

BESİNLERDEKİ ENDOKRİN BOZUCULAR

Kardelen YOLDAŞ¹, Mehmet PALA², Emel ALPHAN³

ENDOCRINE DISRUPTORS IN FOOD

ÖZET

Hormon sistemleri olarak da adlandırılan endokrin sistem, tüm memelilerde, kuşlarda, balıklarda ve diğer birçok canlı organizmada bulunmaktadır. İç salgı bezleri, bu bezler tarafından üretilen hormonlar, hormonların hedef organları ve dokulardaki reseptörler bu sistemde yer almaktadır. Hipotalamus-hipofiz, tiroid, paratiroid bezi, böbrek üstü, gonadlar-cinsiyet bezleri ve pankreas endokrin sistemde yer alan bezlerdir. Endokrin bozucular, endokrin sisteminin hormon yapısını veya reseptörünü taklit gibi birçok etki mekanizması ile çevre ve insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bugüne kadar Avrupa Komisyonu 535 adet endokrin bozucu saptayarak raporunda bildirmiştir. Beslenme olmadan yaşamı sürdürmek mümkün olmadığı için besinlerdeki endokrin bozuculara her gün maruz kalınmaktadır. Konserveler, plastikler, besine uygulanan işlemler, çevresel kirlilik gibi birçok etkenlerle endokrin bozucular besinlere bulaşmaktadır. Besinlerde bulunan temel endokrin bozucular; bisfenol A, fitalatlar, fitoöstrojenler, pestisitler ve ağır metallerdir. Endokrin bozucuların çoğunun hastalık mekanizmaları henüz bildirilmemiştir. Hastalık mekanizmaları belirlenenmiş endokrin bozucuların hepsinde farklı mekanizmalar gözlenmektedir. Bu derlemede besinlerdeki endokrin bozucular, tolere edilebilir alım miktarları, besinlerin içerisindeki miktarlar ve bu endokrin bozucuların hastalık yapıcı etkilerinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler; Endokrin Bozucu, Bisfenol A, Pestisit, Fitalat, Fitoöstrojenler, Ağır Metaller

ABSTRACT

The endocrine system, also calls the hormonal systems, present in all mammals, birds, fishes, and many other alive organisms. Endocrine glands, hormones produced by these glands, target organs of hormones and receptors in tissues are located in this system. The hypothalamus-pituitary glands, thyroid, parathyroid glands, adrenal glands, gonads-sex glands and pancreas are the glands in the endocrine system. Endocrine disruptors affect the environment and human health negatively with many effect mechanisms such as imitating the hormone structure or receptor of the endocrine system. Until today, the European Commission has identified 535 endocrine disruptors and reported in its report. It is not possible to sustain life without nutrition, we are exposed to endocrine disruptors in food every day. Endocrine disruptors are transmitted to foods by many factors such as canned food, plastics, food processing and environmental pollution. Basic endocrine disruptors in foods; bisphenol A, phthalates, phytoestrogens, pesticides and heavy metals. Disease mechanisms of most endocrine disruptors have not yet been reported. Disease mechanisms identified endocrine disruptors are different mechanisms have been determined. In this review, endocrine disruptors in foods, tolerable intake amounts, amounts in foods and the disease-causing effects of these endocrine disruptors will be mentioned.

Keywords; Endocrine Disruptor, Bisphenol A, Pesticide, Phthalate, Phytoestrogens, Heavy Metals

¹ İstanbul Atlas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü-Araştırma Görevlisi

² İstanbul Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü- Prof. Dr. Öğretim Üyesi

³ İstanbul Atlas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü-Prof. Dr. Öğretim Üyesi

GİRİŞ

Organlar ve dokular arasındaki iletişimde kimyasal haberciler olarak görev yapan hormonlar, endokrin bezleri tarafından salgılanmakta ve daha sonra hedef hücreye ulaşarak görevini sürdürmektedir. Normal işleyişte, tüm hormonlar birbiriyle uyumlu, doğru konsantrasyonlarda ve uygun zamanlarda hareket ederler. Bazı çevresel kimyasalların veya bitki ve mantar gibi canlıların ürettiği bileşenlerin, hormonların etkisine müdahale etme yeteneğine sahip olduğu saptanmış ve bu kimyasallara veya bileşenlere endokrin bozucu (EB) adı verilmiştir. EB'ler, 1920'li yıllarda, küflü tahılla beslenen domuz sürülerinde mikoöstrojenler sebebiyle ve 1940'lı yıllarda yonca tarlalarında otlayan koyunlarda fitoöstrojen kaynaklı kısırılık raporları ile ilk kez konuşulmaya başlanmıştır (1). EB'ler, doğal ve sentetik olarak sınıflandırılırlar. İnsan ve hayvan besinlerinde bulunan doğal kimyasallar (fitoöstrojen), endüstriyel solventler veya yağlayıcılar olarak kullanılan sentetik kimyasallar ve bunların yan ürünleri (örneğin; poliklorlu bifeniller (PCB'ler), polibromlu bifeniller (PBB'ler), dioksinler), plastikler [örneğin; bisfenol A (BFA)], plastikleştiriciler, pestisitler [örneğin; diklorodifeniltriokroetan (DDT)], mantar ilacı (örneğin vinclozolin), ağır metaller (örneğin civa, arsenik) ve bazı farmasötik ajanlar [örn. dietilstilbestrol (DES)] endokrin bozucu etki gösteren bileşenlerdir (2). Avrupa Kimya Ajansı'nın endokrin bozucular listesi raporu 28 Eylül 2021'de güncellenmiş olup şu anda 103 adet EB saptandığı bildirilmiştir (3). Avrupa Komisyonu'nun raporunda ise potansiyel olarak EB riski taşıyan 535 adet kimyasal bildirilmiştir (4).

İnsanlar, oral besin tüketimi, intravenöz yol, cilt teması, hava ve su ile EB'lere maruz kalmaktadırlar. Tarımsal ve hayvansal ürünlerden tıbbi cihaz, besin ambalajı, ilaç, termal kâğıt, oyuncak, temizlik, boya, tekstil, kozmetik ve halı sanayiine kadar geniş bir perspektifte EB'ler yer almaktadır (5). Endokrin bo-

zucuların çoğu kanalizasyon ve su arıtma işlemleri sırasında kirleticilerin uzaklaştırılmasında eksiklik toprak akışı veya bunların su yollarına gelişigüzel boşaltılması ile göl ve akarsu ortamına girebilir ve suyu potansiyel bir endokrin bozucu kimyasal haline getirebilir. Suya karışan EB bileşenler balıklara ve besinlere geçmektedir. Yine hayvan yemlerinde EB kullanımı yoluyla hayvansal ürün tüketimi sonucu insan vücuduna EB'ler girmektedirler. Böylece çevresel kirlilik sonucu besinlerde de EB'lere rastlamak mümkündür (2). Endokrin bozucuların hücrenel olarak etkileri maruziyet yaşına, maruz kalınan süreye, maruziyet doz miktarına, iki veya daha fazla endokrin bozucunun aynı anda vücuda alımına ve epigenetik yolla ebeveynlerden geçişe bağlı olarak değişmektedir (6). Ulusal Çevre Sağlığı Bilimleri Enstitüsü'nün 2019'da yayınladıkları konsensüs raporunda endokrin bozucuların 10 etki mekanizması bildirilmektedir. Hormon reseptörlerine bağlanarak aktivasyonunu artırma veya antagoniste etme, reseptör ekspresyonunu değiştirme, hormona duyarlı hücre sinyal iletimini değiştirme, hormon üreten veya hormona duyarlı hücrelerde DNA ve RNA yapısını epigenetik indüklenme, hormon üretiminde yer alan enzim seviyelerini artırma veya azaltma, hücre zarında hormon taşınmasını değiştirme, hormon taşıma proteinlerine bağlanarak serumda hormon seviyesinde artma veya azalma ve hormon farklılaşması ve apoptozunda değişim ile EB'ler hormon metabolik süreçleri değiştirebilmektedirler. Her EB farklı metabolik yol ile bozucu etki yapabilmektedir (7). Endokrin bozucu kimyasallar potansiyel olarak kısırılık, prostat ve meme kanseri, doğum kusurları, obezite, diyabet, kardiyopulmoner hastalık, nörodavranışsal ve öğrenme bozuklukları ve bağışıklık sisteminin baskılanması riskini artırmaktadır (8). Bebek ve çocuklar, yetişkinlere kıyasla çevresel kimyasalları ve farmasötikleri metabolize eden sitokrom P450 enziminin daha düşük seviyelerine sahip olmaları ile EB'lerden daha çok etkilenebilmektedirler (9).

ENDOKRİN BOZUCULARIN KLİNİK ETKİLERİ VE ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Bisfenol A

Bisfenol A (BFA), polikarbonat ve epoksi reçinelerine katılarak plastik üretiminde kullanılır ve yıllık üretimi 2,7-3,8 milyon ton civarındadır (10). Polikarbonatlar, yaygın olarak biberonlar, sofrta takımları, mikrodalgı fırın kapları, su şişeleri ve su boruları gibi besin ve su ile temas eden malzemelerde kullanılmaktadırlar. Epoksi reçineler de, çeşitli konserve yiyecek ve içecekler için koruyucu astar olarak, cam kavanozlar ve şişelerin metal kapaklarındaki kaplamalarda ve bebek maması için kullanılan kaplar gibi birçok alanda kullanılmaktadırlar (11).

