanların tüm yaşamları boyunca EDC’lere maruziyet miktarını değerlendirmek zordur. Özellikle mesleki maruziyet önemlidir.
- Çocukların vücut ağırlıklarına göre daha fazla gıda tükettikleri bilinmektedir. Dolayısıyla, çocukların özellikle gıdalarla EDC’leri maruziyetini kısıtlamak, ileriki hayatta kansere dahil ortaya çıkabilecek tüm patolojik durumların önlenmesi için gereklidir.
- EDC’lere maruziyet yaşı en kritik faktördür. Prenatal ve erken postnatal maruziyetin ileriki yaşamda kansere dahil, birçok ciddi sonuçları olabilir ve kişinin hayat kalitesini etkileyebilir.
- EDC’ler, immün sistemi etkin çalışmayan bireylerde gelişimsel dönemlerde kansere tetikleyebilir.
- Günlük hayatta EDC’lere kombine maruziyet söz konusudur ve birarada alındıklarında etkileri şiddetlenebilir veya hiç beklenmeyen farklı etkiler görülebilir.

- EDC'lerin çok düşük dozları bile etkili olabilir ve yağda çözünürlükleri yüksek olanlar yavaş yavaş vücutta birikebilir.
- EDC'lere olan duyarlılık kişiden kişiye değişebilir.
- EDC'lerin epigenetik etkileri, çevre-genom etkileşimi yoluyla gelecek kuşakları etkileyebilir.
- EDC'ler farklı birçok sistemi etkiledikleri için birçok farklı kanser tipine yol açabilirler. Bu nedenle EDC maruziyeti ve kanser gelişimi arasında karmaşık bir ilişki vardır.
- EDC'ler, oksidasyon ve inflamasyon üzerindeki karmaşık etkileri nedeniyle kanser metabolizmasını dolaylı olarak etkileyebilir.
- EDC'lerin etkilerinin araştırılması ve halkın bilgilendirilmesi bazı çıkar sahipleri yüzünden kısıtlanabilir.

## 5. Tartışma ve Sonuç

Endokrin bozucu kimyasal maddeler, özellikle tarımda, sanayide, kozmetiklerde, çocuk ürünlerinde ve evsel ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır ve farklı kimyasal gruptaki birçok maddeyi içermektedir. Bisfenol türevleri (özellikle BPA), PCB, dioksinler, ftalatlar ve pestisitler yaygın kullanılan EDC'lere örnek olarak verilebilir. Bu mezuniyet projesi kapsamında incelenen çalışmalarda, günümüzde birçok alanda yaygın olarak kullanılan EDC'lerin genel olarak endokrin sistemin işlevlerini etkileyerek sağlıklı bir organizmada, sonraki kuşaklarında veya alt popülasyonda olumsuz sonuçlara yol açabildikleri belirtilmiştir. EDC'ler, hormonların sentezi, salınımı, taşınımı, metabolizması, bağlanması, atılımı ve işlevlerine etki edebilir; ayrıca hormon reseptörleriyle de etkileşebilir. Cinsiyet, maruz kalınan yaş ve maruziyet süresi, vücutta birikebilmeleri, kombine maruziyet ve çok düşük dozlarda dahi etki gösterebilmeleri EDC'lerin toksisitelerini değiştirebilir.

EDC'lerin özellikle intrasellüler reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışına yol açarak oksidatif stresi indükleyebildikleri ve sonuçta DNA, protein, lipid hasarlarına ve genotoksositeye neden olabildikleri bildirilmiştir. Diğer taraftan, EDC'ler farklı birçok mekanizma ile epigenetik etkilere (DNA metilasyon değişiklikleri, histon asetilasyon değişiklikleri, peroksizom proliferasyonu, hücreler arası haberleşmenin bozulması, başlatılmış hücrelerde klonal bü-

yümenin artışında değişiklikler, apoptozun baskılanması gibi) yol açabilirler ve bu etkinin transjenerasyonel olabildiği de belirlenmiştir. Ayrıca, EDC'lerin nükleer reseptörlerle etkileşebildikleri, hormonlara duyarlılığı arttırabildikleri ve steroid hormonların metabolizmasını etkileyebildikleri de bilinmektedir.

