



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SAĞLIK BAKANLIĞI

ULUSAL BESLENME KONSEYİ
GIDA VE BESLENME KAYNAKLI
ENDOKRİN BOZUCULAR VE SAĞLIK
ETKİLERİ BİLİM KOMİSYONU
RAPORU

Ankara 2024



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

ULUSAL BESLENME KONSEYİ
GIDA VE BESLENME KAYNAKLI
ENDOKRİN BOZUCULAR VE SAĞLIK
ETKİLERİ BİLİM KOMİSYONU
RAPORU

Ankara 2024

ISBN: 978-975-590-865-6

Sağlık Bakanlığı Yayın No :

hsgm.saglik.gov.tr

Bu eser; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼, Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼ Yayın Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Her t¼rl¼ yayın hakkı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼'ne aittir. Kaynak g¼sterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kismen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak g¼sterimi "Ulusal Beslenme Konseyi Gıda ve Beslenme Kaynaklı Endokrin Bozucular ve Sağlık Etkileri Bilim Komisyonu Raporu" Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼, Sağlık Bakanlığı Yayın No:....., Ankara 2024 şeklinde olmalıdır.

YAYIMA HAZIRLAYANLAR

Doç. Dr. Mustafa Kemal BAşARALI

Dyt. Nermin ÇELİKAY

Dyt. Eylem Zehra KELAT

YAYIN KOMİSYONU

Uzm. Dr. Hamit Harun BAğCI

Doç. Dr. Mustafa Kemal BAşARALI

Dr. Kanuni KEKLİK

Uzm. Dr. Tuğba G¼ler S¼NMEZ

Uzm. Dr. H¼sniye şİMşEK

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL

Doç. Dr. Can H¼seyin HEKİMOğLU

Dr. Z¼beyde ¼ZKAN ALTUNAL

Uzm. Dr. ¼zge US

Meryem SAYGI

BİLİM KOMİSYONU

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Oya ERCAN, *İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Adolesan Bilim Dalları*

Raportör

Doç. Dr. Gökhan FİLİK, *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, Hayvansal Biyoteknoloji Ana bilim Dalı*

Üyeler (Soyadı Dikkate Alınarak Alfabetik Sıraya Göre)

Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL, *Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

Prof. Dr. Soner CANDER, *Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana bilim Dalı*

Prof. Dr. Betül ÇİÇEK, *Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

Prof. Dr. Hüseyin DEMİRBİLEK, *Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı*

Prof. Dr. Ömer DİZDAR, *Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü, Medikal Onkoloji ve Prevanatif Onkoloji Ana bilim Dalı*

Prof. Dr. İbrahim Halil ELEKÇİOĞLU, *Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bitki Koruma Bölümü, Entomoloji Ana bilim Dalı*

Prof. Dr. Ülfet Pınar ERKEKOĞLU, *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasotik Toksikoloji Ana bilim Dalı*

Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU, *Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

Prof. Dr. Rüştü HATIPOĞLU, *Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü*

Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN, *Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojik Metabolizma Hastalıkları*

Prof. Dr. Sibel KARAKAYA, *Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü*

Prof. Dr. İbrahim KESER, *Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Ana bilim Dalı*

Prof. Dr. Ayzin KÜDEN, *Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü*

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ, *Erciyes Üniversitesi, Seyrani Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, Hayvansal Biyoteknoloji Ana bilim Dalı*

Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR, *Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı*

Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ, *Atatürk Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji Ana bilim Dalı*

- Prof. Dr. Sıddıka Songül YALÇIN, *Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı*
- Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ, *Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*
- Prof. Dr. Fatmagül YUR, *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme Bilimleri Ana bilim Dalı*
- Doç. Dr. Müge HENDEK ERTOP, *Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü*
- Doç. Dr. Özlem KIZILIRMAK ESMER, *Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Gıda Teknolojisi Ana bilim Dalı*
- Doç. Dr. Elif ÖZSU, *Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı*
- Doç. Dr. Hande TURAN, *İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı*
- Doç. Dr. Banu Pınar ŞARER YÜREKLİ, *Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ana bilim Dalı*

YÖNETİCİ ÖZETİ

On iki bin yıl önce insanların yerleşik düzene geçmesiyle yaşam biçiminde ve besinlerinde çok ciddi değişiklikler olmuştur. Bu değişiklikler insan sağlığını her zaman olumlu olarak etkilememiş, bazılarının ise sağlığı bozucu etkileri olmuştur. Pek çok gıda işleme sırasında oluşan ve/veya bulaşan veya ambalaj materyaline temas nedeniyle endokrin bozucu olarak adlandırılan kimyasalları barındırır duruma gelmiştir. Diğer taraftan bazı besin maddeleri doğal halleriyle de endokrin bozucuları (fitoöstrojenler gibi) içerebilmektedir.

Endokrin bozucuları sağlık üzerine olumsuz etkileri olan ve bu etkileri endokrin sistem üzerinden gerçekleştiren kimyasallar olarak tanımlayabiliriz: Vücuda alındıklarında hormonların üretim, salgılanma, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılmaları üzerine agonistik (hormonunkine benzer) veya antagonistik (hormonun tersi) olarak etki gösteren kimyasal maddelerdir. İnsanın doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimini kontrol eden ve düzenleyen sistemlerden biri de kuşkusuz endokrin sistem olduğundan bu kimyasallarla ortaya çıkacak değişikliklerin önemli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açacağı açıktır. Yapılan kapsamlı çalışmalarda, endokrin bozucuya maruz kalınan döneme ve yaşa göre farklı etkilerin ortaya çıktığı ve doğum öncesi maruz kalmanın yaşamın her dönemini etkileyebildiği saptanmıştır. Endokrin bozucular düşük doğum ağırlığı, erken ya da geç ergenlik, üreme sistemi gelişim sorunları, tiroid bozuklukları, hiperaktivite ve öğrenme problemleri, emzirme süresinin kısalması, meme, testis ve prostat kanserlerinde artma, sperm sayısında ve semen kalitesinde azalma, testosteron düzeyinde azalma, kısırlık, adet düzensizliği, obezite ve diyabet gibi durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Deneysel çalışmalar annelik ve cinsellik davranışının değişmesi ve cinsiyet uyumsuzluğu yönünde etkilerinin olabileceğini de düşündürmektedir.

Genetik açıdan bakıldığında ise vücuda giren ve ilgili organlarda etkili olan endokrin bozucu kimyasallar ya genin kodlanan bölgesinde değişiklik yaparak yanlış ürün (etkili madde) ortaya çıkmasına neden olurlar ya da genin düzenleyici bölgesinde epigenetik ve genetik imprinting (susturma) değişikliklerle ya da kodlanmayan ribonükleik asid (RNA) bağlanmasıyla normal ürünün (hormonun ya da etkili maddenin) az sentezine veya hiç sentezlenmemesine neden olurlar. Bu yüzden endokrin bozucu kimyasalların hangi gelişim döneminde ne kadar miktar ve sürede alındığı, genomun değişimine ve işleyişine nasıl etki ettiği büyük önem taşımaktadır. Diğer taraftan

vücudumuza giren endokrin bozucuların metabolizmasında rol oynayan enzim aktivite farklılıklarımız ve endokrin sistemimizde rol alan genlerin polimorfizmleri yani bireyden bireye genetik farklılıklarımız da bireyin vereceği yanıtları ve ortaya çıkacak fenotipi (klinik özellikleri) değiştirecektir. Bu son noktanın iyi anlaşılması endokrin bozucuların neden bazı bireylerde daha etkili olduğunu anlamamızı sağlayacaktır.

Endokrin bozucu kimyasalların epigenetik etkileri yol açtıkları istenmeyen etkilerin nesilden nesile geçmesine sebep oldukları için çok büyük önem taşır. Epigenetik düzenlemeler genetik olarak DNA dizininde değişiklik yapmazlar ancak kromatin yapısında kalıtımla geçebilen değişikliklere yol açarlar ve çevresel etkiler ile geri dönüşümlü olabilirler. Deney hayvanlarında elde edilen sonuçlar ile endokrin bozucuların epigenetik etkilerinin üçüncü nesile kadar devam ettiği kanıtlanmıştır. Endokrin bozuculara maruz kalma tüm popülasyon için önemli bir sorundur. Ancak, çevresel etkilere karşı daha hassas olmaları nedeniyle fetus ve bebeklerde endokrin bozucuların etkilerinin değerlendirildiği araştırmalar daha fazla sayıdadır. Doz-cevap ilişkisinin her zaman lineer olmaması endokrin bozucuların önemli bir özelliğini oluşturur: Bazı kimyasal maddelerin öngörülemeyen bir şekilde düşük dozlarının daha etkili olduğu belirlenmiştir. Genel olarak, endokrin bozucuların istenmeyen etkileri hemen gözlenmez. Oluşacak sağlık sorunları ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilir. Diğer taraftan bazı endokrin bozucuların doğada uzun süre kalıcı özellik gösterdikleri bilinmekte ve bu özelliği gösteren endokrin bozucular kalıcı organik kirleticiler (KOK) olarak tanımlanmaktadır.

Günümüzde insanlar endüstrileşme ve değişen yaşam koşulları nedeniyle değişik kimyasal maddelere karışım halinde ve kronik olarak maruz kalmaktadır. Beslenme, endokrin bozucuların vücuda girişine ve bu bileşiklerin sağlık üzerine olumsuz etkilerine farklı yollarla neden olmaktadır. Bunların başında, endokrin bozucu kimyasalları içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi, içme suyu ve yiyeceklerin hazırlanmasında kullanılan suyun endokrin bozucu içermesi, mutfakta kullanılan araç-gereçlerden ve temizlik ürünlerinden besinlere endokrin bozucuların bulaşması, pişirme ve besinlere uygulanan işlemler sırasında endokrin bozucu etkiye sahip bileşiklerin oluşması, katkı maddelerinin eklenmesi ve çeşitli ambalaj malzemelerinden besinlere endokrin bozucuların geçmesi gelmektedir. Örneğin lipofilik yapıda olan dioksin ve furanlar lipitten zengin et, yağlı balık, süt ve süt ürünlerinden birikirler (İşgüven, 2023). Pestisitler beslenme ya da diğer yollardan insanların maruz kaldığı önemli bir endokrin bozucu kimyasal grubunu oluşturmakta olup bazıları kalıcı organik kirleticiler grubunda yer almaktadır; bu nedenle

birçoğu yasaklanmış olmasına rağmen yasak öncesi kullanımından dolayı doğada halen bulunabilmektedir.

Batı tarzı beslenmenin yerini Akdeniz tarzı beslenme alışkanlığına bırakması, endokrin bozucuların etkilerinin azaltılması açısından kaçınılmazdır. Yine besin tercihlerinin düzenlenmesi ve besinlerin temininden tüketimine kadar olan süreçte (satın alma, hazırlama, pişirme, servis, saklama/depolama) yapılan uygulamaların değiştirilmesiyle, endokrin bozucuların etkileri önemli düzeyde azaltılabilmektedir. Ayrıca, sık sık ağırlık kazanma-kaybetme döngüsüne girilmesi ya da hızlı ağırlık kaybı da dolaşımdaki endokrin bozucuların konsantrasyonunu arttırarak, bu kimyasalların etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olduğu için istenmemektedir.

Gıda takviyesi ya da bağışıklık sistemini güçlendirici olarak tanımlanan maddelerin bir kısmı endokrin bozucu etki yapabileceğinden özellikle çocuklarda kullanılması sakınca yaratabilir. Diğer taraftan genel olarak güvenli olarak tanınan statüsüne (GRAS) sahip katkı maddeleri ulusal olarak ele alınmalı ve güncellenmelidir. Katkı maddelerine maruz kalma düzeyinin günlük diyet çeşitliliği, farklı gıdalardan alınma düzeyi, gıda dışı kaynaklardan kontaminasyon, katkı maddelerinin birleşik etkileşimi gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak tekrar gözden geçirilmesi ve ulusal düzeyde risk değerlendirme çalışmalarının yapılması gerekmekte olup halk sağlığı açısından elzem olduğu düşünülmektedir. Ayrıca katkı maddelerinin çocuklarda, gebelerde ve emzirme döneminde kullanımına sınırlama getirilmelidir. Ulusal ve uluslararası düzeyde pestisit kullanımları ve kalıntı limitleri regülasyonlarca düzenlenmiş olmakla birlikte, endokrin bozucu niteliklerine dair yasal bir mevzuat veya rapor bulunmadığından, bu alanda yapılmış bilimsel çalışmaların değerlendirilerek risk değerlendirme sisteminin işletilmesi bir gereklilik olarak görülmektedir. Endüstriyel tarımsal üretimde ürünler yasal mevzuatlar ve sürekli denetimlerle kontrol altında tutulduğundan bireysel üretilen ürünlerin daha doğal olduğu düşüncesi destek görmemektedir. Bu sebeple doğal veya organik adı altında nitelendirilen kayıt dışı üretimlerin daha çok kontrol edilerek tüketicilerin de bu tarz ürünler hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Endokrin bozucu kimyasallar açısından aynı zaman diliminde çok sayıda endokrin bozucuya kronik olarak maruz kalma söz konusu olabileceğinden özellikle gıdalarla maruz kalmanın olası sonuçları iyi değerlendirilmelidir. Endokrin bozucularla ilgili hastalıkların ABD'deki maliyetinin yıllık gayri safi gelirin %2,3'üne karşılık geldiği ve 340 milyar dolar olduğu, Avrupa'da ise bu hastalıkların tedavisi için harcanan paranın yıllık gayri safi gelirin %1'ini

oluşturduğu ve 217 milyar dolar olduğu bildirilmiştir. Bu veriler dahi başlı başına endokrin bozucuların toplum sağlığı için ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çağımızın önemli bir sorunu haline gelen endokrin bozucu kimyasallarla mücadelemiz öncelikle bu raporumuzda yaptığımız gibi bu kimyasalların tanınması için gerekli bilgilendirmelerin yapılması ve gerektiğinde kamu spotları ile endokrin bozuculara maruz kalan bireylerde farkındalık oluşturulmasıdır. Ayrıca, endokrin bozucular konusuna yasal nitelik kazandırılması amacıyla gerekli düzenlemelerin yapılarak mevzuatta yerini alabilecek çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir. Rapordan da anlaşılacağı üzere, endokrin bozucu kimyasallar uzmanlık gerektiren değişik sektörleri ilgilendirdiği için, özellikle sağlık etkilerinden dolayı, Bakanlığımızın ulusal düzeyde ama uluslararası organizasyonlarla entegre ve değişik sektörlerin temsilcilerinden oluşan bir bilim danışma kurulu kurulmasına öncülük etmesi gerekmektedir (Ercan ve Tarçın, 2022). Düzenli olarak uluslararası organizasyonlarla ortak çalışacak bilim danışma kurulu, endokrin bozucu niteliğe sahip kimyasalların güncellenmiş kabul edilebilir limitlerinin belirlenmesini sağlayacak şekilde yetkilendirilmelidir.

İÇİNDEKİLER

BİLİM KOMİSYONU	I
YÖNETİCİ ÖZETİ	III
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. İnsanın Genomik Yapısı	2
1.2. DNA'daki Genetik Bilginin Kapasitesi	4
1.3. İnsanın Gen Yapısı	4
1.4. Bireysel Genetiğin Önemi	5
1.5. Genetik Hep Bireysel mi Olacak?	6
1.6. Epigenetik.....	6
1.7. DNA Metilasyonu	7
1.8. Histon Modifikasyonu	7
1.9. Aberan miRNA Ekspresyonu	7
2. ENDOKRİN BOZUCULAR	9
2.1. Endokrin Bozucuların Etkilerini Değiştirebilen Etmenlerin Tanımlanması	11
2.1.1 Endokrin Bozucuya Maruz Kalma Yaşı	11
2.1.2 Maruz Kalınan Doz.....	12
2.1.3 Karışım Halinde Endokrin Bozuculara Maruziyet	13
2.1.4 Gecikmiş Etkiler	13
2.1.5 Etkilerin Kuşaklararası Gözlenebilmesi	13
2.1.6 Endokrin Sistemin Epigenetik Etkilenmesi	14
2.1.7 Endokrin Bozucular ve Epigenetik Etkileri	14
2.2. Endokrin Bozucuların Sınıflandırılması ve Tanımları	14
2.3. Beslenme ile Endokrin Bozucu Kimyasallara Maruziyet	15
2.4. Besinlerdeki EB'lar ve Epigenetik etkilenme	16
3. GIDA KAYNAKLI ENDOKRİN BOZUCULAR	20
3.1. Bitkisel Gıda Kaynaklı Endokrin Bozucular	20
3.2. Hayvansal Gıda Kaynaklı Endokrin Bozucular	21
3.3. Gıda İşleme Sırasında Oluşan Kimyasallar ve Endokrin Bozucu Potansiyelleri	24
3.3.1. Akrilamid	24
3.3.2. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH)	25
3.3.3. Heterosiklik Aromatik Aminler (HAA).....	26
3.3.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri (GSÜ).....	27
3.4. Endokrin Bozucu Nitelikte Gıda Katkı Maddeleri	28
3.4.1. Katkı maddeleri ve endokrin bozucu nitelikleri hakkında yapılan çalışmalar.....	30
3.4.2. Tatlandırıcılar	31
3.5. Gıda ile Temas Halinde Olan Madde ve Malzemelerden Gıdalara Geçen Endokrin Bozucu Kimyasallar	31
3.5.1. BPA.....	32
3.5.2. BPA ile İlgili Yönetmelikler.....	33
3.5.3. BPA'nın Toksikolojik Değerlendirilmesi	33
3.5.4. Epoksi Reçineler	33
3.5.5. Fitalatlar	36
3.5.6. NIAS (Üretim Gereği Ortaya Çıkan) Maddeler	39

3.6. Gıdalara Bulaş Yoluyla Geçen Endokrin Bozucular	40
3.6.1. Metaller	40
3.6.2. Zirai Kimyasallar	43
4. ENDOKRİN BOZUCULARIN TARIMSAL ÜRÜNLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	50
4.1. Bitki Sağlığı Ürünleri	50
4.1.1. Endokrin Bozucu Pestisitlerin (EBP) Etkileri	51
4.1.2. Türkiye’de Pestisitlerin Durumu	51
4.2. Bitkisel Gıdalar	54
4.2.1. Fitoöstrojenler	55
4.2.2. Fitoöstrojenlerin Sınıflandırılması ve Kaynakları	56
4.2.3. Fitoöstrojenlerin Absorbisyonu, Biyoelverişlilikleri ve Metabolizmaları	58
4.2.4. Fitoöstrojenlerin Etki Mekanizmaları	58
4.2.5. Fitoöstrojenlerin Endokrin Bozucu Aktiviteleri	59
4.3. Hayvansal Kaynaklı Gıdalar	60
4.3.1. Kırmızı Et	60
4.3.2. Süt	60
4.3.3. Yumurta	61
4.3.4. Beyaz Et	62
4.4. Arı Ürünleri	63
4.4.1. Propolis	63
4.4.2. Arı Poleni	65
4.4.3. Arı sütü	66
4.4.4. Apilarnil	69
5. GIDA KAYNAKLI ENDOKRİN BOZUCULARIN GEBELİKTE VE ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ ETKİLERİ	72
5.1. EBK’lara Maruziyet ve Fertilité	73
5.2. EBK’ler ve Fetal Programlanma	75
5.3. EBK’ler ve plasenta ile ilgili durumlar	75
5.4. EBK’ler ve Gestasyonel Diyabet	76
5.5. Erken Çocukluk Döneminde Endokrin Bozucu Kimyasalların Etkileri	76
5.5.1. Nörogelişimsel Etkiler	77
5.5.2. Obezite	78
5.5.3. Üreme Sistemi ve Puberte Üzerine Etkileri	79
5.5.4. Tiroid Üzerine Etkiler	80
5.5.5. Diğer Sistemler Üzerine Etkiler	81
5.6. Beslenme ve Puberte Bulguları	81
6. GIDA KAYNAKLI ENDOKRİN BOZUCULARIN ERİŞKİNLERDEKİ ETKİLERİ ..	84
6.1. Obezite ve Diyabet Üzerine Etkiler	84
6.2. Tiroid Üzerine Etkiler	86
6.3. Üreme Sağlığı Üzerine Etkiler	88
6.3.1. Kadın Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	88
6.3.2. Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	89
6.4. Kanser Üzerine Etkiler	90
7. ENDOKRİN BOZUCULARDAN ETKİLENMENİN AZALTILMASINA YÖNELİK ÖNERİLER	94
7.1. Arı Ürünleri ile İlgili Öneriler	94
7.2. Beslenme ile İlgili Öneriler	94
7.2.1. Beslenmenin Düzenlenmesi	95
7.2.2. İdeal Vücut Ağırlığının Korunması	98

7.2.3. Besin Sağlanması İlişkin Tercihlerin Düzenlenmesi	99
7.2.4. Besin Hazırlama, Pişirme ve Saklamaya İlişkin Davranışların Düzenlenmesi	99
7.3. Pestisitlerin Kullanımı ile İlgili Eksiklikler ve Öneriler.....	100
8. MEVCUT ULUSAL VE ULUSLARARASI MEVZUAT, İZLEME DEĞERLENDİRME	102
8.1. Endokrin Bozucu Bileşikler Kapsamında Ulusal Düzeyde Yürütülen Çalışmalar	107
8.2. Endokrin Bozucu Kimyasallar ile İlgili Ülkemizdeki Yasal Düzenlemeler	110
9. SONUÇ	115
10. SIKÇA SORULAN SORULAR	120
11. KAYNAKLAR.....	128

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Endokrin bozucu olduğu düşünölen maddeler.....	15
Tablo 3.1. İnsanların diyet yoluyla maruz kaldığı başlıca endokrin bozucu kimyasallar, kaynakları, mekanizmaları ve zararlı etkileri.....	23
Tablo 3.2 PAH oluşumuna neden olan pişirme işlemleri.....	26
Tablo 3.3. Bazı gıdalardaki HAA miktarları.....	26
Tablo 3.4. Bazı gıdalardaki GSÜ konsantrasyonları.....	27
Tablo 3.5. Bazı çalışmalarda endokrin bozucu etkileri gösterilmiş olan gıda katkı maddeleri....	28
Tablo 3.6. PC ve epoksi reçinelerden gıdalara geçen BPA miktarları.....	34
Tablo 3.7. TGK Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nde plastikleştirici olarak kullanılan ftalat esterlerine dair özellikler.....	36
Tablo 3.8. Türkiye'de kullanımı sonlandırılan yasaklı pestisitlerden bazılarının endokrin bozucu niteliklerine dair yapılan çalışmalar.....	45
Tablo 4.1. Türkiye'de ruhsatlı endokrin bozucu pestisitler ve etki yolları.....	52
Tablo 4.2. Türkiye'den AB ölkelerine gönderilen bitkisel ürün partilerine göre uygun bulunmayanların sayısı ve nedenleri.....	53
Tablo 4.3. Bitki ve bitkisel gıdaların toplam fitoöstrojen içerikleri.....	56
Tablo 4.4. Bazı bitki ve gıdalarda stilben içeriği.....	57
Tablo 4.5. Arı sütünün endokrin sistem üzerine etkileri.....	67
Tablo 5.1. EBK'lar ve üreme sistemine zararlı etkileri.....	74
Tablo 5.2. Endokrin bozucuların erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri.....	80
Tablo 6.1. Karsinojenlerin temel özellikleri.....	90
Tablo 8.1. AB ve ABD arasındaki regölasyon yaklaşım farklılıkları.....	103
Tablo 8.2. Endokrin bozucu kimyasallar açısından Avrupa Birliği'ndeki düzenlemeler.....	104
Tablo 8.3. Endokrin bozucu kimyasallara ilişkin spesifik düzenlemeler.....	106

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Metabolik düzenlemeleri etkileyen ve obezite riskini artıran potansiyel obezojen etki mekanizmaları.....	85
Şekil 6.2. Obezijenik endokrin bozucuların etki mekanizmalarının özeti.....	86
Şekil 8.1. Gıda Katkı Maddeleri için aşamalı toksisite testleri.....	109

KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
A	: Adenin
BPA	: Bisfenol A
C	: Sitozin
DCP	: Diklorofenol
DDT	: Diklorodifeniltrikloroetan
DEHP	: Di-2-etilhekzil fitalat
DINP	: Diizonil fitalat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNMT	: DNA methyltransferase
EB	: Endokrin Bozucular
EBB	: Endokrin Bozucu Bileşikler
EDC	: Endokrin Bozucu Kimyasal
EBK	: Endokrin Bozucu Kimyasal
EBP	: Endokrin Bozucu Pestisitler
EEP	: Propolisin etanol özütü
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EPA	: Amerikan Çevre Koruma Ajansı
ER	: Östrojen reseptörlerine
FGR	: Fetal Büyüme Geriliği
G	: Guanin
GDM	: Gestasyonel Diyabet
GRAS	: Genel Olarak Güvenli Olarak Tanınan
GSÜ	: Glikasyon Son Ürünleri
HAA	: Heterosiklik Aromatik Aminler
HCB	: Heksaklorobenzen
Hg	: Cıva
İGP	: İnsan Genom Projesi
JECFA	: Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi
KOK	: Kalıcı Organik Kirleticiler
LOD	: Asgari miktar değeri : Monobütil fitalat
MO	: Metil oleat
MP	: Metil palmitat
MRL	: Maksimum Kalıntı Limitleri
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NIAS	: Üretim Gereği Ortaya Çıkan Maddeler
NOAEL	: Gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz
NR	: Nükleer hormon reseptörleri
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PBDE	: Polibromlanmış difenil eter
PC	: Polikarbonat
PCB	: Poliklorlu bifeniller
PCDD	: Dibenzodioksinler
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PFA	: Perfloraalkil maddeler

Kısaltma	Açıklama
PFOA	: Perflorooktanoik Asit
PFOS	: Perflorooktan Sülfonat
PG	: Propilen glikol
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Gamma Reseptörleri
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
REACH	: Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması
REP	: Propolisin eter özütü
RNA	: RiboNükleik Asit
SAH	: S-adenozil homosisteine
SAM	: S-adenozil metyonin
SİRT	: Sirtuin
SML	: Spesifik Migrasyon Limiti
T	: Timin
TCDD	: Tetraklorodibenzodioksin
TDI	: Tolere edilebilir günlük alım
TGK	: Türk Gıda Kodeksi
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
US EPA	: ABD Çevre Koruma Ajansı

1. GİRİŞ

Evrenin oluşumundan günümüze yaklaşık 15 milyar yıl geçtiği hesaplanmaktadır. Evrenin son 5 milyar yılında şekillenen dünyamızda, canlılığın 3,5 milyar yıldır ortaya çıkışından sonra, günümüz dünyası da dâhil 8 milyon 750 bin canlı türü olduğu bilinmektedir (Mora ve ark. 2011). İnsanlık avcılık ve toplayıcılıkla geçen milyonlarca ve yüz binlerce yılın ardından, yaklaşık 12 bin yıl öncesinde (Göbeklitepe/Şanlıurfa) yerleşik düzene geçerek, yeni bir yaşam biçimine uyum sağlamaya çalışmıştır. Her canlı gibi insan da genetik yapısının çevreyle uyumunu takiben hayatta kalıp, ancak yeni döller vererek, yani üremede başarılı olanlarla, değişen genetik yapısını yeni nesillere aktararak günümüze kadar gelmiştir. Yeni nesil, bu çevresel koşullarda yaşamaya uyum sağlamış genetik yapıyı taşımaktadır. Bu yerleşik yaşam tarzına uyumda hem yiyecek tipi ve miktarı hem de hareket alanındaki kısıtlama ve değişim dikkat çekmektedir.

Filogenetik yani “canlılar arası genetik akrabalık” derecesi üzerine yapılan moleküler genetik çalışmalar bize, avcılık ve toplayıcılıkla geçen dönemdeki beslenme biçimi, hareket sistemi ve bunların metabolizmasında rol oynayan genlerimiz ile bugünkü besin tipleri, üretimi, depolanması, ambalajlanma ve transferi dahil beslenme biçimimiz ve hareketsiz yaşamımızdaki metabolizmamız ve bunlara göre seçilen genlerimizin çalışma prensipleri arasında uçurum denecek kadar farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu uyumsuzlukta hem yiyecek tipi ve miktarı hem de kısıtlı hareket alanındaki değişim; sağlık ve hastalık ikileminde dikkat çeken konulardır. En dikkat çekilmesi gereken durum ise saatlerce av ve yiyecek peşinden koşan, yakaladığı ağır avları kilometrelerce sırtında tekrar yaşadığı yere taşıyan insan tipinden, bugün bu fiziksel faaliyetleri spor salonlarında, yiyecekleri ise hazır, işlenmiş, depolanmış, ambalajlanmış, katkılı bir biçimde elde etme yoluna mahkûm insan tipine ulaşmış olmasıdır.

Binlerce yıldır günlük, aylık ve yıllık yiyeceğini her mevsimin ürettiği, mevsimin verdikleri ile beslenen ve onlara ulaşmak için onlarca kilometre her türlü bedensel hareket ve ruhsal doyumunu doğa ile barışık götüren insan; yerleşik düzene geçerek hareketini kısıtlamıştır. Artık her mevsimde bulduğunu yeme yerine, yiyecek depolama ve saklama yoluna gitmiştir. Bu durum, insanın özellikle kış ve soğuk mevsimlerde dışarı çıkmak yerine, içeride hapsolmasına ve bu dönemi hareketsiz geçirmesine neden olmuştur. Metabolizması değişen insan, kilo alma ve metabolik hastalıklara yatkın olmaya başlamıştır (Schlebusch ve ark., 2017).

Oluşturduğu köy tipi yerleşke ve topluluklar, yeni yönetim, denetim ve üretim mekanizmalarının eklenmesi ile gittikçe bugünkü sanayi şehirlerine dönüşmüştür. Bu süreç, insan

türünün milyonlarca yıllık tarihine karşılık, sadece yerleşik yaşama geçişin 10-12 bin yıllık gibi kısa zaman diliminin 500 yıllık zamanına denk gelmektedir. Yerleşik düzene geçmesiyle milyonlarca yıllık insan genetik yapısı kısıtlı, ıslah edilmiş, orijinalinden sapmış, depolanmış, ilaçla korunmaya çalışılmış yiyeceklere ve hareketli yaşamdan durağan bir yaşama sıkıştırmanın faturasını, uyum sağlamaktan zorlandığı bu yeni çevresinde o güne kadar karşılaşmadığı kanser, diyabet, kalp ve damar hastalıkları ile ödemeye başlamıştır. Çünkü, çevre hızla değiştiği halde insanın o güne kadar taşıdığı genetik yapı ve çeşitliliğin, bu çevre ve besin değişikliği hızına cevap vermek ve seçilmek için yeterli zamanı geçiremediği görülmektedir.

Değişen besinler, hava kirliliği, kimyasallara günlük ve aşırı maruz kalma sonucu, zaten dinamik bir yapı olan genetik yapımız DNA (DeoksiribonükleikAsit), hasar gördüğünde kendini tamir edecek fırsatı bulamadı, üst üste mutasyon darbeleri alarak, epigenetik ve genomik imprinting (susturma, damgalanma, işaretleme, baskılanma) gibi değişimlerle başta endokrin sistemle ilgili olmak üzere sistemik hastalıklar ortaya çıkmıştır.

Sağlığımızın ve hastalıklarımızın temeline baktığımızda, hastalıklara yatkınlığımız birincil olarak genetik yapımız ve onun korunmasına, ikinci derecede genetik yapımızın iç ve dış çevremizle olan etkileşimine bağlıdır.

1.1. İnsanın Genomik Yapısı

Bir canlının toplam genetik yapısına, yani bir hücreindeki toplam genetik yapısına “genom” denilmektedir. Genomik yapı, üzerinde bilgiyi taşıyan DNA ve onun organizasyonundan oluşur. DNA, nükleik asit yapısındaki bir biyomoleküldür. DNA’daki bilgi önce diğer bir nükleik asit olan RNA’ya, sonradan da RNA’dan proteine aktarılır.

Büyüme, gelişme ve farklılaşma ile ilgili bütün olaylar birinci dereceden anne ve babadan gelen genler tarafından genetik kontrol altında gerçekleşir. Bazen de çevresel faktörlerin etkisi ile genetik yapı üzerinden veya genetik yapıyı değiştirmeksizin (epigenetik) bağımsız şekilde olabilmektedir.

1977 yılında F. Sanger’in DNA dizilemesini (Sekanslama) (Brown, 2002; Lehrach, 2013; Heather ve Chain, 2016) ve 1985 yılında Kary Mullis’in PCR (Polymerase Chain Reaction; Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) teknolojisini geliştirmesi ve devreye konulması hedef DNA bölgelerinin aydınlatılmasına (Mullis ve ark., 1986), 1990-2003 yılları arasında çalışılan İnsan

Genom Projesi (İGP)'nin tamamlanmasına büyük katkı verdi ve hız kazandı. İGP ile insan genetik yapısının dizisi ortaya çıkarıldı (Genome, 2021).

İGP de hastalıklarımızın ve özelliklerimizin genetik altyapısının belirlenmesi, hastalıklarda bireysel genetik farklılığımızın ve yatkınlığımızın ortaya konması, her bir sistemle ilgili genlerin açıklığa kavuşturulması tanı, tedavi ve takipte, iç ve dış çevremizin düzenlenmesinde büyük katkı sağladı. Ayrıca bir sistemimizin genetik alt yapısı, genetik bilgi akışında aracı olan ve genetik kontrolde işe karışan RNA çeşitleri ile diğer sistemlerin ilişkileri ortaya çıkmaya başladı. Her bir sistemin sağlıklılık ve hastalık durumuna ilişkin genotip-fenotip ilişkilendirilmesine gidildi. Birinci dereceden sorumlu genin veya bu genlerin modifiye edici genler tarafından ifadesinin değiştirilmesi keşfedildi.

Genetik bilgi akışında (DNA->RNA->Protein), genetik yapının değişmeksizin, epigenetik modifikasyonlarla genin işleyişinin değişmesi ve epigenetik etkinin kalıtsallığının ortaya konulması, genetik hastalıklara yeni bir bakış açısı kazandı. Epigenetik mekanizmanın çözümü, insanın dış çevreden hava, toprak ve su üzerinden, besin ve gıdalar aracılığı ile maruz kaldığı kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanlardan korunma gerekliliğini ve takibi zorunlu kıldı. Bu çerçevede beslenme genetiği (nütrigenetik), İGP'nde önemli bir başlık oldu. Beslenme genetiği ile bağlantılı metabolizmada rol oynayan genlerin incelendiği metabolom alt başlığı ise günümüzde öne çıkan başlığı oluşturdu. Sistemin biyolojik olarak her an düzenlenmesini ve regülasyonunu sağlayan enzim, hormon ve faktörlerin genlerini inceleyen genom alt başlığı ise regülom, en kompleks kısım epigenom ve yeni "omics"ler olarak hizmet vermeye başladı (Yan ve ark., 2015).

Tüm bu genetik yapı ve işleyişinin, insanın gelişimsel basamaklarının her adımında, anne üzerinden ve anneden bağımsız beslenme sürecinde genetik yapı ile uyumlu besin ve gıdalarla beslenmesine bağlı olduğu görülmektedir. Çünkü insanın prenatal ve postnatal gelişimini kontrol eden ve düzenleyen sistemlerden biri de kuşkusuz endokrin sistemi ve metabolizmasıdır. Besin ve gıdalar, bunlarla alınan kimyasallar, katkı maddeleri ve bulaşlar ya direkt DNA üzerinden genlerin yapısını mutasyona uğratarak, epigenetik ve genetik susturma aracılığı ile etkileyerek ya da gen ürünlerinin hücresel yollarını kodlanmayan RNA'larca işleyişini bozarak fonksiyon değişikliğine neden olmaktadır.

İnsan karyotipinde bulunan her kromozom kendini oluşturan DNA'sı üzerinde belli bir bölgeyi kapsayan ve bir özelliğimize karşılık gelen genleri taşımaktadır. O halde gen, fonksiyonel

olarak iş gören bir protein veya RNA (RiboNükleik Asit) kodlayan DNA bölgesidir diye tanımlayabiliriz.

Bir de mitokondrideki genom parçamız vardır. İnsan mitokondrisi ve onun taşıdığı genetik yapıyı sadece anneden gelen yumurta ile alır. Bir başka deyişle bir insan anneden 23 kromozom ve mitokondrisini, babadan ise sadece 23 kromozom alarak toplam genomunu oluşturmuş olur.

Mitokondri hücremizde, dolayısı ile vücudumuzda enerji üreten fabrika gibi rol oynadığından günlük yaşamda çok önemli bir organeldir. Mitokondrinin sayısı ve yapısı; bulunduğu organ ve dokunun fonksiyonuna, çalışma biçimine bağlı olarak değişebilir. İnsan mitokondri DNA'sı üzerinde sadece 37 gen bulunmaktadır. Mitokondri DNA'sı üzerinde kodlanan genler (37 gen), daha çok enerji üretiminde ve yaşlanmada oldukça önemlidir. Mitokondride tamir mekanizması zayıf olduğundan, DNA'sında meydana gelebilecek mutasyonlar tamir edilemediğinden, mutasyon birikimi ile de klinik tablosu çok ağır olan, anneden çocuğa aktarılan nörolojik ve kas hastalıklarına neden olmaktadır.

1.2. DNA'daki Genetik Bilginin Kapasitesi

İnsan genetik yapısının tek kopyasında, yani 23 kromozomunda toplamda 3.2 milyar nükleotid, adenin, timin, guanin ve sitozin (A, T, G, C) bulunmaktadır. Bir kromozomu oluşturan DNA'mız; örneğin genomumuzun en büyük kromozomu olan 1 nolu kromozomumuzun DNA'sında; 249 milyon tane arka arkaya dizilmiş A, T, G ve C nükleotidi vardır. İnsan hücresindeki genetik yapının %8'ine karşılık gelir. Kromozom 1, bu kadar nükleotide karşılık vücudumuzda yaşamsal rol oynayan 4 bin 220 gen barındırır. Bu genlerle ilişkili olarak kanserden gelişme geriliğine ve nörolojik hastalıklara kadar farklılık gösteren 350'den fazla hastalık tanımlanmıştır.

Bugün son veriler bize; 20 bin 671 protein kodlayan genimizin netleştiğini, 281 bin 89 kodlanmayan RNA geninin olduğunu, bunlardan 124 bin 449'unun lncRNA (uzun kodlanmayan RNA) iken, 109 bin 831'inin piRNA (piwi etkileşimli RNA), 6 bin 842'sinin miRNA (mikro RNA) ve geriye kalanının ise diğer RNA tiplerinin olduğunu göstermektedir (Genecard, 2021).

1.3. İnsanın Gen Yapısı

Vücuda giren ve ilgili organlarda etkili olan endokrin bozucu kimyasallar ya genin kodlanan bölgesinde değişiklik yaparak yanlış ürün ortaya çıkmasına neden oluyorlar ya genin düzenleyici bölgesinde epigenetik ve genetik imprinting (susturma, damgalanma, işaretleme,

baskılanma) değişikliklerle ya da kodlanmayan RNA bağlanmasıyla normal ürünün az sentezine veya hiç sentezlenmemesine neden oluyorlar. Bu yüzden endokrin bozucu kimyasalların hangi gelişim döneminde ne kadar miktar ve sürede alındığı, genomun değişimine ve işleyişine nasıl etki ettiği büyük önem taşımaktadır.

Bireysel genetik yapı, bireysel sağlık ve bireysel hastalıklar gibi bireysel beslenme, bireysel tedavi, bireysel bağışıklık, bireysel ömür uzunluğu, bireysel kapasite, bireysel düşünce ve bireysel sportif performansları ortaya çıkarmaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere bireysel genetik farklılıklarımız kromozomdan ziyade DNA düzeyinde, yani moleküler genetik düzeyde, daha da somutlaştırırsak ya bir genin proteine çevrilen kısmında, ya genin düzenleyici ve kontrol dizilerinde ya da RNA çeşitlerindeki farklılıklarımızdan kaynaklanmaktadır.

1.4. Bireysel Genetiğin Önemi

Moleküler genetik ve gen düzeyindeki bu farklılıklarımız bizi değişen çevre koşullarına dirençli kılınmamızda ve uyumda büyük avantaj sağlamaktadır. Örneğin; virüs ile karşılaşınca aynı aile bireyleri etraftaki insanlar dâhil, herkes aynı bağışık cevabı vermiyor. Kimisi hafif, kimisi ağır, kimisi hiç etkilenmeden enfeksiyonu geçirebiliyor. Aynı bakışla, salonda bulunan insanların gittikçe artan sıcaklığa veya azalan oksijene bağlı olarak verdikleri cevapta, süre ilerledikçe dayanabilenlerin sayısı her geçen dakika azalacaktır. Ya da 100 kişilik ve 25 derece sıcaklıktaki bir salonda, sıcaklığı aniden 40 dereceye veya 50 dereceye çıkardığımızda hem ısıyı hem de oksijen azlığını tölere edecek kişi sayısı birkaçı geçmeyecektir. Burada düşük oksijen ve yüksek sıcaklıkta vücut ısısını düzenleyici proteinlerin, hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesinin, kalp ve akciğerin performasyonunda görevli proteinlerin dolayısı ile de bunları kodlayan genlerin bireylerdeki genetik farklılıkları ve bunların ürünlerinin cevapları olduğunu unutmamak gerekiyor. Ya da bir durumdan uzun süre koşarak uzaklaşmak isteyen aynı yaş ve cinsiyetteki insanların hepsi aynı hızda ve sürede uzaklaşmıyor. Kimisi kısa sürede yoruluyor, kimisi hızla öne geçiyor ama bir süre sonra en geride kalıyor, kimisi de belli bir tempoda uzun süre koşabiliyor. Burada da önceki örneklerde olduğu gibi, başta kas yapısı, kastaki enerji metabolizması, akciğer ve kalp performansındaki protein ve enzimler başta olmak üzere yüzlerce gen ve bunların kontrolünü sağlayan değişik RNA tiplerinin bireysel farklılıkları önemli rol oynamaktalar. Aynı biçimde vücudumuza giren endokrin bozucuların metabolizmasında rol oynayan enzim aktivite farklılıklarımız, endokrin sistemimizde rol alan genlerin polimorfizmleri de bireyin vereceği yanıtları ve ortaya çıkacak fenotipi değiştirecektir.