Besinlerin plastik torbalarda ısıtıl işlem görmesi ve mikrodalgaların hayata girişi ile BFA'nın oral alımında artış gözlenmiştir. Konserve besinlerin tümü ve konserve olmayan et ve et ürünleri, tüm yaş gruplarında BFA maruziyetine katkıda bulunur. BFA, et ve et ürünlerinde paketlenme, işleme ekipmanı veya diğer kontaminasyon biçimleriyle (örneğin; çevre, yem) temas ederek besinlere geçebilmektedir. Üç yaş üzeri tüm yaş gruplarında termal kâğıt kullanımı ile BFA'nın tolere edilebilir alım değeri (TDI) 4-8 katı fazla alınarak, en yüksek oranda deride maruziyet kaynağı olmaktadır (12). İnsan idrarı, kan, tükürük, amniyotik sıvı, plasental doku, kolostrum ve anne sütünde BFA'ya rastlanabilmektedir. 21 anne sütü örneğinde BFA miktarının incelendiği çalışmada, anne sütlerinin %62'sinde 0,22-10,8 ng/mL BFA saptanmıştır (13).

Avrupa mevzuatı uyarınca, 2011 yılından beri polikarbonat yapıllı BFA'nın biberonlarda kullanılması yasaklanmıştır. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi 2014'ten beri BFA bazlı biberon ve damlatmaz kap-

ların üretiminde kullanılmasına izin vermemektedir. Hayvan çalışmalarında aynı doz BFA'ya maruz kalan yetişkin ve bebek maymunların kan parametreleri arasında bebek maymunlarda 10 kat fazla BFA olduğu bulunmuştur (14).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), Ocak 2015'te BFA maruziyeti ve toksisitesinin kapsamlı bir yeniden değerlendirmesini yayınladı ve BFA için TDI'yi 50 µg/kg'den 4 µg/kg/gün'e düşürdü. Diyetle BFA maruziyeti yenidoğan bebekler (0-6 ay) için, ortalama 0,145-0,225 µg/kg/gün, bebekler (6-12 ay), yeni yürümeye başlayan çocuklar (12-36 ay) ve diğer çocuklar (3-10 yaş) için ortalama 0,290-0,375 µg/kg/gün, yetişkin kadın ve erkeklerde sırası ile ortalama 0,132-0,388 µg/kg/gün ve 0,126-0,335 µg/kg/gün olduğu tahmin edilmektedir (12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bir marketten 105 numune alınarak, besinlerdeki BFA içeriklerinin incelendiği çalışmada; konserve ürünlerin tümünde, konserve olmayan taze somon (<0,20 ng/g), tavuk göğsü (<0,20 ng/g) ve hindide (0,35 ng/g) düşük miktarlarda da olsa BFA içerdiği gözlenmiştir. Bu durumun hayvan yemleri ve çevre maruziyeti sebebiyle olabileceği bildirilmiştir. Bir kutu konserve yeşil fasulye (50,5 ng/g) tüketen 70 kg ağırlığındaki yetişkin ortalama 0,35 µg/kg/gün, yarım kutu konserve yeşil fasulye tüketen 20 kg ağırlığındaki bir çocuk 0,61 µg/kg/gün BFA'ya maruz kalmaktadır. Bu durumda özellikle çocuklarda artan BFA maruziyet riskinin göz önünde bulundurulması gerekir (15).

Belçika'da yapılan bir çalışmada; konserve mısırdaki BFA miktarı 67,4 ng/g iken, cam kaptaki mısırdaki BFA miktarı 0,94 ng/g BFA içerdiği bildirilmiştir. İçeceklerin ortalama BFA konsantrasyonu 1,0 ng/ml iken, konserve yiyeceklerin ortalama konsantrasyonu 40,3 ng/g olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın, kutu tipi ve sterilizasyon koşullarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmaya göre bireylerin günlük ortalama BFA alımı 0,015 µg/kg olduğu (70 kg ağırlığındaki bir yetişkin

için ortalama 1,05 µg/kg) ve önerilen BFA alımının konserve ürünlerle aşılamayacağı, diğer BFA maruziyet kaynakları ile alımın artabileceği bildirilmektedir (16).

EFSA, ABD Ulusal Toksikoloji Programı (CLARITY-BPA programı) tarafından yapılan iki yıllık bir çalışmada 2,5, 25 ve 250 µg/kg tüketimin ardından BFA toksisitesi için miktarın 2,5 µg/kg'ye düşürülmesi önerilmektedir. Çalışmada 25 ve 250 µg/kg BFA tüketen ratlarda, BFA tüketiminin, böbrek, tiroid, dalak, karaciğer ve vajina fonksiyonlarını negatif yönde etkilerken, bağışıklık sistemi hücrelerinde de azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (17).

BFA 1930'lu yıllarda da farmasötik sentetik östrojen olarak kullanılan ksenoöstrojendir. Bazı bakteri ve mantar türlerinde BFA, tek karbon metabolizmasında ve enerji kaynağı olarak kullanılabilir (10). Kimyasal yapısı, bileşiğin hem nükleer hem de hücre zarında lokalize östrojen reseptörlerini aktive ederek östrojen reseptörünün bağlanma bölgesine uymasını sağlamaktadır (17).

BFA'lar potansiyel olarak östrojen agonisti ve androjen antagonisti aktivitesi göstermektedirler ve yetişkinlerdeki yarılanma ömrü 5,3 saat olarak bildirilmektedir. ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmasına (NHANES) göre, idrar BFA'sının artışı, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskinde artış ve karaciğer enzimlerinde artış ile ilişkilendirilmektedir (18). Doğum öncesi BFA'ya olan maruziyet ve hiperaktivite durumunun incelendiği biometal analiz çalışmasında; gebeliğin 3. ayı ve öncesinde 20 µg/kg/gün BFA'ya maruziyet ile net mekanizma belirlenemese de, hiperaktivitede artış olduğu bildirilmiştir (19). Mevcut epidemiyolojik kanıtlar, doğum öncesi BFA maruziyetinin çocuklarda olumsuz nörodavranışsal sonuçlarla ilişkili olduğunu, ancak aşırı yağlanma veya obezite veya aşırı kilolu olma riski için mekanizmanın net olmadığını göstermektedir (9).

BFA maruziyetini azaltma yöntemleri olarak; kon-

serve ve plastik ürün tüketimini azaltmak, 7 yerine 4 numaralı plastikleri daha tercih etmek, taze ürünleri tercih etmek, işlenmiş gıdalardan uzak durmak, besin depolama işlemlerinde camları tercih etmek, plastikleri mikrodalga fırınlardan uzak tutmak ve plastik yerine cam su şişesini tercih etmek sayılabilir (20).

Fitalatlar

Fitalatlar, öncelikle polivinilklorür (PVC) ürünlerinde plastikleştirici olarak kullanılan ABD'de 400 milyonu aşan yüksek üretim hacimli kimyasal grupta yer almaktadır. PVC'nin, dünya çapında 2. en yüksek tüketimi olan plastik grubu olduğu bildirilmektedir. Fitalatlara sekiz kimyasal dahil edilmektedir: Dibütil fitalat (DBP), diizobütil fitalat (DIBP), bütil benzil fitalat (BBP), di-n-pentil fitalat (DnPP), di (2-etilheksil) fitalat (DEHP), di-n-oktil fitalat (DnOP), diisononil fitalat (DINP) ve diizodesil fitalat (DIDP) (21). Fitalatlar, oyuncak, vinil döşeme, duvar kaplaması, deterjan, besin ambalajı, ilaç, kan torbası ve tüp gibi yüzlerce üründe ve ayrıca oje, saç spreyi, tıraş losyonu, sabun, şampuan ve parfüm gibi kişisel bakım ürünlerinde kullanılan kimyasallar grubu olarak bildirilmektedir. Ağıza alınabilen oyuncularda ve çocuk bakım ürünlerindeki kullanımı da kısıtlanmaktadır. Besinlere ambalaj yolu ile geçebilir. Son 10 yılda, belirli fitalatların (örneğin; DEHP, DBP ve BBP) kozmetiklerde, çocuk bakım ürünleri ve oyuncularda ve besin ile temas eden ambalajlarda kullanımının Avrupa Komisyonu tarafından yasaklandığı bildirilmektedir. ABD'de ise 2008 tarihli Tüketici Ürün Güvenliğini Geliştirme Yasası uyarınca, DEHP, DBP ve BBP'nin çocuk oyuncaklarında ve çocuk bakım ürünlerinde %0,1'den fazla miktarlarda kullanımı yasaklanmış, Avrupada da DINP ve DIDP'ye geçici bir kısıtlama getirilmiştir. Bu yasalarla 2009-2010 yıllarında ABD'de DEHP metabolit konsantrasyonları düşerken; bu düşüşün Almanya'da 1990'lı yılların ortalarından itibaren görüldüğü bildirilmiştir. ABD ve Almanya'da

yapılan çalışmalarda, DEHP'nin yerine DINP kullanımının arttığı ve DINP metabolitlerinin kanda yükseldiği bildirilmektedir. Bu da, kısıtlamalar olsa da fitallara maruziyetin devam ettiğini göstermektedir. Çin'deki fitalat maruziyetlerinin çevresel izleme verilerinin zaman ve coğrafi değişiklikleri incelendiğinde (örneğin; hava, su, toprak örnekleri) DEHP konsantrasyonlarının 2000 yılından 2010 yılına kadar kadar arttığı ve gelişen plastik üretim endüstrisinin merkezi olan bölgelerde, bu artışın daha fazla olduğu görülmüştür. Fitalatlar veya metabolitleri idrar, kan, tükürük, ter, meni, anne sütü, amniyotik sıvı ve göbek kordonu kanında ölçülmektedirler. Maruziyetin biyobelirteçlerini tespit etmek, yüksek maliyet, hassas ve spesifik yöntemler gerektirmektedir. İdrarda fitalat metabolitlerinin ölçümü, epidemiyoloji çalışmalarında kullanılan en yaygın biyobelirteçlerden birisidir ve kandaki diesterlerin veya metabolitlerinin ölçülmesine göre birçok avantajı olmaktadır. İnsanlarda oral dozlama çalışmalarında, DEHP metabolit konsantrasyonlarının serumda maruziyetten sonraki birkaç saat içinde (yaklaşık 2 saat sonra) zirveye ulaştığı ve ardından hızla düştüğü gösterilmiştir. Besinlerle olan net maruziyetin henüz belirlenemediği, idrardaki üriner metabolit konsantrasyonlarının ölçümü ile maruziyet tahmini yapılabildiği bildirilmiştir (22). EFSA tarafından gıdalardaki bazı fitalat esterlerinin TDI miktarları için, yeterli ve güvenilir veri olmaması nedeniyle kılavuz eksik olmasına rağmen öneri sunulmaktadır. DBP, BBP, DINP, DIDP ve DEHP için TDI'ler sırasıyla 0,01 mg/kg/gün, 0,5 mg/kg/gün, 0,15 mg/kg/gün, 0,15 mg/kg/gün ve 0,05 mg/kg/gün olarak önerilmektedir.