Yapılan birçok araştırmanın sonucu dikkate alındığında EDC'lerin, üremeye ve gelişimsel sürece zarar verdikleri, obezite ve diyabete neden olabildikleri ve daha da önemlisi yukarıda belirtilen mekanizmalarla karsinojenik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca santral sinir sistemi, tiroit, kardiyovasküler sistem, pankreas, overler ve testisler gibi organlar ve sistemler üzerinde toksik etkiler oluşturmaktadırlar. İncelenen birçok çalışmanın sonucunda da EDC'nin özellikle meme, pankreas, prostat, testis, Non-hodgkin Lenfoma ve diğer hematopoetik kanserlerle ilişkilendirildikleri görülmüştür.

İnsanların EDC'lere günlük hayatta birçok kaynaktan maruz kalması da koruyucu önlemler alınmasını zorunlu hale getirmektedir. Aşağıda daha detaylı olarak EDC maruziyetine karşı alınması gereken önlemler sunulmuştur. Ancak, EDC'lerin tüm bu etkilerinin detaylı bir şekilde açıklanması ve koruyucu önlemlerin artırılabilmesi için, daha fazla mekanistik çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. Öneriler

Günümüzde EDC'lerin kullanımı oldukça yaygındır ve bunlardan tümüyle korunmak neredeyse olanaksızdır. Bu nedenle EDC'lerin vücuttaki toksisitesini en aza indirmek ve kanser oluşumunu önlemek için yaşam tarzı değişiklikleri önem kazanmaktadır. EDC'lerin toksik etkilerinden korunabilmek için yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıkları geliştirilmelidir. Örneğin, antioksidan vitaminlerin diyetle yeterli alımı birçok EDC'ye maruziyet ile ortaya çıkabilen oksidatif strese karşı koruyucu olabilir, selenyum gibi eser elementlerin alımı ftalatlar ve gibi endokrin bozucuların genotoksik etkisini öneleyebilir; düzenli fiziksel aktivite yapılması oksidatif, çevresel ve metabolik stresi azaltabilir. Pestisitlerin endokrin bozucu ve diğer toksik etkilerinden korunmak için meyve ve sebzeler iyi yıkanarak tüketilmelidir. Özellikle pestisit kontaminasyonun yüksek olduğu bölgelerden elde edilen balıklar ve bu balıklarla beslenen yabani hayvanlarının etlerinin tüketiminden kaçınılmalıdır.



Çocukların beslenmesinde kullanılan plastik malzemelerde ve birçok gıdanın ambalaj malzemesinde bulunan BPA gibi EDC'ler gıdalara migre olur ve vücuda alınır. Gıdaları saklamada kullanılan kapların gıdalarla etkileşime girmeyen malzemelerden yapılmış olmasına özen gösterilmelidir. Örneğin, cam kapların kullanımı bu istenmeyen durumu önlemek için daha idealdir. Üretim-tüketim zincirinin her aşamasından sorumlu olan Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'ndan üretim izni alınan besin ve besinle temas eden ambalaj malzemeleri satın alınmalıdır. Tablo 1'de genel popülasyon için ve çocuklar için EDC'lerin toksik

etkilerinden korunmak adına önlemler ve öneriler sunulmuştur.

Sonuç olarak, başta gebeler ve çocuklar olmak üzere, toplumun tüm EDC'lere maruziyetini önlemek için yapılması gerekenleri bilmek çok önemlidir. Bu nedenle, başta kanser olmak üzere tüm patolojik durumlardan ve kronik hastalıklardan korunmak için, toplumun bilinçlendirilmesi en önemli husustur.