1.5. Genetik Hep Bireysel mi Olacak?

Genetik yapının dinamikliğine, bu dinamik yapının hem gamet oluşturulurken parça alışverişi (kros over ve rekombinasyon) hem de epigenetik etkileşim ile sistem biyolojisindeki davranış ve mekanizmalarına, iç ve dış çevre ile olan etkileşimine baktığımızda, genetiğin hep bireysel olacağını söyleyebiliriz. Bunun aksi genetik yapının sabit kalmasıdır ki, değişen çevreye uyum olamayacağından bu canlılığın sonu demektir.

İnsan Genom Projesi aynı toplumda yaşayan ve sokaktan geçen rastgele seçilen iki kişinin genetik yapısında ortalama 7 milyon nükleotid farkı olduğunu ortaya koymuştur. Bunun kodlayan bölgelere (ekzonlara) denk gelen kısmında, bu iki kişi yaklaşık 7 bin gen için farklılık göstermektedir. Bu genlerden metabolizmadan sorumlu olanların hızlı veya yavaş metabolizer olmasından aynı ilaca farklı cevap vermeye, aynı miktarda ve zamanda aynı besine farklı cevap oluşturmaya kadar farklılıklarımız ortaya çıkmaktadır. Kısaca bugün dünyada 7 milyar insan varsa, tıpkı parmak izi, gözdeki retina izi, ses tellerimizi özel kılan farklılıklar, düşünce biçimimizdeki farklılıklar ve yüzümüzü oluşturan genlerdeki farklılıklarımız gibi 7 milyar da genetik yapısı farklı insan var demektir. İnsan sayısı 8 veya 18 milyar da olsa, gamet oluşum sistemi, zigot oluşumu, doğum öncesi ve sonrası gelişim dönemindeki genetik ve çevre etkileşimi ile ortaya çıkan mutasyon ve polimorfizm ile bu çeşitlilik devam edecektir.

Çünkü bu çeşitliliğin altında, DNA'mız her ne kadar tamir mekanizmalarıyla stabil kalmaya çalışsa da dinamik bir yapıya sahip olan genomumuzda birçok genetik mekanizmalar rol oynamaktadır.

1.6. Epigenetik

Epigenetik, özellikle germ hücresinin gelişimi ve embriyogenez sırasında meydana gelen, gen ekspresyonunu etkileyen ve buna bağlı fenotipik değişikliklere neden olan düzenlenmelerdir. Epigenetik düzenlemeler genetik olarak DNA dizininde değişiklik yaratmazlar ancak kromatin yapısında katılımla geçebilen değişikliklere yol açarlar ve çevresel etkiler ile geri dönüşümlü olabilirler (Alavian-Ghavanini ve Rüegg, 2017; Plunk ve Richards, 2020).

Endokrin bozucuların epigenetik düzenlemelerdeki rolü son dönemlerde daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Üç farklı epigenetik mekanizma endokrin bozucu etkiler içinde yer alır. Bunlar DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve aberan miRNA ekspresyonudur (Plunk ve Richards, 2020).

1.7. DNA Metilasyonu

DNA'ya kovalan bağ ile metil grubunun eklenmesi ile oluşan DNA metilasyonu transkripsiyonun baskılanmasına yol açmaktadır. Promoter bölgesinde metilasyonun yoğun olması geni sessizleştirirken, metilasyon kaybı gen ekspresyonunu arttırır. Buna karşın gen boyunca hidrosimetilasyon olması aktif transkripsiyon ile ilgilidir.

Metilasyon değişiklikleri “global” yani yaygın olarak farklı genlerde oluşabilirken, “gene özgü” de olabilmektedir (Senyildiz ve ark., 2017).

1.8. Histon Modifikasyonu

DNA histon adı verilen proteinlerin üzerinde organize olmaktadır. Histonlar DNA'nın kompakt hale gelmesini ve kromatinin regülasyonunu sağlar. H1, H5, H2A, H2B, H3, H4 olmak üzere beş büyük histon ailesi vardır. H2A, H2B, H3, H4 ekirdek (core) histonlar olup, her histonun N-terminal ucu bulunur (Streifer ve Gore, 2021).

N-terminal ucun translasyon sonrası modifikasyonu epigenetik düzenlemede önemlidir (Streifer ve Gore, 2021). Asetilasyon, metilasyon, ubiquinasyon ve fosforilasyon olmak üzere translasyon sonrası histon modifikasyonuna neden olan dört işlem bulunmaktadır (Onuzulu ve ark., 2019).

Histon asetilasyonu tipik olarak gen ekspresyonunu arttırırken, histon metilasyonu gen ekspresyonun hem artışı hem de azalmasında rol alır (Streifer ve Gore, 2021).

Ubikitinasyon, ubiquitin proteininin mono veya poli-ubikitinasyon şeklinde histon ve diğer proteinlere bağlanması işlemidir. Histon fosforilasyonu ise sıklıkla genlerin ekspresyonunun uyarılmasını sağlar (Onuzulu ve ark., 2019).

1.9. Aberan miRNA Ekspresyonu

İnsan genomunun büyük bir kısmı transkripsiyona uğrarken, ancak %2'si translasyona uğrar. Transkripsiyona uğrayan ama translasyon işleminde, bir başka deyişle işlevsel bir proteinin kodlanmasında yer almayan %98'lik kısım, kodlanmayan (non-coding) RNA (ncRNA) olarak adlandırılır (Onuzulu ve ark., 2019; Lomb ve Herrez, 2021). Pek çok biyolojik işlevde rol oynayan ncRNA'lar boyutlarına göre uzun “long” (lcRNA), kk kodlanmayan “small noncoding” (sncRNA), mikro (miRNA), piwi-interacting (piRNA)'lar olmak üzere farklılıklar gösterir. Tüm ncRNA'lar kompleks bir şekilde epigenom ile etkileşime girer. Bu etkileşim, direkt olarak epigenetik düzenleyicilerin etkisini göstermesinde, özel bazı bölgelerde epigenetik etkilerin

artışında, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunun düzenlenmesinde olabilmektedir (Alavian-Ghavanini ve Rüegg, 2017, Lombó ve Herráez, 2021).

2. ENDOKRİN BOZUCULAR

Endokrin bozucular, vücuda alındıklarında hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine agonistik veya antagonistik olarak etki gösteren kimyasal maddelerdir. Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA)'nın tanıma göre endokrin bozucu "vücutta bulunan ve homeostaz, üreme ve gelişim sürecinden sorumlu olan doğal kan yoluyla bulaşan hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, metabolizmasını, bağlanma eylemini veya eliminasyonunu engelleyen ekzojen bir ajan"dır (EPA, 2021). Herhangi bir maddenin endokrin bozucu olarak tanımlanabilmesi için sağlık üzerine olumsuz etkisinin olması ve bu etkiyi endokrin sistem üzerinden gerçekleştirmesi gerekmektedir (Kortenkamp ve ark., 2011; Palioura ve ark., 2011).

Bir kimyasalın bir endokrin bozucu kimyasal (EBK) olup olmadığını belirlemek için kullanılan mevcut veya onaylanmış testler, tüm endokrin etki modlarını kapsamamaktadır. ABD'de mevcut düzenlemeler sadece pestisitler ve içme suyu kirleticileri için östrojen agonist aktivitesi için test yapılmasını gerektirirken, Endokrin Bozucu Tarama ve Test Danışma Komitesi'nin tavsiyeleri östrojen, androjen ve tiroid reseptör bozulmasının değerlendirilmesini de teşvik etmektedir (ECHA, 2018; Kassotis ve ark., 2020).

Birçok endokrin bozucu kimyasalın yapısı, endojen hormonların yapısına benzemektedir. EBK'ler küçük moleküler kütleli ajanlardır, genelde bir fenol halkası içerirler ve bu nedenle doğal steroid hormonları taklit edebilir ve steroid hormon reseptörlerine agonist ya da antagonist olarak bağlanabilirler. Bunlar, üreme ve gelişimsel süreçlerin dengesi için gerekli hormonların üretim, salgı, transport, metabolizma, reseptör bağlanma fonksiyonu ve uzaklaştırılma süreci ile etkileşime geçerek endokrin sistemi etkiler. EBK'ler östrojen reseptörü (ER), androjen reseptörü (AR), progesteron reseptörü, tiroid hormon reseptörü (TR) gibi nükleer reseptörler, PPAR-gamma reseptörleri, dopamin, norepinefrin, serotonin gibi steroid yapıda olmayan reseptörler ve aril hidrokarbon reseptör (ARh) gibi orphan reseptörlere bağlanabilirler (Solecki ve ark., 2017; AGHKÇG, 2019).

EBK'lerin olası etki mekanizmaları 3 madde halinde sıralanabilir (Yıldız Fendoğlu, 2019);

1. Vücutta doğal olarak sentezlenen östrojen, androjen ve tiroit hormonu gibi hormonları taklit veya kısmi taklit edebilir, üretimlerini uyarabilirler.
2. Hücre içinde endojen hormon reseptörüne bağlanarak antagonist gibi davranabilirler. Böylece, endojen hormon reseptöre bağlanamaz ve sinyal oluşturulamaz.

3. Endojen hormonların karaciğerdeki biyotransformasyonlarını değiştirebilirler.

Tüm hormonlar, belirli bir reseptöre veya reseptörlere bağlanarak hareket eder (La Merrill ve ark., 2020). Nükleer hormon reseptörlerinin (NR) doğal ligandlarına yapısal olarak benzer olan EBK'ler, doğal substrat ile rekabet eder ve NR'lere bağlanır. EBK'ye bağlandıktan sonra, NR'ler aktive olur ve NR ko-regülatörleriyle birlikte NR hedef gen promotörlerine alınarak kromatinleri değiştirir. Kromatinin epigenetik durumlarının değişmesi anormal NR-hedef gen ekspresyonu ile sonuçlanır. EBK'ler hormonlarla doğrudan rekabet edebilir, NR ligand bağlama alanlarına bağlanabilir veya allosterik mekanizma yoluyla etkileşime girebilir.

Bugüne kadar, çoğu araştırma EBK'lerin üreme toksisitesine odaklanmıştır (Shi ve ark., 2021). Güncel araştırmalara ait bulgular EBK tarafından uyarılan üreme toksisitesinin steroidogenesis, genetik yatkınlık, epigenetik mekanizmalar ve oksidatif stres gelişimi ile ilişkisini ortaya koymaktadır. EBK'lerin anti-androjenler, anti-östrojenler ve steroidogenik enzim inhibitörleri gibi davranarak steroid üretimi ya da fonksiyonunu etkilediği rapor edilmektedir (Jeng, 2014). Diğer taraftan deney hayvanları üzerinde yürütülmüş olan araştırmalarda neonatal dönemde çevresel Bisfenol A (BPA) - maruziyetinin ilerleyen dönemlerde prekanseröz prostatik lezyonlara yatkınlığı artırdığı ortaya konmuştur. Ayrıca, neonatal dönemde BPA maruziyetine karşı yanıt olarak çeşitli genlerde metilasyon değişikliklerinin gözlemlendiği ve bu değişikliklerin çoğunlukla kalıcı olduğu bildirilmiştir. Üstelik, EBK maruziyeti sonrasında gözlenen bu metilasyon değişikliklerinin F2 kuşağında tümör oluşturmaya yatkınlığın ortaya çıkmasından da sorumlu olduğu değerlendirilmiştir (Guerrero-Bosagna ve Skinner, 2009). Benzer şekilde, Hayvan deneyleri EBK'lerin DNA metilasyon seviyelerinde DNA metiltransferaz değişikliklerini indüklediğini ve bunun sonunda üreme işlevi için önemli olan organlarda, genlerde, hormonlarda ve sinyal yollarında değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Erkeklerde sonuç, sperm miktarı ve kalitesinde azalma, prostat kanseri riskinde artış, kriptorşidizm ve kısırlığa yol açabilen anormal testis gelişimidir. Kadınlarda, EBK'ler uterusun normal gelişimini etkileyebilir, östrojen seviyesini azaltabilir ve kısırlığı artırabilir. EBK'lere intrauterin maruziyet plasentanın normal gelişimini etkiler ve plasenta fetus için gerekli besinleri sağlayamaz, bu da erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin retardasyon ile sonuçlanabilir (Rehman ve ark., 2018; Shi ve ark., 2021).

EBK'lerden biri olan BPA vücutta hızla birkaç inaktif metabolite metabolize olmaktadır. Buna rağmen yetişkinlerin ve çocukların idrarında, anne sütünde ve amniyotik sıvıda serbest BPA bulunmuştur. İnsanlarda BPA plasentayı geçer, üridin 5'-difosfo-glukuronosil-transferaz (UDP-

UGT) enzimi tarafından fetal karaciğerde kısmen inaktive edilir ve esas olarak serbest formda amniyotik sıvıda ve yağ dokusunda birikir (Ariemma ve ark., 2016). Bu nedenle BPA maruziyeti yetişkinler ve çocuklar için olduğu kadar fetüsler ve yeni doğanlar için de ciddi bir sağlık riski oluşturmaktadır (Di Pietro ve ark., 2020). Bazı çalışmalar, BPA'nın toksik etkilerini östrojen ve androjen gibi nükleer reseptörler aracılığıyla uyguladığını iddia ederken, bazı çalışmalar ise BPA'nın bir anti-östrojen gibi davranabileceğini ve endojen östrojen ile rekabet ederek östrojen yanıtını bloke edebileceğini öne sürmektedir (Sengupta ve ark., 2013).

Attina ve ark., (2016), endokrin bozucularla ilgili hastalıkların ABD'deki maliyetinin yıllık gayri safi gelirin %2,3'üne karşılık geldiğini ve 340 milyar dolar olduğunu, Avrupa'da ise bu hastalıkların tedavisi için harcanan paranın yıllık gayri safi gelirin %1'ini oluşturduğunu ve 217 milyar dolar olduğunu bildirmişlerdir.

2.1. Endokrin Bozucuların Etkilerini Değiştirebilen Etmenlerin Tanımlanması

Endokrin bozucuların organizmaya olan etkileri çeşitli etmenlere bağlıdır. Bu etmenler kısaca aşağıda belirtilmektedir.

2.1.1 Endokrin Bozucuya Maruz Kalma Yaşı

Endokrin bozuculara maruziyet tüm popülasyon için önemli bir sorundur. Ancak, çevresel etkilere karşı daha hassas olmaları nedeniyle fetus ve bebeklerin maruziyeti, üzerinde daha çok araştırma yapılan bir konudur. Bu hassasiyetin nedeni fetus ve bebeklerin DNA onarım mekanizmaları, immün sistem bileşenleri, detoksifikasyon enzimleri, karaciğer metabolizmaları ve kan-beyin bariyeri gibi koruma mekanizmalarının yetişkinlerinki kadar gelişmemiş olmasıdır (Bajkin ve ark., 2014; Green ve ark., 2021).

Endokrin bozuculara prenatal maruziyet normal hücre ve doku gelişimini bozarak ve gelişim süresince birçok işlevi etkileyerek sonraki dönemlerde görülebilecek üreme sorunları, metabolik ve hormonal bozukluklara yol açabilir. Bazı araştırmacılar endokrin bozucuların fetusta yol açtığı bu bozuklukları “fötal kaynaklı yetişkin bozuklukları” olarak isimlendirmektedir. Bu terminoloji anne karnındayken bu kimyasal maddelere maruz kalan canlının ileri dönem yaşamında gözlenen bozuklukları ifade etmektedir. Gelişimsel dönemde maruziyetin ise, ileri dönemlerdeki etkisinin tahmin edilenden daha ciddi olabileceği görülmüştür. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin 2008 yılında yayınladığı aşırı kiloluluk ve obezite raporunda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gelişim dönemi boyunca

endokrin bozuculara maruziyetin ileri yaşlarda obez veya aşırı kilolu olmaya yol açtığı belirtilmiştir (Newbold, 2011; Bajkin ve ark., 2014; Green ve ark., 2021).

Yapılan kapsamlı çalışmalarda, endokrin bozucuya maruz kalınan döneme ve yaşa göre farklı etkilerin ortaya çıktığını; prenatal maruziyet sonucu embriyonik ve fetal ölümler, düşük doğum ağırlığı, malformasyonlar, erken veya geç ergenlik, bazı kanserlerin sıklığında artma (vajina), üreme sistemi gelişim sorunları, tiroit bozuklukları, santral sinir sistemi gelişim bozuklukları, hiperaktivite ve öğrenme problemleri görülebildiğini; ileri yaşlarda maruziyetin ise meme, testis ve prostat kanserlerinde artma, sperm sayısında ve semen kalitesinde azalma, testosteron düzeyinde azalma, endometriyozis, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler gibi sorunlara neden olabileceği bildirilmiştir (Virtanen ve ark., 2005; Soto ve ark., 2010; Minatoya ve ark., 2021).

2.1.2 Maruz Kalınan Doz

Ulusal Çevre Sağlığı Bilimi Enstitüsü (National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS) ve Amerikan Ulusal Toksikoloji Programı (National Toxicology Program, NTP) uzmanları tarafından 2000 yılında düzenlenen bir toplantıda endokrin bozucu etkileri olan kimyasal maddelerin deney hayvanlarında çok düşük düzeylerde bile ters etkilerinin olduğu konusunda inandırıcı kanıtlar olduğu bildirilmiştir. Bu kimyasal maddelerin, özellikle kritik gelişim dönemlerinde çok düşük dozlarda bile üreme ve endokrin sistem bozukluklarına neden oldukları belirtilmektedir (Melnick ve ark., 2002; Jašarević ve ark., 2013; Vandenberg, 2019; NIEHS, 2021).

Bisfenol A gibi bazı kimyasal maddelerin öngörülmeyen bir şekilde düşük dozlarının daha etkili olduğu fark edilmiştir. Ayrıca, bu kimyasal maddelerin doz cevap eğrilerinin U veya ters U gibi olabileceği bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, özellikle kadınlarda genisteinin gıda destekleyicisi olarak kullanıldığı yüksek dozlarda yağ dokusu oluşumunu inhibe ettiği; ancak çevreden ve günlük diyetten maruz kalınan düşük dozlarının yağ dokusu depolanmasını arttırdığı görülmüştür. Aynı durum BPA için de söz konusudur; düşük ve yüksek doz BPA maruziyetinin farklı sonuçlara yol açtığı bildirilmektedir (Michałowicz, 2014; Ma, 2019).

Düşük doz poliklorlu bifeniller (PCB) maruziyetinin vücut ağırlığı ile doğru orantılı olduğu; yüksek doz PCB temasının ise ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Bu kimyasal maddelerin obezite üzerine etkileri doz, maruziyet dönemi, cinsiyet ve kimyasal yapısına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Baillie-Hamilton, 2002; Guvenius ve ark., 2003; Arsenescu ve ark., 2008; Kim ve ark., 2012; Lee ve ark., 2012; Pathak ve Kundu, 2013; Škledar ve Milošević, 2015).

Yapılan son çalışmalarla, az klorlanmış PCB'lerin obeziteyle çok fazla ilişkilendirilmediği ve doz cevap eğrilerinin ters U şeklinde olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, çok klorlanmış PCB'lerle obezite arasında ters ve daha anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. PCB'lerin etkisindeki bu farklılık çok klorlu bileşiklerin daha yüksek yarı ömürlerine bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte, kesin bir sonuca varmak mümkün olmamıştır (Baillie-Hamilton, 2002; Guvenius ve ark., 2003; Arsenescu ve ark., 2008; Kim ve ark., 2012; Lee ve ark., 2012; Pathak ve Kundu, 2013; Škledar ve Milošević, 2015).

2.1.3 Karışım Halinde Endokrin Bozuculara Maruziyet

Günümüzde insanlar endüstrileşme ve değişen yaşam koşulları nedeniyle değişik kimyasal maddelere karışım halinde maruz kalmaktadır. Kimyasal karışımların etkilerinin değerlendirilmesi konusunda iki yaklaşım vardır:

1. Karışımdaki kimyasalları tek bileşik olarak değerlendirerek (tüm karışım)
2. Kimyasalları ayrı ayrı değerlendirerek (bileşik tabanlı yaklaşım)

İki metodun da amacı kimyasal maddelerin yapı etki ilişkilerini ve nasıl etki gösterdiklerini açığa kavuşturmaktır. Ancak “tüm karışım” yaklaşımı pratik bir yaklaşım olmadığı gibi, karışımdaki kimyasal maddelerin aditif, sinerjistik veya antagonistik etkilerini açıklayamamaktadır. Bu nedenle çoğu çalışmada “bileşik tabanlı yaklaşım” tercih edilmektedir (Baralić ve ark., 2020; Even Chorev ve Testa, 2021).

2.1.4 Gecikmiş Etkiler

Genel olarak endokrin bozuculara maruziyetin etkisi hemen gözlenmez. Oluşacak sağlık sorunları ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilir. Kimyasala maruz kalma ve etkisinin gözlenmesi arasında uzun zaman geçebilir (Isling ve ark., 2014; Chiang ve ark., 2020).

2.1.5 Etkilerin Kuşaklararası Gözlenebilmesi

Endokrin bozuculara prenatal ve postnatal maruziyet sonucu yaşamın ileri yıllarında ortaya çıkan fenotipik değişikliklerin genel etki mekanizması olarak “epigenetik” mekanizmalar gösterilmektedir (Staples ve ark., 1998; Melnick ve ark., 2003).

Bilindiği gibi, çevresel etmenler esas olarak somatik dokular ve fizyolojide değişime neden olur. Ancak, bazı durumlarda hastalığın fenotipik olarak geçişine de neden olabilir. Bu duruma örnek olarak, NIEHS tarafından gebe farelerde yapılan çalışmalarda DES uygulaması ile

yavrularda ve hatta bir sonraki nesillerde de çeşitli toksik etkilerin ve tümör oluşma sıklığında artışın görülmesi verilebilir (Chattopadhyay ve ark., 2001; Li ve ark., 2003; Midoro-Horiuti ve ark., 2010).

2.1.6 Endokrin Sistemin Epigenetik Etkilenmesi

İntrauterin dönemden itibaren çeşitli çevresel faktörler endokrin sistem üzerinde epigenetik değişiklikler yaratabilmektedir. Bu faktörler arasında beslenme, stres, plasentanın metal veya metalloidler ile karşılaşması, çeşitli endokrin bozucu kimyasallar ile karşılaşma yer almaktadır (Plunk ve Richards, 2020). Besinlerdeki biyoaktif komponentler epigenetik mekanizmalarda yer alan enzimleri etkileyerek DNA metilasyonu ve histon modifikasyonuna yol açabilmektedir. Örneğin besinlerdeki folat metil kaynağı olarak kullanılabilen ve metilasyon reaksiyonunda görev alan S-adenozil metyonin (SAM) üretimine katkıda bulunabilmektedir. SAM metil grubunu metilasyon reaksiyonu için verince S adenozil homosisteine (SAH), daha sonra da homosisteine döner. Besinler metil grup vericileri açısından fakirse SAM ve SAH yetersiz olacak, sonuçta DNA metilasyonu azalacaktır (Plunk ve Richards, 2020).

2.1.7 Endokrin Bozucular ve Epigenetik Etkileri

EBK'lar "hormonlara yapısal olarak benzerlik, hormonların konsantrasyonlarını etkilemesi, metabolizma ve üretimlerini veya fonksiyonlarını değiştirmesi" gibi farklı mekanizmalar ile etkilerini gösterebilmektedir. Bazı etkileri epigenetik mekanizmaları etkileyerek olmaktadır (Plunk ve Richards, 2020). EBK'lar ile global epigenetik etkilenmenin en iyi örneği DNA methyltransferase (DNMT) enzimleri üzerindedir. Bu enzimlerin ekspresyonu direkt etkilenebildiği gibi miRNA aracılığı ile de olabilmektedir. Ayrıca demetilasyon işleminde yer alan enzimler de EBK'ların hedefi olabilir (Alavian-Ghavanini ve Rüegg, 2017).

Histon düzenleyici enzimler de EBK'lar ile etkilenebilmektedir. Örneğin bisfenol A başlıca histon modifiye eden enzimler olan histon lizin asetil transferaz 2A, histon deasetilaz HDAC1, HDAC2 ve HDAC3 düzeyinde azalmaya neden olmaktadır (Alavian-Ghavanini ve Rüegg, 2017).

2.2. Endokrin Bozucuların Sınıflandırılması ve Tanımları

Yapılarına göre 2 farklı endokrin bozucudan söz edilebilir:

1. Sentetik endokrin bozucular
2. Doğal endokrin bozucular

Tablo 2.1. Endokrin bozucu olduğu düşünölen maddeler

Kaynak	Endokrin bozucu grubu	Örnekler
Doğal	Fitoöstrojenler	Daidzein, genistein, formononetin, biokanin A, prunetin, pratensein, glisetein, ekuol, desmetilangolestin
Doğal	Mikotoksinler	Zearalanon
Sentetik	Organohalojenler	Dioksinler, furanlar, poliklorlu bifeniller, heksaklorobenzen, pentaklorofenol
Sentetik	Pestisitler	DDT, DDE, BBDH, alaklor, aldikarb, amitrol, atrazin, benomil, karbaril, klordan, diklorodifeniltrikloroetan ve metabolitleri, endosulfan, etilparation, heptaklor, kepon, ketokonazol, lindan, malation, trifluralin, vinklozolin, metoksiklor
Sentetik	Fitalatlar	BBP, DBP, DCHP; DEHP, DEP, DiBP, DiNP, DiPP, DMP, DOP
Sentetik	Bisfenoller	BPA; BPF, BPS
Sentetik	Poliklorlu bifeniller	Aroklor, Piranol, Piroklor, Fenoklor, Piralin, Klofen, Kaneklor
Sentetik	Perflorokimyasallar	PFOA, PFOS
Doğal	Ağır metaller	Arsenik, kadmiyum, kurşun, uranyum, cıva
Sentetik	İlaçlar	Oral kontraseptifler, DES, simetidin
Sentetik	Diğerleri	Etan dimetan, sulfonat, metanol, benzofenol, N-butil benzen, 4-nitrotoluen, 2,4-diklorofenol

BBDH: 2,4-diklorofenoksi asetik asit [2,4-d]; BPA: bisfenol A; BPF: bisfenol F; BPS: bisfenol S; BBP: butil benzil fitalat; DBP: dibutil fitalat; DCHP: disikloheksil fitalat; DDE: Dikloro difenil dikloroetilen; DDT: dikloro difenil trikloroetan; DEHP: Di-(2-etilheksil) fitalat; DEP: dietil fitalat; DES: dietilstilbesterol; DiBP: di-n-butil fitalat; DiNP: di-isononil fitalat; DiPP: di-n-fenil fitalat; DPP: di-propil fitalat, DMP: dimetil fitalat; DOP: dioktil fitalat

Endokrin bozucular etki ettikleri sisteme/organa göre de sınıflandırılabilir (Pombo ve Casto- Feijóo, 2005):

1. Üreme sistemini etkileyenler
2. Tiroit fonksiyonlarını etkileyenler
3. Pankreas fonksiyonlarını etkileyenler
4. Santral etkili hormon salınımını etkileyenler
5. Diğerleri

OECD tarafından hazırlanan bir raporda endokrin bozucu kimyasallar muhtemel kaynaklarına göre; gıda kaynaklı, çevre kaynaklı, evsel ve endüstriyel kaynaklı ve eczacılık ürünleri kaynaklı endokrin bozucu kimyasallar olarak sınıflandırılmıştır (OECD, 2018).

2.3. Beslenme ile Endokrin Bozucu Kimyasallara Maruziyet

Beslenme, endokrin bozucuların vücuda girişine ve bu bileşiklerin sağlık üzerine olumsuz etkilerine farklı yollarla neden olmaktadır. Bunların başında, endokrin bozucu bileşikleri içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi; içme suyu ve yiyeceklerin hazırlanmasında kullanılan suyun endokrin bozucu içermesi; mutfakta kullanılan araç-gereçlerden ve temizlik ürünlerinden besinlere

endokrin bozucuların bulaşması; pişirme sırasında endokrin bozucu etkiye sahip bileşiklerin oluşması ve çeşitli ambalaj malzemelerden besinlere endokrin bozucuların geçmesi yer almaktadır.

2.4. Besinlerdeki EB'ler ve Epigenetik Etkilenme

Endokrin bozucuların en önemli kaynağı “besinler”dir. Fitoöstrojen gibi bitkilerde doğal olarak bulunan veya besinlerde biriken EB'lerin epigenetik etkileri önemli araştırma konularındandır (Zhang ve Ho, 2011).

Fitoöstrojenler yapısal olarak östradiole benzediği için nükleer östrojen reseptörlerini etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra epigenomu modifiye edebilmektedirler (Kuryłowicz ve ark., 2020). Fitoöstrojenler DNA metilasyonunu değiştirebilmektedir. Ancak bu etkileme her zaman benzer değildir. Fitoöstrojenlerden genistein, koumestrol, daidzein ve equol in vitro çalışmalarda tümör süpresör genlerde, DNMT aktivitesini inhibe ederek, metilasyonu azaltırken; klinik çalışmalarda genistein, daidzein ve glycitein çeşitli genlerde hipermetilasyona neden olmaktadır (Kuryłowicz ve ark., 2020). Genistein ile yapılan bir çalışmada insan meme kanseri ve prekanseröz hücre kültüründe “human telomeraz reverse transkriptaz” (hERT) geninin promoter bölgesi çalışılmıştır. Bu çalışmada genistein ile hTERT geninin transkripsiyonu azalmış, aynı zamanda Dnmt1, Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyonu azalmıştır (Li ve ark., 2009). Genistein ve daidzein insan prostat kanser hücre dizisinde BRCA1, GSTP1, EPHB2 ve RASSF1A genlerinin promoter bölgesinde DNA demetilasyonunu uyarmaktadır (Vardi ve ark., 2010). Genel olarak epigenetik mekanizmalar ile fitoöstrojenlerin yağ dokusunun gelişimi, yağ dokusu dağılımı ve metabolizmasında etkisi olduğu belirtilmektedir (Kuryłowicz ve ark., 2020).

Doğal EB'lerin yanı sıra pek çok sentetik kimyasal gıdalar ile vücuda alınabilmektedir. EBK'ler direkt olarak plasenta, emzirme, besin, su, ciltten kontakt yolu ile bireyi etkileyebildiği gibi, daha sonraki nesillerde de etkisini sürdürebilmektedir. Epigenetik değişikliklerin nesilden nesile gametler ile aktarılması söz konusudur. Benzer şekilde fitoöstrojenler de direk epigenetik etki göstermelerinin yanı sıra, değişen metilasyon paterni nesilden nesile geçiş göstermektedir (Guerrero-Bosagna ve Skinner, 2014; Chianese ve ark., 2018).

BPA, dietilstilbestrol, bütül paraben, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, vinklozolin epigenetik değişikliklere yol açan sentetik EBK'lardandır (Guerrero-Bosagna ve Skinner, 2014). BPA özellikle yiyecek ve içeceklerin içine konulduğu çeşitli kapların içeriğinde bulunabilen bir EBK'dır. Gen ekspresyonunu epigenetik değişiklikler ile etkileyebildiği saptanan ilk EBK'lar arasında yer alır. Deneysel olarak farelere BPA içeren yiyecek verildiğinde DNA'da metilasyon

paterninde değişiklik olduğu belirtilmiştir. Hem hipo- hem de hiper- metilasyona neden olabilir. BPA insanlarda her iki cinste de gametlerde epigenetik değişikliklere yol açabilmektedir. Gametlerdeki değişiklik ise embriyo ve doğacak bebeğin sağlığını olumsuz etkileyebilecek sorunlar ile ortaya çıkabilir (Chianese ve ark., 2018, Martini ve ark., 2020).

BPA hem gene özgü hem de global DNA metilasyonunda etkilidir. Deneysel bir araştırmada insan nöroblastoma hücreleri olan SH-SY5Y hücre dizisinde BPA'nın epigenetik etkileri çalışılmış; bu hücrelerde global DNA metilasyonunda ve global histon modifikasyonunda değişiklik olduğu belirlenmiştir (Senyildiz ve ark., 2017).

BPA'nın hem adiposit fonksiyonunun da hem de adipogenezde değişikliklere yol açarak obezite prevalansındaki artışa katkı yaptığı bilinmektedir. Bu etkinin nasıl olduğunu inceleyen bir araştırmada, 3T3L1 ve NIH3T3 preadiposit hücrelerinde uzun süre düşük doz BPA uygulamasının etkilerine bakılmıştır. BPA'nın preadipositlerde epigenetik mekanizmalarda değişikliğe yol açtığı belirlenmiştir. BPA preadipositlerde perokizom proliferator-aktivated reseptor gamma (Ppar γ) promoter bölgesinde metilasyonu azaltmaktadır. Ppar γ promoter bölge metilasyon değişikliği yağ dokusu ile ilgili genlerde gen ekspresyonunu değiştirebilmektedir (Longo ve ark., 2020).

Epigenetik düzenleyicilerden biri de "Sirtuin (Sirt)" dir. Yedi farklı tipi olan sirtuinler, NAD⁺ bağlı protein deasetilazlardır ve metabolik işlevleri düzenlerler. Yüksek yağlı diyet ile beslenen deney hayvanlarında Sirt3 düzeyinde azalma, bununla ilgili olarak obezite, insülin direnci, karaciğer yağlanması içeren metabolik sendrom benzeri tablo oluşmaktadır (Zhang ve ark., 2015). Çevre ve halk sağlığı açısından önemli EBK'lardan olan fitalatlar plastik kaplarda, paketlenme ürünlerinin içeriğinde bulunabilmekte ve kontamine gıda ile birlikte vücuda alınabilmektedir. Fitalatlar ile sirtuinler arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, bütülbenzil fitalat (BBF) uygulanan HepG2 hücre dizilerinde Sirt1 ve Sirt3 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2015).

Vinklozin anti androjenik etkiye sahip bir anti fungal pestisitdir. Deney hayvanlarında fetal germ hücre göçü ve gamet gelişimi sırasında DNA metilasyonunu değiştirdiği saptanmıştır. Vinklozin ile sperm dahil çeşitli dokularda DMR'lerde değişiklikler olmaktadır (Martini ve ark., 2020).

Per ve floro-alkiller yiyeceklerin pişirilmesinde kullanılan yanmaz-yapışmaz kaplarda bulunabilmekte ve yiyeceklerin alınmasıyla vücuda girebilmektedir. Sağlık üzerine çeşitli olumsuz etkileri bulunan bu kimyasalların epigenetik etkileri çeşitli epidemiyolojik, in vitro ve in vivo

çalışmalarda gösterilmeye başlanmıştır. Perfloroalkillerden olan perflorooktan sülfonat (PFOS) ve perflorooktanoik asit (PFOA) daha belirgin epigenetik değişikliklere yol açabilmektedirler. Her ikisi de farklı genlerde DNA metilasyonunda değişiklik yapabilmekte ve global DNA metilasyonunu azaltabilmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde PFOS ve PFOA ile karşılaşılması oksidatif stresin artmasına, bununla bağlantılı olarak da çeşitli epigenetik mekanizmaların yer aldığı sağlık sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Kim ve ark., 2021).

Günümüze kadar genellikle EBK'ların genomun metilasyon paterni üzerindeki epigenetik etkiler daha yoğun olarak çalışılmıştır. Son yıllarda miRNA'lar ile ilgili çalışmalar da bildirilmeye başlanmıştır. Bunlardan biri Kaur ve ark., (2021) tarafından yapılan EBK'lar ve miRNA değişimi ile ilgili çalışmadır. Bu deneysel çalışmada BPA ve/veya genistein ile hipotalamik miRNA /sRNA ekspresyon paterninde değişiklik olduğu gösterilmiştir. BPA'nın çeşitli dokularda miR ekspresyonunu değiştirebildiği; poliklorinated bifeniller (PCBs)'in hipotalamusda cinsiyet, yaş, gelişimsel ve bölgeye özgü (mediyal preoptik nukleus ve ventromediyal nukleus) miRNA profilini değiştirebildiği saptanmıştır (Topper ve ark., 2015, Kaur ve ark., 2021). Bir başka çalışmada, BPA ve bazı EBK'lerin özellikle kanser gelişiminde anahtar role sahip olan miRNA-21 ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. miRNA-21 düzeyi meme ve pankreas kanserinde azalabilmektedir. Agresif pankreas duktal kanserinde miRNA-21 düzeyindeki azalma durdurulduğunda in vivo olarak tümör hücrelerinde apoptoz görülmüş; tümörde gerileme yapmak için miRNA-21 ile birleştirilmiş kemoterapötik ilaçların tedavide kullanımı gündeme girmiştir (Sicard ve ark., 2013, Derghal ve ark., 2016).

Mitokondriler kendi DNA'larına sahip, hücrenin enerji gereksinimini karşılayan eşsiz yapılardır. EBK'ların pro-oksidan özellikleri mitokondriyal reaktif oksijen cisimcikleri (ROS) aracılı işlevlerinin etkileyebilmektedir. Mitokondriyal DNA da epigenetik etkilenmeye açıktır. Nükleer genoma oranla daha az olsa da metilasyona uğrayabilmektedir. Genomda klasik olarak CpG metilasyona uğrarken, mitokondriyal DNA'da CpG yanında CpT ve CpC dinükleotidlerinin daha fazla metilasyona uğradıkları bulunmuştur.

EBK içinde yer alan bir polibrominated difenil eter olan BDE-47 ile mitokondriyal DNA'daki epigenetik ilişki ile ilgili çalışma yapılmıştır. Henüz diğer EBK'ların mitokondriyal epigenetik değişikliklere neden olup olmadığı konusu araştırmaya açıktır (Zhou ve ark., 2020).

Sonuç olarak, EBK'lar yaygın veya gene özgü olarak DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve ncRNA aracılı çeşitli epigenetik değişikliklere yol açabilmektedirler. İnsanın

genetik yapısının organizasyonu, işleyişi ve değişimleri göz önüne alındığında, insanın gelişimsel dönemlerinde, özellikle prenatal dönemde embriyo ve fetus, postnatal dönemde bebeklik ve ergenlik döneminde maruz kalınan biyolojik, fiziksel ve kimyasal ajanların etkileri değişebilecektir. Epigenetik değişiklikler ise sadece etkilenen bireyde değil, kalıtımla geçerek, sonraki nesillerin sağlığını olumsuz etkileyebilecek sorunlara yol açabilirler.

3. GIDA KAYNAKLI ENDOKRİN BOZUCULAR

Gıda kaynaklı endokrin bozucular tüketilen gıdalar yoluyla insan vücuduna alınan gıdalarda doğal olarak bulunan, gıda işleme sırasında meydana gelen, gıdalara eklenen katkı maddeleri nedeniyle, gıdalara temas yoluyla bulaşan ve gıdaların elde edildiği çevre kaynaklı bulaş yolu ile gıdalarda bulunan moleküllerdir.

Endokrin bozucular içerisinde özellikle gıdalar yoluyla, doğrudan gıdaların içerisinde ya da ambalajlarında bulunan bazı kimyasalların kontaminasyonu nedeniyle maruz kalınan bazı maddeler şunlardır:

- Bisfenol A
- Dioksinler
- Pestisitler
- Perklorbifeniller
- Fitalatlar

3.1. Bitkisel Gıda Kaynaklı Endokrin Bozucular

Bitkisel gıda kaynaklı endokrin bozucular arasında özellikle fitoöstrojenlere maruziyet önemlidir. Fitoöstrojenler kimyasal yapıları itibariyle polifenollerdir ve isoflavonlar, kumestanlar, lignanlar, resorsilik asit lakton ve stilbenler olarak sınıflandırılırlar. Fitoöstrojenlerden isoflavonlar; soya, soya içeren tüm ürünler, nohut ve kirazda, lignanlar; kepekte, kurubaklagil kabuklarında, stilbenler; şarapta, kumestanlar; lima ve pinto fasulyelerinde ve alfa alfada bulunur. Ayrıca diyetle rutin olarak tüketilen bazı gıdaların fitoöstrojen içerikleri araştırılmıştır. Çay ve kahvenin başlıca lignan olmak üzere 20 µg/100 g ve biranın 71 µg/100 g fitoöstrojen içerdiği saptanmıştır. Zeytinyağının ise 100 mg/kg düzeyinde lignan içerdiği bildirilmiştir (Rashid ve ark., 2020). Fitoöstrojenler gıdalarda yüksek miktarda bulunmamakla birlikte yaygın tüketimleri ve bebek mamalarında yer almaları nedeniyle önemlidirler. Özellikle soya içeren bebek mamalarıyla beslenen bebeklerin idrarlarındaki daidzein ve genistein miktarlarının inek sütü içeren mamalarla beslenenlere göre yaklaşık 500 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Diamanti-Kandarakis, 2009). Fitoöstrojenlerin insan vücudundaki metabolizmasına bakıldığında kolayca metabolize edildikleri ve vücuttan atıldıkları görülmektedir. Metabolizma fitoöstrojenleri vücuttan atma eğiliminde olsa da sağlık açısından tehlike arz ettikleri belirtilmektedir. Çok sayıda çalışmada, fitoöstrojen tüketimi olumsuz sağlık etkileri insidansı ile ilişkilendirmiştir. Soya bazlı formülle beslenen bebeklerde

guatrojenik etkiler rapor edilmiş ve bu etki izoflavonların tiroid peroksidaz aktivitesini inhibe etme kabiliyeti ile açıklanmıştır (Rashid ve ark., 2020).