Çin'de çocuklarda, yetişkinlerde ve genel popülasyonda DEHP'nin ortalama diyet alımlarının sırasıyla 4,51 mg/kg/gün, 2,03 mg/kg/gün ve 2,34 mg/kg/gün olduğu bildirilmektedir. Birleşik Krallık'ta, Danimarka'da, Almanya'da ve Fransa'da ise DEHP'nin diyetle alımı sırasıyla 3,40-4,00 mg/kg /gün, 2,70-4,30 mg/kg /gün, 14,0 ve 1,46 mg/kg /gün olduğu tahmin edil-

mektedir. Ayrıca, DEHP'nin diyetle ana alım kaynaklarının yetişkinler için tahıllar (%44,57), et (%15,70) ve içme suyu (%12,28) iken çocuklar için tahıllar (%39,44), içme suyu (%16,94) ve et (%15,81) ile olduğu gözlenmektedir (23).

Fitalatlar; baharatlar, et, süt ürünleri, balık ve deniz ürünleri ve yağlarda daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Besinlerin ortalama DEHP konsantrasyonlarının incelendiği çalışmada, baharatlarda 2,598 µg/kg; tereyağı, margarin, yemeklik yağlar ve domuz yağı gibi tüm katı ve sıvı yağlarda 404-5591,7 µg/kg; kremada 413,1-1300 µg/kg; siğir eti, kümes hayvanları, domuz eti, diğer etlerde 175,8-758,3 µg/kg; donmuş balık örneklerinde 928,6 µg/kg; tahıl ve tahıl ürünlerinde 300 µg/kg ve içme suyunda 183 µg/kg miktarlarında olduğu bildirilmiştir (24).

Ultra işlenmiş (sandviçler/hamburgerler, patates kızartması/diğer patates ürünleri, soslar ve dondurma) ve minimum işlenmiş (tam yağlı/ yağsız süt gibi) besin tüketimi fazla olan bireyler karşılaştırıldığında; ultra işlenmiş besin tüketimi fazla olan bireylerin, idrar fitalat metabolitlerinde %8 ve alınan enerjide %10 artış olduğu bildirilmektedir. Özellikle çocuk ve ergenlerdeki bu artışın, yetişkinlere göre daha fazla olduğu gözlenmektedir. Bu durum daha yüksek çözümlü kimyasal konsantrasyonlarına maruziyet ile ilişkilendirilmektedir (25).

EB olarak fitalat esterlerinin antiandrojenik ve zayıf östrojenik etkileri olduğu bildirilmektedir. Hayvan çalışmalarında, DEHP'ye maruziyetin, azalmış testosteron konsantrasyonu, düşük sperm sayısı ve Leydig hücreleri üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle anormal testis gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında DEHP'ye maruziyet, çocuklarda azalmış testosteron seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir. Doğum öncesi DEHP'ye maruziyetin, erkeklerde daha kısa anogenital mesafe ve adolesan erkeklerde daha düşük sperm hacmi ile yetişkinlikte kısırlık riskini arttırabileceği bildirilmektedir.

DEHP, ayrıca semen kalitesinde düşüşe de sebep olabilmektedir. Daha yüksek idrar DEHP metabolit konsantrasyonları saptanan PVC üretiminde çalışan işçilerde, daha yüksek östradiol seviyeleri ve yüksek östradiol/testosteron oranlarının bulunduğu bildirilmektedir (26,27).

ABD Çevre Koruma Ajansı'nın Kanserojen Değerlendirme Grubu, DEHP'nin kanserojen etkisinin de olabileceğinden şüphe duyularak bu etkinin DNA hasarı sonucu oluşabileceği ve meme, karaciğer ve testis kanseri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (28).

Evde yemek hazırlama yöntemlerinin de (kızartma, buharda pişirme, kaynatma, buğulama ve ızgara) besinlerdeki fitalat miktarlarını etkileyebileceği bildirilmektedir. Sebzeler dışındaki besinlerin pişirilmesi ile fitalat miktarının (Özellikle DEHP, DIBP ve BBP) azaldığı ileri sürülmüştür (29).

Suda rastlanan DNBP, tiroid reseptörüne antagonist etki ederek tiroid fonksiyonlarını negatif yönde etkileyebilir. Sudaki fitalatların arıtma işlemleri ile azalabileceği ve evde kullanılan musluk sularında da kaynatma işleminin fitalatların miktarını azaltıcı olduğu bildirilmektedir (30).

Pestisitler

Pestisitler, verim kayıplarını azaltmak veya ortadan kaldırmak ve yüksek ürün kalitesini korumak amacıyla zararlıları, hastalıkları, yabancı otları ve diğer bitki patojenlerini önlemek veya kontrol etmek için tarımsal üretimde yaygın olarak kullanılmaktadır (31). Pestisitler; İnsektisit (böceklerde etkili), fungusit (mantarlarda etkili), herbisit (bitkilerde etkili) ve akarisit (akaralarda etkili) olarak kullanım alanlarına göre; organoklorlu, organofosforlu, karbamatlı, piretroid gibi kimyasallarına göre sınıflandırılmaktadır (32). Pestisitler; haşereyi önleyici, yok edici, uzaklaştırıcı veya hafifletici veya bitki yaprak dökücü, kurutucu

veya nitrojen dengeleyici aktif bileşenler ve bu özelliği olmayan diğer tüm pestisit bileşenlerini kapsayan inert bileşenler içermektedirler. Aktif bileşenler geleneksel, kimyasal madde / karışım ve doğal (biyopestisit) olarak sınıflandırılmaktadırlar (33). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 raporunda bugüne kadar saptanmış insan ve çevre sağlığı için tehlikeli 482 adet pestisit farklı özellikleri ve toksikolojik etkileri olduğu bildirilmektedir (34). Pestisitler dışında biyopestisitlerde son zamanlarda gündeme gelmektedir. Diğer pestisitlere kıyasla daha az toksik, ekolojik dengeyi koruyan, küçük miktarlarda dahi etkili ve kirliliği önleyici olarak saptanan biyopestisitlerin 299 adet oldukları bildirilmektedir (35). Avrupa Pestisit Eylem Ağı (PAN)'nın raporunda endokrin bozucu etkili olan tüm pestisitlerin endokrin bozucu etki mekanizmaları ve yan etki göstermeyen maksimum doz miktarları bildirilmektedir (36). Pestisitlerin mesleki (tarım işçileri), meyve, sebze, kontamine et, balık, pirinç ve süt ürünleri ve içme suyundaki kalıntılardan kaynaklanan maruziyeti sonucu sağlığı bozucu etkileri hakkında ciddi endişeler dile getirilmektedir (31).

"Gıda Maddelerinde Bulunmasına İzin Verilen Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Tebliği"ne göre besinlerde kullanılacak pestisit limitleri bulunmaktadır. Maksimum kalıntı limitini (MRL) aşan besinler akut ve kronik maruziyetle insan sağlığını etkilemektedir (32). EFSA'nın 2019 yılındaki Avrupa Birliği, İzlanda ve Norveç ile Türkiye'den ithal edilen 9249 numunenin de yer aldığı (nar, limon, asma yaprağı ve tatlı karabiber) işlenmiş, taze ve organik besinlerden toplam 96302 numunenin incelendiği araştırmanın pestisit raporunda bu ürünlerin %96,1'i MRL'nin altında iken %3,9'u (elma, lahana, marul, şeftali, ispanak, çilek, domates, arpa tanesi, yulaf tanesi, şaraplık üzüm ve domuz yağında aşım) bu seviyenin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada 6048 adet organik numunenin incelenmesi sonucunda ise, bu

numunelerin %1,3'ünde MRL'nin üzerinde pestisit kalıntısı olduğu gözlenmiştir. Çilek, lahana, şarap üzümü ve domuz yağında kalıntı miktarının arttığı; domates, marul, şeftali ve elmada kalıntı miktarının azaldığı gözlenmektedir (37). İzmir'de 3 pazardan toplanan 42 adet 7 çeşit meyve (çilek, kiraz, şeftali, üzüm, portakal, nar ve limon) ve sebzenin (asma yaprağı, domates, kabak, patlıcan, salatalık, biber ve patates) incelendiği çalışmada, tüm ürünlerde pestisit olduğu, 35 numunenin MRL'yi aşmadığı, aşan grubun asma yaprağı grubunda olduğu bildirilmiştir (38). Konya'da gerçekleştirilen bir çalışmada domateste 1 örnekte, patlıcanda 10 örnekte yasaklı pestisit olan oxamyl'in sırasıyla 7 ve 11 kat fazla olduğu bildirilmektedir (39). Muğla Bölgesi'ndeki turunçgillerin incelendiği çalışmada numunelerin % 48'inde pestisit kalıntıları olduğu ve risk taşıdıkları tespit edilmiştir (40). Greenpeace Türkiye 2019 raporunda domates, yeşil biber ve salatalığın incelendiği 90 adet besinin %15,6'sında MRL'nin aşıldığı bildirilmektedir. Ağustos ayına göre pestisit miktarlarının ekim ayında 2 kat, kasım ayında 3 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Raporunda mevsiminde domates, yeşil biber ve salatalık tüketiminin önemi vurgulanmaktadır (41). Organik ile organik olmayan şekilde üretilen bitkilerin incelendiği bir meta-analizde, pestisit kullanımı düşük olan organik ürünlerde antioksidan bileşenlerden fenolik asitler, flavanonlar, stilbenler, flavonlar, flavonoller ve antosiyaninlerin konsantrasyonları sırasıyla %19, %69, %28, %26, %50 ve %51 daha yüksek olduğu bildirilmektedir (42).