**Tablo 1.** Genel popülasyona yönelik ve çocuklar için önlemler ve öneriler [85-87].

A. Genel

Sınırlandırma veya Önlemler	Öneriler
Yiyecek ve içecekler için hasara uğramış veya tek kullanımlık plastik kaplar tekrar kullanılmalıdır.	Sağlam plastik kaplar sadece üretici firmanın belirttiği talimatlar doğrultusunda kullanılmalıdır.
Yiyecek ve içecekler sıcak iken, plastik kaplara konmamalıdır.	Sıcak yiyecek ve içecekler cam kaplara konmalıdır.
Ftalat içeren yumuşak PVC yapısındaki ve gıda ambalajları kullanılmalıdır.	Plastik kaplar yerine cam kaplar tercih edilmelidir.
Su satın alınırken BPA içermeyen polikarbonat damacalar tercih edilmelidir.	Mümkünse cam damacadan su satın almak uygundur.
Kaplaması yıpranmış olan yapışmaz tava ve tencereler kullanılmamalıdır. Karbonize materyallerde saklanan gıda tüketiminden sakınılmalıdır.	Hasara uğramamış ve gıdalla temasa uygun tencereler kullanılmalıdır.
Yiyeceklerle temas eden yüzeylerde üretici firmanın kullanım talimatlarına uygun şekilde yağlı kağıt veya film kullanılmalıdır. Etiketleri her zaman okunmalıdır.	Yiyecekler seramik, porselen, plastik veya galvanize kaplar yerine cam kaplarda ve uygun sıcaklıkta saklanmalıdır.
Yemek pişirirken ortam uygun şekilde havalandırılmalıdır.	Davlumbaz kullanılmalıdır.
Yaşanan alanlarda tütsü ve mum yakma azaltılmalıdır ve sigara içilmemelidir.	Bulunulan ortamlar sık sık havalandırılmalıdır.
Bozulan kaplamalar ve/veya yıpranmış objeler kullanılmamalıdır.	Yıpranmış plastik aksam, araba koltukları ve şilteler yenilenmelidir.
Baskılı bluzlar giyilmemelidir. Plastik botlar ve kalitesiz plastik içeren spor ayakkabılar kullanılmamalıdır.	Baskısız giysiler ve deri ayakkabılar tercih edilmelidir.
Kıyafetlere su veya leke çıkarıcılar ile müdahaleler azaltılmalıdır.	Bileşimi ve kaynakları kolayca tanımlanabilir giysiler tercih edin.
Yanmış kısımlar yiyeceklerden ayrılmalıdır ve sigara tüketilmemelidir.	Özellikle mangalda pişirilen etler ve yanmış gıdalar tüketilmemelidir. Gıdalar mümkünse çiğ veya haşlanmış olarak tüketilmelidir. Sigarayı bırakmak için gerekirse bir hekimden yardım alınmalıdır.
Kapalı alanlarda toz birikmesini önlenmelidir.	Çevre uygun şekilde ve düzenli olarak temizlenmelidir. Vakumlu elektrikli süpürgeler kullanılmalıdır. Elektrikli süpürgeler uygun şekilde muhafaza edilmelidir. Süpürgelerin filtreleri ve toplama uygun aralıklarla haznelerini temizlenmeli; varsa torbalarını değiştirilmelidir.
Kozmetik ürünü alırken paraben, ftalat gibi EDC içermeyen kozmetik seçilmelidir.	Mümkünse en az koruyucu ve renk/koku fikse edici ajanları içeren kozmetik malzeme kullanılmalıdır.

**Tablo 1** (devam)**B. Çocuklar için**

Küçük çocukların sürüldüğü veya oynadığı yüzeylerde toz birikmesini önlenmelidir; buldukları ortamın havadar olmasına dikkat edilmelidir.	Kapalı mekanlarda mutlaka hava akımıyla ortamın havalandırıldığından emin olunmalıdır. Uygun şekilde ve düzenli olarak çevrenizi temizlenmelidir.
Evde ftalat içeren PVC döşemeler varsa dikkatli olmak gereklidir.	PVC yer döşemelerinin üstleri işlem görmemiş dokuma halılarla kaplanabilir.
Çocukların kıyafetlerine su veya leke çıkarıcılar ile müdahaleler azaltılmalıdır.	Bileşimi ve kaynakları kolayca tanımlanabilir giysiler tercih edilmelidir.
Mevcut standartlara uygun olmayan su geçirmez döşemeleri kaplamalar kullanılmamalıdır.	DEHP içeren yumuşak PVC örtü döşemelerden kaçınılmalıdır. Bebek bezi değişim alanlarında DEHP içeren PVC materyal yerine işlem görmemiş dokuma kaplamalar kullanılmalıdır.
Bebek maması, süt veya içecek ısıtmak için hasar görmemiş kaplar kullanılmalıdır ve üretici firmanın kullanım talimatlarına uyulmalıdır. Sıcak sıvıları- yeterince soğumadan yüksek ısıya dayanıklı olmayan plastik malzemeden yapılmış kaplara katarılmamalıdır.	Biberon gibi çocuk yiyecek ve içeceklerine bire bir temas eden materyallerin cam malzemeden yapılmış olmasına dikkat edilmelidir.
Sterilizasyondan sonra biberonları ve diğer kapları iyice yıkanmalıdır; polikarbonat materyalden yapılmış olan biberonlar kaynatılmamalıdır	Mümkünse cam biberon kullanılmalıdır.
Konserve sebze ve meyveler kullanmadan önce suyla iyice yıkanmalıdır.	Çocuklar mevsiminde taze yiyecekler yemeye alıştırılmalıdır; konserve ve beklemiş gıdalar mümkünse çocuklara verilmemelidir.
Çocukların yanık veya tütsülenmiş yiyecekler tüketmesi önlenmelidir.	Çocuklar için yemek pişirirken suda çözünen vitaminleri koruyan yöntemler tercih edilmelidir ve gıdayı kontamine etmeyen kaplar kullanılmalıdır.
Özellikle bebek ve çocuklarda paraben ve ftalat içermeyen kozmetikler tercih edilmelidir	Bebek ve çocuklarda ancak gerekli olduğunda kozmetik ürünler kullanılmalıdır.