3.2. Hayvansal Gıda Kaynaklı Endokrin Bozucular

Hayvansal gıdalardaki endokrin bozucular bitkisel gıdalardaki gibi metabolitler olmayıp ya hayvanların yedikleri gıdalardan onların etine, sütüne geçme ya da buldukları çevredeki EBK'ların bulaşması yoluyla bu gıdalarda bulunmaktadır. Endokrin bozucular yağ dokuda biriktiği için özellikle yağ içeriği yüksek hayvansal gıdalar potansiyel kaynaktırlar. Su ürünleri endokrin bozucuların biyolojik olarak biriktiği gıdalardır. Dolayısıyla insanların maruz kaldığı önemli kaynaklardır. Ancak endokrin bozucuların bu gıdalardaki miktarı içinde buldukları ortamdaki kontaminantların miktarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Deniz ve çiftlik balıkları fenoller, dioksinler ve poliklorlanmış bifeniller gibi EDK'ları içerir. Álvarez-Muñoz ve ark., (2018) 11 Avrupa ülkesinden 12 çeşitten oluşan (konserve uskumru, uskumru, konserve ton balığı, ton balığı, çiftlik ton balığı, karides, midye, dil balığı, çiftlik çipura, deniz çipura, pisi balığı) 65 deniz ürünüde EDK'lar olarak triklosan, BPA, metilparaben, tris (2-butoksietil) fosfat içerip içermediklerini araştırmıştır. Tris (2-butoksietil) fosfat hariç diğer EDK'lar tüm örneklerde ölçülebilir seviyelerde saptanmıştır. Deniz ürününün küçük veya büyük olması ile EBK'ların birikimi arasında net bir ilişki bulunmamıştır. Triklosan ve BPA dışında en yüksek EBK seviyeleri midyede saptanmıştır. En yüksek BPA miktarı konserve ton balığında en yüksek triklosan miktarı ise Hollanda'ya ait pisi balığında tespit edilmiştir. Konsantrasyonları değişebileceğinden ve bu nedenle insanların diyet maruziyetini etkileyebileceğinden bu su ürünlerinin pişirilmesi ile EBK'larda değişim olup olmadığı araştırılmıştır. Dip balıklarının (pisi balığı, dil balığı ve pelajik olmayan ton balığı) buharda pişirilmesi sonrasında EBK'ların miktarı saptanabilir limitin altında olduğu için analiz gerçekleştirilememiştir. Diğer örneklerde ise buharda pişirme işlemi sonrasında EBK'ların seviyelerinde önemli artışlar saptanmıştır. BPA seviyeleri 2-10 kat, triklosan 46 kat (İspanya'dan elde edilen uskumruda) metilparaben 11 kat (İtalya'da elde edilen midyede) artmıştır. Ayrıca 6 çığ örnekte tespit limitinin altında olan BPA, triklosan ve metilparaben seviyeleri buharda pişirme işlemi ile saptanabilir seviyelere yükselmiştir. Buharda pişirme işlemi sonrasında kontaminatların artmasının pişirme işleminde uçucu bileşiklerin uzaklaşmasına bağlı olarak toplam ağırlığın azalması nedeniyle olabileceği ifade edilmiştir. Bir başka açıklama ise zenobiyotik olarak tanımlanan EBK'ların omurgalılarda ve bazı omurgasız canlılarda metabolizması sırasında glukronidler ve sülfatlarla konjuge edilmesi ve bu nedenle çığ gıdada saptanmaması oysa pişirme

işlemi sırasında uygulanan ısı ile dekonjuge olarak ilk formuna dönmesi ile açıklanmıştır. Ancak bu tip çalışmalar yetersizdir ve daha fazla sayıda çalışmaya gerek vardır (Álvarez-Muñoz ve ark., 2018)

EBK'lara maruz kalma sadece suda yaşayan hayvansal gıdalarla sınırlı olmayıp karada yaşayan ve insan gıdası olarak tüketilen hayvansal ürünler de EBK kaynakları olarak önemlidir. Karada yaşayan hayvanların gıdalarındaki fitoöstrojenler veya kontaminantlar bu hayvanlarda EBK olarak birikir ve insanlar bu gıdaları tüketme yoluyla EBK'lara maruz kalırlar. Pietron ve ark., (2019) inek, tavuk, hindi, at, çiftlik geyiği, domuz, deve kuşu, tavşan ve koyunda polibromlanmış difenil eter (PBDE) saptamıştır. Ancak saptanan bu miktarların zararlı seviyede olmadığı belirtilmiştir. Bunun dışında çiftlik hayvanlarında büyüme faktörü olarak kullanılan steroidlere de maruziyet söz konusudur. Bu steroidlerin konsantrasyonunun çığ ve işlem görmüş ette benzer olduğu saptanmıştır. Hormon uygulanmış hayvanların etlerinin tüketilmesi ile 17β -estradiol, progesteron ve testosteron maruziyetinin 60 kg ağırlığındaki bir insanın maksimum kabul edilen günlük alım miktarının %0,22' si kadar olduğu bildirilmiştir (Rashid ve ark., 2020).

Etin yanısıra diğer hayvansal gıdalar olan süt ve yumurta tüketimi ile de EBK'lara maruziyet söz konusudur. Santonicola ve ark., (2018) çığ inek sütünde BPA miktarının 0-2 $\mu\text{g/L}$ olduğunu, Kuzukiran ve ark., (2018) ise organik, serbest dolaşan ve akü kafesi sisteminde üretilen tavuk yumurtalarında bir EBK olan fitalik asit esterlerinin saptandığını bildirmişlerdir. Ayrıca et ve süt tüketimi ile mikotoksin ve zearalenona maruziyet söz konusudur (Rashid ve ark., 2020).

Gıdalara uygulanan pestisitler de EBK maruziyeti açısından önemlidir. Pestisitler yoluyla EBK'lara maruziyet "Endokrin Bozucuların Bitki Sağlığı Ürünleri Açısından Değerlendirilmesi" başlığı altında sunulmuştur.

İnsanlar aynı zamanda metalloöstrojenler olarak adlandırılan endokrin bozucu etkileri olan farklı metalleri gıdalar yoluyla almaktadır. Bu metaller arasında cıva, kurşun, arsenik, krom, kadmiyum yer alır (Rashid ve ark., 2020).

Balık tüketimi cıva maruziyetinin başlıca kaynağıdır. Balığın büyüklüğü ile sağlık üzerine olumsuz etkiler arasında ilişki vardır. Büyük balıkların tüketimi ile risk artmaktadır. Örneğin köpek balığı oldukça yüksek seviyede cıva (>0.5 ppm) içerir. İtalya'da ticari olarak satılan balıklarda yapılan bir çalışmada deniz balıklarının (0.025-2.20 ppm) çiftlik balıklarına (0.008-0.251 ppm) göre daha fazla miktarda cıva içerdiği saptanmıştır (Di Lena ve ark., 2017). Bir başka çalışmada

Trieste körfezi ve Slovenya’da toplanan midyelerin ortalama cıva konsantrasyonunun 0.06-0.36 ppm arasında değiştiği saptanmıştır (Bajc ve Kirbiš, 2019).

Kurşun insanların içme suyu ve gıda yoluyla maruz kaldığı diğer bir metalloöstrojendir. Kurşunun içme suyunda olmasının nedeni eskiden kurşundan yapılan su borularının kullanılmasıdır. Ayrıca asidik gıdaların veya sıcak sıvı gıdaların seramikten yapılmış mutfak gereçlerinde saklanması kurşunun bu gıdalara geçmesine neden olur (Rashid ve ark., 2020).

Arsenik hem toksik hem de endokrin bozucu etkileri nedeniyle insan sağlığını ciddi boyutta tehdit eden bir elementtir. Gıdalarda bulunma nedeni bulaşma ya da arsenik içeren ilaçların hayvanlarda kullanılmasıdır. Özellikle kümes hayvanlarında kullanılan arsenik bazlı ilaçlar arsenik maruziyetinin en önemli kaynağıdır (Rashid ve ark., 2020).

Krom insanların metalloöstrojen olarak maruz kaldığı bir diğer metaldir. Genel olarak meyve, sebze, ekmek ve bal vb gıdaların tüketimi krom maruziyetine neden olur. Ayrıca çelik mutfak gereçlerinde asidik gıdaların pişirilmesi ya da muhafaza edilmesi sırasında gıdaya geçer ve insanlarda bu yolla krom maruziyeti oluşur (Rashid ve ark., 2020).

Kadmiyum maruziyeti genellikle atık sularla sulanan mahsulün kadmiyum ile kontamine olması nedeniyledir. Özellikle yeşil yapraklı sebzeler kadmiyum maruziyeti için kaynaktır (Rashid ve ark., 2020).

Tablo 3.1. İnsanların diyet yoluyla maruz kaldığı başlıca endokrin bozucu kimyasallar, kaynakları, mekanizmaları ve zararlı etkileri (Rashid ve ark., 2020).

Endokrin bozucular	Başlıca kaynakları	Endokrin bozma mekanizmaları	Zararlı etkileri
Fitoöstrojenler	Soya fasulyesi, bakla, ararot, tofu yeşil fasulye, maş fasulyesi, keten tohumu, çeşitli tahıl kepekleri, şarap	Erβ ve Era agonisti, GPR30 agonisti, tirozin kinaz inhibitörü	Guatr, testosteron seviyesinde azalma, Sertoli hücre sayısında azalma ve Sertoli ve Leydig hücrelerinin dejenerasyonunda artış, bozulmuş nöroendokrin gelişimi, meme kanserinde ilerleme
BPA	İçme suları, balık, et, süt, meyve, sebze, ambalajlı gıdalar	Erβ ve Era’yı bağlama, androjen reseptörlerin antagonisti, T3-indüklenmiş TR aktivasyonunun antagonisti	Tiroid bozuklukları, azalmış doğurganlık, nörodavranışsal bozukluk, obezite, diyabet
PBDE	Balık, kümes hayvanları, et, süt ürünleri	İnsandaki α ve β tiroid hormon reseptörlerini bağlama	Tiroid bozuklukları, değiştirilmiş üreme, değiştirilmiş nörogelişim
DEHP	Süt ürünleri, balık, deniz ürünleri, yağlar	Androjen antagonisti	Doğurganlıkta azalma, gebelik kayıpları, gebelikle ilgili yan etkiler
Perfloroalkil bileşikler	Su, ambalajlı gıdalar, yapışmaz mutfak gereçlerinde (tava vb) pişirilen gıdalar	Değişmiş tiroid homeostaz, androjen reseptör antagonisti	Tiroid bozukluğu, obezite, diyabet
Nitratlar	Et	Tiroid hormonu antagonisti	Hipotiroidizm

Endokrin bozucular	Başlıca kaynakları	Endokrin bozma mekanizmaları	Zararlı etkileri
DDT	Yağlı etler, balık, kümes hayvanları, kök mahsuller, yapraklı sebzeler	Erβ ve Erα'yı bağlama, PR anagonisti	Kadınlarda üreme anormallikleri, germ hattı kanserleri, erken cinsel gelişim, erken ergenlik, düşük gebelik oranı, kriptorşidizm, azalmış sperm motilitesi
Klordan	Et, balık, süt ürünleri, yumurta, sebzeler	AR'ye rekabetçi bağlanma, anti-östrojenik etkiler, estradiol bağlanmasının inhibisyonu	Hipotiroidizm, anne hormon seviyelerinde değişim
Sipermetrin	Turunçgiller, yumru sebzeler, soya, buğday, pirinç	Anti-androjenik aktivite	Bebek nörogelişimini etkileyebilir.
Atrazin	İçme suları	Aromataz aktivitesini düzenleyerek östrojen benzeri etki gösterir.	Artan düşük, erkeklerde azalan fertilitte, düşük doğum ağırlığı, doğum kusuru olasılığında artış
Cıva	Balık, deniz ürünleri	Tiroid sistemini bozma, steroidogenesizi bozma	Diyabet, annede gebelik diyabeti, düşük doğum ağırlığı, İçme suları, balık,
Kurşun	İçme suları, deniz ürünleri, sebzeler	Erβ'yi inhibe etme	Doğurganlıkta azalma, doğurganlık, preeklampsi
Arsenik	İçme suları, kabuklu deniz ürünleri, et, kümes hayvanları, süt ürünleri, tahıllar	Glukokortikoid reseptörlerinin antagonisti	Azalan doğurganlık, kısırlık, gecikmiş intrauterin büyüme, düşükler ve doğum kusurları, doğum sonrası ölüm, öğrenme ve davranış eksiklikleri ve erken yaşlanma
Krom	Meyveler, sebzeler, ekmek, bal	Değişmiş glukoz homeostazis	Hiperinsülinemi, insülin direnci, tip 2 diyabet
Kadmiyum	İçme suları, yeşil yapraklı sebzeler	Değişmiş tiroid metabolizması, değişmiş progesteron biyosentezi	Adenomatoid foliküler hiperplazi, koloid kistik guatr, tiroglobulin hipo ve salgılanması, nodüler hiperplazi ve hipertrofi, bozulmuş spermatogenez, değişmiş sperm motilitesi ve hormonal sentez/salım, bozulmuş kadın üreme ve üreme hormonal dengesi, değişmiş adet döngüleri

3.3. Gıda İşleme Sırasında Oluşan Kimyasallar ve Endokrin Bozucu Potansiyelleri

Gıda işleme sırasında oluşan kimyasallar ve endokrin bozucu potansiyelleri aşağıda özetlenmiştir.

3.3.1. Akrilamid

1997 yılında İsveçte yüksek hızlı tren demiryolu için tünel inşaatı sırasında sızdırmazlık malzemesi olarak kullanılan akrilik mastiğe maruz kalan işçilerde nörotoksisitenin oluşmasıyla dikkati çekmiştir (Matoso ve ark., 2019).

Akrilamidin gıdalar dışındaki kaynakları arasında çeşitli uygulama alanları (araştırma laboratuvarlarında materyal olarak, içme sularının arıtılması, kanalizasyon arıtması, barajların yapımında, bina inşaatında sızdırmazlık malzemesi) olan poliakrilamidler, kâğıt, ağaç ve tekstil endüstrisi, kozmetikler, tuvalet malzemeleri ve sigara sayılabilir. Bununla birlikte insanlarda

başlıca maruziyetin ısıtma işlemi uygulanmış gıdalar yoluyla olduğu bildirilmiştir (Lai ve ark., 2017; Matoso ve ark., 2019).

Akrilamid kaynağı olarak gösterilebilecek gıdalar arasında kahvaltılık tahıllar, ekmek ve fırın ürünleri, bisküviler, kızarmış patates, cips, kahve sayılabilir. Akrilamid düzeylerine göre gıdalar yüksekten düşüğe tatlılar>et ürünleri>fırın ürünleri olarak sıralanmıştır (Ölmez ve ark., 2008). Akrilamidin endokrin bozucu etkilerini araştıran çalışmalar üreme sistemi (Duan ve ark., 2015; Şen ve ark., 2015; Yılmaz ve ark., 2017; Li ve ark., 2017), tiroid fonksiyonları (Lin ve ark., 2015) ve nörotoksik etkiler (Li ve ark., 2016; Zhao ve ark., 2017) üzerinde yoğunlaşmıştır. Diğer taraftan bu ürünlerin günlük diyet içerisinde ne kadar tüketildiği de önem taşımaktadır. Risk değerlendirmesinde bu konu margin of exposure (MOE) yaklaşımı ile ele alınmaktadır. MOE nörotoksik etki; yan etki göstermeyen dozun (NOAEL) (0.2 mg/kg vücut ağırlığı, gün) tahmin edilen diyet maruziyetine oranlanmasıyla elde edilmiştir. Maruziyet için; iyi, orta ve kötü senaryolar oluşturulmuştur. Buna göre ortalama MOE değerlerinin nörotoksik ve karsinojenik etki oluşturabileceği belirlenmiştir.

FAO/WHO (2002) genel popülasyonun ortalama akrilamid maruziyetini 0.3-0.8 µg/kg vücut ağırlığı, gün olarak tahmin etmiştir. Benzer olarak Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA) genel popülasyonun ortalama akrilamid maruziyetini 0.5 µg/kg vücut ağırlığı, gün ve yüksek maruziyeti olanlar için 1.0 µg/kg vücut ağırlığı, gün olarak tahmin etmiştir. Ayrıca JECFA ve FAO/WHO sığırcılarda nörotoksikite için NOAEL değerini 0.2 µg/kg vücut ağırlığı olarak belirtmiştir (JECFA, 2011).

3.3.2. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH)

Polisiklik aromatik hidrokarbonların gıdada bulunmaları ya çevre kirliliği nedeniyle suya, toprağa ve havaya geçen PAH'lar yoluyla ya da gıdalara uygulanan işlemler sırasında meydana gelmektedir. Diyetle en önemli PAH kaynaklarının et ve et ürünleri olduğu bildirilmiştir (EFSA, 2008). Polisiklik aromatik hidrokarbon oluşumunu etkileyen faktörler; gıdanın alevle direkt teması, ısıtma işlem süresinin uzaması, ısıtma işlemi sırasında uygulanan yüksek sıcaklıktır. Bu bileşikler lipofilik özellikte oldukları için gıdanın yağ içeriği önem kazanmaktadır. Polisiklik aromatik hidrokarbonların oluşmasında pişirme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Çok yüksek sıcaklıklarda (500-900 °C) gıdanın bileşimindeki yağ, karbonhidrat ve proteinlerin pirolizi ile, kömür ateşinde pişirilen gıdalardan damlayan yağların yüksek sıcaklıkta uçucu PAH'lara dönüşmesi ile ve kömürün tam olarak yanmaması nedeniyle meydana gelen PAH'ların gıda yüzeyine kontamine

olması ile PAH'lar gıdada oluşmaktadır. Ayrıca tütsüleme işlemi uygulanan gıdalarda da PAH'lar oluşmaktadır. Bir kılıfa doldurulduktan sonra tütsüleme uygulanan gıdalarda PAH'ların gıdaya bulaşmasının engellendiği ve sentetik kılıfların doğal kılıflara göre engellemede daha etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle sıcaklığın 400 °C'nin üzerine çıktığı uygulamalarda (kavurma, ızgarada pişirme vb) PAH'lar oluşmaktadır (Kılıç ve ark., 2017). Zhang ve ark., (2021a) PAH oluşumuna neden olan çeşitli pişirme işlemlerini özetlemiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2 PAH oluşumuna neden olan pişirme işlemleri (Zhang ve ark., 2021).

Pişirme yöntemi	Gıda	PAH oluşumu
Isıl işlem	Süt	PAH kontaminasyon düzeyi: çiğ süt<pastörize süt<UHT yarım yağlı süt<UHT tam yağlı süt olarak saptanmış.
Haşlama	Pirinç	Haşlanmamış pirince göre 2 kat daha fazla PAH saptanmış.
Kurutma	Mısır	Kurutulmuş mısırın yüzeyinde kurutulmamış mısıra göre daha fazla PAH saptanmış.
Kurutma	Çay	Soldurulmuş ve kurutulmuş çayın kuru çay yapraklarına göre sırasıyla 3ve 211 kat daha fazla PAH içerdiği saptanmış.
Fırında pişirme	Ekmek	Ekmek yapımında kullanılan una göre ekmeğin 2-6 kat daha fazla PAH içerdiği saptanmıştır.
Kızartma	Tavuk göğsü, budu ve kanatları	Hava ile kızartılmış olanlara göre (1.96-2.71 µg/kg) derin yağda kızartılmış ürünlerde (2.64-3.17 µg/kg) daha yüksek miktarda PAH saptanmış.
Kavurma ve kızartma	Tavuk	Kavrulmuş tavuk kızartılmış (27.93 µg/kg) tavuğa göre daha yüksek miktarda (14.96 µg/kg) PAH içermiştir.
Izgara	Sebzeler ve hayvansal gıdalar	Izgara edilmiş gıdaların çiğ gıdalara göre 3.43 kat daha fazla PAH içerdiği saptanmıştır.
Tütsüleme	Sosis	Tütsü yoğunluğu ve vantilatör hızının artmasıyla PAH içeriği artmıştır.

3.3.3. Heterosiklik Aromatik Aminler (HAA)

Heterosiklik Aromatik Aminler genel olarak kreatin içeriği yüksek olan hayvansal gıdalara (kırmızı et, tavuk, balık) ısıl işlem uygulanmasıyla meydana gelir (Chen et al., 2020). Proteince zengin gıdalara 150 °C'nin üzerinde ısıl işlem uygulanmasıyla oluşmaktadır. Çeşitli gıdalarda meydana gelen HAA'lar ve miktarları Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Bazı gıdalardaki HAA miktarları

Gıda	HAA	HAA miktarı (ng/g)	Referans
Izgara balık	IQ	108.33	Zhang ve ark., 2021
	MelQ	5.39	
	4,8-DiMeIQx	178.58	
	PhIP	80.62	
Kızartılmış biftek	IQ	3.90	Zhang ve ark., 2021
	MelQ	3.59	
	4,8-DiMeIQx	3.96	
	PhIP	7.61	
Kızartılmış tavuk	4,8-DiMeIQx	0.61	Zhang ve ark., 2021
	PhIP	0.74	
Barbeküde pişirilmiş köfte	MelQ	1.16	Oz, 2021
	4,8-DiMeIQx	0.18	

Gıda	HAA	HAA miktarı (ng/g)	Referans
Gazlı fırında çok (well done) pişmiş yaprak döner	IQx	0.017	Özsaraç ve ark., 2019
	IQ	0.346	
	MelQ	0.067	
	4,8-DiMelQx	1.656	
	PhIP	0.133	
Elektrikli fırında çok (well done) pişmiş yaprak döner	IQx	0.018	Özsaraç ve ark., 2019
	IQ	0.231	
	MelQ	0.123	
	4,8-DiMelQx	0.783	
	PhIP	Saptanmamış	

3.3.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri (GSÜ)

GSÜ'lerin albümin, kollajen, elastin ve lens kristalin gibi uzun ömürlü kan ve doku yapısal proteinleri ile etkileştiği, yaşlanma, diyabet, alzheimer hastalığı, kalp hastalıkları vb. komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Ravichandran ve ark., 2019).

Gıda işleme sırasında uygulanan ısısal (ısıtma, fırınlama, ızgarada pişirme, konserve uygulaması, pastörizasyon, sterilizasyon vb) ve ısısal olmayan işlemler (yüksek basınç uygulaması, ultrases, elektrik alan uygulaması vb) gıda proteinlerinin konformasyonunu etkilemekte ve GSÜ'lerin son ürün olarak açığa çıktığı bir dizi reaksiyon meydana gelmektedir. Bazı gıdalardaki GSÜ'ler Tablo 3.4.' te verilmiştir (Akıllıoğlu ve Lund, 2022).

Tablo 3.4. Bazı gıdalardaki GSÜ konsantrasyonları ($\mu\text{g/g}$ protein) (Akıllıoğlu ve Lund, 2022).

Gıda	Furosin	CML	CEL	MG-H3 eşdeğeri	GO-H1 eşdeğeri	GOLD
UHT süt	785	32	63	27	İz miktar	İz miktar
Çikolatalı süt	521	138	98	82	İz miktar	Saptanmadı
Sıvı bebek formülasyonu	2090	111	78	33	İz miktar	Saptanmadı
Toz bebek formülasyonu	3880	14	74	34	İz miktar	32
Mısır gevreği	1890	152	190	1680	35	İz miktar
Kurabiye	2150	943	350	2080	473	60
Çubuk kraker	1420	272	202	1094	88	39
Cips	52	67	100	58	İz miktar	İz miktar
Domuz çubukları	59	175	354	16	İz miktar	İz miktar
Et çubukları	50	143	169	17	İz miktar	29
Yer fıstığı	177	126	152	219	23	İz miktar
Kaju	382	232	211	233	75	İz miktar
Fındık	133	141	169	235	32	İz miktar

CML: Karboksi metil lizin; CEL: Karboksietil lizin; MG-H3: Metilglioksaldan türemiş hidroimidazolun izomeri; GO-H1: Glioksaldan türemiş hidroimidazolun izomeri; GOLD: Gliksal lizin dimeri

Sonuç olarak gıdalara uygulanan işlemler sırasında birçok zararlı bileşik (mutajenik, karsinojenik, toksik vb) meydana gelmektedir. Ancak bunlar arasında akrilamid ve GSÜ'nün endokrin bozucu etkilerine yönelik çalışmalar vardır.

3.4. Endokrin Bozucu Nitelikte Gıda Katkı Maddeleri

Ülkemizde gıdalarda kullanılan katkı maddelerinin gıda gruplarına göre sınıflandırması ve kullanım limitleri 13.10.2023 tarih ve 32338 sayılı Resmî Gazetede (Mükerrer) yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği ile düzenlenmiştir. Bu yönetmelikte gıdalarda, gıda katkı maddelerinde, gıda enzimlerinde ve gıda aroma vericilerinde kullanılan katkı maddelerinin kullanım koşulları ve gıda katkı maddelerinin etiketleme kuralları belirlenmiştir. Yönetmeliğe göre Gıda Katkı Maddesi, Besleyici değeri olsun veya olmasın, tek başına gıda olarak tüketilmeyen ve gıdanın karakteristik bileşeni olarak kullanılmayan, teknolojik bir amaç doğrultusunda üretim, muamele, işleme, hazırlama, ambalajlama, taşıma veya depolama aşamalarında gıdaya ilave edilmesi sonucu kendisinin ya da yan ürünlerinin, doğrudan ya da dolaylı olarak o gıdanın bileşeni olması beklenen maddeler olarak tanımlanmaktadır (Türk Gıda Kodeksi (TGK) Katkı Maddeleri Yönetmeliği, 2023). Gıda formülasyonlarına ilave edilen enzimler ve aroma verici maddeler ise bu yönetmelik kapsamı dışında tutulmuştur. Yönetmelikte E kodu ile adı geçen ve farklı gıdalarda kullanımına izin verilen bazı katkı maddeleri ile endokrin bozucu etkilerine dair yapılmış bazı çalışmalar Tablo 3.5’ te verilmiştir.

Tablo 3.5. Bazı çalışmalarda endokrin bozucu etkileri gösterilmiş olan gıda katkı maddeleri

E Kodu	Adı	Kullanım nedeni	Sınıflandırma	Kaynak
E 307	Alfa-tokoferol	Antioksidan	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Rosenberg ve ark., 1998)
E 520	Alüminyum sülfat		Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Alleva ve ark., 1998)
E 517	Amonyum sülfat		Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Ram ve Sathyanesan, 1986)
E 210	Benzoik asit	Koruyucu	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Lemini ve ark., 1997) (Pugazhendhi ve ark., 2005)
E 285	Sodyum tetraborat (boraks)	Koruyucu	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Kassotis ve ark., 2015) (Kassotis ve ark., 2014)
E 284	Borik asit	Koruyucu	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Linder ve ark., 1992)
E 320	Bütillendirilmiş hidroksi anisol (BHA)	Sentetik antioksidan	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Jeong ve ark., 2005) (Kang ve ark., 2005) (Soto ve ark., 1995) (Ter Veld ve ark., 2006)
E 321	Bütillendirilmiş hidroksi toluen (BHT)	Sentetik antioksidan	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Hughes ve ark., 2000)

E Kodu	Adı	Kullanım nedeni	Sınıflandırma	Kaynak
E 650	Çinko asetat	Gıda takviyesi Tat-aroma	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Piao ve ark., 2003)
E 214	Etil-p-hidroksibenzoat	Koruyucu	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Bao-Liang ve ark., 1989) (Byford ve ark., 2002) (Gomez ve ark., 2005) (Lemini ve ark., 2004) (Taxvig ve ark., 2008)
E 466	Karboksi metil selüloz	Kıvam artırıcı Stabilizör Emülgatör	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Chassaing ve ark., 2015)
E 512	Kalay klorür	Stabilizör (Kuşkonmaz konservesi)	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Choe ve ark., 2003)
E 220	Kükürt dioksit	Koruyucu Renk stabilizasyonu (kuru kayısı vb.)	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Dejmek ve ark., 2000)
E 511	Magnezyum klorür	Asitlik düzenleyici	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Choe ve ark., 2003)
E 218	Metil-p-hidroksibenzoat	Koruyucu	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Bao-Liang ve ark., 1989) (Byford ve ark., 2002) (Chen ve ark., 2007) (Gomez ve ark., 2005) (Routledge ve ark., 1998)
E 621	Mono sodyum glutamat	Lezzet artırıcı	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Imsaard, 2014)
E 433	Polioksietilensorbitanmonooleat (polisorbitat 80)	Emülgatör	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Chassaing ve ark., 2015)
E 508	Potasyum klorür	Tuz	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Lina ve Kuijpers, 2004)
E 1520	Propan-1, 2-diol (propilen glikol)	Çözgen Emülsifiye edici	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Kassotis ve ark., 2015)
E 250	Sodyum nitrat	İşlenmiş et ürünlerinde koruyucu ve renk düzenleyici olarak	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Eskiocak ve ark., 2005) (Alavantić ve ark., 1988)
E 251	Sodyum nitrit	doğrudan katkı maddesi	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Grant ve Butler, 1989) (Til ve ark., 1997)
E 221	Sodyum sülfid	Koruyucu Renk stabilize edici	Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki katkı maddeleri	(Nath De ve Bhattacharya, 1976)

Yönetmelikte “Gıda katkı maddelerinin listelere dahil edilmesi ve kullanılmasına ilişkin genel koşullar” başlığı altında Madde 7’de “*Bir gıda katkı maddesinin mevcut bilimsel kanıtlara dayalı olarak önerilen katkı maddesinin kullanım miktarı tüketici sağlığı açısından güvenlik riski doğurmuyorsa kullanılabilir*” açıkça belirtilmiştir. Yönetmelik Ek 1’de gıda katkı maddeleri renklendiriciler, tatlandırıcılar, koruyucular gibi 27 fonksiyonel sınıfa ayrılırken, Renklendiriciler,

Tatlandırıcılar ile Renklendirici ve Tatlandırıcılar Dışındaki Katkı Maddeleri olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yine yönetmelik ekinde gıda katkı maddeleri bu gruplara göre uluslararası E-kodları ile numaralandırılırken, bazı katkı maddelerinin maksimum kullanım limitleri mg/kg olarak verilmiş, bazıları için bu değer *Quantum satis* olarak belirtilmiştir (Katkı maddelerinin kullanımına ilişkin olarak herhangi bir sayısal maksimum miktarın belirlenmediğini, hedeflenen amacı sağlamak için gerekli olan miktardan daha yüksek olmayan bir miktarda kullanılabileceğini ifade etmektedir).

Uluslararası düzeyde FAO ve WHO tarafından hazırlanan uluslararası gıda standardı Kodeks Alimentarius'a bağlı Gıda Katkı Maddeleri Genel Standardı (Codex Stan 192, 1995) 1995 yılında yayınlanmış ve yıllar içinde farklı revizyonlarla 2019 yılında son halini almıştır.

3.4.1. Katkı maddeleri ve endokrin bozucu nitelikleri hakkında yapılan çalışmalar

Gıda işleme sırasında gıdaya doğrudan katılan, ya da paketlenme veya üretimin bir parçası olarak gıdaya dolaylı olarak bulaşabilecek sentetik kimyasalların sağlık üzerinde potansiyel olumsuz etkilerine dair bilimsel çalışmalar, bu kimyasalların kısmen endokrin bozucu olma potansiyelleri ve diğer olumsuz sağlık etkileri nedeniyle son 20 yılda artış göstermektedir. 1938 Federal Gıda İlaç ve Kozmetik Yasasına ve 1958 Gıda Katkı Maddeleri Değişikliği (Kamu Yasası 85-929) düzenlemesi uyarınca Amerika Birleşik Devletleri'nde doğrudan veya dolaylı olarak 10.000'den fazla kimyasalın gıdalara eklenmesine izin verildiği, ABD'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı veya bildiri olmadan "Genel Olarak Güvenli Olarak Tanınan" GRAS tanımı altında tahmini 1000 kimyasal kullanıldığı bildirilmektedir (Trasande ve ark., 2018). GRAS olarak tanımlanmış 3941 gıda katkı maddesinin ise üreme toksikolojisi verileri yalnızca 263 (%6,7) iken gelişim toksikolojisi verilerinin ise yalnızca 2 olduğu belirtilmektedir (Neltner ve ark., 2013). Bu nedenle GRAS statüsündeki gıda katkı maddelerinin potansiyel sağlık etkilerine ilişkin verilerde önemli boşluklar bulunduğu düşünülmektedir.

İnsan-dışı laboratuvar ve insan epidemiyolojik çalışmalarından elde edilen kanıtlar, işleme sırasında gıdaya doğrudan eklenen renklendiriciler, tatlandırıcılar, kimyasallar (doğrudan gıda katkı maddeleri) ve gıda ile temas eden malzemelerdeki (yapıştırıcılar, boyalar, kaplamalar, kağıt, karton, plastik vd.), paketlenme veya işleme ekipmanının bir parçası olarak gıda ile temas edebilen ancak doğrudan gıdaya eklenmesi amaçlanmayan polimerlerin (dolaylı gıda katkı maddeleri), popülasyonda hastalık ve sakatlığa neden olabileceği belirtilmektedir (Trasande ve ark., 2018). Çocuklar ise bu bileşiklerin etkilerine daha duyarlı olabilirler çünkü yetişkinlere kıyasla daha

yüksek nispi maruziyetleri söz konusudur. Ağırlık başına daha fazla diyet alımı oranları, metabolik (yani detoksifikasyon) sistemleri hala gelişmediği ve temel organ sistemleri önemli değişikliklerden geçmekte olduğu için bozulmalara karşı daha savunmasızdırlar (Trasande ve ark., 2018).

3.4.2. Tatlandırıcılar

Klinik deneyler tatlandırıcı maruziyetinin henüz hormonal parmak izini tanımlamamakla birlikte tatlandırıcı tüketiminin tiroid ve üreme sistemleri ile kemik ve yağ dokusu dahil olmak üzere daha az çalışılmış endokrin organları ve dokuları da etkileyebileceğini göstermektedir. Mevcut prelinik ve epidemiyolojik bulgular, tatlandırıcılar ile tiroid disfonksiyonu (Sachmechi ve Hussain, 2013; Sachmechi ve Kim, 2015; Palkowska-Goździk ve ark., 2018) artmış kırık riski (Fung ve ark., 2014) ve erken doğum (Halldorsson ve ark., 2010; Englund-Ogge ve ark., 2012;) arasında bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir (Rother ve ark., 2018).

Gıda endüstrisi, yapay tatlandırıcılara dair sağlık ve güvenlik endişelerinin devamı nedeniyle *Stevia rebaudiana* gibi kaynaklardan üretilen doğal tatlandırıcıların kullanımına yönelim göstermiştir. Yapılan çalışmalar, Steviol glikozitlerinin metaboliti olan steviol'un; 1) progesteron transkripsiyonel aktivitesini düşürerek, 2) progesteron üretimini artırarak ve 3) spermin progesteron reseptörü olan Catsper üzerinde bir agonist olarak üç farklı bölgede progesteron hormon sinyalini etkileme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Endokrin etkileyici bu nitelikleri nedeniyle, stevia'nın şeker veya sentetik tatlandırıcılara karşın güvenilir bir alternatif olduğunu deklare etmeden önce, güvenliğini doğrulamak için daha fazla diyet maruziyetinin etkilerine yönelik ve ayrıca metabolik çalışmaların gerekli olduğu bildirilmektedir (Shannon ve ark., 2016).

3.5. Gıda ile Temas Halinde Olan Madde ve Malzemelerden Gıdalara Geçen Endokrin Bozucu Kimyasallar

Gıdayla temas halinde olan madde ve malzemeler terimi; Türk Gıda Kodeksi Gıda ile Temas Eden Madde ve Malzemeler Yönetmeliği'nde de belirtildiği üzere; halihazırda gıdayla temas halinde olan, gıda ile temas halinde olması amaçlanan, gıdayla temas etmesi muhtemel olan ya da öngörülen kullanım koşulları altında bileşenlerinin gıdaya geçmesi beklenen madde ve malzemeleri kapsar. Örnek olarak gıda ambalajları, gıdanın proses edilmesi sırasındaki temas

halinde olduğu makinalar, mutfak eşyaları ya da sofraya malzemeleri verilebilir. Gıda ile temas halinde olan madde ve malzemeler, plastikler, kâğıt, cam ve metaller gibi farklı materyallerden üretilebilir. Halihazırda, La Motta (2023) bir projesinde tiroid fonksiyonlarını bozabilecek, gıda ile temas eden malzeme ve gereçlerden kaynaklanan 16 adet endokrin bozucunun etkisini değerlendirmektedir.

Gıdayla temas halinde olan madde ve malzemelerden özellikle de plastik gıda ambalajlarından gıda ile malzeme arasındaki gerçekleşen migrasyon ile gıdaya bir kimyasal kontaminasyon gerçekleşebilir ve bu durum insan sağlığını olumsuz olarak etkileyebilir. Gıdayla temas halinde olan madde ve malzemelerden gıdaya geçebilecek olan ve insan sağlığı açısından risk yaratabilecek kimyasallardan biri EBK'lerdir (Ong ve ark., 2020; Awasthi ve Dobhal, 2021). En genel EBK'ler BPA ve ftalatlardır. Bu kimyasallar özellikle plastikle temas halinde olan gıdalarda çok yaygındır (Awasthi ve Dobhal, 2021).

3.5.1. BPA

BPA, dünyada yüksek üretim hacmine sahip kimyasallardan biridir ve üretilen BPA'nın %80'i PC malzemelerin üretiminde, %18'i ise çeşitli konserve gıda ve içecek kaplarında, bebek mamalarının da konulabildiği cam kavanoz ve şişelerin metal kapaklarında koruyucu kaplama olarak kullanılan epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır (Lorber ve ark., 2015). Ayrıca polyeater, polisülfon ve poliakrilat reçinelerde antioksidant ve stabilizatör ajan olarak da kullanımı bulunmaktadır. Polikarbonat (PC)'in başlangıç monomeri olan BPA'nın ambalaj malzemelerinden gıdaya migrasyonunun gerçekleştiği, insanların günlük diyetlerinde BPA'ya önemli ölçüde maruz kalabildiği belirtilmektedir (Kang ve ark., 2006; Itoh ve ark., 2007; Le ve ark., 2008; Maia ve ark., 2009; Kızılırmak Esmer ve ark., 2010). Öyle ki insanlar bu kimyasala %99 oranında "gıda ile temas halindeki PC malzeme ve epoksi reçinelerden migrasyon" yoluyla maruz kalmaktadırlar (Kang ve ark., 2006; Lee ve ark., 2008; Maia ve ark., 2009).

BPA'nın özellikle üreme ve gelişim sistemleri üzerine olumsuz etkilerinin bulunduğu hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Kızılırmak Esmer ve ark., 2010; Mahmodi ve ark., 2015; Kızılırmak Esmer ve ark., 2017). Bir östrojenik endokrin bozucu madde olan BPA, östrojeni taklit ederek hücredeki östrojen ve androjen reseptörlerine bağlanmaktadır. BPA'nın bir östrojen agonisti ve androjen antagonisti şeklinde davranarak normal hücresel fonksiyonlara zarar verdiği, östrojenin fonksiyonunu engelleyerek ve hücrelerin farklı şekilde organize olmasına neden olarak erkeklerde kısırlık, prostat kanseri ve hatta meme kanseri (Yoshida ve ark., 2003; Bin ve

ark., 2007), feminizasyon, üremede başarısızlık, doğum anomalileri (Morales ve ark., 2010), tiroid hormon bozukluğu ve obezite (Lang ve ark., 2008) gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabileceği düşünülmektedir (Lee ve ark., 2008; Palanza ve ark., 2008; Carwile ve ark., 2009).