Yaş, maruz kalınan süre, maruz kalınan doz, aktif bileşen toksisitesi, hastalık varlığı ve bağışıklık durumuna göre kronik maruziyetle çeşitli hastalıklar gözlenebilmektedir (43). DSÖ, dünya çapında yılda yaklaşık üç milyon pestisit zehirlenmesinin meydana geldiğini ve 220.000'inin ölümlü sonuçlandığını bildirmektedir. Bu ölümlerin, pestisitlerin kanser, alerji, nörolojik bozukluklar ve üreme bozukluklarına yol açması ile olabileceği öne sürülmektedir. Pestisitler

tiroid, insülin ve steroid hormonlarının ve reseptörlerinin salınımını agonist veya antagonist etki ederek insan sağlığını etkilemektedirler (44). Pestisit maruziyetiyle gözlenebilen hastalıklar; baş ağrısı, kusma, cilt tahrişi, kaşıntı, huzursuzluk, baş dönmesi, astım, parkinson, alzaymır, diyabet, amyotrofik lateral skleroz, nefropati, hipertansiyon, ateroskleroz, doğum kusurları ve kanser olarak belirlenmiştir (43,45). Pestisitlerdeki organofosfat, organoklorin ve karbamat, lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmasında değişimlere neden olarak insülin sekresyonunu değiştirebilmektedirler. İnsektisitler ise özellikle hücresel oksidatif stresi artırarak pankreas, beyin, karaciğer gibi organlarda hasar oluşturmaktadır (46). Bir kohort çalışmada pestisitlere 3 gün ve 10 yıl maruz kalan tarım işçilerinde; 3.gün kan parametreleri ölçüldüğünde karaciğer enzimi, kan üre nitrojeni ve inorganik fosfor seviyelerinde artış ile plazma kolinesteraz, toplam protein, sodyum, açlık plazma glukoz, monosit, hemoglobin ve trombosit seviyelerinde azalma; 10.yılda ise %70,25'inin en az bir anormal kan parametresine sahip olduğu, anormal böbrek, karaciğer, periferik ve merkezi fonksiyonu ve plazmada azalmış elektrolit, B12 vitamini ve folik asit seviyeleri ve açlık plazma glukoz seviyelerinde değişiklik olduğu bildirilmektedir (47).

Ulusal Pestisit Bilgi Merkezi pestisit kalıntılarında korunmada etkili yöntemlerin çeşitli meyve ve sebzeleri tercih etmek, organik olarak etiketlenmiş ve soyulacak besinler de dahil olmak üzere tüm besinleri akan su altında çok iyi yıkamak, besinleri temiz bir bez havlu veya kağıt havlu ile kurulamak, kavun ve kök sebzeler gibi sert meyve ve sebzeleri ovalamak, marul veya lahana gibi yapraklı sebzelerin dış tabakasını atmak, meyve ve sebzeleri soymak ve et, kümes hayvanları ve balıklardaki yağı ve deriyi ayırmak olduğunu bildirmektedir (48).

Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler, birincil kadın cinsiyet hormonu olan 17- β -östradiol ile yapısal benzerlik gösteren ve bunların aktif metabolitlerine yapısal ve/veya fonksiyonel olarak benzeyen, doğal olarak oluşan bitki bileşikleridir. Polifenoller, flavonoidler ve izoflavonoidler temel fitoöstrojen gruplarıdır (49). Polifenol grubunun alt grubu resveratrol ve lignanlar olup, üzüm kabuğu, kırmızı şarap, susam yağı, kaju, keten tohumu, sarımsak, soğan ve yeşil yapraklı sebzeler besin kaynaklarıdır (50). Flavonoidler grubunun alt grupları flavanon, flavon, flavonol ve kateşindir. Flavonoidlerin besinsel kaynakları; narenciye, maydanoz, keviz, kırmızı biber, lahana, brokoli, domates, marul, elma, üzüm, kırmızı şarap, çikolata, yeşil çay, kiraz, kayısı, çilek ve fasulyedir. İzoflavonoidler izoflavan, izoflavon ve kumestan olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Soya fasulyesi ve diğer baklagiller, yonca ve ispanak izoflavonoidlerin temel besinsel kaynaklarıdır (49). İzoflavonoidler ve flavonoidlerin polifenollere kıyasla daha yüksek östrojenik etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. Aktif olmayan östrojenik fitoöstrojenler metabolizma (bağırsak mikrobiyotası ve mide asiti) ile vücutta aktifleşmektedir (51).

Batı toplumuna (2 mg/gün izoflavon) kıyasla yaşamın erken döneminden itibaren soya içeren besin tüketimleri daha fazla olan Japon toplumunda (15-50 mg/gün izoflavon) daha düşük kronik hastalık insidansı gözlenmektedir. Bu durum Japon fenomeni olarak adlandırılmaktadır. Soyanın faydalı sağlık etkileri iddialarından sonra üreme, davranış ve nöroendokrin fonksiyonlarda görev alan östrojen reseptörlerini etkileyerek anti-östrojenik fonksiyon göstermesi sonucu endokrin bozucu olabileceği tartışılmaya başlanmıştır. Aynı şekilde soya izoflavonu olan genistein ve daidzein metaboliti olan equol, bu reseptörleri aktive ederek tiroid, yumurtalık, endometriyal ve meme kanserlerinin hücre dizilerindeki proliferasyonunda, hem inhibisyon hem de aktivasyon yollarını aktive edebileceği, böylece potansiyel EB riski taşıdığı bildirilmektedir (52).

EFSA ve Ulusal Toksikoloji Programı'nda yumurtalıkları alınmış hayvanların dahil edildiği çalışmalarda 0,3-44 mg/kg/gün aralığında soya izoflavonu genisteinin tüketimi ile meme bezi adenomu veya adenokarsinomunun artan insidansına dayalı olarak dişi sıçanlarda genisteinin kanserojen aktivitesine dair bazı kanıtların bulunduğu bildirilmektedir (53,54).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) soya bazlı formülleri dini inanç veya vejeteryan beslenme nedeni ile tüketiminden ziyade, yalnızca süt alerjisi, galaktozemi ve laktoz intoleransı durumlarında tercih edilmesi gerektiğini öne sürmüştür (55). Sadece soya bazlı formüle ile beslenmesi gereken bebeklerde 6-9 mg/kg/gün tüketim ile plazmada 684-757 ng/mL seviyeleri ile en yüksek plazma toplam izoflavon seviyelerine sahip olduğu gözlenmektedir. Anne sütü ve inek sütü formüle tüketen bebeklerde ise sırasıyla plazma izoflavon seviyelerinin 4,7 ng/mL ve 9,4 ng/mL olduğu bildirilmektedir (49).

Ulusal Toksikoloji Programı'nın soya bazlı formüller için yayınladığı bildiriye prematüre bebeklerde yetersiz veri ile büyümeyi desteklemeyebileceği, miyadında doğan bebeklerde üreme sisteminde toksikolojik etkileri (erken telarş ve menarş) olabileceği, adipoz dokuda artışa yol açabileceği ve kız ve erkek çocuklarda TSH seviyelerini etkileyerek tiroid fonksiyonlarını negatif etkileyebileceği bildirilmektedir. İnsan çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle net mekanizma bilinmemekle birlikte soya bazlı formüllerin potansiyel riskli olabileceği düşünülmektedir (56).

Daidzein ve genisteinin, T3 ve T4 sentezinde yer alan bir enzim olan tiroid peroksidazı (TPO), in vitro ortamda inhibe ettiği rapor edilmektedir (53,57). Sıçanlarda 4 hafta boyunca daidzein ve genisteinin 35 mg/kg in vivo olarak çalışıldığında, bu bileşenlerin TPO aktivitesini inhibe ettiği bildirilmektedir. EFSA raporunda ise bu bileşenlerin tiroid üzerine etkisinin kesin olmadığı bildirilmektedir (58).

Ağır Metaller

Ağır metaller yerkabuğunda doğal olarak bulunan tüm canlılar için toksik ve çevresel kirletici etkileri olan elementlerdir. İnsanların ağır metallere maruziyetinin son 50 yıl içinde arttığı bildirilmektedir. Metal atıklar, su ve toprak yüzeyini kirleterek insan sağlığına zararlı olmaktadır. Ağır maddelerin olumsuz etkilerinden korunmak için, uluslararası kuruluşlar özellikle içme suyunda her bir metal için belirli standartlar getirmişlerdir. Ağır metaller çeşitli yollarla vücudun metabolik işlevine müdahale edebilmektedir (59).