**Kaynakça**

- World Health Organization (WHO). Cancer. 2015. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2016. Erişim adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- World Cancer Research Fund International. Worldwide Data. Erişim adresi: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- National Cancer Institute. Risk Factors for Cancer. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- Mayo Clinic. Cancer Overview. Erişim adresi: <https://www.mayoclinic.org/symptoms-causes/syc-20370588>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- Ohshima H, Bartsch H: Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutation Research*. 1994, 305(2):253-64.
- MedicineNet. Cancer Risk Factors. Erişim adresi: [https://www.medicinenet.com/cancer\\_causes/article.htm](https://www.medicinenet.com/cancer_causes/article.htm). Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- Environmental Protection Agency (EPA)*. What is Endocrine Disruption? Erişim adresi: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- World Health Organisation (WHO). Children's Environmental Health. Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). Erişim adresi: <http://www.who.int/ceh/risks/cehemerging2/en/>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- National Institute of Environmental Health Sciences. Endocrine Disruptors. Erişim adresi: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
- Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, Huttner K, Hu H: 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(9):1222-1225.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC: Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews* 2009, 30(4):293-342.
- World Cancer Research Fund International. Breast Cancer. Erişim adresi: [http://www.wcrf.org/int/cancer\\_facts-figures/](http://www.wcrf.org/int/cancer_facts-figures/)