3.5.2. BPA ile İlgili Yönetmelikler

BPA'nın Spesifik Migrasyon Limiti (SML) değeri 90/128/EEC Yönetmeliğinde 3mg/kg olarak belirtilmiştir. 2004 yılında bu değer 0,6 mg/kg olarak revize edilmiştir (2004/19/EC). 2011 yılında BPA'nın bebek biberonlarında kullanımı geçici olarak yasaklanmıştır (2011/8/EU). Yine 2011 yılında yayımlanan yeni Plastik Tebliğindeki "İzin Verilmiş Monomerler, Diğer Başlangıç Maddeleri, Mikrobiyal Fermantasyondan Elde Edilen Makromoleküller, Katkı Maddeleri ve Polimer Üretim Yardımcıları" tablosunda, BPA'nın katkı maddesi veya polimer üretim yardımcısı olarak kullanımının olmadığı belirtilmiştir (10/2011/EU). 2018 yılında yapılan düzenleme ile BPA'nın, bebeklerin (12 ay altında olan) ve küçük çocukların (1-3 yaş aralığında olan) (609/2013 EU) kullanımına yönelik olan PC içecek bardak ve kaplarının üretiminde kullanımı yasaklanmıştır. 2018 yılında yapılan düzenleme ile BPA'ya ait Spesifik Migrasyon Limiti (SML) değeri 0,05 mg/kg gıda olarak revize edilmiştir (2018/213/EU). Yine aynı yönetmelikle, bebek maması, devam maması, işlenmiş gıda ile temas etmesi amaçlanan malzemeler ve maddeler, tahıl bazlı gıdalar, bebek ve küçük çocukların beslenme gereksinimlerini karşılamak için geliştirilmiş özel tıbbi amaçlı gıdalar ya da küçük çocuklara yönelik hazırlanan süt-bazlı içecekler ve benzeri ürünlerle temas halinde olan madde ve malzemelere uygulanan vernik ve kaplamalardan BPA migrasyonuna izin verilmeyeceği belirtilmiştir.

3.5.3. BPA'nın Toksikolojik Değerlendirilmesi

Avrupa Gıda Güvenliği Birliği (EFSA) 15 Aralık 2021 tarihli, BPA'nın yeniden değerlendirilmesine ilişkin hazırlanan taslak raporunda 2013-2018 yılları arasındaki yayınlanan araştırma sonuçlarını baz alarak TDI (tolere edilebilir günlük alım) değeri 0.04 ng/kg vücut ağırlığı-gün olarak revize etmiştir. 2022 Ocak ve Şubat aylarında yapılacak olan toplantılar sonucunda kesin raporu yayımlayacağı düşünülmektedir (EFSA, 2021).

3.5.4. Epoksi Reçineler

Epoksi reçineler, oldukça iyi mekanik özelliklere sahip ve termoset polimerler olarak geniş bir uygulama alanına sahip reçinelerdir. BPA monomerinden üretilen epoksi reçineler, gıda ve

içecek kaplarının ya da kapaklarının gıdayla temas eden yüzeylerini korozyona karşı korumak için kaplama maddesi olarak kullanılmaktadır. Epoksi fenolik reçineler, çözünebilir epoksi polimerinin fenolik maddelerle kürlenmesiyle elde edilir. Bu nedenle BPA migrasyonunda, yapıda kalan serbest BPA monomeri miktarı ve epoksi fenolik reçinenin çapraz bağlanma derecesi gibi özellikler açısından polimer kaplamanın kalitesi önemlidir. Polimerizasyon koşullarının ya da kürlenme prosesinin yetersiz yapılması durumunda lakların yapısında serbest monomer olarak kalabilmekte ve teneke kutulara uygulanan laklardan gıdaya BPA migrasyonu gerçekleşebilmektedir (Stojanovic ve ark., 2018).

Tablo 3.6’da PC ve epoksi reçinelerden gıdalara geçen BPA miktarlarına yönelik çalışmalar ve sonuçları yer almaktadır. Tabloda yer alan Sungur ve ark., (2014) çalışması ülkemizde yapılmış bir çalışmadır ve farklı ambalajlara konulmuş konserve gıdalarda bulunan yüksek BPA konsantrasyonları dikkat çekicidir.

Tablo 3.6. PC ve epoksi reçinelerden gıdalara geçen BPA miktarları

Ambalaj malzemesi	Gıda	Sonuç	Kaynak
PC malzemelerden gıdalara BPA migrasyonu			
PET şişe	Zencefilli gazoz, diet kola, normal kola, buzlu çay	Örneklerdeki BPA miktarı 0.011-0.031 ng/L olarak tespit edilmiştir	Cao ve Popovic, 2018
Plastik şişe (12 örnek) Tetra Pak ambalaj (3 örnek) Cam ambalaj (1 örnek)	Alkolsüz içecekler ve meyve suları	BPA miktarı plastik ambalajdaki alkolsüz içeceklerde 10.2 ± 0.77 ng/mL olarak, tetra pak ambalajdaki meyve sularında tespit limitinin altında, cam ambalajdaki alkolsüz içekte ise 1.1 ± 0.09 ng/mL olarak belirlenmiştir.	Tzatzarakis ve ark., 2017
Paslanmaz çelik PP, PE, YYPE ve plastik (kaynağı bilinmeyen)	Zeytinyağı (27 örnek)	BPA miktarları; paslanmaz çelik ambalajdaki yağlarda <LOD, diğer tüm plastik ambalajlardaki yağlarda 242-780 µg/kg olarak bulunmuştur. Plastik ambalajlardaki zeytinyağına önemli düzeyde BPA migrasyonunun gerçekleştiği saptanmıştır.	Omar ve ark., 2017
	Alkolsüz içecekler (6 örnek), süt ürünü (6 örnek), süttozu (2 örnek), süt (1 örnek)	BPA miktarları: Alkolsüz içeceklerde 5.3-78.9 ng/L; süt ürünlerinde 0.8 µg/kg; süttozunda 8.4 µg/kg ve sütte 128.7 µg/kg olarak belirlenmiştir.	Lv ve ark., 2014
Şişe	Su (7 farklı markaya ait, market içerisinde 25 °C’de ve market dışında 40 °C’de depolanan)	BPA miktarları; market içerisinde depolanan örneklerde 3.13 ± 0.05 - 5.13 ± 0.05 ng/L, market dışında depolanan örneklerde ise 6.20 ± 0.20 - 8.80 ± 0.10 ng/L olarak saptanmıştır.	Elobeid ve ark., 2012
Plastik mikrodalga kabı (4 adet), plastik yoğurt ve krema kabı (12 adet)	Ambalaj malzemeleri	BPA miktarları 0.001-0.002 µg/kg olarak saptanmıştır.	Gonza’lez-Castro ve ark., 2011
Plastik kaplar	Kahve, su, kurabiye, beyaz çikolata, sos, sebze çorbası, mısır çorbası,	BPA miktarları nd-8 ng/g olarak saptanmıştır.	Sajiki ve ark., 2007

Ambalaj malzemesi	Gıda	Sonuç	Kaynak
	karişik sandviç, ton balıklı sandviç, spaghetti, ton balıklı ekmek, çilek, dana eti, ton balığı ve kabak çekirdeği		
Epoksi reçinelerden gıdalara BPA migrasyonu			
Teneke kutular (hasarsız, düşük seviyede hasarlı, yüksek seviyede hasarlı)	20 °C ve 40 °C'de 12 ay boyunca depolanmış dana gulaş ve domates soslu köfte	Tüm örneklerde üç aylık periyotlarda saptanan BPA miktarları SML değerinin altında (yaklaşık 20-40 µg/L) saptanmıştır. Sıcaklık yükseldikçe teneke kutulardan BPA migrasyon miktarının arttığı ve kutudaki hasarın BPA miktarını önemli ölçüde etkilediği belirtilmiştir.	Stojanovic ve ark., 2019
Metal kutu	Zencefilli gazoz, diet kola, normal kola, buzlu çay	Örneklerdeki BPA miktarı 0.085-0.32 ng/g olarak tespit edilmiştir	Cao ve Popovic, 2018
Konserve	Tatlı mısır, mantar, jalapeno biberi, bezelye, bezelye ve havuç konserveleri	BPA miktarları 0.01-4.7 µg/kg olarak saptanmıştır.	Gonza'lez-Castro ve ark., 2011
Konserve	30 adet konserve içecek ve 7 adet konserve bebek devam maması	BPA miktarları; Portekiz pazarından alınan 30 adet konserve ieeğın 21'inde 0.03- 4.70 µg/L ve 7 adet konserve bebek devam mamasının 2 tanesinde 0.23-0.40 µg/L olarak saptanmıştır.	Cunha ve ark., 2011
Konserve	Balık, sebze, sos, bıldırcın yumurtası ve Hindistan cevizi sütü	BPA miktarları: balık konservelerinde nd-30.5 µg/kg; sebze konservelerinde nd-24.8 µg/kg; farklı soslarda 0.5-235.5 µg/kg; bıldırcın yumurtasında 31.0 µg/kg; Hindistan cevizi sütünde 27 µg/kg olarak saptanmıştır.	Yonekubo ve ark., 2008
Metal ambalaj	Meyve-sebze, et, sos, çorba spaghetti, tatlı, bebek gıdası, içecek, zeytin, ton balığı, dana eti, Hindistan cevizi kreması (farklı ülkelerden toplam 79 adet örnek)	BPA miktarları meyve-sebze, et, sos, çorba spaghetti, tatlı, bebek gıdası, içecek ve zeytin örneklerinde 10-29 µg/kg; ton balığında 109 µg/kg; konserve dana etinde 98 µg/kg; Hindistan cevizi kremasında 191 µg/kg olarak saptanmıştır.	Thomson ve Grounds, 2007
Konserve	Sos, çorba, kuşkonmaz, Hindistan cevizi sütü, balık, et, meyve-sebze	BPA miktarları; üç adet Brown sauce ürününde 428, 547 ve 842 ng/g, kremalı çorba ve tavuk çorbasında sırayla 156 ve 77 ng/g, hindistan cevizi sütünde 247 ng/g, kremalı mısır çorbasında 77 ng/g olarak, kuşkonmaz konservesinde 78 ng/g olarak saptanmıştır. Balık, et, meyve-sebze, konserveleri ile diğere çorba ve soslarda ise BPA miktarı SML değerinin altında bulunmuştur.	Sajiki ve ark., 2007
Konserve	Isıl işlem uygulanmamış ve uygulanmış (121 °C/ 90 dak ve 100 °C/9 dak) ton balığı ve jalapeno biberi	BPA miktarları ısııl işlem uygulanmamış ton balığı ve jalapeno biberinde sırasıyla <0.2- 14.5 ± 0.90 µg/kg, <0.2- 4.20 ± 0.54 µg/kg ve ısııl işlem uygulanmış örneklerde sırasıyla <0.2- 83.40 ± 18.00 µg/kg, <0.2- 4.16 ± 0.54 µg/kg düzeylerinde tespit edilmiştir. Depolama (25 °C'de 0, 40 ve 70 gün) ton balığındaki BPA miktarını etkilememiştir.	Munguia-Lopez ve Soto-Valdez, 2001
Konserve (36 adet), karton kutu (24 adet), cam kavanoz (18 adet)	Konserve fasulye, ton balığı, puding, mantar ve turşu gibi çeşitli gıdalar	BPA miktarları: metal kutulardaki konserve gıdalarda 21.86 ± 0.80 1858.71 ± 8.24 µg/kg (en yüksek fasulye ve ton balığında olmak üzere, sırasıyla 1858.71 ± 8.24 µg/kg ve 550.54 ± 3.26 µg/kg); cam ambalajdaki gıdalarda nd-	Sungur ve ark., 2014

Ambalaj malzemesi	Gıda	Sonuç	Kaynak
		399.21 ± 3.26 µg/kg (en yüksek mantar ve turşuda olmak üzere, sırasıyla 399.21 ± 3.26 µg/kg ve 290.76 ± 1.95 µg/kg); karton kutulardaki gıdalarda 36.48 ± 0.95-554.69 ± 3.18 µg/kg (en yüksek pudinge, 554.69 ± 3.18 µg/kg) olarak saptanmıştır.	

3.5.5. Fitalatlar

Tüketicilerin fitalatlara özellikle de DiBP, DBP ve DEHP'ye maruziyeti en fazla gıda yoluyla olmaktadır (Wormuth ve ark., 2006) ve Plastikleştiriciler içerisinde fitalatlar, en yaygın olarak kullanılan ve en çok çalışılanlardır (Nerin ve ark., 2018).

Plastik ambalajlardan katı ve sıvı yağlara fitalat migrasyonu daha fazla gerçekleşmektedir (Sorensen, 2006; Cavaliere ve ark., 2008; Cariou ve ark., 2016; Lovrenovic ve ark., 2020). Bir başka deyişle fitalatların gıdalara migrasyon potansiyeli gıda matrisinin lipofilik özelliklerine bağlıdır (Xu ve ark., 2010). Örneğin yağlı bir besin olan anne sütleri uzun süreli saklanmak istendiğinde anne sütü saklama poşetlerinde saklanma süresi uzadıkça fitalatların anne sütüne geçen miktarı artmaktadır (Fan ve ark., 2020).

Fitalatların, endokrin sistemini bozucu kimyasallar olarak insanlarda üreme sistemini etkilediği ve vücutta karsinojen bir etkiye sahip olduğunu bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (Fisher, 2004; Giuilani ve ark., 2020; Wang ve Qian, 2021). Nitekim deneysel çalışmalarla bu etkinin hangi mekanizma ile oluştuğu Bunnell ve ark., (2023) tarafından ortaya konuşmuş bulunmaktadır.

Fitalatların SML Değerleri ve Kullanım Kısıtlamaları

TGK Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nde plastikleştirici olarak kullanılan fitalat esterlerine dair özellikler yer almaktadır (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. TGK Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nde plastikleştirici olarak kullanılan fitalat esterlerine dair özellikler (TGK/2019/44)

Madde No	Madde İsmi	SML (mg/kg)	Kısıtlama ve Özellikler
157	Dibütil fitalat-DBP	0.3	Sadece; (a) Yağsız gıdalarla temas eden tekrarlı kullanılan madde ve malzemelerdeki plastikleştiricilerde, (b) Son üründeki konsantrasyonu %0.05'e kadar olan poliolefinlerde teknik yardım maddesi olarak kullanılır.
159	Benzil bütil fitalat-BBP	30	Sadece; (a) Tekrarlı olarak kullanılan madde ve malzemelerdeki plastikleştiricilerde, (b) TGK-Bebek Formülleri Tebliği, TGK-Devam

Madde No	Madde İsmi	SML (mg/kg)	Kısıtlama ve Özellikler
			Formülleri Tebliğinde tanımlanmış olan bebek formülleri ve devam formülleri veya TGK-Bebek ve Küçük Çocuk Ek Gıdaları tebliğinde tanımlanmış olan bebek ve küçük çocukların beslenmesinde ek olarak kullanılan işlenmiş tahıl bazlı olan ve tahıl bazlı olmayan ek gıdalar hariç olmak üzere yağsız gıdalarla temas eden tek kullanımlık madde ve malzemelerdeki plastikleştiricilerde, (c) Son üründeki konsantrasyonu %0.1'e kadar teknik yardım maddesi olarak kullanılır.
283	Dietil hegzil fitalat-DEHP	1.5	Sadece; (a) yağsız gıdalarla temas halinde olan tekrarlı olarak kullanılan madde ve malzemelerde plastikleştirici, (b) son üründeki konsantrasyonu %1'i geçmeyecek şekilde teknik yardım maddesi olarak kullanılır.
728	Diizononifitalat-DiNP	9 (Toplam)	Sadece; (a) tekrarlı olarak kullanılan madde ve malzemelerde plastikleştirici olarak; (b) TGK-Bebek Formülleri Tebliği, TGK-Devam Formülleri Tebliğinde tanımlanmış olan bebek formülleri ve devam formülleri veya TGK-Bebek ve Küçük Çocuk Ek Gıdaları tebliğinde tanımlanmış olan bebek ve küçük çocukların beslenmesinde ek olarak kullanılan işlenmiş tahıl bazlı olan ve tahıl bazlı olmayan ek gıdalar ile temas edenler hariç olmak üzere, yağsız gıdalarla temas eden tek kullanımlık madde ve malzemelerde plastikleştirici olarak (c) son üründe konsantrasyonu %0.1'e kadar teknik yardım maddesi olarak kullanılır.
729	Di iso desil fitalat-DiDP		

Plastik Ambalajlardan Gıdalara Fitalat Migrasyonu

Gıda ile temas halinde bulunan madde ve malzemelerden fitalat migrasyonu ile ilgili bazı çalışmaların sonuçları aşağıda derlenmiştir.

Oruç (2020) Pet şişelere dolmuş yapılmış limonlu içecek (limonata), karışık meyve aromalı gazlı içecek (gazoz) ve doğal kaynak suyundaki bazı fitalat esterlerinin (DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP, DOP) miktarını saptamıştır. Numuneler, yeni üretilmiş, son tüketim tarihini yarılammış (gazoz ve kaynak suyu için 6 ay, limonata için 3 ay tamamlamış örnekler) ve son tüketim tarihini geçmiş olarak belirlenmiştir. Örneklerin tamamında incelenen tüm fitalat esterlerine dair fitalat miktarlarının tayin limitlerinin altında kaldığı belirlenmiştir. Sonuçların spesifik migrasyon limitlerinin altında olduğu görülmüştür.

Avustralya'da 2016-2018 yılları arasında yapılan ve gıdalarda bulunan DEHP, DiNP, BBP, DBP, DiDP, DEHA ve acetyltributylcitrate miktarlarının belirlendiği çalışmada, DEHP'nin gıdalarda en sık ve en yüksek konsantrasyonda bulunan fitalat olduğu ve bu 7 adet

plastikleştiricinin %91'inin yöntemin LOD seviyesinin altında olduğu belirlenmiştir (Ong ve ark. 2020).

Yang ve ark., (2019) Çin'de fasulye, et, kek, patates, balık ve süttten oluşan 286 gıdada DEHP ve DBP miktarlarını analiz etmişler ve en yüksek ftalat konsantrasyonlarını yağ oranı yüksek olan gıdalardan kekte DEHP için nd- 5.23 mg/kg arasında, DBP için ise nd-2.54 mg/kg olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca ftalat esterlerinin konsantrasyonunun raf ömrü dolmakta olan ürünlerde yeni dolum yapılmış ürünlere göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Korkmaz ve Küplülü (2019) yoğurt ve ayranlardaki ftalat migrasyonunu incelemek amacıyla 36 yoğurt ve 24 ayran örneğinde DBP, DEHP, BBP, DiNP, DOP ve DiDP miktarlarını analiz etmişlerdir. DiNP, DiDP ve DOP tespit limitinin (20 µg/kg) altında kalmıştır. Yoğurt örneklerinde DBP konsantrasyonunu nd- 229 µg/kg, DEHP konsantrasyonunu ise nd- 122 µg/kg olarak tespit etmişlerdir. BBP için 29 örnek tespit limitinin altında kalmış, 7 örnekteki BBP miktarı ise 22-63 µg/kg olarak tespit edilmiştir. 24 ayran örneği için 14 örnekte tespit edilen DBP 38-59 µg/kg, 17 örnekte tespit edilen DEHP 26-81 µg/kg olarak belirlenmiş; DiNP, DiDP ve DOP'nin yanı sıra BBP de tespit limitlerinin altında kalmıştır. Tüm analiz sonuçlarının yasal limitlerin altında olduğu belirtilmiştir.

Sireli ve ark., (2017) Türkiye'de 72'si meyveli yoğurt 16'si normal yoğurt olmak üzere plastik ambalajdaki 88 yoğurt örneğinde DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP ve DNOP miktarlarını analiz etmişler ve örneklerin %76'sında DBP, %70'inde DEHP ve DMP, %54'ünde DEP, %20'sinde DNOP ve %8'inde BBP tespit edilmiştir. Homojenize edilmiş ve homojenize edilmemiş normal yoğurt örneklerinde tüm ftalatlar için önemli farklılıklar bulunmuştur. Homojenize edilmemiş örneklerde ve ayrıca analiz edilen bu yoğurtların kaymağında ftalat esterleri miktarları çok daha yüksek seviyelerde çıkmıştır. Meyveli yoğurt örnekleri için ise en fazla ftalat miktarları vişneli yoğurtta tespit edilmiştir. Ancak tüm yoğurt örneklerindeki ftalat miktarlarının SML değerinin altında olduğu görülmüştür.

Rastkari ve ark., (2018) PET ve HDPE şişelere konulmuş olan 3 farklı asidik meyve suyuna (limon suyu, sirke ve koruk suyu) ambalajdan geçen DEP, DBP ve DEHP migrasyonuna güneş ışığına maruz kalmanın etkisi incelenmiştir. Örnekler 25°C oda sıcaklığında veya güneş ışığı altında 2, 4 ve 6 ay süreyle depolanmıştır. En yüksek migrasyon miktarları DEP ve DEHP için saptanmış, migrasyonun PET ambalajlarda HDPE ambalajlara göre daha fazla miktarda gerçekleştiği, güneş ışığına maruz kalmakla migrasyon miktarlarının arttığı belirlenmiştir. Plastik

şişelere konulan asidik meyve sularının, tüketiciler açısından fitalat esterlerine içecek yoluyla maruz kalması bakımından önemli olmadığı ve bu tür meyve sularına gerçekleşebilecek fitalat migrasyonlarının olumsuz sağlık etkileri açısından endişe konusu olmadığı belirtilmiştir.

Cariou ve ark., (2016), Fransa’da plastik ambalajlara konulmuş meyve-sebzeler, süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, balık ve balık ürünleri, atıştırmalık gıdalar, soslar, bebek gıdaları ve içeceklerin bulunduğu 54 gıda örneğinde DiBP, DnBP, BBP ve DEHP miktarlarını incelemiş ve DEHP’nin [$<LOD-2376 \mu\text{g/kg}$] gıdalarda en yüksek konsantrasyonda ve sıklıkta bulunan fitalik asit esteri olduğunu, bunu DiBP [$<LOD-250 \mu\text{g/kg}$], DnBP [$<LOD-74 \mu\text{g/kg}$], ve BBP’nin [$<LOD-11 \mu\text{g/kg}$] izlediğini tespit etmişlerdir.

Fierens ve ark., (2012) Belçika’da karton, Tetra brik ve plastik ambalajlardan oluşan 12 farklı ambalaj malzemesine konulmuş meyve-sebzeler, süt ve süt ürünleri, hububat ve hububat ürünleri, et ve et ürünleri, balık ve balık ürünleri, katı ve sıvı yağlar, atıştırmalık gıdalar, soslar, bebek gıdaları ve içeceklerin bulunduğu 400 gıda örneğinde DMP, DEP, DiBP, DnBP, BBP, DEHP, DCHP ve DnOP analizleri gerçekleştirmiş ve DEHP’nin $nd-1073.0 \mu\text{g/kg}$ arasında değişen miktarlarda gıdalarda en fazla bulunan fitalat olduğunu, bunu DiBP ($nd-1054.0 \mu\text{g/kg}$), DnBP ($nd-203.0 \mu\text{g/kg}$) ve BBP ($nd-388.0 \mu\text{g/kg}$)’nin izlediğini tespit etmişlerdir.

Bosnir ve ark., (2007) koruyucu içeren 45 adet alkolsüz içecek ($\text{pH}: 2.75-2.88$) ve koruyucu içermeyen 9 adet maden suyu ($\text{pH}: 5.82 \pm 1.26$) içecek örneklerine PET ambalajlardan geçen DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP ve DOP migrasyonlarını analiz etmiş ve yüksek asitliğe sahip içeceklerde fitalat konsantrasyonlarının 5-40 kat daha yüksek olduğunu, en yüksek fitalat migrasyonunun DMP’de olduğunu tespit etmiştir.

3.5.6. *NIAS (Üretim Gereği Ortaya Çıkan) Maddeler*

Plastik madde ve malzemelerde oluşabilecek NIAS’lar arasında endokrin sistemini bozucu etkileri olanlar bulunabilmektedir. Proses sırasında eklenen katkı maddelerinin bozunması sonucunda oluşan alkil fenoller, nonil fenoller ve oktilfenoller endokrin sistemini bozucu özelliktedir.

Qian ve ark., (2018), PP, PET, PE, PC, PS, BOPP/AYPE ve MF den oluşan gıdayla temas halinde olan malzemelerde gerçekleştirdiği 2,4-DTBP analizinde, sırayla $2.431 \pm 0.815 \text{ mg/kg}$, $1.335 \pm 0.347 \text{ mg/kg}$, $25.557 \pm 22.211 \text{ mg/kg}$, $1.260 \pm 0.385 \text{ mg/kg}$, $3.907 \pm 1.672 \text{ mg/kg}$, $45.568 \pm 31.513 \text{ mg/kg}$ ve $<LOD$ olarak tespit etmişlerdir. BOPP/AYPE ve PE malzemelerdeki 2,4-

DTBP miktarı dikkat çekici olmakla beraber standart sapma değerlerinin de oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

Kawamura ve ark., (2017), 0,5–3,3 mg/g NP içeren PVC streç filmde, su, %4'lük asetik asit, %20, %50 ve %95'lik etanol, heptan gibi gıda simulantlarında ve kolza tohumu yağı, meyve-sebze, et sosu, dana biftek, patates köftesi, patates salatası, taze et, balık gibi gıdalarda migrasyon çalışması yapmışlar ve 5°C/ 24 saat koşullarında NP miktarını 8–93 µg/dm² olarak tespit etmişlerdir. Yaptıkları risk değerlendirmesi çalışmasında, Danimarka Güvenlik ve Toksikoloji Enstitüsü tarafından önerilen 5 µg/kg vücut ağırlığı TDI değerine göre bu filmler için herhangi bir güvenlik endişesinin bulunmadığını belirtmişlerdir.

Kao (2012), gıda ambalajı olarak kullanılan PE, PP, PS, PVC, PVDC, PET, PC'de NP miktarını analiz etmişlerdir. PC'deki NP miktarını belirleme sınırının altında bulmuşlar, diğer plastik çeşitlerinde nd-29.8 ppm'e kadar değişen miktarlarda NP tespit etmişlerdir. Tespit ettikleri en yüksek NP miktarı PVDC'de saptanmış (29.8 ppm), bunu PE izlemiş (25.7 ppm) ve en düşük PET'de (0.8 ppm) bulunmuştur. Farklı koşullarda ve su, %4'lük asetik asit, %20'lik etanol ve n-heptan kullanarak gerçekleştirdikleri migrasyon çalışmasında, NP için en yüksek migrasyon miktarlarını yağlı gıda simulantı olarak önerilen n-heptanda bulmuşlar ve PVC'de başlangıç NP miktarının %99'unun geçtiğini (233 ng/mL), PE'de ise tespit limitinin altında olduğunu belirlemişlerdir. Gerçekleştirdikleri risk değerlendirmesi çalışmasında, NP'nin farelerde üreme toksisitesi için 13 ~ 19 mg/kg vücut ağırlığı-gün olan NOAEL (gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz) değerini baz alarak PVC ürünlerde bulunan NP'nin düşük riskli olduğunu, ancak PVC'nin içerdiği yüksek miktardaki katkı maddelerini de dikkate alarak tüketicilerin bu malzemeyi özellikle yağlı gıdalarla temas halinde kullanmamaları gerektiğini vurgulamışlardır.

3.6. Gıdalara Bulaş Yoluyla Geçen Endokrin Bozucular

3.6.1. Metaller

İnsan sağlığı açısından risk oluşturan önemli bir çevresel kimyasal sınıfı, normal insan fizyolojisinde bilinen bir rolü olmayan metallerdir. Normal biyolojik işlev için birçok metal gerekli olsa da (örneğin çinko, kobalt, demir, bakır, manganez, krom ve molibden), kurşun, cıva, kadmiyum ve metaloid arsenik gibi metallerin hayvan fizyolojisinde hiçbir rolü yoktur ve ksenobiyotik olarak kabul edilebilirler. Bu elementlerin fizyoloji üzerinde olumsuz etkileri vardır ve bazı durumlarda insan maruziyet seviyeleri diyabet ve ilgili metabolik sendromların insidansı ile ilişkilendirilmiştir (Jia ve ark., 2021).

Kadmiyum

Son derece toksik bir ağır metal olan kadmiyum, toprakta, çevrede ve kirli su ve yiyeceklerde bulunur. Ayrıca, Cd, elektrokaplama, pil üretimi, gübreler gibi çeşitli endüstriyel faaliyetlerde kullanılırken, tütün yapraklarındaki Cd birikintilerinin sigara içimi ile de alınabileceği bildirilmektedir. Hem in vitro hem de in vivo deneyler, Cd maruziyetinin obezite, diyabet ve osteoporoz gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Son veriler, Cd maruziyetinin kardiyovasküler hastalıklardan sorumlu ateroskleroz, hipertansiyon ve endotel hasarı ile ilişkili olduğunu da göstermektedir (Bimonte ve ark., 2021).

Cd'un östrojenler ve androjenler gibi doğal hormonların aktivitesini taklit ederek spesifik sinyal yollarının aktivasyonuna yol açabileceği veya bu hormonların doğal reseptörleri ile etkileşimini bloke edebileceği belirlendiğinden, endokrin sistem üzerindeki Cd etkisi hakkında artan bir endişe vardır. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında tek başına veya diğer endokrin bozucularla kombinasyon halinde Cd maruziyetine bağlı olarak hiper veya hipotiroidizme yol açan bir tiroksisite tanımlanmıştır. Özellikle bu metal, tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) gibi serum hormon düzeylerini değiştirebilmektedir (Buha ve ark., 2018). Ayrıca Cd, hipertrofi veya hiperplaziye yol açan tiroid dokusunun yapısal hasarıyla da bağlantılıdır (Nie ve ark., 2017; Yu ve ark., 2018; Rezaei ve ark., 2019). Kore'de bir popülasyon üzerinde yürütülen bir çalışmada, Cd maruziyeti ile tiroid disfonksiyonu arasında cinsiyete özgü bir ilişki olduğu öne sürülmekte ve popülasyondaki erkeklere bağlı bir hipotiroidizm bildirilmektedir (Chung ve ark., 2019).

Ayrıca Cd, östrojen reseptörünü (ER) bağlama, doğal östrojen steroid hormonunun yerini alma ve östrojene yanıt veren dokuların homeostazını etkileme yeteneği nedeniyle bir metalöstrojen olarak tanımlanır (Byrne ve ark., 2009). Cd'nin östrojen benzeri aktivitesi göz önüne alındığında, meme kanseri gelişimindeki rolü birçok çalışmada değerlendirilmiş ve Cd maruziyetinin meme kanseri insidansına katkıda bulunma yollarını açıklayan çok sayıda araştırma yapılmıştır (Kresovich ve ark., 2019; Strumylaite ve ark., 2019). Ayrıca androjenlerin prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunun (PC) güçlü promotörleri olduğu tespit edilmiştir ve PC insidansında Cd maruziyetinin rolü hakkında artan kanıtlar Cd'nin androjen benzeri aktivitesi nedeniyle PC ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir (Dai ve ark., 2017). Aynı zamanda mekanizması tamamen açık olmasa bile, Cd'nin epigenetik modifikasyonlar, yağ dokusu fiziolojisi

ve metabolik profili değiştirerek obeziteye yol aması da muhtemel görünmektedir (Park ve ark., 2017).

Arsenik

Arsenik vücuttaki birçok sistemi bozan güçlü bir kanserojen olmasının yanı sıra nöro-bağışıklık-endokrin bozucu olarak görev yapmaktadır. Arsenik etkisinin moleküler mekanizması son on yılda tanımlanmıştır. Oksidatif stres, genotoksisite, sitotoksisite, değişmiş hücre proliferasyonu, epigenetik değişiklikler ve metagenomdaki değişikliklerin yanı sıra sinyal iletim yollarındaki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli alternatifler önerilmiştir. Arseniğin ayrıca bağırsak-beyin eksenine, gonadal eksenlere, tiroid, adrenal, pankreas gibi tüm ana endokrinolojik organlara ve ayrıca timus ve dalak gibi immünolojik organlara saldırdığı bilinmektedir (Chatterjee ve ark., 2021). Son yıllarda yapılan deneysel bir çalışmada gebelikten önce annenin arseniğe maruz kalması F1 dişilerde insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (Davis ve ark., 2023). Nitekim, inde nanoteknolojik ve biyoteknolojik yöntemler kullanılarak, insanlarda zehirlenmelere kadar sebebiyet verebilecek şekilde birikmelerin önüne geçmek için pirinin arsenik içeriğini azaltma çalışmaları devam etmektedir (Mawia ve ark., 2021).

İnorganik arseniğin güçlü bir endokrin bozucu olduğu bildirilmiştir (Meakin ve ark., 2019). Bir in-vitro çalışma, arseniğin çevresel bir östrojen gibi davranabileceğini ne sürmüştür (Stoica ve ark., 2000). Miller ve Sharpe'in (1998) tanımına göre çevresel bir östrojen, “insan vücuduna dışarıdan alınan ancak endojen steroid hormon düzeylerini değiştirme potansiyeline sahip olan veya kendisi bir steroid hormonunun etkisini taklit edebilen bir kimyasal” anlamına gelmektedir. Arseniğin hormon biyosentezinde yer alan enzimlere doğrudan müdahale edebileceğini belirten alışmalar (Chattopadhyay ve ark., 2001), arseniğin endojen hormon seviyelerini değiştirebileceği ve dolayısıyla potansiyel östrojenik özelliklere sahip olabileceği gerçeğini desteklemektedir.

Arsenik, steroid hormonlarını taklit edebilir ve steroid hormon sinyal yollarını bozabilir (Chatterjee ve ark., 2021). Arseniğin bu etkisi için bira olası mod önerilmiştir. İlk olasılık, arseniğin hormon seviyelerini değiştirebilmesidir. Arseniğin membran taşıyıcı P-glikoproteinin transkripsiyonel bir aktivatörü olarak hareket edebildiği daha önce rapor edilmiştir (Maitra ve Hamilton, 2005) ve P-glikoprotein seviyelerindeki değişiklikler hücre içi steroid konsantrasyonlarını değiştirebilir (Davies ve ark., 2005). İkinci bir olası mekanizma, arseniğin bir hormon-mimetik agonisti veya hormon reseptörü etkileşiminin rekabetçi veya rekabetçi olmayan bir antagonisti olarak hareket edebilmesidir.

Arseniğin ayrıca kadınlarda kısırlığa yol açabileceği, spontan düşükler, ölü doğumlar ve diğer üreme bozukluklarının birincil nedeni olabileceği de bildirilmektedir (Chatterjee ve ark., 2021).

Cıva

Cıva güçlü bir nörotoksik ajan ve nörotoksik maddedir. Hg'nin endokrin bozucu etkileri ise, son yıllarda halk sağlığı açısından en büyük endişelerden biri haline gelmiştir. Cıvanın tiroid, adrenal, yumurtalık ve testis fonksiyonları üzerindeki yıkıcı etkilerini destekleyen hayvan çalışmalarından elde edilmiş yeterli kanıt vardır. *In vitro* çalışmalar, Hg uygulamasının adrenokarsinom hücreleri tarafından salınan steroid hormonu-testosteronun salımını engellediğini göstermiştir (Kňažická ve ark., 2012).

Kurşun

Kurşun maruziyetlerinin neden olduğu nöral gelişimsel patolojiler iyi belgelenmiş olmasına rağmen, kurşun maruziyetinin tip 2 diyabet gibi kronik metabolik hastalıkların insidansı üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Kurşuna maruz kalmanın metabolik sağlık etkileri konusundaki yeteri düzeyde veri olmasa da model sistemlerde yapılan çalışmalar ve az miktarda epidemiyolojik veri ile çevresel kurşun maruziyetinin metabolik sağlık üzerinde zararlı bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Leff ve ark., 2018).

3.6.2. *Zirai Kimyasallar*

Tarımsal uygulamada kullanılan çok sayıda pestisit ve zirai kimyasal, endokrin bozucular olarak tanımlanmış veya bunlardan şüphelenilmiştir (Mnif ve ark., 2011) ve diyet, tüketici maruziyetinin temel yolu olmuştur. Ancak, büyüme teşviği için hormonal etkiye sahip maddelerin kullanımı Avrupa Birliği (AB) mevzuatına göre yasaklanmıştır.

Tüketicilerin pestisitlere maruz kalmasının ortak kaynakları diyet ve sudan kaynaklanmaktadır (EPA, 2018; WHO 2018). Pek çok endokrin bozucu-pestisit düşük dozlarda bile insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmesi nedeniyle, endokrin bozucu pestisit kalıntıları ile tüketici alımını/maruziyetini izlemek ve potansiyel ilişkili riskleri tahmin etmek için titiz izleme yöntemlerinin uygulanması birincil önem taşımaktadır (Vlassi ve ark., 2020).

Pestisitler; herbisitler, fungusitler ve insektisitler dahil olmak üzere tarımda mahsulün korunması için kullanılan kimyasallar, organoklorinler, organofosfor, karbamatlar, piretroidler ve neonikotinoidler sınıflarına ait olanları içerir (Sparks, 2013).

Bu kimyasallara maruz kalma, pestisit ürünlerinin evde kullanımı, pestisit kalıntılarında diyetle maruz kalma, tarımsal uygulamadan kaynaklanan kimyasal sürüklenmeye maruz kalma yoluyla gerçekleşebilir. Biyoizlemeler, insan popülasyonlarının zirai kimyasallara yaygın olarak maruz kaldığını tespit etmiştir. Organoklorlu pestisitler, diklorodifeniltriokloroetan (DDT) ve metabolitleri, heksaklorobenzen (HCB), lindan ve dieldrin gibi biyosidal kimyasalları içerir (Padmanabhan ve ark., 2021). DDT kullanımı Türkiye’de dahil birçok ülkede yasaklanmıştır (Turusov ve ark., 2002). Organoklorinler için endokrin bozucu işlevler, aril hidrokarbon reseptör (AHR) etkisine müdahale yoluyla sitokrom enzim ekspresyonunun bozulmasını ve tiroid hormon düzeylerinin değişmesini içerir (Li ve ark., 2014). Organofosfor bileşikler, klorpirifos ve triazofos gibi fosforik asit esterleri en yaygın kullanılan insektisitler arasındadır. Organofosforlu bileşikler, nöronal sinyal iletiminde yer alan asetilkolinesteraz enziminin inhibitörleridir (Colovic ve ark., 2013). Metabolitlerin steroid ve adrenerjik hormon reseptörlerini bağladığı ve sinyal iletimine müdahale ettiği bilinmektedir (Mnif ve ark., 2011; Yang ve ark., 2019). Diğer insektisitler, aldikarb, karbofuran, karbaril, fenobukarb, oksamil ve metomil gibi karbamat ester fonksiyonel grubu içindeki kimyasallardır. Organofosforlu bileşiklerden farklı olarak, bunlar asetilkolinesteraz enzimini geri dönüşümlü olarak inaktive eder ve steroidogenezin yanı sıra steroid hormon etkisini de engeller (Mnif ve ark., 2011).

Pestisitler içerisinde en büyük 3 grup insektisit, fungusit ve herbisitlerdir. Herbisitlerin pestisitler içinde dünyadaki payı yaklaşık %47 düzeyindedir.

Herbisitler

Atrazin, simazin ve propazin içeren triazin herbisitler, yabancı otları kontrol etmek için büyük miktarlarda kullanılır. Atrazin endokrin bozucu özellikleri, bir veya daha fazla metabolitine bağlanmıştır ve aromataz ekspresyonunun artması yoluyla steroid sentezinin bozulmasını içermektedir (Sanderson ve ark., 2001).

Fungusitler

Vinklozolin gibi fungusit bir kimyasal olan dikarboksimit, çeşitli gıda ürünlerine, çimenlere ve süs bitkilerine uygulanır (Castorina ve ark., 2010). İnsan üzerindeki etkilerine ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, gelişimsel vinklozolin maruziyetinin hayvanlarda anti-androjenik etkilere neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Gray ve ark., 2001; Hotchkiss ve ark., 2003; Taxvig ve ark., 2013; Bonde ve ark., 2016).

Ülkemizde Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği, 27.09.2021 tarihli ve 31611 (Mükerrer) sayılı resmî gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelik ile, zirai mücadele araştırma ve uygulamalarında kullanılan her türlü kimyasal madde ve preparatları olarak tanımlanan pestisitlerin, bitkisel ve hayvansal orijinli gıdalarda kalıntılarının maksimum limitlerine ilişkin uygulama usul ve esaslarını belirlemek amaçlanmıştır. 1037 sayfadan oluşan yönetmelik eki 5 bölümden oluşmaktadır. Ek1. MRL (Ülkemizde kullanımına izin verilen pestisitlerin kabul edilebilir en yüksek kalıntı limitleri) uygulanacak besinler listesi; Ek 2 Türkiye’de ruhsatlandırılmış pestisitlerin kabul edilebilir MRL’leri ve MRL belirlenmesine ihtiyaç duyulmayan pestisitler listesi; Ek3. Hayvansal ürünlerde ve ithalatta uygulanacak MRL’ler ve yönetmelik LOD değerleri (mg/kg) listesi, Ek4. Türkiye’de kullanımı sonlandırılan yasaklı pestisitler listesi; Ek5. İthal ürünlerde MRL belirlenmesine ihtiyaç duyulmayan pestisitler listesi’dir.