Ağır metallerin toksik etkileri; maruz kalma biçimine ve yollarına bağlı olmasına rağmen, hücre içi homeostazdaki değişimin, serbest radikallerin üretimi sonucu lipidlere, proteinlere, enzimlere ve DNA'ya verilen zarardan ileri geldiği tahmin edilmektedir. Ağır metallere maruz kaldıktan sonra metabolizmaları ve ardından vücuttan atılmaları antioksidanların (α -tokoferol vb.) ve antioksidan enzimlerin (glutatyon, süperoksit dismutaz vb.) aktivitesi ile gerçekleşmektedir (60).

Ağır metal kontaminasyonu, özellikle Hindistan ve Çin'de olmak üzere, tüm dünyada giderek artmaktadır. Çin'de yetiştirilen 22 sebze de kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), arsenik (As), bakır (Cu) ve çinko (Zn) düzeyleri incelendiğinde, biyobirikim olarak azalan sırayla: Yaprak > sap/kök/soğan > baklagil/kavun sebzeleri olduğu ve sebzelerin tamamının tüketilmesi ile sağlık bozucu risklerinin arttığı bildirilmektedir. Bitki kökleri, ağır metallerin alınması ve taşınmasında rol oynamaktadır. Metallerin bir köke girişi, anatomisine (özellikle hücre duvarına) ve çevresel adaptasyona bağlıdır. Seralarda antropojenik kaynaklı ağır metale (özellikle Pb ve cıva (Hg)) maruziyet bildirilmektedir. Bu da sera ürünlerinde ağır metal maruziyeti olabileceğini göstermektedir. Bitkilerin ağır metallere maruziyeti sonucu protein enzimlerinin ve nişasta içeriğinin azalması, reaktif oksijen türevlerinin artması ile genotoksik etki oluşmaktadır. Böylece insan

sağlığını bozucu olabileceği bildirilmektedir (61). Kirliler ile de ağır metallere maruziyette artış gözlenmektedir. Cezayir'de sadece yetersiz arıtılmış atık sudan kaçınmak suretiyle, sebzelerdeki (domates, patates ve salatalık) ağır metal kontaminasyonunun ~%85 oranında azaltıldığı bildirilmektedir (62). Hava ile de besinlere ağır metal geçişi olabilmektedir. Yol kenarındaki (30 m mesafeye kadar) bitkilerin, egzoz gazına maruziyeti sonucu yapraklarında partikül madde (PM) birikimi ile ağır metal kirliliği gözlenebilmektedir (61).

Hastalık semptomları, kontaminasyonun ilk göstergeleridir ve kontaminantların tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. Metal zehirlenmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan semptomlar arasında çocuklarda zihinsel engellilik, yetişkinlerde bunama, merkezi sinir sistemi bozuklukları, böbrek hastalıkları, akciğer hastalıkları, uykusuzluk, duygusal dengesizlik, depresyon ve görme bozuklukları yer almaktadır. Semptomlar tanınmazsa veya uygun şekilde tedavi edilmezse metallere maruz kalmayla ilişkili toksisite, morbidite ve mortalite oranının artışı ile önemli bir tıbbi sorun oluşabileceği öngörülmektedir (60).

Kadmiyum

Kadmiyum (Cd), çevrede doğal olarak inorganik formda bulunan ağır metaldir. Toprak, su ve canlı organizmalar dışında antropojenik (doğada insanoğlunun neden olduğu etkiler) kaynaklarda kadmiyum seviyelerine katkıda bulunmaktadır. Cd seviyelerinde artış, toprakta bitki türüne, pH ve toprağın diğer özelliklerine göre değişmektedir. Dolaylı olarak bitkilerle beslenen hayvanlara Cd geçmektedir. FAO/DSÖ Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi, Cd için 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{aylık}$ TDI miktarı, EFSA Gıda Zincirindeki Bulaşanlar Paneli ise, 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$ TDI miktarının olması gerektiğini bildirmektedir. Yetişkinler ortalama 2,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$, çocuklar 4,85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$ ile en yüksek, yaşlılar 1,56 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$ ile en düşük

maruziyet grubu oldukları gözlenmektedir.

Besinlerdeki Cd varlığına ilişkin sunulan EFSA raporunda ülke bazında en yüksek besinlerle Cd maruziyeti Slovakya ardından Almanya, Fransa, Romanya, İspanya ve Danimarka gelmektedir. Temel diyet kaynakları ise tahıl ve tahıl ürünleri (%26,9), sebze ve sebze ürünleri (%16,0) ve nişastalı kökler ve yumrular (%13,2) olarak bildirilmektedir. Alg çeşitlerinde (1515 µg/kg), deniz yosunlarında (1122 µg/kg), yağlı tohumlarında (371 µg/kg), su yumuşakçalarında (319 µg/kg), yenilebilir sakatatlarda (319 µg/kg), kakao bazlı ürünlerde (183 µg/kg), kabuklu hayvanlarda (136 µg/kg) ve kültür mantarlarında (136 µg/kg) en yüksek seviyelerde Cd bulunmaktadır (63). Asya ülkelerinde bunlara ek olarak yüksek miktarda günlük tüketime sahip olan pirinç (62 µg/kg) önemli diyet Cd kaynaklarında yer almaktadır (64).

Sigara içilen popülasyonlarda ise besinler dışında temel Cd kaynağı olarak sigara, sigara içilmeyen popülasyonlarda ise besinler temel kaynak olarak saptanmaktadır. Sigara tüketen bireylerde sigara başına 1,7 µg Cd maruziyeti tahmin edilmektedir (63).

İnsanlarda alımdan sonra Cd Emilimi nispeten düşüktür (%3-%5), ancak Cd, böbrek ve karaciğerde tutulur ve 10-30 yıl arasında değişen çok uzun bir biyolojik yarılanma ömrü vardır (64). Son çalışmalarda tiroid bezinde de tutulum olduğu bildirilmektedir. Cd, böbrek proksimal tübül hücreleri için toksiktir, zamanla birikimi ile glomerüler filtrasyonda azalma gözlenmektedir. Dolaylı olarak böbrek fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak kemik demineralizasyonu bildirilmektedir (65). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı Cd'yi kanserojen bileşen olarak sınıflamıştır. Cd, özellikle endometriyum, tiroid, mesane ve meme kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (63). Üreme sistemine Cd etkisi olduğu bildirilmektedir. Serum Cd ve seminal plazma Cd konsantrasyonu karşılaştırmasında infertil erkeklerde iki parametrenin de fertil erkeklerle kıyasla önemli

ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca erkek folikül uyarıcı hormon ve testosteron seviyeleri ile seminal plazma Cd seviyelerinin pozitif korelasyonu olduğu gözlenmektedir. Cd ve infertilite ilişkisinin net mekanizması bilinmemekle beraber oksidatif stresin artışı ile DNA hasarının oluşmasının etkili olduğu düşünülmektedir (66). Peripubertal kızlarda da Cd maruziyeti serum inhibin B düzeylerini azaltarak, ergenliğin başlangıcını ve/veya ilerlemesini geciktirmede kurşun ile de etkileşime girebileceği bildirilmektedir (67). Kan Cd düzeylerinin artışı ile kadınlarda daha yüksek TSH ve hipotiroidi gözlenirken, aynı zamanda daha yüksek tiroid peroksidaz ve tiroglobulin antikor seviyelerinin olabileceği bildirilmektedir (68). Bir doz-yanıt çalışmasında düşük doz (0,3 mg/kg) Cd maruziyeti ile T3, daha yüksek doz (1,25 mg/kg) ile T4 seviyelerinde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir (65). Az sayıda çalışma olması nedeniyle kan glukoz seviyelerinde ve insülindeki değişim ile Cd arasındaki ilişkide net mekanizma bildirilmemiştir. Cd (6,5-16,25 µg/gün) verilen hayvanlarda 2, 3 ve 4. ayda HOMA-IR değerleri incelenmiş ve sırasıyla %172, %238 ve %229 artış gözlenmiş, çalışma sonucunda Cd ile insülin direnci arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (69). Cd'nin, adrenokortikotropin hormonu salgısını değiştirerek, yetişkin erkek sıçanlarda timus ve dalaktaki lenfosit sayısında değişim ile bağışıklığın azalmasına yol açtığı bildirilmiştir.

Koenzim Q10 ve E vitamini, Cd kaynaklı oksidatif strese karşı sıçan testisinin korunmasında da güçlü antioksidanlardır. Bu iki antioksidanla tedavi, Cd kaynaklı oksidatif stres antioksidan savunma mekanizmalarındaki (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon dahil) değişiklikleri tersine çevirmektedir (67).

Arsenik

Arsenik (As) hem doğal hem de antropojenik aktivitenin bir sonucu olarak çevrede meydana gelen bir

ağır metaldir. Deri, inhalasyon, su ve besinler temel arsenik maruziyet kaynakları olarak bildirilmektedir (70). Endüstriyel veya tarımsal atıklar ile sulara As'ye rastlanmaktadır. As, inorganik formlarda doğal yeraltı suyunda görülürken, organik formlar, biyolojik aktivitenin sonucu olduğu için sulara nadir gözlenmektedir. Sebze, meyve, tahıllar, süt, balık ve deniz ürünlerinde, pestisit ve su yolları ile As'ye maruz kalınmakta ve insana geçebilmektedir. Bangladeş ve Batı Bengal'deki yeraltı sularında ve kontamine içme suyunda DSÖ'nün sularındaki As seviyeleri için belirlediği 10 ppb (10 µg/L)'i aşan yüksek (50 µg/L) miktarlarda arsenik seviyeleri bulunmuştur. Bu bölgede yaşayan 35-77 milyon kişinin sadece su ile As'ye maruziyeti sonucu 1/5'inin ölümüyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu nedenle, arsenik kirliliği küresel bir endişe kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır (59).