- data-specific-cancers/breast-cancer-statistics. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
14. Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF, Hoover RN, Prorok PC, Berg CD, Hartge P; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Project Team: Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BioMed Central (BMC) Cancer* 2009, 9:84.
  15. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M: Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005, 366:1784–1793.
  16. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT: Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Review* 2015, 36(6):593-602.
  17. García MA, Peña D, Alvarez L, Cocca C, Pontillo C, Bergoc R, de Pisarev DK, Randi A: Hexachlorobenzene induces cell proliferation and IGF-I signaling pathway in an estrogen receptor alpha-dependent manner in MCF-7 breast cancer cell line. *Toxicology Letters* 2010, 192(2):195–205.
  18. Calaf GM, Roy D: Cancer genes induced by malathion and parathion in the presence of estrogen in breast cells. *International Journal of Molecular Medicine* 2008, 21(2):261–268.
  19. Liu S, Li S, Du Y: Polychlorinated biphenyls (PCBs) enhance metastatic properties of breast cancer cells by activating rho-associated kinase (ROCK). *Plos One* 2010, 5(6):e11272.
  20. Ptak A, Ludewig G, Rak A, Nadolna W, Bochenek M, Gregoraszczyk EL: Induction of cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast cancer cells by 4-chlorobiphenyl (PCB3) and the effects of its hydroxylated metabolites on cellular apoptosis. *Environment International* 2010, 36(8):935–941.
  21. Weng YI, Hsu PY, Liyanarachchi S, Liu J, Deatherage DE, Huang YW, Zuo T, Rodriguez B, Lin CH, Cheng AL, Huang TH: Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010, 248(2):111–121.
  22. LaPensee EW, Tuttle TR, Fox SR, Ben-Jonathan N: Bisphenol A at low nanomolar doses confers chemoresistance in estrogen receptor- $\alpha$ -positive and -negative breast cancer cells. *Environmental Health Perspectives* 2009, 117(2):175–180.
  23. Siewit CL, Gengler B, Vegas E, Puckett R, Louie MC: Cadmium promotes breast cancer cell proliferation by potentiating the interaction between ER $\alpha$  and c-Jun. *Molecular Endocrinology* 2010, 24(5):981–992.
  24. Yu X, Filardo EJ, Shaikh ZA: The membrane estrogen receptor GPR30 mediates cadmium-induced proliferation of breast cancer cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010, 245(1):83–90.
  25. Benbrahim-Tallaa L, Tokar EJ, Diwan BA, Dill AL, Coppin JF, Waalkes MP: Cadmium malignantly transforms normal human breast epithelial cells into a basallike phenotype. *Environmental Health Perspectives* 2009, 117(12):1847–1852.
  26. Fernandez SV, Russo J: Estrogen and Xenoestrogens in breast cancer. *Toxicologic Pathology* 2010, 38(1):110–122.
  27. Valeron PF, Pestano JJ, Luzardo OP, Zumbado ML, Almeida M, Boada LD: Differential effects exerted on human mammary epithelial cells by environmentally relevant organochlorine pesticides either individually or in combination. *Chemico-Biological Interactions* 2009, 180(3):485–491.
  28. Charles AK, Darbre PD: Oestrogenic activity of benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial) in MCF7 human breast cancer cells *in vitro*. *Journal of Applied Toxicology* 2009, 29(5):422-434.
  29. Veselik DJ, Divekar S, Dakshanamurthy S, Storchan GB, Turner JM, Graham KL, Huang L, Stoica A, Martin MB: Activation of estrogen receptor-alpha by the anion nitrite. *Cancer Research* 2008, 68(10):3950-3958.
  30. Anway MD, Leathers C, Skinner MK: Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology* 2006, 147(12):5515–5523.
  31. Jenkins S, Rowell C, Wang J, Lamartiniere CA: Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reproductive Toxicology* 2007;23(3):391–396.
  32. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrián ME: Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environmental Health Perspectives* 2010, 118(4):539-544.
  33. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Scholtz RI: DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspectives* 2007, 115(10):1406–1414.
  34. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine* 1971, 284(15):878–881.
  35. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC, Longo LD: Adenocarcinoma of the vagina. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1999, 181(6):1574–1575.
  36. Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, Strohnsnitter WC, Kaufman R, Herbst AL, Hoover RN: Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *International Journal of Cancer* 2007, 121(2):356–360.

37. Calafat AM, Kuklennyk Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL: Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* 2005, 113(4):391–395.
38. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, Huttner K, Hauser R: Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(4):639–644.
39. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL: Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives* 2008, 116(1):39–44.
40. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB: Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental Health Perspectives* 2009, 117(9):1368–1372.
41. Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, Godbold J, Biro F, Kushi LH, Pfeiffer CM, Calafat AM: Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environmental Health Perspectives* 2007, 115(1), 116–121.
42. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM: In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology* 2007, 24(2):178–198.
43. Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, Muñoz-de-Toro M: Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environmental Health Perspectives* 2007, 115(1), 80–86.
44. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM: Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 2005, 146(9):4138–4147.
45. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM: Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology* 2007, 23(3):383–390.
46. Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM: Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reproductive Toxicology* 2008, 26(3–4):210–219.
47. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM: Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environmental Health Perspectives* 2007, 115(4):592–598.
48. World Health Organization (WHO), Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Erişim Tarihi 30 Kasım 2017]. Erişim adresi: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
49. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ: Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2006;56:106–130.
50. Prins GS, Korach KS: The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids* 2008, 73:233–244.
51. Bjartell A: Genetic markers and the risk of developing prostate cancer. *European Urology*. 2011, 60(1):29–31.
52. 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 and Chemical Toxicology* 2011, 49(7):1565-1571.
53. 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. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010, 248(1):52-62.
54. 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 Radical Biology and Medicine* 2010, 49(4):559-66.
55. Prins GS: Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocrine-Related Cancer* 2008, 15(3):649–656.
56. Bidgoli SA, Jabari N, Zavarhei MD: Prostate-specific antigen levels in relation to background factors: are there links to endocrine disrupting chemicals and AhR expression?. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014, 15(15):6121-6125.
57. De Coster S ve Van Larebeke N: Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *Journal of Environmental and Public Health* 2012;2012:52.
58. Parent ME, Désy M, Siemiatycki J. Does exposure to agricultural chemicals increase the risk of prostate cancer among farmers? *McGill Journal of Medicine* 2009, 12(1):70-7.
59. Lutke Holzik MF, Rapley EA, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Nolte IM, Sijmons RH: Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncology* 2004, 5(6):363-371.
60. Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Toppari J: Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *International Journal of Andrology* 2011, 34(4):e37–e48.
61. Aitken RJ, Skakkebaek NE, Roman SD: Male reproductive health and the environment. *Medical Journal of Australia* 2006, 185(8):414–415.