TGK Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği Ek 4’te verildiği üzere ülkemizde kullanımı sonlandırılmış yaklaşık 205 adet pestisit bulunmaktadır. Bunlar arasında DDT, chlordane, cıva bileşikleri gibi genelde bilinen ve kullanılmış kimyasallar da yer almaktadır. Tablo 3.8’de bu pestisitlerden bazılarının endokrin bozucu niteliğini araştırmak üzere yapılmış bilimsel çalışmalara dair literatür kaynak listesi verilmiştir. Bu taramada esas olarak TEDX araştırma enstitüsü veri tabanından faydalanılmıştır (URL, 1).

Tablo 3.8. Türkiye’de kullanımı sonlandırılan yasaklı pestisitlerden bazılarının endokrin bozucu niteliklerine dair yapılan çalışmalar

Endokrin Bozucu Bileşik	Alternatif Adı	Kaynak
1,2-dibromoethane	ethylenedibromide dibromoethane (EDB)	(Scraher ve ark., 1988)
Acephate		(Singh ve Jiang, 2003) (Rattner ve Michael, 1985)
Acetochlor		(Hurley, 1998) (Rollerova ve ark., 2011)
Alachlor		(Goldner ve ark., 2013) (Kojima ve ark., 2004) (Lemaire ve ark., 2006) (Scippo ve ark., 2004)
Aldicarb		(Kanayama ve ark., 2005) (Smulders ve ark., 2003)
Aldrin		(Kojima ve ark., 2004) (Scippo ve ark., 2004)
Dieldrin		(Danzo, 1997) (Grünfeld ve Bonfeld-Jorgensen, 2004)
Amitraz		(Chou ve ark., 2008)
Anilofos		(Kojima ve ark., 2004)
Atrazine		(Fakhouri ve ark., 2010)

Endokrin Bozucu Bileşik	Alternatif Adı	Kaynak
		(Fan ve ark., 2007)
		(Giusi ve ark., 2006)
		(Hayes ve ark., 2006)
		(Lim ve ark., 2009)
		(Palma ve ark., 2009)
Azinphos-methyl		(Orton ve ark., 2011)
Bioallethrin	(Esbiothrin)	(Go ve ark., 1999)
Bitertanol		(Chan ve ark., 2006)
Bifenthrin		(Kojima ve ark., 2004)
Bromacil		(Brander ve ark., 2012)
Bromophos-ethyl		(Hurley, 1998)
Bromopropylate		(Kojima ve ark., 2004)
Bronopol		(Kojima ve ark., 2004)
		(Kassotis ve ark., 2014)
		(Kassotis ve ark., 2015)
Carbaryl		(Casale ve ark., 1993)
		(Klotz' ve Arnold'z, 1997)
Carbofuran		(Goldner ve ark., 2013)
		(Yousef ve ark., 1996)
Chlordane		(Goldner ve ark., 2013)
		(Haake ve ark., 1987)
chlordane, cis-	cis-chlordane alpha-chlordane	(TEDX, 2021)
chlordane, trans-	trans-chlordane beta-chlordane gamma-chlordane	(Kojima ve ark., 2004)
Chlorfenvinphos		(Osicka-Koprowska ve ark., 1984)
Chloropropylate		(Kojima ve ark., 2004)
Cyanazine		(Shafer ve ark., 1999)
		(Tran ve ark., 1996)
Delta-hexachlorocyclohexane	delta-HCH delta-benzene hexachloride delta-BHC	(Danzo, 1997)
		(Kojima ve ark., 2004)
Diazinon		(Goldner ve ark., 2013)
Dichlofluanid		(Bellas, 2006)
		(Meulenberg, 2002)
Dichlorvos	DDVP	(Casale ve ark., 1993)
Dicofol	Kelthane 1,1,1-trichloro-2,2 bis (chlorophenyl) ethanol	(Ishihara ve ark., 2003)
		(Kojima ve ark., 2004)
		(Okubo ve ark., 2004)
		(Vinggaard ve ark., 2000)
Dinocap		(Smialowicz ve ark., 1992)
DNOC	2,4-dinitro-6-methylphenol dinitro-o-cresol trifocide	(Van den Berg ve ark., 1991)
Endosulfan	benzoepin	(Grünfeld ve Bonefeld-Jorgensen, 2004)
		(Orton ve ark., 2011)
Endosulfan-sulphate	benzoepin sulfate	(Jin ve ark., 1997)
		(Kojima ve ark., 2004)
Endrin	nendrine	(Kojima ve ark., 2004)
EPTC	S-ethyl dipropylthiocarbamate	(Smulders ve ark., 2003)
EPN	ethyl p-nitrophenyl benzenethionophosphonate	(Kojima ve ark., 2004)
		(Okubo ve ark., 2004)
Ethion		Kojima ve ark., 2004)

Endokrin Bozucu Bileşik	Alternatif Adı	Kaynak
Fenarimol		(Raun Andersen ve ark., 2002) (Grünfeld ve Bonefeld-Jorgensen, 2004) (Kojima ve ark., 2004) (Lemaire ve ark., 2006) (Okubo ve ark., 2004)
Fenitrothion	sumithion	(Kojima ve ark., 2004) (Okubo ve ark., 2004)
Fentinhydroxide	triphenyltin hydroxide fentin hydroxide hydroxytriphenylstannane fentin hydroxide triphenylstannanol	(Nakanishi ve ark., 2002) (Yamabe ve ark., 2000)
Fenthion		(Kojima ve ark., 2004) (Quistad ve ark., 2002)
Flucythrinate	cyano (3- phenoxyphenyl) methyl (αS)-4- (difluoromethoxy)-α-(1- methylethyl) benzeneacetate	(Kojima ve ark., 2004)
Heptachlor		(Goldner ve ark., 2013) (Kojima ve ark., 2004)
Heptachlorepoxyde		(Abalis ve ark., 1985) (Kojima ve ark., 2004)
Hexachlorobenzene	HCB perchlorobenzene	(Van den Berg ve ark., 1991) (Visser ve ark., 1993)
Hexaconazole		(Trösken ve ark., 2006)
Hexaflumuron		(Abass ve ark., 2009)
Isofenphos		(Kojima ve ark., 2004)
Leptophos		(Kojima ve ark., 2004)
Lindane		(Kojima ve ark., 2004) (Kugathas ve ark., 2016) (Orton ve ark., 2009) (Takeuchi ve ark., 2008)
Gamma- hexachlorocyclohexane	lindane gamma-HCH gamma-benzene hexachloride gamma-BHC	(Goldner ve ark., 2013) (Kanayama ve ark., 2005) (Okubo ve ark., 2004) (Van den Berg ve ark., 1991)
Methamidophos		(Burrueal ve ark., 2000) (Lima ve ark., 2013) (Lima ve ark., 2011) (Maia ve ark., 2011) (Satar ve ark., 2008)
Methoprene		(Ishihara ve ark., 2003) (Tatarazako ve ark., 2003)
Methylbromid		(Honma ve ark., 1987) (Honma ve ark., 1991)
Mevinphos		(Casale ve ark., 1993)
Monocrotophos		(Kumar ve Pant, 1988)
Nuarimol		(Sanderson ve ark., 2002)
o,p'-DDT	1,1,1-trichloro-2-(o-chlorophenyl)-2- (p-chlorophenyl) ethane 2,4'-DDT	(Kojima ve ark., 2004) (Scippo ve ark., 2004)
p,p'-DDD	p,p'-TDE 1,1-bis (4-chlorophenyl) -2,2- dichloroethane,	(Klotz ve ark., 1996) (Kojima ve ark., 2004) (Scippo ve ark., 2004)

Endokrin Bozucu Bileşik	Alternatif Adı	Kaynak
	4,4'-DDD	(Van den Berg ve ark., 1991)
p,p'-DDE	2,2-bis (4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethene,	(Danzo, 1997)
	2,2-bis (4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene,	(Kojima ve ark., 2004)
	4,4'-DDE	(Orton ve ark., 2011)
p p'-DDT	1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane,	(Danzo, 1997)
	dichlorodiphenyltrichloroethane,	(Kojima ve ark., 2004)
	4,4'-DDT	(Scippo ve ark., 2004)
Paraquat	1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium	(Edmonds ve Edwards, 1996)
Parathion	ethyl-parathion	(Klotz' ve Arnold'z, 1997)
		(Mota ve ark., 2010)
		(Van den Berg ve ark., 1991)
Parathion-methyl	MEP oxon	(Patrick ve Crittenden Russell Carr, 1998)
	methylparaoxon	(Kojima ve ark., 2004)
Methylparaoxon		(Petit ve ark., 1997)
Permethrin	(3-phenoxyphenyl) methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate	(Kojima ve ark., 2004)
		(Brander ve ark., 2012)
		(Du ve ark., 2010)
		(Go ve ark., 1999)
		(Jin ve ark., 2009)
		(Kim ve ark., 2005)
		(Kojima ve ark., 2004)
		(Lemaire ve ark., 2006)
		(Nillos ve ark., 2010)
Phenthoate	elsan, fenthoate	(Kojima ve ark., 2004)
	dimephenthoate	
	PAP	
Phosalone		(Kojima ve ark., 2004)
Procymidone		(Kojima ve ark., 2004)
		(Ostby ve ark., 1999)
Profenophos		(Zidan, 2009)
Prometryn	prometryne, prometrin	(Kniewald ve ark., 1995)
Propanil	DCPA	(Kojima ve ark., 2004)
	3,4-dichloropropionanilide	(Salazar ve ark., 2006)
		(Takeuchi ve ark., 2008)
Propoxur	PHC	(Klotz' ve Arnold'z, 1997)
	arprocarb	(Schmuck ve Mihail, 2004)
Prothiofos		(Kojima ve ark., 2004)
		(Kojima ve ark., 2005)
Quinalphos		(Kojima ve ark., 2004)
Quintozene	pentachloronitrobenzene PCNB	(Takeuchi ve ark., 2008)
Resmethrin	[5-(phenylmethyl)-3-furanyl]methyl	(Eil ve Nisula, 1990)
	2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propen-1-yl) cyclopropanecarboxylate	
Simazine		(Fan ve ark., 2007)
		(Sanderson ve ark., 2001)
Terbutryn	terbutryne	(Hurley, 1998)
Tetradifon		(Badraoui ve ark., 2010)
Thiazopyr		(Hurley, 1998)
Thiobencarb		(Kojima ve ark., 2004)
Tolyfluanid		(Johansson ve ark., 2005)

Endokrin Bozucu Bileşik	Alternatif Adı	Kaynak
		(Neel ve ark., 2013) (Regnier ve ark., 2015) (Sargis ve ark., 2010) (Sargis ve ark., 2012)
Toxaphene	camphechlor	(Goldner ve ark., 2013) (Haake ve ark., 1987) (Hurst ve ark., 1974) (Scippo ve ark., 2004)
Trichlorfon		(Nicalou, 1983)
Trifluralin		(Hurley, 1998) (Orton ve ark., 2009)
Vinclozolin		(Anway ve ark., 2005) (Sanderson ve ark., 2002) (Scippo ve ark., 2004)
Zineb		(Fujita ve ark., 2003) (Hong ve ark., 2004) (Marinovich ve ark., 1997)

Ek 2-Listesinde kullanımı ruhsatlandırılmış yaklaşık 374 pestisit yer almaktadır (liste sürekli güncellenmektedir, 2021 ve 2022 yılı itibariyle kullanımı sonlandırılacak pestisit sayıları bu rakamlara dahil edilmemiştir) ve MRL uygulanmayan pestisit sayısı 38 adettir.

4. ENDOKRİN BOZUCULARIN TARIMSAL ÜRÜNLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bir önceki bölümde ülkemizde kullanımına izin verilen pestisitlerin kabul edilebilir en yüksek kalıntı limitleri ve endokrin bozucu olabileceğine dair yapılmış literatür çalışmaları değerlendirilmiştir. Bu bölümde ise bitki sağlığı ürünleri, bitkisel gıdaları, hayvansal gıdaları ve arı ürünleri incelenecektir.

4.1. Bitki Sağlığı Ürünleri

Tarımsal üretimde hastalık, zararlı ve yabancı otlardan kaynaklanan ürün kayıplarının engellenebilmesi için gerekli önlemlerin alınması çok büyük önem arz etmektedir. Kimyasal mücadele yöntemi halen günümüzde en yaygın kullanılan yöntem olup, bu yöntemin kullanılmaması durumunda, bazı ürünlerde ortalama %35-100 civarında verim kayıplarının meydana gelebileceği tahmin edilmektedir. Örneğin, günlük besininin ortalama %40'ı ekmek olan Türkiye'nin buğday üretiminde, yabancı ot, sürme, süne, kıvımlı gibi etmenlerle tarımsal mücadele (önemli oranda pestisitlerle) yapılmadığı takdirde ciddi oranda ürün kayıpları oluşacağı bilinmektedir. Aynı durum mısır, çeltik, patates, sorgum gibi dünya genelinde temel besin maddelerini teşkil eden bitkilerde, kimyasal maddeler kullanılmadan insanların besin gereksinimini karşılamak mümkün olmamaktadır. Tarımsal kullanım için dünya çapında pestisit tüketimi sürekli artmaktadır, 1961'de 0.49 kg/ha'dan 2004'te 2 kg/ha'a yükselmiştir.

DDT'nin 1939'da keşfinden bu yana, çok sayıda pestisit (klorlandırılmış hidrokarbonlular, organik fosfatlılar, karbamatlar) geliştirilmiş ve dünya genelinde uzun süre yaygın olarak kullanılmıştır (Mellanby, 1992). Sanayileşmiş ülkelerde, 1960'ların Yeşil Devrimi, ekili alanları, yoğun tarımsal mekanizasyonu, daha yüksek verimli hibrit çeşitlerin ekilmesini ve zararlı, hastalık ve yabancı ot mücadelesini artırarak tarımsal verimliliği önemli ölçüde yükseltmiştir (Briggs, 2009). Yeşil devrim sürecinde tarımsal faaliyetlerin yoğun bir şekilde artması beraberinde pestisitlerin yoğun kullanımına yol açmıştır.

Bununla birlikte, birçok birinci nesil pestisit çevreye zararlı olduğu bulunmuştur. Bazıları toprakta ve suda yaşayan çökeltilerde kalabilir, omurgasızların ve omurgalıların dokularında biyokonsantre olabilir, trofik zincirlerde yukarı doğru hareket edebilir ve en büyük yırtıcıları etkileyebilir.

Rachel Carson'ın 1962'de yayınlanan “Silent Spring” adlı kitabında (Carson, 1962), ilk olarak çevre (yani kuşlar) ve ayrıca insan sağlığı için yaygın olarak kullanılan pestisitlerin tehlikesine dikkat çekilmiştir. Kitap, ABD'nin pestisitlerle ilgili ulusal politikasında büyük değişikliklerle sonuçlanmış ve bu da DDT ve diğer bazı pestisitlerin ulusal olarak yasaklanmasına yol açmıştır.

4.1.1. *Endokrin Bozucu Pestisitlerin (EBP) Etkileri*

EBP'ler çeşitli hormon reseptörlerine (AR, ER, AhR, PXR, CAR, ERR) ve ardından doğal hormonun etkisini (agonist eylemi) taklit eden EPB'ler, onları aktive etmeden de bu reseptörlere bağlanabilir. Bu antagonist etki, reseptörleri bloke eder ve eylemlerini engeller. EBP'ler hormonların sentezine, taşınmasına, metabolizmasına ve eliminasyonuna da müdahale edebilir, böylece doğal hormonların konsantrasyonunu azaltabilir. Örneğin, tiroid hormonu üretimi yaklaşık on endokrin bozucu pestisit (amitrol, cyhalothrin, fipronil, ioxynil, maneb, mancozeb, pentachloronitro-benzene, prodiamine, pyrimethanil, thiazopyr, ziram, zineb,) tarafından inhibe edilebilir (Cocco, 2002, Sugiyama ve ark., 2005).

Endokrin bozucu pestisitlerin üreme ve cinsel gelişimi de bozduğu gösterilmiştir ve bu etkilerin cinsiyet, yaş, diyet ve meslek gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, tarımsal faaliyetin bulunduğu yerlere yakın bölgelerde yaşayan insanlarda, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm ve çocukluk kanserleri ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda gelişimsel anormallikleri açıklamak için sıklıkla tanımlanan bir faktördür. Ek olarak, yaygın pestisit kullanımı olan bölgelerde ve bahçıvan olarak çalışan kadınların oğullarında kriptorşidizm ve hipospadias prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Meme kanserli kadınlardan alınan yağ örneklerinde yüksek düzeyde PCB, DDE ve DDT gibi pestisitler bulunmuştur (Mnif ve ark., 2011).

4.1.2. *Türkiye’de Pestisitlerin Durumu*

Tarımda kullanılan pestisitler, Tarım ve Orman Bakanlığı yetkililerince güncel olarak ele alınmakta ve özellikle gelişmiş ülkelerde yasaklanan ilaçlar Türkiye’de de yasaklanmaktadır. Bu kapsamda AB ülkelerinde yaklaşık 1000 adet pestisit etkili maddesi, 1993-2009 yılları arasında yapılan araştırmalar ve düzenlemeler sonucunda insan ve çevre sağlığı açısından yeniden değerlendirilmiş ve ancak 250 kadar etkili madde yeniden ruhsat alabilmiştir (Anonim, 2009). Ege bölgesinde yapılan bir çalışmada 16 farklı çeşit meyve ve sebzeden alınan 3044 örnekte 64 değişik pestisit kalıntısı saptanmıştır. Örneklerin %11.6’sında pestisit düzeylerinin ülkemizde belirlenmiş

olan MRL (maximum residue limit) değerinin üstünde olduğunu belirlemişlerdir (Kazar Soydan ve ark., 2021).

Pestisitler içinde yaklaşık 105 adet aktif pestisit maddesinin endokrin bozucu özelliği olduğu, bunların da %46'sının insektisit-akarisit, %21'inin herbisit ve %31'inin fungusit olduğu belirtilmektedir. Bu maddelerden birçoğu çevre ve insan sağlığına akut ve kronik olarak verdikleri zararlar nedeniyle uzun yıllar önce genel kullanımdan çekilmiştir. Ancak bir kısmı (örneğin, DDT ve atrazin) hala sınırlı sayıda ülkede kullanılmaktadır (Mnif ve ark., 2011). Bu pestisitlerden sadece 43 adet aktif madde Türkiye'de ruhsatlídır (Anonim, 2021) (Çizelge 1). Tablo 4.1'de belirtilen Türkiye'de ruhsatlı pestisitlerden sadece Cypermethrin etkili maddeli insektisit baklagillerde ruhsatlídır.

Tablo 4.1. Türkiye'de ruhsatlı endokrin bozucu pestisitler ve etki yolları (Mnif ve ark., 2011)

Pestisitler	Endokrin bozucu etki
Bendiocarb (I)	Zayıf östrojen etki
Bioallethrin (I)	Östrojene duyarlı hücre çoğalmasının inhibisyonu
Bupirimate (F)	Pregnane X hücresele reseptörünün aktivasyonu
Captan (F)	Östrojen etkisinin inhibisyonu
Chlordecone (I)	Östrojen ve androjen reseptörlerine bağlanma
Chlorfenviphos (I)	Zayıf östrojen etki
Cypermethrin (I)	Östrojenik etki
Cyproconazole (F)	Aromataz aktivitesinin inhibisyonu, östrojen üretiminin azalması ve androjen mevcudiyetinin artması
Deltamethrin (I)	Zayıf östrojen etki
Diflubenzuron (I)	Pregnane X hücresele reseptörünün aktivasyonu
Dimethoate (I)	Tiroid hormonlarının etkisinin bozulması. İnsülin kan konsantrasyonunun artması, lüteinize edici hormon kan konsantrasyonunun azalması
Diuron (H)	Androjen inhibisyonu
Epoxyconazole (F)	Aromataz aktivitesinin inhibisyonu, östrojen üretiminin azalması ve mevcut androjenlerin artması
Fenbuconazole (F)	Tiroid hormon üretiminin inhibisyonu, Pregnane X hücresele reseptör aktivasyonu
Fenoxycarb (I)	Testosteron metabolizmasına müdahale
Fluvalinate (I)	İnsan seks hormonuna bağlanma, Progesteron üretiminin inhibisyonu
Flusilazole (F)	Aromataz aktivitesinin inhibisyonu, östrojen üretiminin azalması, mevcut androjenlerin artması
Glyphosphate (H)	Aromataz aktivitesinin bozulması, östrojen üretiminin önlenmesi
HCB (F)	Tiroid hormon üretiminin ciddi şekilde bozulması. Düşük dozlarda androjen etkisinin artırılması, ancak yüksek seviyelerde inhibisyon
Isoproturon (H)	Pregnane X hücresele reseptör aktivasyonu
Iprodione (F)	Zayıf aromataz aktivitesini ve östrojen üretimini artırır
Linuron (H)	Androjen reseptörüne rekabetçi bağlanma, tiroid reseptörü agonisti
Malathion (I)	Katekolamin sekresyonunun inhibisyonu, tiroid hormon reseptörlerine bağlanma
Methoxychlor (I)	Güçlü östrojenik etki. Androjen reseptörüne rekabetçi bağlanma, pregnane X hücresele reseptörü ile etkileşim
Metribuzin (H)	Hipertiroidizm, somatotropin seviyelerinde değişiklik
Mirex (I)	Zayıf östrojen etkisi
Myclobutanil (F)	Zayıf östrojen ve androjen inhibisyonu, Östrojen ve androjen reseptörlerine bağlanma, aromataz inhibisyonu
Nitrofen (H)	Östrojen ve androjen inhibisyonu
Penconazole (F)	Zayıf östrojenik etki. Aromataz aktivitesinin inhibisyonu, östrojen üretiminin azalması ve androjen mevcudiyetinin artması

Pestisitler	Endokrin bozucu etki
Pentachlorophenol	Zayıf östrojenik ve anti-androjenik etki
Phenylphenol (F)	Östrojen agonisti
Prochloraz (F)	Pregnane X hücrese reseptörünün aktivasyonu. Hücrese androjen ve östrojen reseptörlerine antagonist, Ah reseptörüne agonist ve aromataz aktivitesinin inhibisyonu
Propamocarb (F)	Aromataz aktivitesi ve östrojen üretiminde zayıf artış
Propazine (H)	Aromataz aktivitesinin indüksiyonu ve östrojen üretiminin artması
Pyridate (H)	Östrojen ve androjen reseptörlerine bağlanma
Pyrifenox (F)	Zayıf östrojen inhibisyonu
Pyriproxyfen (I)	Östrojenik etki
Sumithrin (I)	Östrojene duyarlı hücre çoğalmasının artması, progesteron etkisinin antagonist
Tebuconazole (F)	Aromataz aktivitesinin inhibisyonu, östrojen üretimini azaltır ve androjen mevcudiyetini artırır
Tetramethrin (I)	Kadınlarda östrojen-antagonistik etkiler
Tolchlofos-methyl (I)	Hücrese östrojen reseptörlerine rekabetçi bağlanma
Toxaphene (I)	Östrojene duyarlı hücre çoğalmasının artması. Adrenal kortekste kortikosteron sentezinin inhibisyonu
Tribenuron-methyl (H)	Zayıf östrojen etki

F: Fungisit, H: Herbisit, I: İnsektisit

Pestisitler içerisinde insan ve çevre sağlığı açısından sorunlu olanların ele alınmasıyla, AB ülkelerinde yaklaşık 1000 pestisit etkili maddesi, 1993'te başlayan ve 2009'da sona eren bir süreçte, insan ve çevre sağlığı açısından yeniden değerlendirilmiş ve ancak 250 kadar etkili madde yeniden ruhsat alabilmiştir (Burçak ve ark., 2015). Bu gelişmelerden sonra, AB değerlendirmesini geçemeyen etkili maddeleri içeren preparatların ruhsatları Türkiye'de tedrici olarak iptal edilmeye başlanmıştır. 2009 yılında ilk olarak 75 etkili maddenin imalatı ve ithalatı yasaklanmış, daha sonra 49 etkili madde daha piyasadan çekilmiştir. 2016 yılı itibariyle Avrupa Birliği uyum çerçevesinde Türkiye'de insan ve çevre sağlığına sakıncalarından dolayı kullanımdan kaldırılan etkili madde sayısı 180'dir (Anonim, 2016). Ancak ülkemizdeki savaşımı zorunlu tür çeşitliliği de göz önünde tutularak, yasaklama sürecinde bazı pestisitlerin alternatiflerinin bulunup bulunmadığı da dikkate alınmaktadır.

Tablo 4.2. Türkiye'den AB ülkelerine gönderilen bitkisel ürün partilerine göre uygun bulunmayanların sayısı ve nedenleri

Yıl	Uygun Bulunmayan Parti Sayısı	Uygun Bulunmama Nedeni
2000	0	-
2001	2	Pestisit kalıntısı
2002	9	Pestisit Kalıntısı
2003	54	22 Parti - Pestisit Kalıntısı 23 Parti - Toksin Kalıntısı 9 Parti - Diğer (Alerjenler, besin katkı maddeleri, ağır metaller, parazit mikroorganizmalar, boyalar, bakteriyel kirlenme vb.)
2004*	141	16 Parti - Pestisit kalıntısı 90 Parti - Toksin kalıntısı 35 Parti - Diğer (Sudan boyaları, küf, bakteriyel kirlenme)
2005	152	23 parti-pestisit kalıntısı 111 parti-toksin kalıntısı 12 parti-diğer

Yıl	Uygun Bulunmayan Parti Sayısı	Uygun Bulunmama Nedeni
2006	221	21 parti-pestisit kalıntısı 163 parti-toksin kalıntısı 39 parti-diğer
2007	294	32 parti-pestisit kalıntısı 198 parti-toksin kalıntısı 64 parti-diğer
2008	308	53 parti-pestisit kalıntısı 192 parti-toksin kalıntısı 63 parti-diğer
2009	278	275 parti diğer
2010	255	108 parti-toksin kalıntısı 147 parti-diğer
2011	319	128 parti-toksin kalıntısı 191 parti-diğer
2012	309	134 Parti - Toksin kalıntısı 175 parti-diğer
2013	226	226 parti diğer
2014	200	75 Parti - Toksin kalıntısı 125 parti-diğer
2015	282	101 parti-toksin kalıntısı 181 parti-diğer
2016	275	77 parti-pestisit kalıntısı 108 parti-toksin kalıntısı 90 parti-diğer
2017	318	83 parti-pestisit kalıntısı 135-parti-toksin kalıntısı 100 parti-diğer
2018	318	117-parti-toksin kalıntısı 201 parti-diğer
2019	337	140-parti-toksin kalıntısı 197 parti-diğer
2020	389	190 Parti - Pestisit kalıntısı 97 parti-toksin kalıntısı 102 parti-diğer

Kaynak: Durmuşoğlu ve ark., (2010); EU RASFF (2019; 2020)

4.2. Bitkisel Gıdalar

Gıda kaynaklı doğal endokrin bozucular gıda olarak tüketilen bitkisel ve hayvansal gıdalarda bulunan fitoöstrojenlerdir. Östrojen benzeri fitoöstrojenler, tüm fitokimyasallar arasında en çok çalışılanlardır. Sentetik endokrin bozucuların çevrede sürekli olarak artışı doğal popülasyonlarda ekolojik dengeyi bozmuş ve insan sağlığını etkilemiş olmasına karşılık, gıda kaynaklı doğal endokrin bozuculara insanoğlunun maruz kalma süreci çok daha eskilere dayanmaktadır (Guerrero-Bosagna ve Skinner, 2014). Doğal endokrin bozucuların birçok sentetik endokrin bozucu kimyasala göre daha az zararlı olması muhtemeldir (Kuiper ve ark., 1998). Genel olarak fitoöstrojenler, insanlarda ve hayvanlarda bulunan doğal östrojen hormonlarından (örneğin estradol gibi) veya doğum kontrol hapları ve diğer ilaçlarda kullanılan çok güçlü sentetik

östrojenlerden daha zayıftır (Jefferson ve ark., 2002). Çünkü fitoöstrojenler östrojen reseptörlerine karşı düşük duyarlılık gösterir. Ayrıca, bunlar stabil olmaları için dizayn edilmiş olan birçok sentetik bileşiğe göre daha az stabilite gösterir. Bununla beraber, bebek mamaları gibi bazı gıdalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaları ve bitkilerde en yaygın bulunan fitoöstrojen olan genisteinin östrojen reseptörü olan Erβ'ya bağlanma eğiliminin yüksek olması nedeniyle fitoöstrojenlerin insan sağlığı üzerindeki potansiyel risklerinin dikkate alınması gerekmektedir (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009).

Raporun bu bölümünde fitoöstrojenlerin endokrin bozucu olarak etkileri incelenecektir.

4.2.1. Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler, başta soya fasulyesi olmak üzere 20 bitki familyasının en az 300 türünde bulunan bitkisel orijinli bileşiklerdir (Barrett, 1996). Bunlar kadınlarda primer sex hormonu olan 17-β-oestradiol (E2)'a yapısal olarak benzerlik gösteren ve doğal olarak ortaya çıkan farklı bir kimyasal bileşik grubu oluşturur (Rietjens ve ark., 2017). E2 hormonuna (Estradiol) yapısal benzerlikleri nedeniyle östrojen reseptörlerine bağlanarak (anti) östrojen etkiye neden olurlar. Setchell (1998), çiftlik hayvanlarında görülen fertilitate problemlerinin standart hayvan yemlerinin fitoöstrojen olan soya izoflavonu içermesi ile ilgili olabileceğini savunmuştur. Bu durum 20. yüzyılda Batı Avustralya'da not edilmiştir. Batı Avustralya'da bir fitoöstrojen olan izoflavon bakımından zengin çayır üçgülü (*Trifolium pratense*) merasında otlayan koyunlarda fertilitate problemleri ortaya çıkmıştır (Sherr ve ark., 2009).

Fitoöstrojenlerin açıklanan olumsuz etkisine karşılık, fitoöstrojenlerin sağlık üzerindeki rolü konusunda şu anda farklı görüşler mevcut olup, yetişkinler için, sıradan bir diyetin parçası olarak tüketildiğinde fitoöstrojenler güvenli ve muhtemelen faydalı olarak kabul edilmektedir. Fitoöstrojenlerin, insanlarda ateş basması ve kemik erimesi gibi menapoz septomlarının oluşum riskini düşürmesi gibi sağlığı olumlu etkileyen özelliklere de sahip oldukları bildirilmiştir (Adlercreutz ve Mazur 1997; Messina ve ark., 2002; Abdel-Rahman ve ark., 2012; WHO, 2012; Antmen ve Ögenter, 2018; Csaba, 2018; Anonymous, 2021; Schjenken ve ark., 2021).

Ayrıca, fitoöstrojenler kardiyovaskular hastalıklar, obezite, metabolik sendrom, tip2 diabet, beyin fonksiyonları ile ilgili bozukluklar, meme kanseri, prostat kanseri, barsak kanseri ve diğer kanserlerle ilgili risklerin azaltılmasında etkili olmaktadır (Hughes, 1988; Adlercreutz, 2002; Bhathena ve Velasquez, 2002; Karahalil, 2006; Cederroth ve Net, 2009; Patisaul ve Jefferson, 2010; Zhao ve Mu, 2011; Abdel-Rahman ve ark., 2012; Jungbauer ve Medjakovic, 2014; Csaba,

2018; Schjenken, 2021). Son yıllarda, Japon fenomeni olarak bilinen ve Japonların Batılılara göre bazı kronik hastalıklara daha düşük oranda yakalanmalarının genç yaştan itibaren batılılara göre daha fazla soya fasulyesi gıdaları ile beslenmelerine bağlanmış olması nedeniyle soya izoflavonları büyük önem kazanmıştır (Watanabe ve ark., 2002; Korde ve ark., 2004; Korde ve ark., 2009).

Fitoöstrojenlerin sağlık açısından sayılan yararlarına karşılık, bu bileşiklerin (anti)östrojen özellikleri nedeniyle endokrin bozucu olarak reaksiyon gösterebilecekleri ve böylece insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olabileceği üzerinde durulmaktadır (Karahalil, 2006; Retana-Marquez ve ark., 2012; Anonymous, 2021).

4.2.2. Fitoöstrojenlerin Sınıflandırılması ve Kaynakları

Gıdalarda 4 farklı fitoöstrojen grubuna rastlanır. Bunlar; izoflavonlar, prenylflavonoidler, coumestanlar ve lignanlardır. En sık rastlanan izoflavonlar; genistein, daidzein, glycitin, formononein ve biochanin A'dır. Söz konusu izoflavonlar soya fasulyesi ve ürünleri ile diğer baklagillerde bulunan ana izoflavonlardır. Bitkisel gıdaların fitoöstrojen içeriği bitki türlerine ve bitkisel gıdanın elde edilmesindeki işleme tekniğine göre farklılık gösterir (Retana-Marquez ve ark., 2012) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bitki ve bitkisel gıdaların toplam fitoöstrojen içerikleri ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Bitki/Bitkisel Gıda	Lignanlar	Izoflavonlar	Coumestanlar	Toplam Fitoöstrojen
Soya sürgünü	2.2	787.5	0.0	789.6
Sarımsak	583.2	20.3	0.1	603.6
Yonca sürgünü	44.8	394.1	2.5	441.4
Kabak	113.3	0.3	0.0	113.7
Yeşil fasulye	66.8	39.0	0.0	105.8
Kara lahana	97.8	1.9	1.5	101.3
Brokoli	93.9	0.2	0.0	94.1
Lahana	79.1	0.9	0.0	80.0
Mercimek	26.6	9.5	0.3	36.5
Kuru fasulye	15.3	1.3	0.0	16.6
Barbunya	6.5	1.6	0.0	8.1
Nohut	2.9	1.7	0.9	4.9
Kuru hurma	323.6	5.1	0.8	329.5
Kuru kaysı	400.5	39.8	4.2	444.5
Kuru erik	177.5	4.2	1.8	18.5
Şeftali	61.8	2.6	0.1	64.5
Çilek	48.9	2.4	0.3	51.6
Ahududu	37.7	9.3	0.5	47.6
Karpuz	2.9	0.1	0.0	3.0
Keten tohumu	379012.3	321.4	46.8	37938.4
Antep fıstığı	198.9	176.9	6.7	382.5
Ayçiçeği	210.3	5.7	0.1	216.0
Kestane	186.6	21.2	2.4	210.2
Ceviz	85.7	53.3	0.6	139.5
Badem	111.7	18.0	1.5	131.1

Bitki/Bitkisel Gıda	Lignanlar	İzoflavonlar	Coumestanlar	Toplam Fitoöstrojen
Fındık	77.1	30.2	0.3	107.5
Yer Fıstığı	27.1	7.3	0.1	34.5
Kırmızı şarap	37.3	16.5	0.1	53.9
Yeşil çay	12.0	0.7	0.3	13.0
Siyah çay	8.1	0.6	0.2	8.9
Kahve	4.8	0.7	0.0	5.5
Bira	1.1	1.6	0.0	2.7
İnek sütü	0.9	0.3	0.0	1.2
Soya fasulyesi	269.2	103649.3	1.5	103920.0
Soya yoğurdu	46.6	10227.8	0.5	10275.0
Soya sütü	12.3	2944.2	0.6	2957.2
Çavdar ekmeği	142.9	3.4	0.0	146.3

Kaynak: Thompson ve ark., (2006).

Fermente soya ürünlerinin geleneksel diyetin bir parçası olduğu Asya ülkelerinde gıda ile kişi başına alınan günlük izoflavon miktarı 15-50 mg arasında değişebilir (Eisenbrand ve SKLM-DFG, 2007). Batı ülkelerinde ise günlük izoflavon alımı 2 mg'dan daha azdır (Eisenbrand ve SKLM-DFG, 2007). Ana prenylflavonoidler; 6-prenylnaringenin, 6-geranylnaringenin, 8-prenylnaringenin ve izoxanthohumol'dur. Prenylflavonoidler şerbetçi otu bitkisinde ve birada bulunur (Dhooghe ve ark., 2010). 8-prenylnaringenin bilinen en etkili fitoöstrojendir.

Ana coumestanlar; coumestrol, 4-methoxycoumestrol, respensol ve trifoliol'dur. Coumestan bakımından zengin gıda kaynakları; kırık bezelye, pinto fasulyesi, lima fasulyesi ve özellikle yonca ve üçgül sürgünleridir.

Lignanlar; enterodiol ve enterolactone olarak sınıflandırılır ve bunlar lignan ön bileşiklerinden bağırsak bakterileri tarafından oluşturulur (Lampe, 2003). Lignan ön bileşiklerinin başlıcaları; pinoresinol, lariciresinol, secoisolariciresinol ve metairesinol'dur. Lignan ön bileşikleri keten tohumunda (379012.3 µg/100 g), kabuklu yemişlerde (186.6 µg/100 g) ana fitoöstrojen kaynağıdır (Thompson ve ark., 2006; Kuhnle ve ark, 2008). Ayrıca, tahıllarda, baklagillerde, meyvelerde ve sebzelerde düşük konsantrasyonlarda lignan bulunur (Price ve Fenwick, 1985). Bir diğer fitoöstrojen olan stilbenler kırmızı üzüm ve diğer meyvelerde bulunur (Gehm ve ark., 1997). Kırmızı üzüm ve diğer meyvelerin stilben içerikleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Bazı bitki ve gıdalarda stilben içeriği

Bitki/Gıda	Toplam stilben (µg/100 g)
Yer fıstığı (ham)	71.42-178
Toz kakao	140-230
Kırmızı üzüm	150.0-781.3
Yer fıstığı (kaynamış)	177.7-711.1
Beyaz şarap	0.05-1.8

Kırmızı üzüm suyu	1.14-8.69
Kırmızı şarap	1.92-12.59

Kaynak: Hurst ve ark., (2008).

4.2.3. *Fitoöstrojenlerin Absorbisyonu, Biyoelverişlilikleri ve Metabolizmaları*

İzoflavonların metabolizması koyunlarda ve insanları da içeren diğer memelilerde detaylı olarak ortaya konulmuştur (Retana-Marquez ve ark., 2012). İzoflavonlar, glukoz içeren biyolojik inaktif glikozid konjugatı olarak doğada bulunurlar. Bağırsak sisteminde şeker kısmı bakteriler tarafından uzaklaştırıldığında aktif bileşik haline gelir. İzoflavonlar gıdalarla alındığında hızlı bir şekilde metabolize edilir ve absorbe edilir. Büyük ölçüde sınırlı biyoelverişliliğe sahip konjugatlar olarak sistemik dolaşıma girer (Patisaul ve Jefferson, 2010). Absorbisyonundan sonra, izoflavonlar karaciğerde glukuronik asite bağlanır (Lundh, 1995). Daidzein izoflavonu kalın bağırsakta bakteriyel sindirime maruz kalarak equol bileşeninin meydana gelmesini sağlamaktadır. Equol ise östrojen kadar etkili bir fitokimyasal olup, üretimi kişiden kişiye bağırsak mikroflorasının değişmesinden dolayı değişebilmekte veya hiç üretilemeyebilmektedir (Vargas Galdos, 2009). Soyalı gıda tüketen ergin insanlarda plazmadaki daidzein, genstein ve equal konsantrasyonları 10 nM-10 µM arasında değişir (Motsatsou, 2007). Soya bazlı mama tüketen 12-24 aylık bebeklerin kanındaki izoflavon konsantrasyonu (295 ng/ml daidzein, 684 ng/ml genistein) estradiol konsantrasyonunun (6.5-14.3 pg/ml) 20.000-50.000 katı olabilir ve bu konsantrasyon biyolojik etkiler yaratabilir.

Bağırsak ve karaciğerde oluşan birçok fitoöstrojen metaboliti biyolojik olarak aktif olabilir ve östrojen sinyaline aracılık edebilir (Mueller ve ark., 2004). Yani, gıda ile alınan fitoöstrojenlerin biyoelverişliliği in vivo koşullardaki aktivitelerini belirlemektedir.

4.2.4. *Fitoöstrojenlerin Etki Mekanizmaları*

Fitoöstrojenler insan sağlığı üzerindeki etkilerini farklı mekanizmalarla gerçekleştirirler. Bu mekanizmalardan en önemlisi; kadınlarda pirimer seks hormonu olan 17-β-oestradiol (E2)'a yapısal olarak benzerlik göstermeleri nedeniyle östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak (anti) östrojen etkisi göstermeleridir.

Fitoöstrojenler östrojen reseptörlerine estradiol'e (E2) göre daha düşük duyarlılık gösterir ve fitoöstrojenlerin çoğunluğu Erβ'ye Erα'ya göre 30 kat daha yüksek bağlanma eğilimi gösterir (Turner ve ark., 2007). Fitoöstrojenlerin östrojen reseptörlerine daha yüksek oranda

erişilebilirlikleri fitoöstrojenlerin endojen östrojen varlığında neden östrojenik antagonist ve endojen östrojen yokluğunda neden zayıf agonist olduklarını açıklar (Navarro, 2005). Ayrıca, fitoöstrojenler endojen östrojenlerin konsantrasyonunu P450 aromataze, 5 α -reductase, 17 β – hydroxysteroid dehydrogenase, topoisomerase ve tyrosine kinase gibi bazı enzimleri bağlayarak veya inaktive ederek de değiştirebilirler (Retana-Merquez ve ark., 2012). Fitoöstrojenler seks hormonlarının biyoelverişliliğini seks hormonu bağlayıcı globulin sentezini bağlayarak veya teşvik ederek de etkileyebilirler (Johnston, 2003). Bazı fitoöstrojenler steroidogenik enzimler üzerinde engelleyici etki yaparlar. Örneğin, izoflavonoidler ve lignanlar 5 α -reductase aktivitesini engellerler ve böylece testosteronun aktif formu olan dihidrotestosteron'a dönüşümünü azaltırlar (Evans ve ark., 1995).