EFSA raporunda en yüksek diyet maruziyetinin bebeklerde (1,20 µg /kg /gün) ve çocuklarda (0,58 µg /kg /gün) olduğunu bildirmiştir. Bu değerler en düşük alım miktarlarının 2-3 katına eşdeğerdir. Bebekler ve küçük çocuklarda pirinçli formüla (47-130 µg/kg), tahıl bazlı yiyecekler (10-110 µg/kg), bisküviler, peksimet ve kurabiyelerle (83-94 µg/kg) alım miktarlarının arttığı bildirilmektedir. Yetişkinlerde diyetle arseniğe maruziyet, ortalama 0,03-0,33 µg/kg/gün arasında değişmektedir. As'ye en yüksek maruziyet kaynağının sebze (0,3-110 µg /kg) ve balık (0,002-90 µg /kg) ile olduğu bildirilmektedir. Çölyak veya gluten intoleransı olan bireylerde de arseniğe maruziyet riski artmaktadır. Sular karşılaştırıldığında ise içme suyunun (1,0-8,2 µg/kg) en yüksek, karbonatlı maden suyunun (0,6-5,0 µg/kg) en düşük arsenik içeriğine sahip olduğu bildirilmektedir (71).

İnsan vücudunda As, idrarda, saçta ve tırnakta bulunur (70). İdrar ile atılan arsenik metabolitleri böbrek, mesane ve karaciğeri etkileyerek hastalık yapıcı etki gösterebilirler (59). As türevi olan arsin gazına maruziyet ile kırmızı kan hücrelerinin hızla bozulması ve böbrek yetmezliği tablosu bildirilmiştir (70). Uluslara-

rası Kanser Araştırma Ajansı'na göre As'nin inorganik ve organik formu kanserojen grubunda yer almaktadır. Kronik olarak 75 ppb arsenite maruz kalmanın kanser hücrelerini etkileyen Warburg etkisini indüklediği bildirilmektedir (72). Akut veya subakut arsenik kaynaklı gastrointestinal sistemde klinik belirtiler oluşmaktadır. İlk klinik belirtiler; tükürük salgısında artış, mide bulantısı, susuzluk, dudaklarda yanma, yutma sorunları, gastrointestinal kramplar, karın ağrısı, dehidratasyon ve şiddetli diyaredir. As'nin insan sağlığına olan diğer etkisi monoamin oksidaz enzim aktivitesinin artması sonucu beyinde nörotransmitterlerin inhibe olarak konuşma bozuklukları, algı ve bilişsel performansta azalmaya sebep olmasıdır. Çocuklarda ise As'ye maruziyet ile konsantrasyon seviyelerinde düşüş bildirilmektedir (70). AS, endokrin sistemde tiroid, pankreas, gonadlar ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini etkilemektedir. Timus bezine etkisi ise prenatal dönemde maruziyet veya ROS artışı ile ilişkilendirilmektedir. As'nin pankreasta biriktiği ve insülin salınımının inhibe ederek (ROS artışı ile pankreas beta hücre disfonksiyonu sonucu) diyabet riskini artırabildiği bildirilmektedir. İnorganik arseniğe kronik ve yüksek maruziyet ile Tip 2 diyabet arasında güçlü bir ilişki bildirilmektedir (73). As'e yeraltı suyu yoluyla (2-22µg/L) maruz kalan Batı Teksas'da yaşayan yetişkinlerde hipotiroidizm bildirilmiştir (74). As verilmesi ile gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında sperm sayısında, hareketliliğinde, serum testosteron seviyelerinde, folikül uyarıcı ve luteinleştirici hormon seviyelerinde düşüş gözlenmektedir (75).

Cıva

Cıva (Hg), hem doğal hem de antropojenik kaynaklardan çevreye salınan bir metaldir. Bir kez serbest bırakıldığında, atmosfer, okyanus ve kara arasında bir dizi karmaşık dönüşüm ve döngüden geçer. İnorganik ve metil cıvanın toksik olduğu saptanmıştır.

EFSA ve FAO/DSÖ tarafından belirlenen geçici TDI miktarı haftalık olarak metil cıva için 1,6 µg/kg, inorganik cıva için 4 µg/kg bildirilmektedir. Elementer cıva içeren dental amalgam, inorganik cıva maruziyetine yüksek oranda katkıda bulunmaktadır. Besinlerdeki metil Hg miktarlarının incelendiği EFSA raporunda, Hg maruziyetinin %36,8'i balık ve diğer deniz ürünlerinden; %17,6'sı et ve et ürünlerinden; %7,8'i tahıl ve tahıl bazlı ürünlerinden ve %7,3'ü sebze ve sebze ürünlerinden (mantarlar dahil) kaynaklandığı gözlenmektedir. Raporda besinlerin %60'ından fazlası tespit limitinin (LOD) altında olduğu bildirilmiştir. Hg içeriği en yüksek olan balık ve su ürünlerinde de Hg miktarı değişmektedir. Yırtıcı balıklarda Hg miktarı en yüksek seviyelerdedir. Ton balığı, kılıçbalığı, morina, mezigit ve turna balığı temel diyet Hg kaynaklarıdır. Yüksek cıva içeren yırtıcı balıklardan uzak durulması önerilmektedir. Yaş gruplarına göre maruziyet durumlarına bakıldığında; en düşük yaşlarda (0,06 µg/kg/hafta), en yüksek 1-3 yaş çocuklarda (1,57 µg/kg/hafta) olduğu bildirilmiştir. Anne sütündeki Hg'nin, bebeklere de geçtiği gözlenmiştir. Anne sütünde 0,09-0,62 µg/kg/hafta Hg gözlenirken, anne sütü alan bebeklerde 0,14 -0,94 µg/kg/hafta maruziyet bildirilmektedir.

Metil cıva, plazmada büyük ölçüde (>%90) eritrositlerde ve az miktarda saç, fetüs ve beyinde birikmektedir. İnorganik Hg vücuttan idrar ile, metil Hg dışkı ile atılmaktadır.

Besin Zincirindeki Kirleticiler Paneli'nde (CONTAM) doğum öncesi metil cıva maruziyeti ile nörogelişimsel ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bildirilmiştir (76). Hg'nin endokrin bozucu etkisi hipofiz, tiroid, üreme sistemi üzerine olduğu bildirilmektedir. Tiroid disfonksiyonu ve polikistik over sendromu olan kadınlarda, hormonal bozukluğu olmayan kontrollere kıyasla daha yüksek idrar Hg seviyelerinin olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, idrarla Hg atılımının fazla olması, sekonder infertilite, luteal yetmezlik ve hiperandrojenemi durumlarının dışında luteinize edi-

ci hormon, östradiol ve progesteron düzeylerinde azalma ve infertil kadınlarda prolaktin düzeylerinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde azalmış seks hormonu bağlayıcı globulin ve prolaktin; artmış serum testosteron ve inhibin B ile endokrin sistemi etkilenmektedir. Hg, ayrıca erkeklerde DNA hasarı ile semen parametrelerini de olumsuz etkilemektedir (77).

Hg, selenyum ile birleşerek cıva selenid bileşeni oluşturarak vücutta detoksifiye edilebilir. Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, dokosaheksanoik asit'in (DHA), nöronal hücrelerde metil cıva kaynaklı oksidatif strese karşı koruma sağlıyor gibi görünmektedir. Bu durumun nöronal hücrelerde, metil-cıva biyoyararlanımının azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (76).

İyot, omega-3 yağ asidi ve A, D ve B12 vitaminleri dahil olmak üzere gebelik sırasında sağlıklı fetal gelişim için önemli olan balığın cıva yönünden zengin yırtıcı balıklardan (köpek balığı, kılıç balığı, kral uskumru vd.) ziyade cıvadan fakir olan balık (hamsi, somon, sardalya vd.) türlerinin tercih edilmesi ile fetüsün gelişimi desteklenmektedir (78). Yüksek cıva içeren balık tüketimi gebelikte fetüse geçerek spontan düşüklükler ve nörotoksik etkilere neden olabilir (76).