62. Grady R, Sathyanarayana S: An update on phthalates and male reproductive development and function. *Current Urology Reports* 2012, 13:307–310.
63. Foster PM: Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International Journal of Andrology* 2006, 29:140–147.
64. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction* 2001, 16(5):972–978.
65. Kinez J: Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reproductive BioMedicine Online* 2013, 26:440-448.
66. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environmental Health Perspectives* 1998, 106:793.
67. Ramlau-Hansen CH, Olesen AV, Parner ET, Sorensen HT, Olsen J: Perinatal markers of estrogen exposure and risk of testicular cancer: follow-up of 1,333,873 Danish males born between 1950 and 2002. *Cancer Causes Control* 2009, 20(9):1587–1592.
68. Storgaard L, Bonde JP, Olsen J: Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reproductive Toxicology* 2006, 21(1):4–15.
69. Magrath IT: Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fourth edition. Philadelphia J.B. Lippincott. 2002, pp. 661-705.
70. Hardell L, Eriksson M, Lenner P, Lundgren E: Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids; a case control study. *British Journal of Cancer* 1981, 43:169-176.
71. Viel JF, Floret N, Deconinck E, Focant JF, De Pauw E, Cahn JY: Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator. *Environment International* 2011, 37(2):449–453.
72. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastra L: Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case control studies. *Cancer Causes and Control* 2007, 18(10):1209–1226.
73. Olak J, Colson Y: Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004;128:346–351.
74. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I: The pancreatic  $\beta$ -cell as a target of estrogens and xenoestrogens: implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009, 304:63–68.
75. Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, Nadal A: 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(8):969-977.
76. Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Pearlstone DB: Cancers of the pancreas and hepatobiliary system. *Seminars in Oncology Nursing* 2009, 25(1):76–92.
77. Li XM, Ganmma D, Sato A: The experience of Japan as a clue to the etiology of breast and ovarian cancers: relationship between death from both malignancies and dietary practices. *Medical Hypotheses* 2003, 60(2):268–275.
78. Blair A, Dosemeci M, Heineman EF: Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *American Journal of Industrial Medicine* 1993, 23(5):729-742.
79. Porta M, Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifa J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX: Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Lancet* 1999, 354(9196):2125-2129.
80. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO: Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997, 8(3):420-443.
81. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, Greenberg RS, Hayes RB, Brown LM, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Hoover RN: Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 2001, 39(1):92-99.
82. Blair A, Zahm SH: Herbicides and cancer: a review and discussion of methodologic issues. *Recent Results Cancer Research* 1990;120:132-145.
83. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on DDE. (1993). Erişim Adresi: <http://www.epa.gov/iris/subst/0328.htm>. Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.
84. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajarvi A: Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 1995, 6(5):498-502.
85. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl)phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect*. 2011, 119(7):914-20.
86. PEHSU (Pediatric Environmental Health Specialty Units. CONSUMER GUIDE: Phthalates and Bisphenol A. Erişim Adresi: [https://www.pehsu.net/\\_Library/facts/bpapatients\\_factsheet03-2014.pdf](https://www.pehsu.net/_Library/facts/bpapatients_factsheet03-2014.pdf) Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.

87. Silent Spring Institute. Tip Sheet: 6 Simple Steps to Avoid BPA and Phthalates in Food. Erişim Adresi: [https://silentspring.org/sites/default/files/six\\_steps.pdf](https://silentspring.org/sites/default/files/six_steps.pdf) Son erişim tarihi: 27 Kasım 2017.