Her ne kadar genel görüşe ve klinikçilerin görüşüne göre fitoöstrojenler sağlık açısından pozitif etkilere sahip ise de birçok fitoöstrojen günümüzde endokrin bozucu bileşikler olarak dikkate alınmaktadır (Patisaul ve Jefferson, 2010).

4.2.5. *Fitoöstrojenlerin Endokrin Bozucu Aktiviteleri*

Soya fasulyesinin insanlarda endokrin bozucu etki yaptığı ile ilgili bilgiler oldukça eskiye dayanmaktadır (Patisaul, 2017). Soya fasulyesinin goitrojenik (troit bezinin büyümesi sonucu guatr hastalığına neden olan) olduğu yaklaşık 100 yıl öncesinden beri bilinmektedir. Bu nedenle soya içeren bebek mamalarında ve diğer soyaca zengin besinlere iyot ilave edilmektedir (Patisaul, 2017).

Soyalı gıdaların sağlıklı gıdalar olduğuna inanılarak bu gıdaların tüketimin hızla artması özellikle genistein ve daidzein gibi izoflavonların endokrin bozucu etkilerinin incelenmesine neden olmuştur. (Patisaul ve Adewale 2009). Araştırmalar bu bileşiklerin bebeklerde risk oluşturabileceğini ortaya koymuştur (Cao ve ark., 2009; Rozman ve ark., 2006). Genistein ve diğer fitoöstrojenlerin plasentaya geçebilmesi nedeniyle ceninde bazı potansiyel sonuçlarının olabileceği açıklanmıştır (Todaka ve ark., 2005). Soya içeren mama ile beslenen bebeklerde günlük izoflavon alımının 1-8 mg/kg/gün olduğu tahmin edilmiş ve bu miktarın geleneksel olarak soyaya dayalı Asya diyeti ile beslenen yetişkinlerin günlük olarak aldığı izoflavon miktarından 4-7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Rozman ve ark, 2006). İzoflavonlardan genistein ve daidzein, soya formülünde çok yüksek seviyelerde bulunan iki fitoöstrojendir.

Bebekliğinde soya içeren mama ile beslenen genç bayanlarda soya içeren mama tüketmeyenlere göre daha uzun âdet kanaması ve adet bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (Strom ve ark., 2001). Bununla birlikte, doğum öncesi veya bebeklikte maruz kalınan soya östrojenlerinin

kadın üreme sağlığını veya davranışını nasıl etkilediği konusunda bilgiler yeterli değildir (Patisaul ve Adewale, 2009). Yapılan bir araştırmada, hamilelik sırasında vejeteryan beslenen kadınların erkek bebeklerinde idrar çıkış deliğinin olması gerekenden farklı yerde olması (hypospadias) durumuna daha sık rastlandığı saptanmış ve bu durumun da muhtemelen soya izoflavonlarından kaynaklandığı bildirilmiştir (North ve Golding, 2000).

Başta flavon ve izoflavonlar olmak üzere fitoöstrojenlerin meme dokularında dolanan ön bileşiklerinden östrojenlerin lokal üretimini engelleyerek meme kanseri başlaması ve ilerlemesi üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir. İzoflavonlar androjeni östrojene dönüştüren aromataze enzimini engelleyebilmekte ve böylece dolanan östrojen konsantrasyonunda düşmeye neden olmaktadır (Miller, 1991). İzoflavonların meme kanser hücrelerinde estrone'yi estradiol'a dönüştüren 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaze enzimi üzerinde engelleyici etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Brooks ve Thompson, 2005).

4.3. Hayvansal Kaynaklı Gıdalar

4.3.1. Kırmızı Et

Rumenin sürekli fitoöstrojenlere maruz kalması, rumen içerisindeki fitoöstrojen kaynaklı mikroorganizma popülasyonunu arttırabilir. Rumende hidrolize edilen fitoöstrojenlerin çoğunluğu bağırsak epitel hücreleri vasıtasıyla detoksifikasyonu için glukuronik asite dönüştürülürler. Hidrolize olan bu bileşiklerin küçük bir kısmı ise bağırsak ve rumen mukozasından dönüştürülmeden emilip, yani beslenmeden sonra yaklaşık bir saat içerisinde kana geçebilmektedir.

Urpi-Sarda ve ark. (2008) ikinci laktasyonda olan koyunların dokularında, en fazla equol, daidzein ve glukuronid belirlenmiştir. Equol ve daidzein ise 10 kat daha fazla böbrek dokularında belirlenmiştir. Azalan miktarlarda karaciğer, plazma, aort, böbrek üstü bezler, rahim, tiroid ve meme bezinde en düşük izoflavon konsantrasyonlarını ise akciğer, hipofiz bezi, timus, kalp, kas, beynin olfaktor lobu, serebellum ve serebral hemisferde belirlemişlerdir (Mostrom ve Evans, 2011).

4.3.2. Süt

Steinshamn ve ark., (2008) soya, çayır üçgülü, yonca ve yeşil ot ile beslenen süt sığırlarının fermononetin, biochanin A, equol, enterolactone ve lignan fitoöstrojenlerini yoğun şekilde aldığını en yüksek düzeyde ise equol izoflavonuna maruz kaldıklarını bildirmişlerdir. Özellikle kırmızı

üçgölde ak üçgölde oranla equol miktarı daha fazladır. İnek sütü içerisinde equol ve enterolakton seviyeleri sırasıyla 14.1-293 µg/L ve 14.3-94.4 µg/L arasındaki miktarlarında belirlerken, bu değerlerin çocuklar için tehlikeli nitelendirilebilecek seviyeler olduğu bildirilmiştir (Antignac ve ark., 2004). Fakat her hayvandan ve her işletmeden alınan sütler, süt toplama merkezlerinde bir araya getirilmektedir. Bu sırada ise içerisinde bulunan patojen mikroorganizmalardan, besin madde içeriğine kadar büyük bir kısmında bulunan moleküllerin miktarlarında artış veya azalışlar da meydana gelebilmektedir. Ayrıca, merada yetiştirilen hayvanların yağsız sütlerinde 411±65 ng/mL equol ve eser miktarda formononetin ve daidzein belirlenirken, endüstriyel üretim besleme koşullarında yetiştirilen hayvanların sütlerinde 62±16 ng/mL equol belirlenirken formononetin veya daidzein belirlenmemiştir (Hoikkala ve ark., 2007).

4.3.3. Yumurta

Çiftlik hayvanları içerisinde özellikle ruminant hayvanların süt ve etinde fitoöstrojenlerin etkileri iz miktarlarda da olsa beslendikleri fitoöstrojen kaynaklarına ve süreye göre farklılık göstermektedir. Fakat kanatlı hayvan beslemede rasyon ana bileşenlerinden mısırdan sonra gelen soya fasulyesi kaynaklı fitokimyasallardan izoflavonlar fitoöstrojenik ve antioksidan etkilere sahiptir. Bu etkilerin belirlenmesi amacıyla çalışmaların çoğu, kanatlı hayvanların performans, üreme veya sağlıkları ile ilgili olup (Filik, 2009; Saberifar ve ark., 2021), fitoöstrojen kaynağı soya ve yan ürünleri ile beslenen hayvanların ürünleri ile beslenen insanlardaki etkisi üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Vargas Galdos, 2009). Kanatlı hayvanların eti veya yumurtası insan beslenmesinde kullanılan ürünlerdir. Yumurta sarısında soyadan kaynaklı izoflavonlardan genistein, daidzein ve glisitein dışında kalın bağırsak mikroflorasında bulunan mikroorganizmaların aktivitesi sonucun oluşan ve en etkili fitoöstrojen olan equol de bulunmaktadır (Saitoh ve ark., 2004; Vargas Galdos, 2009). Lin ve ark., (2004) Japon bildircını yumurtalarında izoflavon miktarını arttırarak fonksiyonel yumurta elde etmek amacıyla 5 gün boyunca 50, 100 mg genistein ve 80 mg genistin içeren kapsülleri verdikleri hayvanların 15 gün boyunca toplanan yumurtalarının 6. gününde ise 4 gramlık yumurta sarısında 2.4 µg genistein belirlemişlerdir. Böylece kapsüle edilerek bildircınların yeminde verilen 100 mg genisteinin 0.0024 mg'ı 6. günde yumurtlanan yumurtada belirlenebilmiştir. Yumurtacı tavuklarda, izoflavon içeriği yüksek yemle beslenmeye başlanan hayvanların yumurtalarında, izoflavon verildiği andan itibaren üçüncü gününde izoflavonun 15 gramlık bir yumurta sarısında 9.79 µg ile en üst seviyeye ulaştığı bildirilmiştir (Saitoh ve ark., 2001). Farklı soya çeşitlerinde izoflavon miktarı sırasıyla en

fazla genistein, daidzein ve glisitin olup, 1 gram soya fasulyesi küspesinde ise 13 µg genistein olduğu belirlenmiştir (Wang ve Murphy, 1994).

4.3.4. Beyaz Et

Hayvancılık sektöründe soya fasulyesi, en fazla fitoöstrojen içerikli olarak kullanılan yem hammaddesi olup, antibesinsel faktörler ve ham protein seviyesinin artırılması amacıyla yağı çıkarılıp ısıtılma işlemi gördükten sonra en çok tam yağlı soya ve soya fasulyesi küspesi şeklinde kullanılmaktadır. Büyükbaş hayvanlar için günlük soya fasulyesi küspesi 3 kg verilirse 39 mg, küçükbaş hayvanlar için 200 g verilirse 2,6 mg ve etlik piliç 42 günde 2.5 kg yem yediklerini ve yedikleri yemin %25'inin soya fasulyesi küspesinden meydana geldiği düşünülürse, 8.125 mg yemle genistein aldıkları hesaplanabilir. Mevcut miktarlar kapsüle edilmiş miktardan daha düşük miktarlarda olduğu için etkisi de düşük olacaktır. Payne ve ark., (2001) etlik piliç rasyonlarında yoğun miktarda kullanılan soya fasulyesi küspesine alternatif olarak ihtiyaç olan aminoasitlerden oluşturulan aminoasit takviyesi, soya fasulyesi küspesinde bulunan izoflavonun 2 veya 5 kat izoflavon ilavesi veya soya protein konsantresi dahi kullanıldığında rasyonlarda hayvanlardan soya fasulyesi küspesi kullanıldığında istenen verim elde edilemediğini ticari şartlarda denemişlerdir (Filik ve ark., 2011). Aksine, saf olarak erkek etlik piliç yemlerine farklı oranlarda ilave edilen soya izoflavonlarından 40 ve 80 mg/kg'ın antioksidan etkisi yarattığı, büyüme performansı ve et kalitesini iyileştirdiğini belirlemişlerdir (Jiang ve ark., 2007). Vargas Galdos, (2009) ise kanatlı dokularında daidzein, glisitein, genistein ve equol izoflavonların birikme miktarlarını belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada karaciğer ve böbrekte tümü, kalpte daidzein ve glisitein, dokuda ise sadece daidzeinin belirlendiğini bildirmiştir. Bunun sebebinin ise incebağırsak ortamında daidzeinin, mikroorganizmaların aktivitesi sonucu en etkili fitoöstrojen molekül olan equol'e dönüşümü gerçekleşmeden emiliminin gerçekleşmesinden kaynaklanabileceğini bildirmiştir. Bu sonuçlara göre; izoflavon kaynağı soyanın hayvanların yemlerine girmeden önceki işlenme hali, yemde bulunan miktarı veya hayvanın yediği miktar çok önemlidir. Soya içerisinde alınan miktarlar hayvan bünyesinde tolere edilebilecek miktarlar olarak görülürken, saf izoflavon 100 mg kapsüle genistein) alımlarında dahi doku veya organlarda eser miktarlarda (2.4 µg) tespit edilebilmektedir.

4.4. Arı Ürünleri

4.4.1. Propolis

Propolis, bal arıları tarafından toplanan bitki reçinelerinden üretilen bir arı ürünüdür. Arılar, kovan içerisinde mikroorganizmaların gelişimini önlemek için kovan duvarlarını sıvamak, kovadaki kırık ve çatlakları kapatmak, kovanda nemi ve sıcaklığı sabit tutmak, kovan içerisinde ölen ve kovan dışına taşınmayacak kadar büyük ölü böcek ve hayvanların kokuşmasını önlemek için onları kaplamak, kovan giriş deliğini küçültmek gibi amaçlarla propolis kullanırlar. Petek gözlerinin ince bir tabaka halinde propolisle sıvanması ise yavruların (larva ve pupa) enfeksiyonlardan korunması içindir. Böylece kovanda antimikrobiyel bir ortam sağlanmaktadır (Bankova ve ark., 2018; Silici, 2020).

Propolisin içeriği

Propolisin yapısında flavonoidler (krisin, tektokrisin, akasetin, kuersetin, pinostrobin, pinosembrin gibi), flavonoidler ve glikozidleri (akasetin, apigenin, krisin gibi) izoflavonlar (6,8-diprenilgenistein, daidzein, genistein), flavonoller ve glikozidleri (galangin, kemferol, kuersetin gibi) flavonoller ve glikozidleri, kalkonlar, benzoik asit ve türevleri, sinnamil alkol, sinamik asit ve türevleri, alkol, keton, fenol ve heteroaromatik bileşikler, terpen, seskiterpen alkoller ve türevleri, alifatik hidrokarbonlar, mineraller, steroid hidrokarbonlar, şeker ve enzimler gibi 300 den fazla bileşik bulunur.

Propolisin farmakolojik aktiviteleri

Çok sayıda faydalı farmakolojik özelliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır; antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör, immün sistem uyarıcı, hepatoprotektif, sitotoksik vd. (Vardar-Ünlü ve ark., 2008; Koc ve ark., 2005; Kanbur ve ark., 2009; Çetin ve ark., 2010; Erhan Eroğlu ve ark., 2008).

Propolisin endokrin bozucu etkileri

Potansiyel östrojenlerin baskın etki mekanizmasını saptamak için bir dizi in vitro test geliştirilmiştir. Bu testlerin çoğu üç kategoriden birine girmektedir:

- a) Bir kimyasalın ER için bağlanma afinitesini ölçen ER rekabetçi bağlanma testleri;
- b) ER bağlanmasına bağlı transkripsiyonel ve translasyonel aktiviteyi ölçen raportör gen analizleri;

c) proliferasyonun üstel fazı sırasında hedef hücrelerin sayısındaki artış oranını ölçen hücre proliferasyon analizleridir.

Song ve ark., (2002) propolisin potansiyel östrojenik aktivitesini, MCF-7 insan meme kanseri hücre proliferasyonu, insan östrojen reseptörü (hER) bağlanması ve maya bazlı steroid reseptörü transkripsiyonu kullanarak in vitro; olgunlaşmamış sıçan uterotrofik etkisi kullanarak in vivo olarak araştırmışlardır. Propolisin etanol özütü (EEP) ve propolisin eter özütü (REP) ile yapılan uygulamalarda, 0.8 ila 4 mg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda MCF-7 hücre çoğalmasını artırmıştır. Hem EEP hem de REP, sırasıyla 9.14 ve 9.72 mg/ml IC50 değerleriyle [3H]17b-estradiolün hER'ye bağlanması için rekabet etmiş, maya östrojen reseptörü transkripsiyon deneyinde, hem EEP hem de REP, sırasıyla 9.48 ve 8.55 mg/ml EC50 değerleriyle östrojenik bulunmuştur. Çalışmada 4 gün boyunca EEP veya REP ile tedavi edilen hayvanlar (günde 500 /1000 mg/kg, s.c.), uterus ağırlığında önemli doza bağlı artışlar göstermiştir. Bununla birlikte, maya androjen ve progesteron reseptör transkripsiyon deneylerinde, EEP veya REP'in aktif olmadığı bulunmuştur. Sonuçlar, propolisin östrojen reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla östrojenik etkiler ürettiğini göstermiştir. Bununla birlikte **propolisin etanol ve eter ekstraktlarının östrojenik aktiviteye sahip olduğu ve görülen aktivitenin genisteinin yarısı kadar olduğu tespit edilmiştir.**

Kamerun propolisi etanolik ekstraktının (EEP) E-screen testinde MCF-7 hücrelerinin çoğalmasını indükleme ve insan embriyonik böbrek hücrelerini kullanan hücre bazlı raportör gen testlerinde östrojen reseptörleri α (ER α) ve β (ER β) aktive etme yeteneği (ER'ler ile transfekte edilen HEK293T) analiz edilmiştir (Zingue ve ark., 2021). Ayrıca, 3 günlük bir uterotrofik test yapılmış, EEP'nin yumurtalıkları alınmış yetişkin sıçanlarda ateş basmasını hafifletme kabiliyeti değerlendirilmiştir. In vitro, EEP hem HEK293T ER- α hem de ER- β hücrelerinde bir antiöstrojenik aktivite gösterirken, in vivo olarak, EEP, bol eozinofil sekresyonlarının varlığı ile uterin ıslak ağırlığı, uterin toplam protein seviyeleri, uterin ve vajinal epitel yüksekliği ve meme bezinin asini sınır hücrelerinin çan şeklindeki doz yanıt tarzında önemli bir artışa neden olmuştur. Ayrıca, EEP, sıçanda 3 günlük tedaviden sonra sıcak basmalarının toplam sayısında, ortalama süresinde ve sıklığında önemli bir azalmaya neden olmuştur. Çalışmada **150 mg/kg EEP dozu, test edilen tüm dozlar arasında en güçlü östrojenik etkileri sergilemiştir.**

Okamoto ve ark., (2015) Brezilya propolisinin etanol ekstraktının in vitro ve in vivo deneylerle östrojenik etkisini analiz etmişlerdir. Çalışmada propolis ER pozitif MCF-7 ve Ishikawa

hücrelerinde östrojene yanıt veren genlerin ifadesini indüklemiştir. İn vitro testler propolisin östrojenik aktiivte gösterdiğini, in vivo deneyler ise ovariektomize ratlarda gerçekleştirilmiştir. 3 gün boyunca 55 ya da 550 mg/kg/gün oral propolis verilmesi uterin ıslak ağırlığını ve luminal epitel kalınlığını önemli oranda artırmıştır. Ayrıca meme bezlerinde duktal hücre proliferasyonunu indüklemiştir. Benzer bir çalışmada Yamanaka ve ark., (2012) Brezilya propolisinin etanol ekstraktının meme salgı bezlerinde ve ovariyoktemize ratların uterusunda epiteliyel hücre proliferasyonunu indüklediğini belirlemiştir. Propolisin etanol ekstraktı in vitro deneylerde reporter gen ekspresyonunu ve ER bağlanmasını indüklemiştir.

4.4.2. Arı Polenini

Arı poleni bal arısı (*Apis mellifera* L.) tarafından larva ve genç arıları beslemek amacıyla toplanır. Toplanan çiçek poleni, bal arısının arka bacaklarında bulunan polen sepetlerinde (corbicula) peletler (topak) halinde birikir ve arı poleni bu peletlerin bir karışımıdır. Arılar, çiçekleri polen ve nektar toplamak amacıyla ziyaret ederken çiçeğin üreme organlarına dokunurlar ve vücutları polen ile kaplanır. Bal arıları, poleni arka bacaklarında bulunan polen sepetlerine sıkıştırmak için polenin birbirine ve sepet tüylerine yapışmasına yardımcı olan ağız sekresyonları ile nemlendirmek suretiyle topak haline getirirler.

Arı poleninini farmakolojik özellikleri

Arı poleninini hepatoprotektif (Rzepecka-Stojko ve ark., 2018), antioksidan (Eraslan ve ark., 2009) antifungal (Koç ve ark., 2011), testiküler hasar koruyucu (Mohamed ve ark., 2018), cilt fibroblastları üzerine koruyucu etki (Pyeon ve ark., 2017), obez ratlarda antiaterojenik aktivite (Othman ve ark., 2020), anti-hiperüsürisemik (Wang ve ark., 2018), antimikrobiyel (Spulber ve ark., 2018), antioksidan (Zhang ve ark., 2015), nörotoksisite ve nöroinflamasyon koruyucu (Aabed ve ark., 2019; Bacha ve ark., 2020), karaciğer ve böbrek koruyucu (Huang ve ark., 2017), bilişsel bozukluk tedavisinde (Liao ve ark., 2019), antiinflamatuvar (Li ve ark., 2019), DNA hasarı önleyici (Şahin ve Karkar, 2019) özellikleri bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir.

Arı poleninini endokrin bozucu etkileri

Polen beslenme açısından önemli ve ihtiyaç duyulan bileşenlerin yanı sıra, toksik elementler gibi bazı bulaşanlar (kontaminantlar) da içerebilir. Bunlardan tarımsal kirleticiler

(organoklorin pestisitler, organofosfat pestisitler, piretroidler) endokrin bozucu etki göstereceğinden tüketime sunulan arı polenin kalıntı ve bulaşanlardan arı olması gerekmektedir.

4.4.3. Arı Sütü

Arı sütü, kraliçe arının beslenmesi ve gelişimini sağlamak için genç işçi arıların (5-15 günlük) mandibular ve hipofaringeal salgı bezlerinden salgıladıkları bir üründür. Esasen yaşamlarının ilk üç günü boyunca her üç kastın yavruları (erkek arı, işçi arı ve kraliçe arı) arı sütü ile beslenir. İlk 3 gün sonrasında erkek ve işçi arı larvaları bal ve polen karışımı ile beslenir. Kraliçe arı ise arı sütü ile beslenmeye devam eder. Arı sütünün sağlıklı yaşlanma ve uzun ömürlülüğün güçlü bir destekleyicisi olduğu bildirilmektedir.

Arı sütünün farmakolojik özellikleri

Arı sütünün ömür uzunluğuna etkisi aynı tür içinde bile farklılık gösterebilmektedir. Düşük insülin sinyali/insülin benzeri büyüme faktörü-1 yolağının (IIS) uzun ömürlülükteki rolü bilinirken, *C. elegans*'in (nematod) çalışmalarından elde edilen bulgular, insülin benzeri büyüme faktörü-1 yolağının sadece ömrünün uzamasına katkıda bulunmadığını, aynı zamanda farklı stres türlerine direnerek sağlığı da artırdığını göstermiştir. Altta yatan mekanizmalar, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi ve kan şekeri seviyelerinin azaltılması, inflamasyonun baskılanması, yağ dokusunun azaltılması ve adiponektin seviyelerinin artmasını içermektedir.

Arı sütünün endokrin sistem üzerine etkileri

Ergenlik döneminde erkek sıçanlara 4 hafta boyunca 200, 400 ve 800 mg/kg dozlarında arı sütü verildiğinde hipofiz ve testis büyüklükleri ile testis mikroyapısında değişikliklere sebep olmuştur. Yüksek doz grubunda sperm deformitesi artmış ve hormon seviyeleri değişmiştir. Araştırmacılar yüksek doz arı sütü uygulamasının erkek sıçanların üreme sistemini olumsuz etkilediğini, uygulamanın kesilmesiyle değerlerin normaleştiğini göstermiştir (Yang ve ark., 2012)

Arı sütünde bulunan majör proteinler olgunlaşmamış dişi farelere 45 gün boyunca oral uygulama ile verildiğinde (125, 250, 500 mg/kg vücut ağırlığı), östrus zamanlarını hızlandırdığı (%10.7-15.5), ikincil folikül sayısını (%38.6-78.8) ve Graff foliküllerini (%150-774) artırdığı gösterilmiştir. 500 mg/kg dozda arı sütü multi-oosit foliküllerini indüklemiştir. Ayrıca grupların estradiol seviyeleri %31.1-64.9 oranında artmış ve ERβ geninin ekspresyonunu yukarı regüle etmiştir. Araştırmacılar majör arı sütü proteinlerinin dişi farelerde ergenliğin başlangıcını

hızlandırabildiğini ve foliküler gelişimi teşvik edebileceğini bildirmişlerdir (Liu ve ark., 2020). Benzer şekilde Ghanbari ve ark (2018) nin çalışmalarında olgunlaşmamış dişi ratlarda farklı dozlarda (100, 200 ve 400 mg/kg) arı sütü verilmesinin serum steroid hormonları ile vücut, rahim ve yumurtalık ağırlıklarında önemli değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir.

Tablo 4.5. Arı sütünün endokrin sistem üzerine etkileri

Biyolojik aktivite	Model	Arı sütü-süre	Etki mekanizması
Serum lipit profilini iyileştirme, hepatik steatoz ve karaciğer hasarını iyileştirme (You ve ark., 2020)	Ovariectomize sıçan	150, 300, 450 mg/kg/gün-8 hafta	Karaciğerde Per I ve Per 2 gen ekspresyonlarını aşağı doğru regüle ederek sirkadiyen hasarını iyileştirme
Postmenapozal kadınlarda nörolojik rahatsızlıklarını iyileştirme (Pan ve ark., 2019)	Ovariectomize yüksek kolesterolü diyetle beslenen dişi tavşan	400 mg/kg-12 hafta	Vücut ağırlığı, kan lipitleri, beyinde Aβ, AchE, MDA) seviyelerinde azalma, ChAT ve SOD aktiviteleri, HRV ve BRS artma kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin iyileştirme, otonom sinir sisteminin onarılması, kolesterol azalma, östrojen seviyesinde artma
Menopoz semptomlarının (anksiyete, sırt ve bel ağrısı) hafifletilmesi (Asama ve ark., 2018)	Japon postmenapozal 42 kadın	800 mg/gün (liyofilize)-12 hafta	10HDA ve 10HDAA'nın ERβ agonist aktivitesi, serotonininde artma
Menopozla bağlı anksiyete ve sıcak basmasını azaltma (Sefirin ve ark., 2019)	Wistar rat menapozal model	100,200,300 mg/kg	Östrojen reseptörüne bağlanma ve aktivasyon, Sıcak basma sayısı ve sıklığında azalma
Astenozoospermiye bağlı infertilitede testosteron düzeyi ve spermatogenezi uyarma (Ahmadnia ve ark., 2015; Al-Sanafi ve ark., 2007)	İnfertil erkek; 60 günlük yaşta erkek rat	25, 50 ve 100 mg arı sütü; 28 gün 400mg/kg arı sütü bal	İnfertil erkeklerde sperm motilitesi, LH ve testosteron seviyesinde yükselme
Spermatozoa koruyucu (Amini ve ark., 2019)	Koç spermi İn vitro	200×10 ⁶ sperm/mL %0, 1, 3 ve 5 arı sütü ile seyreltme	Donmuş çözdürülmüş sperm toplam motilitesi, progresif motilite, membran bütünlüğü ve canlılığı %3 arı sütünde artma
Ovulasyonu artırma (Abd-El Moty ve ark., 2016)	2-4 yaş arası Ossimi koyun	500 mg arı sütü-12 gün	Östrus yüzdesi, yumurtlama oranı, corpus luteum (CL) sayısı progesteron seviyesi yüksek
Testis gelişimini artırma (Shi ve ark., 2019)	Erkek fare	125, 250, 500 mg/kg/gün liyofilize arı sütü-35 gün	250 mg/kg/gün postnatal 14. gün seminifer tübül çapı, seminifer epitel yüksekliği ve testis ağırlığını önemli ölçüde artırma, 21. gün testis ağırlığı ve spermatogenezi artırma, 35. gün testis ağırlığı, seminifer tübül çapı ve FSH seviyesini artırma/500 mg/kg dozda tüm değerlerde azalma
Plazma kortikosterol seviyesini düzenleme (Shahsavar ve Zordooz, 2021)	Stres modeli erkek rat	Stress+ 200 mg/kg/bw arı sütü	HPA (hipotalamik-hipofiz adrenal) aktivitesini modüle etme
İnfertilitede organlarında Üreme oksidatif	Sıcaklık stresi modeli-sıçan	100 mg/kg-48 gün	MDA konsantrasyonu restorasyonu Sperm hareket, canlılığı ve dölllenme potansiyelini artırma

Biyolojik aktivite	Model	Arı sütü-süre	Etki mekanizması
stres hasarını azaltma (Mahdivand ve ark., 2019)			
Reprotektif etki (Jalali ve ark., 2015)	Stanozonol indüklü üreme toksisitesi-fare	100 mg/kg-35 gün	Sperm sayısı, motilite ve fertilizasyon, DNA hasarı, blastosist oluşumunda iyileşme
Sperm kalitesini artırma (Alcay ve ark., 2019)	In vitro	%1,2,4,8 arı sütü	%1 ve 2 AS, sperm motilitesi, akrozomal bütünlük, sperm membran bütünlüğünü koruma
Östrojenik etki (Pirgon ve ark., 2019)	7 günlük rat	50 mg/kg arı sütü-15 gün	Büyüme hormonu (GH), östradiol seviyesinde, büyüme plakası toplam yüksekliğinde, östrojen reseptörü ekspresyonu yüzdesinde artma
Obstaktif azospermik erkeklerde sperm fonksiyonlarını iyileştirme (Al-Dujaily ve ark., 2015)	Vazektomize erkek fare	100 mg/kg-3 ay	Sperm fonksiyon parametrelerinde (sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi) iyileşme, DNA anomallığında azalma
Yumurta olgunlaşması ve embriyo gelişimi artırma (Veshkini ve ark., 2018)	Keçi oositi in vitro	2.5, 5 ve 10 mg/ml	Olgun oositlerde glutatyon (GSH) seviyesinde artış, 5 mg/ml-blastosit yüzdesinde artış, blastosit apoptoz insidansını azaltma, Bax ve p53 ekspresyonu aşağı regülasyon, Bcl-2 yukarı regülasyon
Kadmiyum indüklü testis hasarından koruyucu (Ahmed ve ark., 2018)	Rat	100 mg/kg-56. gün	Azalan Testosteron, LH, FSH, SOD, GSh-Px, sperm motilitesi ile artan MDA, NO ve TNF-alfa seviyelerinde düzelme
Östrus senkronizasyonu ve yumurtlama (Sosa-Pérez ve ark., 2017)	Pelibuey koyun	500 mg iv	Folikül büyüklüğü ve yumurtlama oranında artış
ALCL3 toksisitesi indüklü hipofiz, tiroid ve eşey hormonları üzerine koruyucu etki (Al-Eisa ve Al-Nahari, 2017)	Albino rat	400 mg/kg-8 hafta	FSH, LH, TSH, T4, T3, T3/T4 ve testosteron seviyelerini normalleştirme, oligospermi, hipoplazi, kan damarı tıkanıklığı iyileştirme
In vitro fertilizasyon kapasitesinde artış (Shahzad ve ark., 2016)	Boğa spermi in vitro ve in vivo	%0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4	Sperm motilitesi, canlılığı, plazma zarı, akrozom ve kromatin bütünlüğü (%0.1 AS)
Hipotiroidide olumlu etki (Seymen ve ark., 2020)	Wistar albino rat- HT model	100 mg/kg-20 gün	Hipokampal CA3 ve CA1 bölgelerindeki nöron hücre gövdelerinin ve dendritlerinin sitoplazmasında MAP-2 immünoreaktivitesinde artış, hipokampusta ödem ve vasküler dilatasyonu iyileştirme
Polikistik over sendromu (PCOS) (Khazaei ve ark., 2021)	PCOS modeli- Wistar albino rat	100,200 mg/kg	PCOS+AS gruplarında progesteron seviyesi artıp, estradiol ve NO seviyesi azalma, olgun folikül sayısı ve korpus luteumda artış
Perimenopoz sendromunun önlenmesi ve iyileştirilmesi (Liu ve ark., 2020)	11-13 aylık dişi fare	125,250 ve 500 mg/kg	250 ve 500 mg/kg AS uterus ve yumurtalık indeksinde artış, E2 ve P seviyelerinde yükselme FSH ve LH azalma, ER alfa, beta ve PR ifadelerinde olumlu yönde iyileşme
Menapoz semptomlarını iyileştirme, östrojenik etki (Mishima ve ark., 2005)	Fischer dişi rat/in vitro	1 g/kg 0.1 ve 1 mg/ml	17β-estradiolün reseptör alfa ve betaya bağlanması ile rekabet, MCF-7 hücrelerinde gen transkripsiyonunu artırıp östrojene duyarlı pS2 ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) mRNA ekspresyonunu uyarma, MCF-7 hücre proliferasyonunu artırma
Adrenal steroidogenezi düzenleyerek stres	6 haftalık BALB/c fare	2.4-4.5 g/kg	Kolesterol metabolizmasına dahil olan genlerin ekspresyonunun UCMS (öngörülemez kronik stres) maruziyetine yanıt olarak yukarı regülasyon,

Biyolojik aktivite	Model	Arı sütü-süre	Etki mekanizması
kaynaklı depresyonu iyileştirme, antidepresan (legaki ve ark., 2020)			kolesterol sentezi ve taşınması ile ilgili genlerin ekspresyonunu baskılama, adrenal steroidogenezini düzenleme
Anti-stres ve nöroprotektif (Teixeira ve ark., 2017)	Soğuk stresi-rat	200 mg/kg-14 gün	Beyin, beyincik, striatum ve hipokampusta kortikosteronu azaltma, glisemiyi koruma ve lipid peroksidasyonunu azaltma
Hipofiz aktivitesini düzenleme (Narita ve ark., 2009)	Dişi Sprague Dawley rat 9 aylık	0.1-1 mg/ml	Hipofizde prolaktin mRNA'sını aşağı regüle etme ve tiroid uyarıcı hormon β mRNA'yı yukarı regüle etme
Osteoporozu önleme (Hidaka ve ark., 2006)	Yumurtalıkları alınmış sıçan modeli	%5 yeme kaybı-7 ay	Ovariectominin neden olduğu kemik kaybının gelişmesini önlemede 17β -estradiol kadar etkili, femoral-diyafiz ve femoral metafiz doku kültürlerinde kalsiyum içeriğini arttırma
Strese bağlı hormon seviyelerinde iyileşme (Nahavandi ve ark., 2014)	immobilizasyon stres modeli Dişi fare	(63gün/2saat) 50, 100 ve 200 mg/kg/bw	Östrojen, testosteron ve kortizol seviyelerinde düşme, progesteron seviyesinde yükselme
Sporcu performans (Büyükepeççi ve ark., 2018)	20-25 yaş 29 sağlıklı sporcu	5 g AS+45g bal-8 hafta	Serbest T3, İnsülin, Toplam Testosteron ve ACHT, TSH, Büyüme Hormonu, Prolocatin, LH seviyeleri değişmezken, Serbest T4 seviyesini azaltma ve Kortizol, FSH seviyelerini arttırma.
Antitiroid etki (Erem ve ark., 2006)	in vitro	4 mg/ml	IFN-y artma, diğer sitokinler (TNF- α ve IL-12 ve Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-10) azalma, Th1/Th2 sitokin oranını Th1 sitokin tarafına kaydırma
Olgunlaşmamış dişi hayvanlarda büyüme uyarıcı, folikülojenezi uyarma (Ghanbari ve ark., 2018)	İmmatür dişi rat	14 gün (100, 200 ve 400 mg/kg/bw/gün)	Uterus, yumurta ağırlığı, progesteron seviyesinde artma, folikül, corpus lutea da artma, FRAP seviyesinde artış NO da düşüş

4.4.4. Apilarnil

Apilarnil, homojen ve sütümsü bir maddedir, sarımsı gri renkte, ekşimsi taddadır. Kolaylıkla olgunlaştırılmaktadır ve ham formunda derin dondurucuda saklanmaktadır. Yapısında su (%65-75), proteinler (%9-12), karbohidratlar (%6-12), yağ asitleri ve lipitler (%3.5-8) K, Na, Ca, Mg mineralleri (%1-1.5), amino asitler (treonin, lösin, izolösin, metionin) ve ayrıca testosteron, prolaktin, progesteron ve östradiol gibi cinsiyet hormonları bulunmaktadır. Fizikokimyasal özellikleri arı sütüne benzese de bazı farklılıklar içerir. Ayrıca erkeklere özgü hormonlar içerdiğinden erkek cinsiyete özgü güçlendirici etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Lipinski ve ark., 2008; Ghosh ve ark., 2016; Hryniewicka ve ark., 2016; Mărgăoan ve ark., 2017).

Apilarnilin Endokrin sistem üzerine etkileri

Erkek kısırlığının bir sağlık sorunu olup şu anda tüm dünyada kısırlık vakalarının dünya nüfusunun yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Seres ve ark., (2014) şimdiye kadar bilinmeyen drone milk (erkek arı besini)'in hem erkek hem de dişi sıçanlarda önemli cinsel hormonal etkiler sergilediğini bulmuşlardır. Erkek arı besininin, kısırlaştırılmış erkek sıçanlarda belirgin androjenik

aktivite gösterdiğini ve bu androjenik etkisinden sorumlu metil palmitat (MP) ve metil oleat (MO) bileşiklerini belirlemişlerdir. MP ve MO'nun kesin etki mekanizmaları hala bilinmemektedir, ancak bilimsel literatürdeki raporlar steroidogeneze dahil olduklarını göstermektedir. Araştırmacılar ham erkek arı sütü veya MP ile MO tedavilerinin, eşlik eden bir anabolik etki uygulamadan androjene duyarlı organların ağırlıklarını artırabilmesi, erkeklerde ürem sorunlarının tedavisi için yeni ve doğal bir yöntem olabileceğini öngörmüşlerdir. Valer'evna ve ark., (2018) çalışmalarında erkek arı kuluçka homojenatının testosteron ve domuz kortizol seviyesine etkisini ve üretken parametreleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Domuzun diyetine erkek arı yavrularının homojenatının dahil edilmesi hormonal durumu, canlı ağırlık, ortalama günlük kazanç, hayvanların kesim veriminin yüzdesi gibi göstergelerde görülen artışla kanıtlanan domuzların büyüme oranını etkilediğini bildirmişlerdir. Shoinbayeva (2017) araştırmalarını, vakumda dondurularak kurutma yoluyla liyofilize edilmiş erkek arı homojenatı ve sodyum klorür bazında oluşturulan apistimul preparatının fiziko-kimyasal özelliklerini incelemek ve bu preparatın koçların üretkenliği ve üreme işlevi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapmışlardır. Çalışmalar sonucunda, preparatın fiziko-kimyasal bileşimini belirlemişler ve biyolojik olarak aktif maddelerin ve hormonların-östradiol, testosteron, progesteron, kortizol ve prolaktin-varlığını tespit etmişlerdir. İlacın hayvanlara verilmesi, deney hayvanlarının kanındaki hemogloblin ve eritrosit miktarını arttırdığını, ejakülatın kalitatif ve kantitatif özelliklerini geliştirdiğini ve koçların üreme fonksiyonu üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Altan ve ark., (2013) ergenlik öncesi dönemde doğal bir arı ürünü olan apilarnil'in uygulanmasıyla erkek ve dişi broiler tavuklarında erken yaşta cinsel gelişimin uyarılma olasılığını belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmada 28 ila 55 günlük yaş arasında, hayvanlara oral olarak apilarnil vermişlerdir. Düşük (2.5 g/broiler) ve yüksek (7.5 g/broiler) apilarnilin dozlarının büyüme performansı, testis ağırlığı, sekonder cinsel özellikler, kan lipitleri, testosteron ve korkutucu davranış üzerindeki etkileri değerlendirmişlerdir. Apilarnil uygulaması, erkek ve dişi broilerlerin büyüme performansı üzerinde pozitif bir etkiye neden olmadığını ve apilarnilin anabolik bir etkisinin de olmadığını belirtmişlerdir. Apilarnil uygulaması kan glukozunu ve kolesterolünü baskıladığını bildirmişlerdir. Apilarnil alan broiler, hareketsizlik testinde daha kısa bir süre boyunca hareketsiz kalmıştır ve daha düşük bir korku düzeyi gösteren kafes kaçınma davranışı gösterdiğini belirlemişlerdir. Apilarnil alan erkeklerde testislerin ağırlığında, testosteron konsantrasyonunda ve tarak büyümesindeki artış, erken yaşta cinsel

olgunlaşmayı uyardığı anlamına geldiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, kadınlarda benzer bir sekonder cinsel özellik uyarımı gözlenmediğini belirtmişlerdir.

5. GIDA KAYNAKLI ENDOKRİN BOZUCULARIN GEBELİKTE VE ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ ETKİLERİ

Gebelik, anne ve gelişmekte olan embriyo olmak üzere iki farklı hayatın aynı anda endokrin bozucu (EB) aktivitesinden etkilenebileceği en hassas klinik ortamdır. Diğer taraftan çocukluk çağı büyüme ve gelişmenin devam etmesi nedeniyle endokrin bozuculara olan duyarlılığının fazla olduğu bir dönemdir.