Kurşun

Kurşun (Pb), kolayca şekillendirilebilen, kalıplana-bilen ve diğer metallerle karıştırılarak alaşımlar oluşturmak için kullanılabilen hem organik hem de inorganik formda bulunan ağır metaldir. İnorganik Pb baskın olarak toz, toprak, eski boyalarda bulunurken, organik Pb ağırlıklı olarak kurşunlu benzinde bulunur. Avrupa Birliği 2000 yılında kurşunlu benzin kullanımını yasaklamıştır. Pb'nin organik ve inorganik formlarının her ikisinin de toksik etkili olduğu fakat organik Pb'nin, inorganik Pb'ye kıyasla biyolojik sistemlerde daha yüksek toksisiteye sahip olduğu bil-

dirilmektedir. Pb, As'den sonra ikinci en zehirli metal olarak kabul edilmektedir. Atmosferik toz, otomobil egzozu, boya, konserve besinler ve su yoluyla Pb tuzları/oksitleri, insan maruziyetinin temel yollarını oluşturmaktadır. Vücuda alınan Pb, yumuşak dokularda ve zamanla kemiklere yerleşir. Kanda ve kemikte kurşunun yarılanma ömrü sırasıyla yaklaşık 30 gündür ve 10-30 yıl arasında değişir. CONTAM Paneli'nde, TDI için miktar 25 µg/kg/hafta olduğu bildirilmiştir. Vücuttan idrar ve dışkı yolu ile atılan kurşun, yetişkinlerde nefrotoksisiteye (0,63 µg/kg maruziyet ile), çocuklarda gelişimsel nörotoksisiteye (0,5 µg/kg maruziyet ile) ve kardiyovasküler hastalıklara (1,5 µg/kg maruziyet ile) yol açabileceği bildirilmektedir. Pb maruziyeti, glomerüler filtrasyon hızının 60 mL/dk düşmesine sebep olarak nefrotoksisiteye yol açmaktadır. Avrupa ülkelerinde ortalama yetişkin tüketiciler için kurşuna beslenme ile maruz kalma günde 0,36-1,24 µg/kg arasında değişmektedir. İnfantlarda bu değer 0,21-0,94 µg/kg, çocuklarda ise 0,8-3,10 µg/kg maruziyet miktarı olduğu tahmin edilmektedir (79). EFSA'nın raporunda kurşun maruziyetine katkıda bulunan besinlerin sırasıyla; tahıllar ve tahıl bazlı ürünleri (%16,1), süt ve süt ürünleri (%10,4), alkolsüz içecekler (%10,2) ve sebzeler ve bitkisel ürünler (%8,4) olarak bildirilmiştir. Rapor da toplanan numuneler, aynı grupta olsalar dahi Pb miktarlarının çok değişkenli olduğu gözlenmektedir. Örneğin bebekler için devam formüllerinin Pb içeriği 0,3 µg/kg ile 4,3 µg/kg aralığında değişmektedir. Deniz yosunu, av hayvanlarından yenilebilir sakatatlarda 117,000 µg/kg ve bir besin takviyesinde 59,900 µg/kg Pb içeriği bildirilmektedir. Pb'nin 100 µg/kg'yi aştığı besinler: Diyet ürünleri, deniz yosunu, mineral takviyeleri, yaban domuzu eti, kekik, mantar, zencefil ve iyotlu tuz olduğu bildirilmektedir (80).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, Pb'yi insanlar için kanserojen olarak bildirmektedir. Hayvan çalışmalarında Pb verilen farelerde paratiroid bez ağırlığında artış ve paratiroid hormon artışı ile hi-

pokalsemi ve D vitamini düşüklüğü ile kemik metabolizmasında değişiklik bildirilmiştir (81). Vücutta Pb, eritrosit (%85-90), albümine bağlı (%10-15) ve serbest (%1) halde bulunur. Oral alım ile çocuklarda Pb emilimi %40 iken yetişkinlerde %10'dur. Kurşun maruziyeti ve toksisitesi yönünden çocukların yetişkinlere kıyasla daha yüksek risk taşıdıkları belirtilmektedir. Kurşunun vücutta kalsiyum ile yarışarak kemiğe yerleşmeye çalıştığı ve bu yüzden kalsiyum alımı ile kurşun tutulumu arasında ters orantı olduğu bildirilmektedir. Pb'nin sinir dokusundaki hasarı, kalsiyum ile yarışının bir sonucudur. Kurşunun kalsiyum emilimini azaltmadaki diğer yolağı ise D vitamini metabolizmasını da etkilemesi ile olabileceği bildirilmektedir (82). Demir eksikliği veya düşük seviyelerde demir alımı kurşun emilimini artırmaktadır. Bu durum kurşunun hemoglobine bağlanabilme yeteneğinin olması ile ilişkilendirilmiştir (79). Pb'ye maruz kalan hayvan ve işçi çalışmalarında, tiroid, adrenal ve gonadların etkilendiği çalışmalarda, prolaktin seviyelerinin yükseldiği, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in azaldığı gözlenmektedir. Pb'nin endokrin etkisi ile büyüme baskılanır, doğurganlık azalır ve iskelet sistemi negatif yönlü etkilenir. Kordon Pb seviyeleri arttıkça doğum süresinin kısaldığı, böylece doğum zamanı ile kordon Pb seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Kan Pb düzeyi ≥ 10 µg/dl olan gebelerde üç kat daha yüksek riskli erken doğum ve dört kat daha yüksek riskli düşük doğum ağırlığı bildirilmektedir. Orta derecede maruziyet ile kanda Pb düzeyi ≥ 5 µg/dl olması da düşük riski oluşturabilir (83).

SONUÇ

Endokrin bozucular endokrin sistemi etkileyerek hastalık yapıcı etki göstermektedirler. Büyüme ve gelişme için kritik olan hormon aracılı süreçlerin olduğu gebelik, bebeklik ve çocukluk dönemlerinde endokrin bozuculara maruziyet, hastalık riskini artırır. Bu dönemlerde endokrin bozuculara maruziyet, en az seviyede tutulmalıdır. Daha az BPA ve ftalata maruziyet için paketli ve konserve ürünler yerine cam, tetrapak veya seramik saklama kapları tercih edilmelidir. Fast-food ürünleri gibi ultra işlenmiş ve katkı maddeleri içeren besinler yerine ev yapımı az işlenmiş besinlerin tüketimi, ftalatlardan korunmak için tercih edilmelidir. Özellikle hassasiyeti artmış okul çağındaki çocukların ultra işlenmiş kafeterya ürünlerinden sakınılması endokrin hastalıklardan korunmada etkili yöntemlerden biridir. İyi tarım uygulamaları çiftçiye öğretilmeli, uygun kıyafetler ile deri ve solunum yolu teması ile zehirlenmelerden korunmalıdır. Biyopestisit ürünler daha çok araştırılmalı ve sentetik pestisitlerin yerine kullanımı yaygınlaştırılmalıdır. Ülkemizde gerçekleştirilen pestisit kalıntı araştırmaları, şeffaf şekilde yayınlanmalı ve kombine pestisit kullanımının sağlığa olan etkileri bildirilmeli riskli grupların riskleri azaltılmaya çalışılmalıdır. Yetersiz arıtılmış atık su ve kanalizasyon çamurundan kaçınmak, besin ürünlerinde ağır metal birikimini önemli ölçüde azaltabilir. Hava kalitesi yönetimi, toprakta daha az partikül molekülü birikimi ile sonuçlanabilir ve besinlerle kontaminasyon azaltılabilir. Temiz su ile sulama ve iyi hava kalitesi yönetimi ile besinler ağır metal kontaminasyonundan korunabilirler. Birbirini negatif yönde etkileyen ağır metallerin aynı anda tüketiminden sakınılmalıdır. Bireylerin imkân dahilinde organik beslenmeye yönelimi ve çevre kirliliğinden korunmaları sağlanmalı, besinlerdeki endokrin bozucular hakkında daha çok klinik çalışma gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Darbre Philippa D. The history of endocrine-disrupting chemicals. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 2019, 7: 26-33.
2. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 40.1: 241-258.
3. ECHA. Endocrine disruptor assessment list. UpToDate. 2021 [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://echa.europa.eu/ed-assessment>
4. Europe Comission. Endocrine disruptors. [cited 2021 Sep 29]. Available from: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm#report3
5. National Institutes of Health. Endocrine disruptors- UpToDate. July 2021 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>.
6. Fendođlu BY, Koçer BG, Erkekođlu P. Endokrin bozucu kimyasal maddelere ve etki mekanizmalarına genel bir bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy* 2019; 39.1: 30-43.
7. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jan;16(1):45-57.
8. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One*, 2013, 8.1: e55387.
9. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13.3: 161-173.
10. Michalowicz J. Bisphenol A-sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2014, 37.2: 738-758.
11. International Food Safety Authorities Network (INFOSAN). Bisphenol A (BPA) - Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO. INFOSAN Information Note No. 5/2009 - Bisphenol A; 2009 Nov 27; Geneva, Switzerland.
12. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 2015, 13.1: 3978.
13. Zimmers SM, Browne EP, O'Keefe PW, et al. Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of US women using a sensitive LC/MS/MS method. *Chemosphere*, 2014, 104: 237-243.
14. Bisphenol A (BPA) Joint Emerging Science Working Group. 2014 Updated review of literature and data on bisphenol A (CAS RN 80-05-7). Food and Drug Administration (FDA), 2014.
15. Schecter A, Malik N, Haffner D, et al. Bisphenol a (BPA) in US food. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44.24: 9425-9430.
16. Geens T, Apelbaum TZ, Goeyens L, Neels H, Covaci A. Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. *Food Additives and Contaminants*, 2010, 27.11: 1627-1637.
17. Prins GS, Patisaul HB, Belcher SM, Vandenberg LN. CLARITY-BPA academic laboratory studies identify consistent low-dose Bisphenol A effects on multiple organ systems. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2019, 125: 14-31.
18. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One*, 2010, 5.1: e8673.
19. Rochester, JR, Bolden AL, Kwiatkowski CF. Prenatal exposure to bisphenol A and hyperactivity in children: A systematic review and meta-analysis. *Environment International*, 2018, 114: 343-356.

20. Moram S. 10 tips to help reduce your exposure to BPA. UpToDate. 2014 [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://saferchemicals.org/2014/07/10/10-tips-to-help-reduce-1-2/>.
21. Environmental Protection Agency. America's Children and the Environment Third Edit. 2013. Update; Aug 2017.
22. Johns LE, Cooper GS, Galizia A, Meeker JD. Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environment International*, 2015; 85: 27–39. doi:10.1016/j.envint.2015.08.005.
23. Yang J, Li Y, Wang Y, Ruan J, Zhang J, Sun C. Recent advances in analysis of phthalate esters in foods. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2015, 72: 10–26.
24. Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environmental Health*, 2014, 13.1: 1–14.
25. Buckley JP, Kim H, Wong E, Rebholz CM. Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. *Environment International*, 2019, 131: 105057.
26. Wen HJ, Chen CC, Wu MT, et al. Phthalate exposure and reproductive hormones and sex-hormone binding globulin before puberty–Phthalate contaminated-foodstuff episode in Taiwan. *PloS One*, 2017, 12.4: e0175536.
27. Wang YX, Zeng Q, Sun Y, et al. Phthalate exposure in association with serum hormone levels, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis: A cross-sectional study in China. *Environmental Research*, 2016, 150: 557–565.
28. Zarean M, Keikha M, Poursafa P, Khalighinejad P, Amin M, Kelishadi R. A systematic review on the adverse health effects of di-2-ethylhexyl phthalate. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23.24: 24642–24693.
29. Fierens T, Vanermen G, Van Holderbeke M, De Henauw S, Sioen I. Effect of cooking at home on the levels of eight phthalates in foods. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, 50.12: 4428–4435.
30. Shi W, Hu X, Zhang F, et al. Occurrence of thyroid hormone activities in drinking water from eastern China: contributions of phthalate esters. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46.3: 1811–1818.
31. Damalas CA, Eleftherohorinos IG. Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2011, 8.5: 1402–1419.
32. Şık B, Küçükçetin İÖ, ErKaymaz T, Yıldız G. Gıda güvenliği açısından endokrin sistem bozucu pestisitler. *Academic Food Journal/Akademik Gıda*, 2012, 10.2.
33. EPA. Basic information about pesticide ingredients. UpToDate. 2021 [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/basic-information-about-pesticide-ingredients>.
34. WHO. (2019). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification, 2019 edition. Geneva: WHO.
35. EPA. What are Biopesticides?. - UpToDate. 2021 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/what-are-biopesticides#advantages>.
36. PAN Europe. Lyssimachou A, Muilerman H. Impact Assessment of The Criteria for Endocrine Disrupting Pesticides, 2015–2016. Brussels.
37. European Food Safety Authority (EFSA); Carrasco CL, Medina PP. The 2019 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, 2021, 19.4: e06491.
38. Tutku K, Tuna AL. İzmir ilindeki üç halk pazarından alınan meyve ve sebze örneklerindeki pestisit kalıntı miktarının araştırılması. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 2019, 6.1: 32–38.

39. Ersoy N, Tatlı Ö, Özcan S, ve ark. LC-MS/MS ve GC-MS'le bazı sebze türlerinde pestisit kalıntılarının tespiti. *Selçuk Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 2011, 25.3: 79-85.
40. Dinçay O, Civelek HS. Muğla ili Ortaca Bölgesi turunçgil ekosistemlerindeki insektisit kalıntılarının belirlenmesi. *Türkiye Entomoloji Bülteni*, 2017, 7.1: 31-40.
41. Şık B. Domates, yeşil biber ve salatalık ürünlerinde pestisit kalıntılarının araştırılması. *Soframızdaki Tehlike: Pestisit*. Greenpeace, 2019.
42. Barański M, Srednicka-Tober D, Volakakis N, et al. Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analysis. *British Journal Nutrition*. 2014;112(5):794-811. doi:10.1017/S0007114514001366.
43. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 268.2: 157-177.
44. Mnif W, Hassine Al, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2011, 8.6: 2265-2303.
45. Zikankuba VL, Mwanyika G, Ntwenya JE, James, A. Pesticide regulations and their malpractice implications on food and environment safety. *Cogent Food & Agriculture*, 2019, 5.1: 1601544.
46. Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Human & Experimental Toxicology*, 2011, 30.9: 1119-1140.
47. Hu R, Huang X, Huang J, et al. Long-and short-term health effects of pesticide exposure: a cohort study from China. *PloS One*, 2015, 10.6: e0128766.
48. National Pesticide Information Center. Minimizing pesticide residues in food. UpToDate. 2021 [cited 2021 Aug 20]. Available from: <http://npic.orst.edu/health/foodprac.html>
49. Patisaul HB, & Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2010, 31.4: 400-419.
50. Rodríguez-García C, Sánchez-Quesada C, Toledo E, Delgado-Rodríguez M, Gaforio JJ. Naturally lignan-rich foods: A dietary tool for health promotion?. *Molecules*, 2019, 24.5: 917.
51. Konar N, Poyrazoğlu ES, Demir K, Haspolat I, Artık N. Fitoöstrojenler: Bitkisel kaynaklı östrojenik bileşikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*. 2011; 1(2): 69-75.
52. Rietjens IM, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *British journal of pharmacology*, 2017, 174.11: 1263-1280.
53. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific opinion on the risk assessment for peri-and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal*, 2015, 13.10: 4246.
54. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of genistein (Cas No. 446-72-0) in Sprague-Dawley rats (feed study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2008;(545):1-240.
55. Koletzko S, Niggemann B, Arató A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, 55.2: 221-229.
56. Mccarver G, Bhatia J, Chambers C, et al. NTP-CERHR expert panel report on the developmental toxicity of soy infant formula. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 2011, 92.5: 421-468.
57. Divi RL, Chang HC, & Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characteri-

- zation, and mechanisms of action. *Biochemical Pharmacology*, 1997, 54.10: 1087-1096.
58. Šošić-Jurjević B, Lütjohann D, Renko K, et al. The isoflavones genistein and daidzein increase hepatic concentration of thyroid hormones and affect cholesterol metabolism in middle-aged male rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2019, 190: 1-10.
 59. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol Mech Methods*. 2020;30(3):167-176. doi:10.1080/15376516.2019.1701594
 60. Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QM. Heavy metals and human health: mechanistic insight into toxicity and counter defense system of antioxidants. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16.12: 29592-29630.
 61. Rai PK, Lee SS, Zhang M, Tsang YF, Kim KH. Heavy metals in food crops: Health risks, fate, mechanisms, and management. *Environment International*, 2019, 125: 365-385.
 62. Cherfi A, Achour M, Cherfi M, Otmani S, Morsli A. Health risk assessment of heavy metals through consumption of vegetables irrigated with reclaimed urban wastewater in Algeria. *Process Safety and Environmental Protection*, 2015, 98: 245-252.
 63. EFSA. Cadmium dietary exposure in the European population. *EFSA Journal*, 2012, 10.1: 2551.
 64. Song Y, Wang Y, Mao W, et al. Dietary cadmium exposure assessment among the Chinese population. *PLoS One*, 2017, 12.5: e0177978.
 65. Buha A, Matovic V, Antonijevic B, et al. Overview of cadmium thyroid disrupting effects and mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1501. Published 2018 May 17. doi:10.3390/ijms19051501.
 66. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, et al. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017;73:105-127. doi:10.1016/j.reprotox.2017.07.021.
 67. Lafuente A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. *Food Chem Toxicol*. 2013;59:395-404. doi:10.1016/j.fct.2013.06.024.
 68. Nie X, Chen Y, Chen Y, et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut*. 2017;230:320-328. doi:10.1016/j.envpol.2017.06.052.
 69. Treviño S, Waalkes MP, Flores Hernández JA, León-Chavez BA, Aguilar-Alonso P, Brambila E. Chronic cadmium exposure in rats produces pancreatic impairment and insulin resistance in multiple peripheral tissues. *Arch Biochem Biophys*. 2015;583:27-35. doi:10.1016/j.abb.2015.07.010
 70. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):157-184. doi:10.1002/jcb.26234
 71. European Food Safety Authority (EFSA), Arcella D, Cascio C, Gómez Ruiz JÁ. Chronic dietary exposure to inorganic arsenic. *EFSA Journal*, 2021, 19.1: e06380.
 72. Zhao F, Severson P, Pacheco S, Futscher BW, Klimecki WT. Arsenic exposure induces the Warburg effect in cultured human cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 2013, 271.1: 72-77.
 73. Abdul KS, Jayasinghe SS, Chandana EP, Jayasumana C, De Silva PM. Arsenic and human health effects: A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40(3):828-846. doi:10.1016/j.etap.2015.09.016
 74. Gong G, Basom J, Mattevada S, Onger F. Association of hypothyroidism with low-level arsenic exposure in rural West Texas. *Environ Res*. 2015;138:154-160.

75. Zubair M, Ahmad M, Qureshi ZI. Review on arsenic-induced toxicity in male reproductive system and its amelioration. *Andrologia*. 2017;49(9):10.1111/and.12791. doi:10.1111/and.12791
76. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *Efsa Journal*, 2012, 10.12: 2985.
77. Henriques MC, Loureiro S, Fardilha M, Herdeiro MT. Exposure to mercury and human reproductive health: A systematic review. *Reproductive Toxicology*, 2019, 85: 93-103.
78. FDA. Questions & Answers from the FDA/EPA advice about eating fish for women who are or might become pregnant, breastfeeding mothers, and young children. UpToDate. 2019 [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://www.fda.gov/food/consumers/questions-answers-fda-epa-advice-about-eating-fish-women-who-are-or-might-become-pregnant>.
79. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on lead in food. *EFSA Journal*, 2010, 8.4: 1570.
80. European Food Safety Authority (EFSA). Lead dietary exposure in the European population. *EFSA Journal*, 2012, 10.7: 2831.
81. Özdemir D, Çakır B, Ersoy R. Ağır metallerin endokrin organlarda birikimi ve hormonlar üzerindeki etkileri. *Journal of Dialog in Endocrinology/Endokrinolide Diyalog Dergisi*, 2012, 9.3.
82. Özbolat G, Tuli A. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2016, 25.4: 502-521.
83. Kumar S, Sharma A, Kshetrimayum C. Environmental & occupational exposure & female reproductive dysfunction. *The Indian Journal of Medical Research*, 2019, 150.6: 532.