Yetişkinlerde küresel olarak tahmini günlük BPA alımı 30.76 ng/kg vücut ağırlığı/gün iken, hamile kadınlar için 42.03 ng/kg vücut ağırlığı/gün'e karşılık gelen, belirgin şekilde daha yüksek bir günlük alım bulunmuştur (Hung ve ark., 2017). Her iki düzey de hem ABD Çevre Koruma Ajansı (US EPA, 2020) hem de Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA, 2020) tarafından önerilen sırasıyla 50 ve 4 µg/kg vücut ağırlığı/gün olan tolere edilebilir günlük alımın altındadır. Genel BPA maruziyetinin %90'ından fazlasının diyetle bağlı olduğu düşünülürken, diyet dışı kaynakların katkısı %5'ten azdır (Geens, 2012).

Genel popülasyonda fitalata maruz kalmanın en büyük yolu muhtemelen kontamine gıdalardır (EFSA, 2020) EFSA için TDI 60 µg/kg vücut ağırlığı/gün iken US EPA için 20 µg/kg vücut ağırlığı/gündür (Chen ve ark., 2012). Maternal üriner paraben konsantrasyonları ile yeni doğan bebek seviyeleri arasında, parabenlerin anneden fetüse transferini destekleyen önemli bir korelasyon vardır. Parabenler işlenmiş sebzelere, baharatlara, süt ürünlerine, ekmek malzemelerine ve meyve sularına eklenir. Analiz edilen 282 gıda örneğinden yaklaşık %99'u parabenler içerdiği görülmüştür. Çeşitli gıda maddeleri kategorileri arasında parabenlerin analizleri, en yüksek seviyelerin sebzelerde (109 ng/g), çeşnilerde (75,4 ng/g) ve tahıllarda (25,2 ng/g) bulunduğunu ortaya koymuştur (Liao ve ark., 2013). Gebeliğin erken döneminde Ethylparaben (EtP) maruziyetinin gestasyonel diyabet (GDM) açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2019). Bir başka çalışmada annedeki paraben düzeyleri ile yenidoğanın antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki araştırılmış ve parabenlerin doğum boyunu etkilemediği; doğum ağırlığı ve baş çevresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Fadaei ve ark., 2020). Organoklorin bileşikler, bazı fenoller ve Cd'ye prenatal maruziyet yenidoğan boyunu olumsuz etkilemektedir (Kalloo ve ark., 2020).

Glukokortikosteroidler, mineralokortikoidler ve seks hormonları gibi steroid hormonlarını sentezleyen adrenal bezlerin anormal ağırlığı ve yapısı, hormonal dengenin korunmasında ciddi sonuçlara yol açabilir. Bir çalışmada böbrek üstü bezlerinin ağırlık artışının nedeninin fitalatlara (MeP, EtP, PrP, iso-PrP ve BuP) olduğu saptanmıştır. Erkek ratlarda epididim boyutlarında azalma;

dişi ratlarda over rezervi azalmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Tazving ve ark., 2008).

Metallerin endokrin bozucu potansiyelini değerlendiren çoğu çalışma kadmiyum (Cd), cıva (Hg), arsenik (As) ve kurşun (Pb) üzerine odaklanmıştır. Son yıllarda diğer metaller, özellikle krom (Cr), manganez (Mn) ve çinko (Zn) da EB olarak kabul edilmektedir. Gebe kadınlarda multivitamin ve multimineral takviyeleri kullanımı veya diyet değişiklikleri sonucu gebe olmayan kadınlara oranla metal konsantrasyonları daha yüksektir. Bu metaller plasentada, yenidoğan kordon kanında ve amniyotik sıvılarda plasental geçişin göstergesi olarak bulunmuştur (Jain, 2013).

Başka bir çalışmada gebelikte Vanadyum (V), As (Arsenik) ve Pb (Kurşun) maruziyetinin annede Ft3 veya FT3/FT4 oranında azalma yoluyla doğum tartısında düşüklüğe neden olabileceği gösterilmiştir. Anne tiroid hormonları ağır metallerin doğum tartısı üzerindeki etkisinde rol oynamaktadır (Sun ve ark., 2019).

Birçok bebek formülünde önemli bir fitoöstrojen kaynağı olan soyanın varlığı, özellikle gelişimsel açıdan bir endişe kaynağıdır (Vergne ve ark., 2007). Fitoöstrojenler anneden fetüse aktarılabilir ve anne kanında, anne idrarında, kordon kanında ve amniyotik sıvıda tespit edilebilir. Fitoöstrojenlerin ayrıca plasental büyüme faktörü ve koryonik gonadotropin biyosentezi üzerinde inhibitör etkileri olduğu bulunmuştur. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçları dünya genelinde daha fazla görülmeye başlamıştır (Jarrell ve ark., 2012).

5.1. EBK'lara Maruziyet ve Fertilité

Prenatal BPA maruziyetinin; farelerde F1 generasyonunda overlerde germ hücre nükleuslarının genel dejenerasyonunu ve pregranuloza hücrelerine invazyonunu inhibe ettiği, primordial, primer, preantral ve post natal 21. gündeki total sağlıklı folikülleri azalttığı ve dişi farelerde 1 yıllık bir maruziyet süresinde östrojen düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Berger ve ark., 2016; Patel ve ark., 2017). Önceki bir prospektif kohort çalışmasında, in vitro fertilizasyon yapılan kadınlardaki over yanıtı ile idrardaki BPA konsantrasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve in vitro fertilizasyon olan kadınların çoğunun idrarlarında 0.4-25.5 mg/dl arasında değişen BPA konsantrasyonları, siklus başına geri kazanılan oosit sayısı ve serum zirve östradiol değerleri ile negatif olarak ilişkili bulunmuştur (Mok-Lin ve ark., 2010).

Fitalat'ların oosit gelişimini ve olgunlaşmasını etkileyerek kadın fertilitésine zarar verdiği hayvan çalışmaları ile de gösterilmiştir. Erişkin CD-1 farelere oral yolla DEHP (20-750

mg/kg/gün) 10 ve 30 gün süreyle verilmiş ve primordial foliküllerin oranını azaldığı ve primer foliküllerin oranının arttığı, böylece üreme çağının kısaldığı gösterilmiştir. DEHP'in oosit gelişimi üzerindeki bu etkisi kalıtsaldır (Li ve ark., 2014). Aktif toksik etkili bir DEHP metaboliti olan MEHP de fare oosit hücrelerinin viabilitesini oksidatif stres yolu ile azaltır (Bonilla ve Del Mazo, 2010).

Erkeklerde EBK'lara maruziyet sperm kalitesinde azalma, sperm DNA'sında hasar, testis morfolojisinde ve endokrin fonksiyonunda değişme ile ilişkilidir (Vilela ve ark., 2014; Wang ve ark., 2016; Wu ve ark., 2017). Mantzouki ve arkadaşları (Mantzouki ve ark., 2019) insanda çok yüksek plazma BPA (>3 ng/mL) konsantrasyonunun azospermi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Üniversitede okuyan 215 sağlıklı öğrencide yapılan kesitsel bir çalışmada idrar BPA konsantrasyonları ile serum LH düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon; sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı ile anlamlı negatif bir korelasyon saptanması BPA maruziyetinin leydig hücre kapasitesi ve sperm sayısında azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Adoamnei ve ark., 2018). Diğer çalışmalarda idrar BPA düzeylerinin (median 1.87 µg/L) sperm konsantrasyon ve mobilitesinde azalma, semen kalitesinde bozulma, antioksidan düzeyinde azalma, sperm DNA bütünlüğünde bozulma ve immatür sperm sayısında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ji ve ark., 2018; Radwan ve ark., 2018).

Fitalatlar da erkek fertilitelerini negatif yönde etkiler. DEHP maruziyeti (750 mg/kg/gün) CD-1 farelerde testosteron düzeylerinde azalmayla beraber serum östrodiol ve LH düzeylerinde artış ile ilişkilidir. Dahası histolojik incelemede prenatal olarak DEHP'e maruz kalan farelerde germ hücre apoptozu artmış, seminifer tubuller dejenere olmuş, oligospermi ve üreme fonksiyonunda erken yaşlanma gözlenmiştir (Barakat ve ark., 2017).

Görüldüğü gibi BPA ve fitalatlar gibi EB'ler gebelik başlangıcından önce hem erkek hem de kadında fertilitiyi bozarak ve fetal gelişim sırasında gelecek kuşaklara da aktarılabilen gamet anomalilerine yol açarak, insan üremesinde ciddi derecede zararlı etkiler göstermektedirler (Rolfo ve ark., 2020). Üreme sistemi ile ilgili endokrin bozucular ve olumsuz etkileri Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1. EBK'lar ve üreme sistemine zararlı etkileri

Endokrin Bozucu Kimyasal	Üreme sistemine etkisi
BPA	Östrodiol düzeylerinde azalma
PCB'ler	Anti-Mülleriyen hormon konsantrasyonunda azalma
BPA, parabenler, Fitalatlar	Antral folikül sayısında azalma

Endokrin Bozucu Kimyasal	Üreme sistemine etkisi
BPA, triclosan, fitalatlar, PCB	Oosit kalitesinde bozulma
PFCs, PCB'ler	Fertilizasyon oranında düşme
BPA, fitalatlar, PCB'ler	İmplantasyonda azalma
Triclosan, PCB'ler, BPA	Embriyo kalitesinde bozulma
Parabenler ve fitalatlar	Klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında düşüş

Bu aşamada üreme çağında EBK'lara maruziyet ile gebelik sonuçlarını etkilemesi muhtemel patolojik durumların gelişme riski arasındaki ilişkide bir sonuca varmak mümkün değildir. Obezite ve metabolik komplikasyonların hem anne hem de bebeğin sağlığını olumsuz etkilediği iyi bilinmektedir (Rolfo ve ark., 2020). Diğer taraftan prenatal DDE maruziyetinin çocukluk çağında obeziteye yol açtığı saptanmış olup, bu durumun özellikle obez gebelerde belirgin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Legler ve ark., 2015).

5.2. EBK'ler ve Fetal Programlanma

Sağlık ve hastalığın gelişimsel temelleri teorisi (The Developmental Origins of Health and Disease theory-(DOHaD)) anne diyeti, çevresel etkiler ve yaşam tarzının fetoplental gelişme üzerinde önemli etkileri olduğunu ve erişkin dönemdeki hastalıklar için zemin oluşturduğunu ileri sürer (Barker, 2007; Breton ve ark., 2017). Bu bağlamda EBK'lar fetal programlanmada öncü bir rol oynayabilmektedirler. Bilindiği gibi plasenta EB'lere karşı etkili bir bariyer değildir ve gebe kadının EB'lere maruziyeti fetal dolaşıma EB'lerin girişi ile sonlanır (Tan ve Ali Mohd, 2003; Chen ve ark., 2008; Li ve ark., 2013). Önemli bir nokta gelişmekte olan fetusun EBK'lara erişkinden daha duyarlı olduğudur. Böylece EBK'lar özellikle üreme ve hormonal sistemler başta olmak üzere fetal gelişmeyi olumsuz yönde etkilerler (Li ve ark., 2013).

5.3. EBK'ler ve plasenta ile ilgili durumlar

Epigenetik etkiler ve fetal programlanma yanında BPA ve fitalatlar gebelik fizyolojisini direkt olarak da değiştirebilirler. Gestasyonun erken döneminden itibaren EBK'lar human Chorionic Gonadotropin (hCG) üretim ve salgılanma düzenini önemli ölçüde bozar (Paulesu ve ark., 2018). Trofoblast hücre kültürlerinde ve insan koriyonik villöz eksplantlarda yapılan in vitro çalışmalar çok düşük BPA konsantrasyonlarının hCG salgısında artış ve ekstravillöz trofoblast migrasyonunda ve invazyonunda azalma gibi erken değişikliklere neden olarak preeklampsi gibi gebelik ile ilgili ciddi sendromlara yol açtığını göstermiştir (Mørck ve ark., 2010; Spagnoletti ve ark., 2015). Anne idrarındaki BPA ve DEHP metabolitleri ile preeklampsi gelişimi ilişkili

bulunmuştur (Ferguson ve McElraht, 2015). Farelerde gebelikte DEHP maruziyetinin plasental tiroid hormon reseptörü (THR) sinyal yolağını bozarak Fetal Growth Restriction (FGR) oluşturduğu gösterilmiştir (Yu ve ark., 2018). Geniş kullanım alanı olan pyrethoid pestisid grubundan fenvalerate'ın, THR yolağı üzerinden FGR'ye neden olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2017). Farelerde implantasyon döneminde uygulanan ve güvenli doz olarak kabul edilen BPA maruziyetinin 50 µg/kg BPA/gün) FGR'ye neden olduğu gösterilmiştir (Muller ve ark., 2018). Sonuç olarak tartışmalı bulgulara rağmen EB'lerin özellikle BPA ve ftalatların fetal dönemde plasentayı etkileyerek PE ve FGR gibi olumsuz sonuçlara yol açtığına dair geniş bir uzlaşma vardır (Rolfo ve ark., 2020).

5.4. EBK'ler ve Gestasyonel Diyabet

Gebelikte aşırı kilo alımı gestasyonel diyabet (GDM) için risk faktörüdür. Son çalışmalar gebelikte kilo alımı ile gestasyonel EBK maruziyeti arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. 1213 gebe kadını kapsayan bir çalışmada erken gebelikte BPA ve oktil ftalat idrar konsantrasyonlarındaki artışın gebeliğin orta ve ileri dönemlerinde kilo artışı ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Philips ve ark., 2020). Bir başka çalışmada ise BPA konsantrasyonlarında artışa rağmen BPA maruziyeti ile GDM arasında ilişki gösterilmemiştir (Robledo ve ark., 2013). Aynı şekilde idrarda ftalat konsantrasyonları ile bozulmuş glukoz toleransı ve GDM arasında da bir ilişki bulunmamıştır (Shapiro ve ark., 2015).

5.5. Erken Çocukluk Döneminde Endokrin Bozucu Kimyasalların Etkileri

Gebelik, bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki çevresel stres faktörlerinin çocukluk ve yetişkinlikteki hastalıklar için risk faktörleri olduğunu bilinmektedir (Barker, 2012; Heindel ve ark., 2015). Çevresel kimyasallara, ilaçlara, tütün dumanına, alkole ve strese maruz kalmak obezite, tip 2 diyabet, üreme bozuklukları, nörogelişimsel bozukluklar/eksikler ve kanser riskini artırır (Axelrad ve ark., 2007; Eubig ve ark., 2010; Tang-Péronard ve ark., 2011). İyi bilinen örnekler arasında kurşun veya cıvaya doğum öncesi veya çocukluk döneminde maruz kalan çocuklarda bilişsel sorunlar ve daha düşük doğum ağırlığına rağmen sigara içenlerden doğan çocuklar arasında çocukluk çağı obezitesi vardır (Lanphear ve ark., 2005; Oken ve ark., 2008).

Bazı endokrin bozucu kimyasallara (EDC) daha fazla maruz kalmaya ek olarak, fetüs, bebek ve çocuk, EDC'lerin etkilerine birçok nedenden dolayı yetişkinlerden daha duyarlıdır. Vücut ağırlığına oranla vücut yüzeyleri fazla ve deriden emilim daha fazla olduğundan, anne sütü ve süt

ürünleri ile yağda çözünür endokrin bozuculara fazla maruziyet erken çocukluk dönemindeki aktiviteleri (her şeyi ağza götürme, yerde emekleme, oynama) nedeniyle daha fazla maruziyet, tehlikelerden korunamama yanı sıra toksikokinetikteki farklılıklar, belirli bir doz için bir EDC'nin daha yüksek dolaşımdaki veya doku konsantrasyonları ile sonuçlanabilir. Örneğin, yetişkinlere kıyasla fetüs, çevresel kimyasalları ve farmasötikleri metabolize eden birkaç sitokrom P450 enziminin daha düşük enziminin daha düşük seviyelerine sahiptir (Cresteil, 1998; Pattishall ve Spector 2010).

EB'ların erken çocukluk dönemindeki sağlık üzerine zararlı etkileri şu başlıklar altında sıralanabilir.

- 1) Nörogelişimsel etkiler
- 2) Düşük doğum ağırlığı ve ilerleyen yıllarda Obezite
- 3) Üreme sistemi ve Ergenlik üzerine etkiler
- 4) Erken çocuklukta tiroid hormon bozuklukları
- 5) Diğer sistemler üzerine etkilere sahiptir (Cresteil, 1998; Pattishall ve Spector 2010).

5.5.1. Nörogelişimsel Etkiler

Endokrin bozuculara doğum öncesi maruz kalma, erken beyin gelişimini etkileme potansiyeline sahiptir. Rahimdeki nörogelişimsel toksisite, daha sonraki çocukluk döneminde psikososyal sorunlar olarak ortaya çıkabilir. Braun ve ark., (2009), 2 yaşındaki çocuklarda doğum öncesi BPA maruziyeti ve davranışı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. BPA için idrar örnekleri gebeliğin 16. ve 26. haftalarında ve doğumda alınarak 2 yaşında da standart davranış değerlendirmesi yapmışlardır. Tüm örneklem için BPA ile davranışsal puanlar arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte, annenin doğum öncesi idrar BPA'sı ile dışsallaştırma (hiperaktivite ve saldırganlık) puanları arasında pozitif bir ilişki saptanmış olup, bu da 16 haftalık gestasyonel idrar değerleri yüksek olan kadınların çocuklarında daha güçlü belirlenmiştir. Bu bulgu, doğum öncesi BPA maruziyeti ile erken çocuklukta davranış arasında cinsiyete göre değiştirilmiş bir ilişkiyi desteklemektedir.

Fitalatlara maruziyet, en sık olarak, özellikle süt ürünleri, formül mama, balık ve et gibi yağlı gıdalar olmak üzere gıdaların tüketilmesi yoluyla meydana gelir (Eubig ve ark., 2010). Fitalat esterlerine ve bisfenol A'ya doğum öncesi maruziyeti ve şehir merkezindeki ergen çocuklardan oluşan bir örnekleme sosyal davranışı araştırmaktır. 1998 ve 2002 yılları arasında Mount Sinai Hastanesinin Çocuk Çevre Sağlığı Çalışmasına kayıtlı kadınların üçüncü trimester idrarları

(n=404) fitalat metabolitleri ve BPA için analiz edilmiştir. Anne-çocuk çiftlerinden, çocuklar 7 ila 9 yaşları arasındayken bir takip değerlendirmesi için geri gelmeleri istenmiştir. Fitalat metabolit konsantrasyonlarındaki artış, daha büyük sosyal eksikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, doğum öncesi fitalat maruziyeti ile ilgili olarak önceki atipik yenidoğan ve erken çocukluk davranışları ile ilgili bilgimizi desteklemektedir.

Fitalat maruziyeti ile zekâ ve davranış arasındaki ilişkiyi araştıran Cho ve ark., (2010) 8-11 yaş arası çocukların IQ'su ile idrar fitalat metabolitleri arasındaki ilişkiyi incelemiş ve kelime puanı ile belirli fitalat metabolitleri arasında negatif bir ilişki bulmuşlardır. Kim ve ark., (2015), 279 Koreli okul çocuğunda idrar fitalat ölçümlerini, öğretmen tarafından derecelendirilen bir dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ölçeği ve bilgisayarlı bir dikkatsizlik ve dürtüsellik ölçümünün sonuçlarıyla karşılaştırmış ve bazı fitalat metabolitleri ile öğretmenler tarafından verilen dikkatsizlik ve hiperaktivite puanları ile bilgisayar testindeki görev ve komisyon hataları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Engel ve ark., (2021) çocuklarda prenatal idrar fitalatlar ile DEHB davranışları arasında bir ilişki bulmuştur. Fitalat metabolitleri için doğum öncesi anne idrar örneklerini analiz ettikten sonra, 4 ila 9 yaş arasındaki çocukları takip etmişler ve anne tarafından tamamlanan standart davranışsal değerlendirmeleri analiz etmişlerdir. Daha yüksek idrar fitalat konsantrasyonları, erken çocuklukta özellikle saldırganlık, dikkat sorunları, davranış sorunları, depresyon, duygusal kontrol ve küresel yönetici bileşik indeksi ölçeklerinde daha düşük davranışsal işlev puanları ile ilişkilendirilmiştir.

Kalıcı organik kirleticiler nörotoksik olduğu bilinen bir diğer endokrin bozucudur ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda çocuklukta kognitif ve motor fonksiyonda bozulma ve tremorlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine kalıcı organik kirleticiler listesinde olan ve toksik özelliği çok yüksek olan poliklorlu bifeniller 1976'da yasaklanmasına rağmen halen doğada rastlanmakta ve gebelikte anneden plasenta yoluyla fetüse geçebilmektedir. PCB'ler tiroid hormon düzeylerini düşürür ve gelişmekte olan beyin üzerinde nörotoksik etkilidirler. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında PCB yükü IQ düşüklüğü, görsel hafıza, dikkat eksikliği, motor defisitler ile ilişkili bulunmuştur (Millichap, 1999; Kornvig ve ark., 2021).

5.5.2. *Obezite*

Gebelikte sigara içen annelerin bebekleri düşük doğum ağırlığı ile doğar ve çocuklukta obezite riski taşırlar. Bu bulgu hayvan çalışmaları ile de doğrulanmıştır (Millichap, 1999).

İntrauterin ve laktasyon döneminde fetalatlarla intrauterin ve laktasyon döneminde maruziyetin, erken çocuklukta ppar-gamma üzerinden obeziteye neden olduğu gösterilmiştir (Schantz ve ark., 2003). Çürüme önleyici ve ısı stabilizatörü olarak kullanılan tributiltin ev tozunda, insan karaciğer dokusunda ve kanında saptanmıştır. Anne sütü aracılığı ile çocuğa geçebilmekte ve RXR ve PPAR- γ 'ya bağlanarak agonist etki ile bu reseptörlerin aktivitesini arttırarak adipogenezi aktive etmektedir (Hatch ve ark., 2008).

Obezite ile ilişkili olabilecek EBK'ler obezogen olarak isimlendirilmiş olup, hayvan çalışmaları, EBK'nin neden olduğu kilo alımının, maruz kalma zamanlamasına ve hayvanların yaşına bağlı olduğunu göstermektedir. Bulgular EBK'lere özellikle erken dönemlerde maruz kalmanın patogenezi daha fazla etkilediğini, hayvan çalışmalarında perinatal dönemde maruziyetinin 3 ila 6 aylıktan sonra obeziteyi tetikliyor olduğuna işaret etmektedir. Bulgular ayrıca bazı EBK'ler için dozla sonuçlar arasında lineer bir ilişki olmadığını, bazı dozların kilo artışına neden olurken, diğerlerinin ise buna neden olmadığını göstermektedir. Obezite, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.

5.5.3. Üreme Sistemi ve Puberte Üzerine Etkileri

Annede fetalat düzeyi ne kadar yüksekse çocukta antiandrojenik bir gösterge olan anogenital mesafenin o kadar kısa olduğu ve kriptorşidinin sık olduğu gösterilmiştir (Bornehang ve ark., 2015; Dobrzynska, 2016). BPA, yeniden kullanılabilir su şişelerinde, biberonlarda ve gıda kutularının iç yüzeyinde bulunur ve zamanla, özellikle yüksek sıcaklıklarda, gıdalara sızar. ABD bebek mamalarındaki BPA konsantrasyonlarını değerlendiren yakın tarihli bir çalışma, küçük kutularda beslenmeye hazır mamalarda en yüksek BPA konsantrasyonları bulunmuştur.

BPA, östrojen reseptörlerine bağlanan ancak östradiolden daha az afiniteye sahip olan bir "östrojen taklitçisidir" (Ronald ve ark., 2011). Çocuk biberonlarında kullanımı 2011 yılı Haziran ayı itibariyle Avrupa'da yasaklanmıştır. Kız çocuklarında erken ergenlik, meme bezi gelişiminin uyarılması ve prematür telarş, erkek çocuklarda cinsel farklılaşma bozuklukları, azalmış sperm üretimi ile ilişkilendirilmiştir.

Hipospadias, üretral katlantıların düzgün bir şekilde birleşmemesiyle, üretranın penisin ucunda yerleşmesi gerekirken, penisin ön yüzünde kalmasıdır. Bir meta-analizde pestisidlere maruz kalan ebeveynlerin oğullarında artmış hipospadias riski tespit edilmiştir. Collaborative Perinatal Project çalışmasında maternal serum örnekleri toplanmış, çocuklar 7 yaşına kadar

izlenmiş ve PCB konsantrasyonu ile hipospadias gelişimi arasında ilişki tespit edilmiştir (McGlynn ve ark., 2009).

Fransa’da yapılmış olan vaka-kontrol çalışmasında kord kanında DDE, PCB, DBP ve MBP düzeyleri ölçülmüş olup, bu maddelere yüksek derece maruziyeti olan grupta kriptorşidizm daha yüksek oranda tespit edilmiştir (Brucker ve ark., 2008).

Tablo 5.2. Endokrin bozucuların erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri (Evin ve Özen, 2021).

Endokrin Bozucu Kimyasallar	Etki Mekanizması	Erkek Üreme Sistemi Üzerindeki Etkisi
Bisfenol A	Zayıf ER agonist	Sayısal ve kalite olarak sperm üretiminde azalma, kriptorşidizm, AG mesafede azalma
PCB	ER agonist	Penil uzunlukta azalma, seksüel maturasyonda gecikme, azalmış fertilité
Dioksin	AHR agonist	Testosteron düzeylerinde değişiklik, sperm konsant da azalma, AG mesafede azalma
Fitalat	Fetal testiste testosteron sentezinde azalma	AG mesafede azalma, semen parametrelerinde azalma
Pestisit	ER agonist	Kalite ve Sayısal olarak spermde azalma, kanser, hipospadias, Kriptoşidizm
DES	ER agonist	Hipospadias, Kriptoşidizm, Mikropenis, Epididimal kist

Dünyanın hemen hemen tüm coğrafyalarında ve ırklarında yıllar içerisinde puberte başlama zamanında bir erkene kayma olduğu bildirilmiştir. Yapılan çok sayıda çalışmada puberte zamanlamasında meydana gelen bu erkene kaymada EB’lerin rolünden bahsedilmiştir. 1980’li yıllarda ergenlik sürecine etki eden en önemli faktör beslenme iken son yıllarda artık beslenmenin yanında psikososyal durum ve EB’ler yer almaktadır (Papadimitriou ve ark., 2008).

5.5.4. Tiroid Üzerine Etkiler

Tiroid bezi hem *in utero*, hem de çocukluk döneminde çevresel kimyasallardan etkilenir. Bu etkileşimin en önemli nedenlerinden birisi bazı EBK’ler ile tiroid hormonları arasındaki yapısal benzerliktir. Eğer ortamda iyot yeterli ise tiroid bezi daha az etkilenmektedir. Özellikle süt veren anneler ve hamile kadınlarda iyot yetersizliği söz konusu ise EBK’lerin yeni nesillere nörogelişimsel etkileri daha ağır olacaktır (Erkin-Cakmak ve ark., 2015). Hem tirotropin hem de tirotropin uyarıcı hormon seviyelerinde değişiklik ve buna bağlı nörogelişimsel sorunlar gösterilmiştir. Anne sütünde artan PCB seviyeleri ile maternal plazma tiroid hormon seviyelerinde düşme ve bebeklerde tiroid salınımı stimüle edici hormonun plazma seviyelerinde artış saptanmıştır (Colton ve ark., 2009).

5.5.5. Diğer Sistemler Üzerine Etkiler

Midoro-Horiuti ve ark., (2017), daha önce çevresel östrojenlerin alerjik aracıları in vitro indüklediğini göstermişlerdi ve farelerde doğum öncesi ve doğum sonrası BPA'ya maruz kalmanın alerjik duyarlılığı artıracakını öne sürmüşlerdir. Gebelik ve emzirme döneminde dişi fareler (test grubu) BPA beslenmiş olup, fare yavruları (test ve kontroller) enjeksiyon ve nebulizasyon yoluyla optimal olmayan ovalbümin dozlarına maruz bırakılmışlardır. Bronkoalveolar lavaj sıvısı ve serum anti-ovalbumin IgE ve IgG1'deki enflamatuar hücrelerin ölçümü ile solunum fonksiyon testi yapılmıştır. Kontrollere kıyasla BPA'ya maruz kalan grupta metakolin, bronkoalveolar lavaj sıvısındaki eozinofiller ve serumdaki anti-ovalbümin IgE konsantrasyonlarına hava yolu yanıtı daha yüksek gerçekleşmiştir. Yazarlar, normalde astım gelişimine yol açmayacak koşullarda BPA'ya maruz kalmanın bu fenotipin gelişimini arttırdığı sonucuna varmışlardır.

5.6. Beslenme ve Puberte Bulguları

Et veya soya gibi günlük tüketilen gıdaların ergenlik sürecine etkisi konusunda yapılan çok sayıda çalışma vardır. Kolombiya üniversitesinde 5-12 yaş arasındaki kız çocuklarında yapılan bir anket çalışmasında günde iki kez kırmızı et tüketen kızlarda, haftada dört öğünden daha az tüketenlere göre daha erken menarş görüldüğü vurgulanır iken sık balık tüketen (tuna, sardunya vb.) kızlarda menarşın daha geç olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma ile ayrıca yumurta, tavuk ve balık tüketimi ile menarş zamanı arasında bir ilişki olmadığı da saptanmıştır (Jansen ve ark., 2015).

Aromalandırılmış ve şeker katılmış süt tüketen kız çocuklarının memede fibroglandüler doku hacminin yoğurt tüketenlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yoğurt ve düşük yağlı süt tüketenlerde daha geç menarş görüldüğü de bildirilmiştir (Gaskins ve ark., 2017).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise idrarda altı farklı fitoöstrojen değerlendirilmiştir. İdrarda enterodiol seviyesi yüksek olanlarda erken menarş riski düşük, O-desmetilangolesin düzeyi yüksek olanlarda ise erken menarş riski artmış olarak saptanmıştır. Diğer dört fitoöstrojen ile menarş zamanı ile ilişki saptanmamıştır. Enterolaktonun da değerlendirildiği başka bir çalışmada ise telarş ve menarşın daha geç olduğu gösterilmiştir. Çalışmalardaki farklı sonuçların fitodstrojene maruziyet zamanı (gestasyonel, çocukluk çağı vb.) ve çocuğun ağırlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Marks ve ark., 2017).

İnmemis testis tanısı alan 95 erkek çocukta annenin emzirme döneminde maruz kaldığı polibromlu difenileter miktarı arttıkça inmemiş testis riskinin arttığı bildirilmiştir (Main ve ark., 2007). Evlerde ve tarımda kullanılan insektisitler beslenme esnasında alınmakla beraber ciltten de

emilmektedir. İnsektisitlerin çocuklarda hem östrojenik hem de antiandrojenik etkileri görülmektedir. Çin'de 9-15 yaş arasındaki kızlarda yapılan bir çalışmada yüksek 3-fenoksibenzoik asit (3-PBA) alınmasının ergenlik gecikmesine (geç meme gelişimi, geç pubarş ve menarş) yol açtığı bildirilmiştir (Ye ve ark., 2017). 3682 kızda ergenlik zamanı üzerine yaptıkları çalışmada annedeki organoklorin konsantrasyonuna bağlı olarak in utero maruziyetin kızların menarş yaşına bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. 9-16 yaş arasındaki 463 erkek çocuğun %98,7'sinin idrarında bir insektisit metaboliti olan 3-PBA'nın yüksek olduğu belirtilmiş ve bu metabolitin organik tarım tüketimi de ile azaldığı vurgulanmıştır. Yüksek 3-PBA tespit edilen erkek çocuklarında ergenliğin hızlı ilerlediği ve idrar gonadotropinlerinin (FSH ve LH) daha yüksek olduğu da belirtilmiştir.

BPA'nın püberte üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili epidemiyolojik veriler bulunmaktadır. Türkiye'den yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, BPA düzeyleri idiopatik santral prekoks püberte (erken püberte) ile ilişkili bulunmuştur (Durmaz ve ark., 2014). Ancak başka bir çalışmada BPA düzeyleri ve prekoks püberte arasında ilişki tespit edilmemiştir. Bir çalışmada 1151 kız birey 6-8 yaş arası ve başka bir çalışmada 192 kız 9 yaşında BPA maruziyetinin erken meme gelişimi ve pübik kıllanma ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Wolff ve ark., 2008; 2010). BPA ve püberte arasındaki ilişki hayvan çalışmalarında da çelişkili bulunmuştur (Adewale ve ark., 2009; Ryan ve ark., 2010; Nah ve ark., 2011).

Fitalatların püberte üzerine etkisi de tartışmalıdır. Batı Avustralya Gebelik Kohort çalışması DEHP metabolitleri ve erken menstruasyon yaşı arasında anlamlı bir ilişki gösterememiştir (Hart ve ark., 2014). Jurewicz ve Hanke idrar fitalat düzeyleri, prematür meme gelişimi ve erken püberte arasında ilişki rapor etmişlerdir (Jurewicz ve Hanke, 2011). Tayvan'dan yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında (n=104) idrar fitalat metabolitleri erken pübertesi olan kız çocuklarında daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Janesick ve Blumberg, 2012). Amerika'da çoklu etnik grupta yapılan ve 1151 kızın boylamsal olarak izlendiği çalışmada yüksek moleküler ağırlıklı fitalatların pübik kıl gelişimi ile doğru ilişkili, kılın gelişim evresi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wolff ve ark., 2010). Bir yandan da fitalat maruziyeti ile gecikmiş püberteyi ilişkili bulan çalışmalar da bulunmaktadır. Çoklu etnik grupta yapılan (n=1239) bir çalışmada di-2-etilhekzil fitalatın (DEHP) idrar metabolitleri ile gecikmiş pübik kıl gelişimi ilişkili bulunmuş, monobütül fitalat (MBP) gecikmiş meme gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Wolff ve ark., 2014). Danimarka'dan yapılan başka bir çalışmada MBP, MBzP, DEHP metabolitleri ve diizonil fitalat (DINP) metabolitlerinin gecikmiş püberte ile ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir (Frederiksen ve

ark., 2012). Bu bulgulara zıt olarak küçük çaplı birkaç çalışma fitalat metabolitleri ve püberte gelişimi arasında ilişki tespit etmemiştir (Lomenick ve ark., 2010; Mouritsen ve ark., 2013).

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında 12-16 yaş aralığındaki kızlarda 2,5-DCP (diklorofenol) düzeyleri menarş yaşı ile ters ilişkili bulunurken (571), parben, BPA, triklosan, benzofenon 3, total fitalat ve 2,4-DCP düzeyleri menarş yaşı ile ilişkili bulunmamıştır (Buttke ve ark., 2012).

6. GIDA KAYNAKLI ENDOKRİN BOZUCULARIN ERİŞKİNLERDEKİ ETKİLERİ

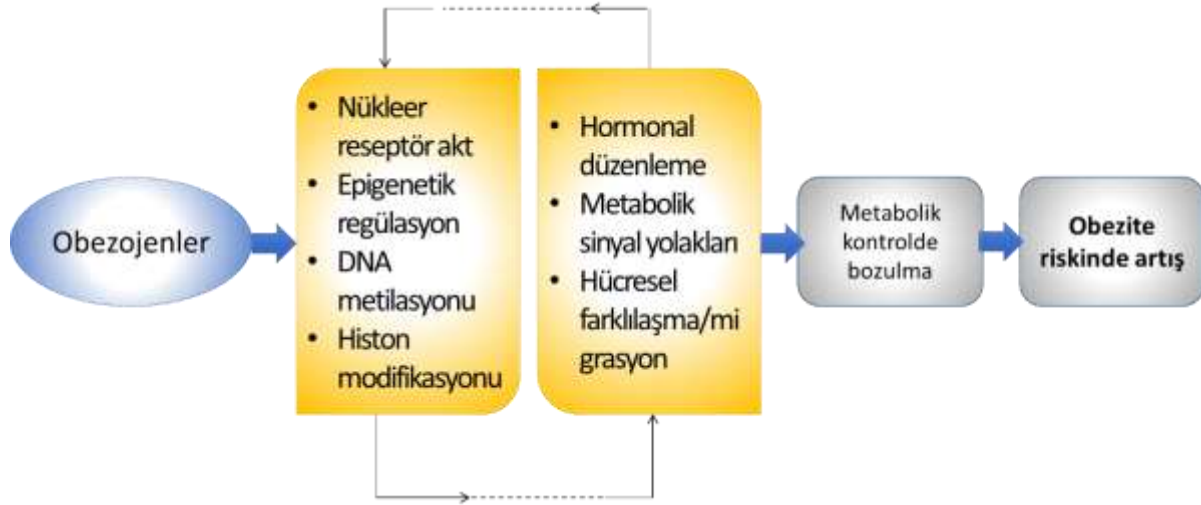
6.1. Obezite ve Diyabet Üzerine Etkiler

Bazı endokrin bozucu kimyasallar obezojen ve diyabetojen olarak tanımlanmıştır. EBK'nin obezite ve diyabet üzerine etkileri nispeten daha yeni verileri içermektedir. Daha çok obezite ve metabolik sendrom değerlendirmeleri mevcuttur. 2000 öncesi EBK çalışmalarında diğer sonlanım noktaları ile ilgili çalışmalarda EBK'ler ile obezite arasındaki ilişki de dikkat çekici bulunmuş ve daha sonraki çalışmalarda obezite metabolik sendrom ve diyabet primer sonlanım noktaları olarak çalışılmıştır. Öncelikle yapılan derlemelerde ve önceki çalışmaların analizleri ele alındığında son yıllarda obezitenin artışında EBK'lerin rol alabileceği ileri sürülmüş ve obezite ile ilişkili olabilecek EBK'lar obezojen olarak isimlendirilmiştir (Grun ve Blumberg, 2006). Diyabet oluşumuna yol açan kimyasallar da diyabetojen olarak isimlendirilmiştir. Son yıllarda EBK maruziyeti ile diyabet oluşumu ilişkisini gösteren bazı hayvan çalışmaları ve epidemiyolojik insan çalışmalarına ait sonuçlar bildirilmiştir (Alonso-Magdalena ve ark., 2006; Lee ve ark., 2006; Lin ve ark., 2011).

Depolanacak fazla miktarda lipid olduğunda, yağ dokusu, mevcut adipositlerin hipertrofisi ve preadipositlerin farklılaşması yoluyla onu barındırmak için genişler. İşlevsiz bir yağ dokusunun gelişmesi, obezite ve obeziteye bağlı metabolik komplikasyonlara katkıda bulunur (Virtue ve Vidal-Puig, 2010). EBK'ler bizi nasıl şişmanlatır? Grun ve Blumberg'in "obezojenler" terimini ortaya atan 2006 tarihli çalışması, onları "adipogenez ve/veya enerji dengesi üzerindeki normal gelişimsel ve homeostatik kontrolleri bozabilen ksenobiyotik kimyasallar" olarak tanımlamıştır (Grun ve Blumberg, 2006). Bu ve diğer ilgili çalışmalar, belirli EBK'lere doğum öncesi veya erken yaşamda maruz kalmanın bazı bireyleri yağ kütlesi kazanmaya ve obez olmaya yatkın hale getirdiğini öne süren "obezojen hipotezini" doğrulamıştır (Grun ve ark., 2006; Janesick ve Blumberg, 2012).

Diyabetojen hipotezi, "obezojenik potansiyelinden ve adipositlerde birikmesinden bağımsız olarak, insülin direnci üretebilen plazmada dolaşan her EBK'nin metabolik sendrom ve tip 2 diyabet için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini" öne sürer (Alonso-Magdalena ve ark., 2011; Lind ve Lind, 2018). EBK'lerin diyabetojenik etkisi, en azından kısmen, normal vücut ağırlığına rağmen metabolik olarak obez olma kavramını açıklayabilir. Bu fenotip, obezite ve T2D oranları arasında bir farklılığın olduğu Asya'da özellikle yaygındır (Chen ve ark., 2012).

Organotinler ve fungusit triflumizol gibi çeşitli EBK'lerin ve obezojenlerin, in vivo adipojenik hücrelerin oluşumunu desteklemek için mezenkimal kök hücrelerin yeniden programlanmasına yol açan PPAR- γ , peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör γ 'yi aktive ettiği bilinmektedir. Triflumizol ayrıca PPAR- γ aracılığıyla mezenkimal kök hücrelerde ve preadipositlerde PPAR- γ 'ye bağlı bir mekanizma yoluyla in vitro adipogenezini indüklemek için işlev görür ve artan beyaz adipoz doku depo boyutunu ve in vivo olarak değiştirilmiş kök hücre programlamasını destekler (Heindel ve ark., 2015).



Şekil 6.1. Metabolik düzenlemeleri etkileyen ve obezite riskini artıran potansiyel obezojen etki mekanizmaları.

Bu programlama olayları embriyonik gelişimin erken döneminde meydana gelirse, hormon sinyalleşmesinde kalıcı değişikliklere yol açabilir. Çok sayıda obezojenin, yağ düzenleyici nükleer reseptörlerin veya temel metabolik sinyal süreçlerini düzenleyen diğer reseptörlerin aktivasyonu yoluyla etki gösterdiği gösterilmiştir. Diğer obezojenler, çeşitli epigenetik değişikliklerle sonuçlanan ve yavrularda obezite de dahil olmak üzere çeşitli sağlık sonuçları üzerinde tanımlanamayan yollarla hareket eder (Heindel ve ark., 2015).



Şekil 6.2. Obezojenik endokrin bozucuların etki mekanizmalarının özeti (Darbre, 2017).

PCB'ler, dioksinler, bromlu alev geciktiriciler ve organoklorlu pestisitler oldukça lipofiliktir ve besin zincirinde ve vücut dokularında birikir. Fitalatlar ve BPA ise lipofilik olmalarına rağmen vücut yağ dokularında daha az birikir ancak yaygın bulunan kimyasallar olmaları nedeni ile maruziyet ve bireyler için etki potansiyelleri yüksektir. Hayatımız boyunca bu EBK'lere maruz kalırız ve birçok farklı kimyasalın diyabet ve obezite ile ilgili risklerde sinerjik etkilerini dikkate almak önemlidir.

6.2. Tiroid Üzerine Etkiler

Tiroid hormonu, büyüme, gelişme, beyin fonksiyonlarının gelişimi, enerji metabolizması ve termoregülasyonun düzenlenmesi gibi insan fizyolojisinin birçok alanı için gerekli bir hormondur. İyot ve selenyum gibi mikroblesinler tiroid fonksiyonunun kontrolü için gereklidir. Guatrojen adı verilen, guatr oluşumuna sebep olan maddeler (tiyosiyanat, isoflavanlar gibi) içeren yiyecekler tiroid fonksiyonunu bozabilir. Nitrat, klorat ve perklorat su ve yiyeceklerde bulunan maddelerdir ve tiroid fonksiyonunu inhibe edebilir (Gore ve ark., 2015).

İnsanlarda yaklaşık 5.2 mcg/kg/gün dozunda perklorat maruziyeti tiroid bez içerisine iyot alımını azaltmaya yetmektedir (Greer ve ark., 2002). Çalışmalarda düşük doz, uzun zaman perklorat maruziyeti ve tiroid bozukluğu arasında ilişki tespit edilirken (Blount ve ark., 2006, Steinmaus ve ark., 2007) yüksek doz kısa süreli maruziyette bu ilişki gösterilememiştir (Lawrence ve ark., 2001; Greer ve ark., 2002).

Serum BPA konsantrasyonları ve tiroid peroksidaz (TPO) antikor pozitifliği arasında pozitif ilişki tespit edilmiş olup, bu bulgu BPA'nın tiroid otoimmünesini tetikleyebileceği şeklinde yorumlanmıştır (Chailurkit ve ark., 2016). Gebe kadınlarda idrar BPA konsantrasyonları ile erkek çocuklarındaki TSH düzeyleri arasında ters ilişkili bulunmuştur (Chevrier ve ark., 2013). Başka bir prospektif çalışmada annenin idrar BPA düzeyi ile kız çocuklarındaki TSH arasında ters ilişki saptanmıştır (Romano ve ark., 2015). Bazı kesitsel çalışmalar ise kord kan örneklerinde BPA maruziyeti ile tiroid hormonu arasında ilişki tespit etmemiştir (Minatoya ve ark., 2017; Sanlidag ve ark., 2018).

Gebelikte yapılan bir çalışmada fetalat metabolitlerinin özellikle sT4, total T4 (TT4) ve sT3 seviyeleri ile negatif, TSH ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Kou ve ark., 2015). Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı (EFSA) 2013 yılında pestisitlerden 101'inin tiroid fonksiyonlarını bozma potansiyeli olduğunu açıklamıştır (EFSA, 2013).

Organoklor pestisitler (OCP) T3 ve T4 hormonları ile benzerlik gösterir. Tiroid reseptörleri ile etkileşerek tiroid bozukluğu yaratabilirler. Epidemiyolojik çalışmaların birçoğunda ve anne-çocuk kohortlarında tiroid hormon inhibisyonu gözlenmiştir (Freire ve ark., 2013). Bunun yanı sıra yetişkin erkek ve geriatric grupta TSH düzeylerinde azalma ile giden hipertiroidi tablosu görülmüştür (Meeker ve ark., 2007; Bloom ve ark., 2014).

Poliklorlu bifeniller (PCB) ve poliklorlu dibenzodioksinler (PCDD) yasaklanmasına rağmen doğada dayanıklı bir şekilde bulunması ve besin zincirinde gıdalarda yer alması nedeniyle günümüzde etkileri halen devam etmektedir (Turyk ve ark., 2007).

PCB, T4 ile benzerlik gösterir ve hipotalamus-hipofizer-tiroid aksında tiroid hormonu ile etkileşim gösterir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda kortekste tiroid hormonlarına bağlı nöronal göçün bozulduğu gösterilmiştir (Naveau ve ark., 2014). İnsanlarda PCB, TR-beta aracılığıyla tiroid hormon reseptör sinyallerine etki eder ve oligodendrisit farklılaşmasını bozar (Fritsche ve ark., 2005). PCB'lerin TR aktivitesine etkisi hem agonistik hem de antagonistik yönde olabilir (Ghassabian ve Trasande, 2018). Spesifik PCB metabolitlerinin hidroksillenmesi ile TR'ne agonist etki görülmektedir. PCB'ler ayrıca TR'ne bağlanıp TR aracılı gen aktivasyonunu inhibe ederek T3 hormonunu antagonize edebilirler (Ghassabian ve Trasande, 2018).

Epidemiyolojik çalışmalar da PCB ve PCDD maruziyeti ile anormal tiroid parametreleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Kesitsel çalışmalar da serum PCB düzeylerinin serum TSH ile

pozitif; T3, T4 ile negatif ilişkisini ortaya koymuştur (Hagmar ve ark., 2001; Turyk ve ark., 2007; Lignell ve ark., 2016).

Perfloraalkil maddeler (PFA) doğal olarak çevrede bulunan ve doğal birikim gösteren maddelerdir. Besin ambalajlarında yağ geçişini de engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Perflor grubu kimyasallar olarak da bilinir.

Deneyisel modellerde TR'lerde tiroid hormonu ile yarışmaktadır ve deiodinaz-1 aktivitesini arttırarak serum TT4 düzeylerinde azalma, serum TT3 seviyelerinde artma görülmüştür (Weiss ve ark., 2009; Yu ve ark., 2009). PFA'lara giderek maruziyetin artması nedeni ile bu maddelerin tiroid ve nörokognitif etkilerini ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.3. Üreme Sağlığı Üzerine Etkiler

6.3.1. Kadın Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Koyunlarda yapılan çalışmada düşük doz Bisfenol A (BPA)'nın fetal over steroidogenik geni, gonadal differansiyasyonu ve follikülogenezi değiştirdiği gösterilmiştir (Rivera ve ark., 2011; Veiga-Lopez ve ark. 2013). BPA, aynı zamanda hayvanlarda miyozu bozmuştur (Hunt ve ark., 2012). İn vivo çalışmalara ek olarak in vitro çalışmalarda BPA'nın (1-30 mikromolar dozda) insan fetal oositlerden oluşturulmuş kültür hücrelerinde miyotik ilerleyişi bozduğu, epigenetik değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir (Brieno-Enriquez ve ark., 2011; 2012; Trapphoff ve ark., 2013). BPA'nın insan over gelişimi ile ilgili olumsuz etkisi olup olmadığını göstermek için insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Fetal ve neonatal maruziyet, erişkinlerde over genleri üzerinde epigenetik değişikliklere sebep olmaktadır (Zama ve Uzumcu, 2009). Postnatal dönemde jenerasyonlar arası endokrin bozucuların over üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Hormon üretiminde endokrin bozucuların probleme sebep olması direkt granüloza veya teka hücrelerindeki etkileri ya da hormon üretimindeki enzimleri etkilemesi ile gerçekleşir. Steroideogenezdeki bu problemler seks hormonlarının anormal seviyelerde olmasına sebep olur ve bu şekilde azalmış fertilitate, menstrual siklusun bozulmasına sebep olmaktadır.

BPA ve fitalatların menstrual siklus üzerine etkileri hayvan çalışmalarında çelişkili sonuçlar sunmaktadır (Tyl, 2008; Adewale ve ark., 2009; Fernández ve ark., 2009). Bir çalışmada aromatik fungusidlere maruz kalan kadınlarda, en yüksek düzeyde maruz kalmış olanlarda menstrual kanamanın gün sayısı olarak azaldığı gösterilmiştir (Louis ve ark., 2011).

İn vitro fertilizasyon işlemi uygulanan 137 kadın bireyde BPA konsantrasyonu ve implantasyon başarısızlığı arasında ilişki bulunmuştur (Ehrlich ve ark., 2012). Başka bir çalışmada da BPA düzeyleri, fertil kadınlar ile karşılaştırıldığında; infertil kadınlarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Caserta ve ark., 2013).

Bunlara ek olarak prenatal BPA maruziyetinin kadın fertilité üzerine jenerasyonlar arası etkisi olabileceği sıçanlarda gösterilmiştir (Ziv-Gal ve ark., 2015). Yardımcı üreme teknikleri için başvuran 56 çiftin idrar fetalat düzeyleri, en az bir çocuğu olan 56 çifte göre daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Tranfo ve ark., 2012).

İnsan çalışmalarında BPA maruziyeti ile prematür over yetmezliği ve erken menopoz ilişkili bulunmuştur. Bir NHANES çalışmasında yüksek fetalat düzeyleri olan kadınlarda menopoz ortalama yaşının daha erken yaşlar olduğu gösterilmiştir (Grindler ve ark., 2015). Polikistik over sendromu (PKOS) oligoovulasyon/anovulasyon, hiperandrojenemi ve metabolik disfonksiyon ile giden bir hastalıktır. Vaka-kontrol çalışmasında (n=71 PKOS'lu kadın, n=100 PKOS'u olmayan kadın) BPA düzeyleri ile artmış testosteron, androstenodion, insülin direnci arasında ilişki bulunmuştur (Kandaraki ve ark., 2011).

Endometriozis, uterus endometrial hücrelerin uterus dışında bulunmasıyla giden ağrı ve infertiliteye sebep olan bir klinik durumdur. NHANES çalışmasında idrar fetalat düzeyleri ve artmış endometriozis arasında ilişki tespit edilirken (Weuve ve ark., 2010), 6 farklı fetalat metaboliti ve endometriozis gelişimi arasında 2 kat artmış risk görülmüştür (Louis ve ark., 2013). Geniş Meksika kohortunda idrar MBP ve MBzP düzeyleri ve erken doğum arasında ilişki bulunmuştur (Meeker ve ark., 2009).

6.3.2. Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Epidemiyolojik çalışmalar dünya genelinde semen kalitesinde ve sperm sayılarında 40-50 yıldır düzenli bir şekilde bozulma olduğunu söylemektedir ve araştırmacılar endokrin bozucular ile maruziyetin etkisinin olabileceğini öne sürmüşlerdir (Carlsen ve ark., 1992). Benzer çalışmalar ile semen kalitesinde düşme ile erkeklerde hipospadias, inmemiş testis ve testis kanseri görülme sıklığında artış gözlemlenmiştir (Di Nisio ve Foresta, 2019). Bu gözlemler sonucu testiküler disgenezi sendromu teorisi ortaya atılmış, inmemiş testis, hipospadias, testis tümörü gelişiminde intra uterin dönemde EBK maruziyeti ve genetik faktörlerin ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Thankamony ve ark., 2016).

Knez ve ark., (2014) infertil erkeklerde idrar BPA konsantrasyonu ile semen kalitesi arasında ilişki tespit etmişlerdir. Subfertil erkeklerde yapılan bir çalışmada düşük spermatoza motilitesi ile artmış idrar fitalat deriveleri arasında ilişki olduğu, bir başka çalışmada da idrar fitalat düzeyleri ile infertilite göstergeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (Duty ve ark., 2003; Liu ve ark., 2017).

6.4. Kanser Üzerine Etkiler

Karsinogenez süreci çok basamaklı ve uzun süreli bir süreçtir. Hem genetik hem çevresel faktörler etkileşerek kanser gelişiminde rol oynar. Karsinojenlerin temel özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir (Smith ve ark., 2016). Endokrin bozucular bu karsinogenez mekanizmalarının biri/birkaçı üzerinden etki ederek karsinogenez tetikleyebilirler, devam eden karsinojenik süreçlerde kolaylaştırıcı rol oynar ya da hücreleri eksojen karsinojenlerin hasarına daha duyarlı hale getirebilir

Tablo 6.1. Karsinojenlerin temel özellikleri

1-Elektrofilik yapıda olup DNA ile etkileşebilirler
2-DNA hasarına neden olurlar (genotoksisite)
3-DNA replikasyonu ya da tamirini bozarlar
4-Epigenetik değişikliklere neden olabilirler
5-Oksidatif strese neden olup oksijen radikalleri oluşturarak hücre hasarına neden olurlar
6-Kronik inflamasyona neden olabilirler
7-Bağışıklık sistemini baskırlarlar
8-Reseptör aracılı etkileri modifiye ederler (östrojen reseptörü, androjen reseptörü)
9-Hücre ölümünü engellerler (immortalizasyon)
10-Hücre proliferasyonunu tetiklerler, hücre replikasyonu, hücre siklusu kontrolü ve anjiyogenezle ilişkili büyüme faktörlerini ve sinyal ileti yollarını etkilerler

BPA, östrojen reseptörünün yanı sıra androjen reseptörü, östrojen ilişkili reseptörler, tiroid hormonu reseptörü, peroksizom proliferator active edici reseptör, pregnan X reseptörü, and aryl hidrokarbon reseptörlerine de bağlanır. Örneğin östrojen reseptörü üzerine olan agonistik etkileri meme kanseri, over kanseri ve endometrium kanseri gibi östrojen bağımlı kanserlerin riskini artırabilir.

BPA'nın in vitro çalışmalarda kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu, migrasyonu ve sağkalımını etkilediği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Ayrıca onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin promoter bölgelerinin metilasyonunu etkileyerek karsinogeneze yol açabildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla BPA hem ER bağımlı hem de bağımsız sinyal ileti yollarını etkileyerek karsinogenez sürecini başlatabilir.

BPA meme kanseri için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Meme bezi büyüme gelişme ve fonksiyon görmesi için sıkı endokrin regülasyon gerektiren bir bezdir. Artmış östrojen ve progesteron düzeyleri meme kanseri riskini artırır. BPA yağ dokuda ve meme dokusunda depolanarak uygunsuz ve sürekli bir östrojenik etkiye neden olur ve karsinogenezin önemli sinyal ileti yollarını aktive eder. Özellikle meme gelişiminin erken dönemlerinde BPA maruziyeti kanser açısından daha yüksek risk içerir (Yang ve ark., 2009). Meme morfolojisini epigenetik mekanizmalarla olumsuz etkiler. ERK1/2 ve AKT aktivasyonu ve MMP yollarını da etkileyerek kanser hücre proliferasyonu ve sağkalımını artırır. Gebelikte BPA maruziyeti, bundan yıllar sonra erişkin hayatında çocukta meme kanseri riskini artırır (Khan ve ark., 2021).

EPIC çalışmasında ise 16 yıllık takip sonucunda meme kanseri gelişen ve gelişmeyen hastaların idrar BPA düzeyleri benzer bulunmuş, ancak prostat kanserli hastalarda bazal idrar BPA daha yüksek bulunmuştur (Wu ve ark., 2021). Yine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışması kapsamında takip edilen bireylerde meme kanseri ile idrar BPA düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır.

BPA prostat bezinde özellikle gelişme döneminde kök hücreleri etkileyerek prostat kanseri riskinde artışa neden olur. Prostat kanserli hücre hatlarında genetik ve epigenetik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Yine sıçanlarda BPA'nın östrojen düzeylerini artırdığı ve prostat kanser gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Prins ve ark., 2014; 2017). Testis kanseri riskinin de BPA ile artabileceğini gösteren çalışmalar da vardır.

Akciğer, karaciğer ve kolorektal kanser riskini artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar genellikle kanserli hücre dizilerinde ya da hayvanlarda yapılmış çalışmalar olup insanlarda bu ilişkiyi destekleyen epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir (Khan ve ark., 2021).

Dioksinler IARC tarafından insanda karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır. İnsan sağlığı için risk oluşturan 30'a yakın dioksin bileşiğinden en toksik olanı tetraklorodibenzodioksindir (TCDD). Anti-östrojenik etkileriyle meme gelişimini olumsuz etkiler. Hayvan çalışmalarında prenatal maruziyetin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (Desaulniers ve ark., 2001). Hayvan deneylerinde, dioksinlere maruziyetin meme gelişimi olumsuz etkilediği ve meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (Gore ve ark., 2015). İnsanda ise özellikle erken çocukluk çağında maruziyetin meme kanseri riskini artırabileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalar vardır (Warner ve ark., 2002). Dioksinlerin insanda endometrium kanseri (Kogevinas ve ark., 1997)

riskini artırdığı bildirilmiştir. TCDD'nin de farelerde artmış over kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Davis ve ark., 2000). Yine hayvan deneylerinde TCDD'nin fetal maruziyetinin erişkin hayatta prostat hiperplazisine neden olduğu (Vezina ve ark., 2009), insan çalışmalarının meta analizinde ise insanda da prostat kanseri riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Leng ve ark., 2014).

Pestisitlere maruziyet ile meme kanseri riski arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlar için de temel mekanizma östrojenik etkiler yoluyla endokrin disfonksiyona neden olmalarıdır ve özellikle meme kanseri riskinde artışa neden olabilirler. Diklordifeniltrikloretan (DDT) pestisitlerde bulunan östrojenik bir bileşiktir. Doğada besin zincirinde çok uzun süre kalabilir. Hem fare çalışmalarında hem de insanda özellikle prepubertal dönemde maruziyetin ileri yaşlarda meme kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar vardır. Gebelikte DDT'ye maruz kalan annelerin kızlarında yıllar sonra meme kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Cohn ve ark., 2015). Birçok çalışmada DDT ve metabolitlerinin meme kanserli hastaların yağ dokularında ya da serumlarında daha yüksek düzeyde bulunduğu gösterilmiştir. Ancak benzer metodoloji ile DDT ile meme kanseri riski arasında ilişki bulamayan onlarca çalışma da mevcuttur (Wan ve ark., 2021). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında glutatyon-S transferaz gen polimorfizmlerinin DDT ile ilişkili meme kanseri riskini etkilediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da DDT'nin aldrin, DDD, DDE gibi bazı metabolitlerinin daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Boada ve ark., 2012). Çelişkili sonuçlar kanser riskinin belirlenmesinde sadece maruziyetin varlığının yeterli olmadığını, maruz kalınan kimyasalın bazı metabolitlerinin, maruziyetin zamanlamasının, miktarının, diğer kimyasallarla birlikte maruziyeti ve kişisel genetik bazı farklılıkların belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle erken yaşta DDT maruziyetinin daha yüksek riskle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fendoğlu ve ark., 2019). Servicemen's Testicular Tumor Environmental and Endocrine Determinants vaka kontrol çalışmasında, serum DDE düzeylerinin testis kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hardell ve ark., 2003). Başka bir çalışmada ise serum DDE düzeyleri ile endometrium kanseri riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Hardell ve ark., 2004).

Perklorbifeniller, özellikle yağ içeren et balık ve mandıra ürünleri gibi gıdalarda bulunabilirler. Birçok farklı alt tipi olmakla beraber genellikle östrojenik etkileri yoluyla meme kanseri riskini artırabileceklerini gösteren çalışmalar vardır (Negri ve ark., 2003). Farelerde prenatal dönemde maruziyetin gelecekte meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (Muto ve ark.,

2002). PCB ile meme kanseri ilişkisini araştıran çalışmaların derlendiği bir çalışmada PCB ile meme kanseri arasında ilişki olduğunu gösteren 29 çalışma, ilişki olmadığını gösteren 19 çalışma olduğu belirtilmiş ve muhtemelen çelişkili sonuçların CYP1a1 gibi genlerdeki farklılıklardan köken alabileceği belirtilmiştir (Wan ve ark., 2021). Diyet yoluyla alınan PCB'lerin sorgulandığı bir çalışmada kadınlarda yüksek PCB maruziyetinin artmış melanom riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Donat-Vargas ve ark., 2017) Yine insanlardaki maruziyetin artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar vardır (Ruder ve ark., 2014).

MECPP ve DEHP isimli 2 fitalat metabolitinin idrardaki miktarının meme kanseri ve uterus miyomu riskini artırdığını göstermiştir. Bu etkileşimin p53, ATM ve PPR-gama gibi genler ve ilişkili yolaklar üzerinden olduğu görülmüştür (Fu ve ark., 2017). Ancak yine fitalatlar ile kanser ilişkisinin gösterilemediği negatif epidemiyolojik çalışmalar da bulunmaktadır (Reeves ve ark., 2019).

7. ENDOKRİN BOZUCULARDAN ETKİLENMENİN AZALTILMASINA YÖNELİK ÖNERİLER

7.1. Arı Ürünleri ile İlgili Öneriler

1. Propolis çözücüsü olarak kullanılan propilen glikol (PG) FDA tarafından 1982 yılında GRAS katkı maddesi sınıfına almış olsa da insan sağlığı ve özellikle çocuklarda PG içeren preparasyonların olumsuz etkileri ile çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çocuklarda yüksek doz ve uzun süre kullanımı risk taşıdığından dikkat edilmelidir. Gebelerde ve laktasyon döneminde kullanımına sınırlama getirilmelidir. GRAS statüsüne sahip katkı maddeleri ulusal olarak ele alınmalı ve güncellenmelidir.
2. Propolis çözücüsü olarak kullanılan bir kimyasalda risk değerlendirme sürecinde “düşük doz maruziyetine rağmen” bazı hastalıkların ortaya çıkması, bilimsel yayınların dikkate alınmasını gerektirmektedir. Bu nedenle bu kimyasalların Gıda ve Kontrol Müdürlüğü Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı tarafından 1. Aşamada (Emilim, genotoksisite ve 90 günlük toksisite çalışması) incelemesi yapılmalıdır.
3. Özellikle sağlık ürünlerinde ticarete olan tüm kimyasalların riske dayalı incelemesinin yapılması, bu incelemede kimyasallara öncelik verilmesi, hassas popülasyonların göz önünde ve güvenliğin ön planda tutulması gerekmektedir.
4. Arı ürünlerinde bulunan endokrin bozucular konusunda toplumun yeterli bilinç düzeyine sahip olmadığı düşünülmektedir.
5. Pazarlanan Apiterapi ürünlerinin kimyasal bileşimi ve tehlikeleri hakkında bilgi sağlamayı zorunlu kılan etiketleme düzenlemeleri güncellenmelidir.
6. Arı ürünlerinde var olan endokrin bozuculara yönelik bilgilendirme yapılmalıdır. Arı ürünleri çocukluk döneminde kullanılmamalıdır.
7. Tüm arı ürünlerinin pesitisit, akarisit ve ağır metal içermediğinden emin olunmalıdır.

7.2. Beslenme ile İlgili Öneriler

Beslenme, endokrin bozucu maruziyetini ve bu maruziyetin etkilerini üç aşamada düzenleyebilir:

- a) Endokrin bozucu bileşikler hakkında farkındalığın artırılması ile hem besin tercihleri düzenlenebilir hem de besin hazırlama, pişirme ve saklama süreçlerindeki uygulamalar

değiştirilebilir; böylece vücuda alınan endokrin bozucu bileşik miktarının azaltılması sağlanabilmektedir.

- b) Beslenmenin içeriğinde yapılacak değişiklikler ile tüketilen makro-mikro besin ögeleri ve besin ögesi olmayan besin bileşenlerinin miktarları düzenlenerek, birinci aşamadan kaçarak vücuda alınan endokrin bozucu bileşiklerin vücutta birikmesi engellenebilmektedir.
- c) Son aşamada ise, yine beslenmenin içeriği düzenlenerek, vücutta biriken endokrin bozucu bileşiklerin olası olumsuz etkilerini ortadan kaldırılabilecek mekanizmalarda (detoksifikasyon, antioksidan vb. gibi mekanizmalar) rol oynayan biyoaktif bileşiklerin beslenme ile alınması sağlanabilir ve böylece endokrin bozucu bileşiklerin neden olduğu olası hasar giderilebilir (Zota ve ark., 2017; Sargis ve ark., 2019; Yılmaz ve ark., 2020; Vandenberg, 2021).

7.2.1. Beslenmenin Düzenlenmesi

Besin tercihlerinin düzenlenmesi ve besinlerin temininden tüketimine kadar olan süreçte (satın alma, hazırlama, pişirme, servis, saklama/depolama) yapılan uygulamaların değiştirilmesiyle, endokrin bozucu maruziyet azaltılabilmektedir. Beslenmenin içeriğinde (makro ve mikro besin ögeleri ile biyoaktif besin bileşenlerinin alım düzeylerinde) yapılan değişikliklerin de endokrin bozucuların oluşturduğu yükün yönetiminde önemli olabildiği bilinmektedir (Sargis ve ark., 2019; Yılmaz ve ark., 2020).

Sağlığın diğer alanlarında olduğu gibi, endokrin bozucu bileşiklerin maruziyetinin azaltılmasına yönelik stratejilerin başında da yeterli ve dengeli beslenme gelmektedir. Yeterli ve dengeli beslenme, endokrin bozucu bileşik maruziyetine karşı koruyuculuğu birkaç yolla sağlayabilmektedir. Bunların ilki, yeterli ve dengeli beslenme herhangi bir besinin aşırı miktarda tüketimine izin vermediğinden, bir riskli besinin aşırı tüketimine bağlı yüksek doz endokrin bozucu bileşik alımını önleyebilmesidir. Bu durum, endokrin bozucu maruziyeti besin tercihlerinin önemine dikkat çekmektedir. Çalışmalar, fast-food tüketimi fazla olan bireylerde fitalat düzeyinin; konserve çorba tüketimi fazla olanlarda bisfenol A düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir (Carwile ve ark., 2019). Benzer şekilde, ambalajlı besin tüketiminin kısıtlandığı beslenme modellerinde bisfenol A ve dietilhekzil fitalat düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Rudel ve ark., 2011). Özellikle yüksek toplam ve doymuş yağ ile yüksek rafine karbonhidrat içeren Batı tarzı beslenme modelinin, endokrin bozucuların neden olduğu hasarı artırdığı vurgulanmaktadır. Bu

nedenle, Batı tarzı beslenmenin yerini Akdeniz beslenme alışkanlığına bırakması, endokrin bozucu maruziyetin azaltılması açısından kaçınılmazdır (Zota ve ark., 2017; Sargis ve ark., 2019).

Yeterli ve dengeli beslenme, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen sağlıklı yemek tabağı modelinde verildiği gibi, bireylerin beş temel besin grubunda bulunan besinleri gereksinimleri doğrultusunda günlük olarak farklı miktarlarda tüketmesi ile sağlanmaktadır. Bu şekilde beslenme beraberinde maruz kalınan endokrin bozucu bileşik miktarını ve oluşturacakları hasarın azaltılmasını getirecektir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016). Bu doğrultuda, her bir besin grubundan besinler seçilirken, üç noktaya dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunlar; her bir besin grubu içinde besin çeşitliliğinin sağlanması, besinlerin mümkün olduğunca organik olması ve yerel kaynaklardan sağlanmasıdır. Bunların yanında, besin grubu bazında alınacak önlemler de endokrin bozucu bileşik maruziyeti azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Süt ve süt ürünleri (yoğurt, peynir, ayran, kefir, vb. gibi) grubunda yer alan besinlerin hayvansal yağlardan zengin olduğu ve bu yağların lipofilik endokrin bozucular için de iyi bir kaynak olabileceği hatırlanmalıdır. Bu nedenle, kalsiyum kaynağı olarak değerlendirildiğinde az yağlı süt ve süt ürünlerinin seçilmesi önerilmektedir. Et, tavuk, balık, yumurta ve kurubaklagiller gibi proteinden zengin besinlerin yer aldığı grup için, bu besinlerin aşırı tüketimlerinden genel olarak kaçınılması önemlidir. Bu gruptaki besinlerin seçiminde, az yağlı etlerin tercih edilmesi; etlerin görünür yağlarının alınması, kümes hayvanlarının derilerinin tüketilmemesi, derin deniz balıkları ile çiftlik balıklarının tüketiminden uzak durulması; küçük balık tüketiminin artırılması bu grupta yer alan besinleri hazırlarken kızartma ve kavurma gibi yöntemler yerine nemli ısıda pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi; fazla kızarmış, yanmış, tütsülenmiş etlerin tüketilmemesi önerilmektedir. Sebze ve meyve grubu için üretimde pestisit kullanımının sınırlandırıldığı, organik ve yerel ürünlerin tercih edilmesi; bu besinlerin hazırlanması sırasında bol su ile çok iyi yıkanması, kabuklu olanların kabuklarının soyularak tüketilmesi ve lahanalar gibi yapraklı sebzelerde dış kabuğun atılması önerilmektedir. Tahıllar grubu için, farklı tahıl türleri ile beslenmenin çeşitlendirilmesi; posa içeriğini artırmak için tam tahıl ürünlerinin tercih edilmesi; bu tahılların serin ve kuru ortamlarda ve uygun koşullarda (bez torba vb. gibi) depolanması ve tüketimde son kullanma tarihlerine yönelik önerilere uyulması önerilmektedir. Beş temel besin grubunun dışında kalan yağlar ve şekerler ile ilgili olarak, daha önce açıklandığı gibi, tüketim miktarlarının azaltılması önerilmektedir (Gore ve ark., 2015; Sargis ve ark., 2019; Yılmaz ve ark., 2020; Ercan, 2021).

Yeterli ve dengeli beslenmenin endokrin bozucu bileşik maruziyetini azaltma yollarından birisi de besin ögesi yetersizliklerini önlemesidir. Besin ögesi alımlarının yetersiz olduğu ve/veya kendi içinde dengesiz bir dağılım gösterdiği durumlarda, endokrin bozucuların neden olduğu hasarın ağırlaştığı bilinmektedir. Yetersizliğinin endokrin bozucu maruziyetini etkilediği bilinen besin öğelerinin başında demir, çinko, krom, B₁₂ vitamini ve folik asit gelmektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler ağırlıklı olmakla birlikte hem hayvan hem de insan çalışmaları gebelik döneminde beslenmenin folik asit, B₁₂ vitamini, kolin ve betain gibi metil donörleri ile zenginleştirilmesinin, gelişme döneminde bisfenol A ve arsenik maruziyetinin neden olduğu etkileri azaltabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, ağır metal toksisitesinin iyi bir örneği olan kurşun toksisitesi tablosunun, demir yetersizliği durumunda ağırlaşabildiği; yetersiz demir düzeyinin kurşun emilimini artırdığı, bununla beraber demirle zenginleştirilmiş diyetin plasentadan kurşun geçişini azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, fetüs ve yeni doğanda yeterli kalsiyum alımının ve kalsiyum desteğinin kurşun toksisitesi tablosunu hafiflettiği ve maruziyeti azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, balığın besin ögesi profilinin civanın neden olduğu nörotoksitiye karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, besin ögesi gereksinmelerinin, besin desteklerinden önce yeterli ve dengeli bir beslenmede yer alan sağlıklı besinlerden karşılanmasının hedeflenmesi önemli bir koruyucu strateji olabilir. Bu çerçevede, endokrin bozucu bileşiklerin en ağır sonuçları oluşturabildiği intrauterin ve erken çocukluk dönemlerinden itibaren yaşamın her döneminde yeterli ve dengeli beslenme ile tüm besin ögesi gereksinmelerinin karşılanması hedeflenmelidir (Bradman ve ark., 2001; Wright ve ark., 2003; Dolinoy ve ark., 2007; Tsang ve ark., 2012; Minguéz-Alarcon ve ark., 2016; Huang ve ark., 2018; Sargis ve ark., 2019).

Makro besin öğeleri arasında yağ ve posanın endokrin bozucu bileşik maruziyetinin etkileri açısından önem taşıdığı bilinmektedir. Endokrin bozucu bileşiklerin büyük çoğunluğunun lipofilik özellikte olmasından dolayı, beslenme ile fazla yağ tüketimi, beraberinde aşırı endokrin bozucu bileşik alımına ve bu bileşiklerin depolanmasına yol açmaktadır. Özellikle hayvansal kaynaklı yağlardan zengin besinlerin tüketimi, lipofilik özellikteki endokrin bozucuların vücuda alımını ve/veya neden olduğu hasarın boyutunu artırabilmektedir. Bu nedenle, yağ alımının sağlıklı, yeterli ve dengeli beslenme uyarılarına uygun şekilde sınırlandırılması, endokrin bozucu bileşik alımını ve maruziyetini azaltacak önemli bir strateji olarak kabul edilmektedir (Sargis ve ark., 2019). Benzer şekilde, yağ emiliminin azaldığı durumlarda veya yağ emilimini azaltan diyet bileşenleri alındığında, endokrin bozucu bileşik emiliminin ve vücutta depolanmasının azaldığı gösterilmiştir.

Örneğin, sükröz poliester yapıda bir yağ yerine geçen bileşik olan olestra ile yapılan çalışmalarda azalan yağ emilimine paralel olarak, endokrin bozucu bileşiklerin de emilmeden atıldığı; böylece neden oldukları hasarın azaltıldığı saptanmıştır (Jandacek ve ark., 2014). Benzer şekilde, buğday kepeği, pirinç kepeği, pektin, gumlar vb. gibi farklı posa kaynaklarının poliklorlu dibenzofuranlar, poliklorlu dibenzo-p-dioksinler, poliklorinat bifeniller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi bileşikleri bağlayarak, atılımlarını hızlandırdığı; böylece neden oldukları hasarın giderilebildiği gösterilmiştir. Bu noktada posanın türü ve kendisine bağlayarak atılımını sağladığı endokrin bozucu bileşiğin yapısına göre farklı etkiler gözlenmektedir. Örneğin, fermente olabilen posa kaynaklarının suda çözünen posa kaynaklarına göre daha etkili olabileceği önerilmiştir (Kimura ve ark., 2004; Sargis ve ark., 2019).

Endokrin bozucu bileşiklerin vücutta genellikle oksidatif stres ve/veya inflamasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla hasar oluşturduğu bilinmektedir. Günlük tüketilen besinler ile antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikte bileşiklerin sağlanıyor olması, endokrin bozucu bileşiklerin neden olacağı hasarının azaltılması açısından önemlidir. Yeterli ve dengeli bir beslenme ile tüketilen sebze ve meyveler, kurubaklagiller, yağlı tohumlar, tam tahıllar, yağlı balıklar vb. gibi besinlerin bileşiminde bulunan biyoaktif bileşenler oksidan ve inflamatuvar metabolik süreçleri baskılayabilir. Örneğin, yeşil çay kateşinlerinin poliklorinat bifenil düzeyini düşürebildiği; brokoli filizlerinin benzenin ve akroleinin etkinliğini azalttığı; resveratrolün benzo(a)piren metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir.

7.2.2. *İdeal Vücut Ağırlığının Korunması*

Yeterli ve dengeli beslenen bireylerde enerji homestazı sağlanır, vücutta aşırı yağ birikimi önlenir. Adipoz doku lipofilik özellikteki endokrin bozucu bileşiklerin uzun süre depolandıkları dokudur. Obezitenin derecesine ve adipoz doku kütesinin hacmine bağlı olarak, depolanan endokrin bozucu bileşik miktarı artabilmektedir. Adipoz dokunun azalmasını sağlayan ağırlık kaybı programlarının, dolaşımda bulunan endokrin bozucu bileşik düzeylerini etkilediği belirtilmiştir. Güncel çalışmalarda ağırlık kaybeden bireylerin serumlarında, çeşitli endokrin bozucu bileşiklerin düzeylerinin arttığı saptanmış, en çarpıcı örnek olarak doğum sonrası kilo kaybeden kadınların anne sütlerinde endokrin bozucu bileşiklerin miktarının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, boya uyan vücut ağırlığının sabit tutulması, sık sık ağırlık kazanma-kaybetme döngüsüne girilmemesi; ağırlık kaybı planlandığında hızlı ağırlık kaybından kaçınılması ile

dolaşımdaki endokrin bozucu bileşik konsantrasyonun çok yükseltilmemesi hedeflenmelidir (Dirtu ve ark., 2013; Dirinck ve ark., 2015).

7.2.3. *Besin Sağlanması İlişkin Tercihlerin Düzenlenmesi*

Daha önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi, besinlerin yerel üretici kaynaklardan sağlanması ve organik olarak üretilmiş besinlerin tercih edilmesi, endokrin bozucu bileşik maruziyetini azaltmaktadır. Raf ömrü uzun, ısı işlem görmüş, ambalajlı besinlerin yerine, taze ve mümkünse çiğ besinlerin tüketiminin artırılması, işleme ve saklama sürecinde besine geçen endokrin bozucu bileşiklere maruziyeti azaltacaktır. İşlenmiş besin tercih edildiğinde de ambalaj materyaline dikkate edilmesi; örneğin metal kaplar yerine cam kaplarda tüketime sunulan konserveler ya da dondurulmuş besinler tercih edilmelidir. Plastik ambalajlara paketlenip, satışa sunulan ürünler yerine, alış-veriş sırasında ve mümkünse kâğıt vb. malzemelerle paketlenen ürünlerin tercih edilmesi önerilmektedir. Benzer şekilde, önemli bir endokrin bozucu aracı olabilen suyun hem güvenli kaynaklardan temin edilmesi hem de uygun koşullarda (plastik şişe/damacana yerine cam şişe/damacanalar vb. gibi) depolanması da önemlidir (Environmental Working Group, 2021; WHO, 2021).

7.2.4. *Besin Hazırlama, Pişirme ve Saklamaya İlişkin Davranışların Düzenlenmesi*

Çalışmalar, dışarıda tüketilen öğün sayısının azaltılmasının, evde yemek yeme sıklığının artırılmasının, endokrin bozucu bileşik maruziyetini azaltabileceğine dikkat çekmektedir. Evde besin hazırlama sırasında kesme ve doğrama işlemlerinin tahta ya da cam yüzeylerde yapılması; pişirme için paslanmaz çelik, cam ve porselen kapların tercih edilmesi önerilmektedir. Besinler pişirilirken oluşan endokrin bozucu özelliğe sahip bileşiklerin solunmaması için mutfakın iyi bir havalandırma sistemine sahip olması önemlidir. Maruziyetin azaltılabilmesi için, besin hazırlamada, serviste ve saklamada plastik kullanımının en aza indirilmesi gerekmektedir. Besinleri cam, porselen veya çelik kaplarda saklanması; plastik kapların (özellikle tek kullanımlık plastiklerin) kullanılmaması önemlidir. Benzer şekilde, plastik kapların mikrodalgada ve dondurma/çözdürmede işlemlerinde kullanılmaması; çok sıcak yiyeceklerin ve içeceklerin plastik bardaklarda, tabaklarda tüketilmemesi; plastik şişelerin güneş ışığında bekletilmemesi gibi alınan önlemler ile plastiklerden besine veya suya geçen endokrin bozucu bileşiklerin azaltılması sağlanabilir. Ayrıca, besin hazırlama alanlarının ve mutfakta kullanılan araç gereçlerin temizliğinde kullanılan deterjanların güvenli ürünler arasından seçilmesi; bulaşıkların iyice

durulanması ve polikarbonat plastiklerin bulaşık makinasında yıkanmaması da maruziyete azaltabilecek önlemler arasında sayılmaktadır (Ercan, 2019; Environmental Working Group, 2021; WHO, 2021).

7.3. Pestisitlerin Kullanımı ile İlgili Eksiklikler ve Öneriler

Pestisit kullanımındaki diğer bir konu, uygulama sırasında ve sonrasında dikkat edilmesi gereken hususlardır. Ne yazık ki üreticilerin çoğunluğu, uygulama sırasında gereken temel ilkelere genellikle dikkat etmemektedirler.

Pestisit uygulamalarında gözlemlenen bazı eksiklikler aşağıda sıralanmıştır:

1. Kimyasal isim (etkili madde) ve ticari isim ilişkisinin bilinmemesi nedeniyle ilaç satın alınırken zorluklar yaşanmaktadır. Türkiye’de 2016 yılı itibariyle 180 adet etkili madde ve bunların pazarlandığı 5355 adet ticari isimde ilaç bulunmaktadır.

2. Çiftçilerin çoğunluğu tarımsal ürünlerinde kullandıkları pestisitleri ilaç bayisi ve komşu tavsiyesi ile uygulamaktadır.

3. Eksik veya fazla doz kullanılmaktadır. Yüksek doz kalıntıya neden olmakta, düşük doz ise yeterli etkinin sağlanamaması nedeniyle ürün kayıplarına ve/veya uzun vadede ilaçlara dayanıklılık kazanılmasına yol açabilmektedir. Bir ilacın dozunda kullanılması çok büyük önem arz etmektedir. İsviçreli bilim adamı Paracelsus (1493-1541) “Her şey zehirdir, önemli olan dozudur” aslında doz aşımı ile birçok zararsız maddenin zehirli olabileceğini belirtmektedir.

4. Depolarken ve uygularken zorunlu güvenlik tedbirlerine uyulmamaktadır (Tarım ilaçları kontrol altında depolanmadığından özellikle tüm Dünya’da olduğu gibi Türkiye’de de intihar amaçlı kullanım nedeniyle toplumsal sorunlara neden olmaktadır).

5. Zehirlenmelerle karşılaşıldığında alınacak tedbirler yeterince bilinmemektedir. İsteyerek veya istem dışı pestisit zehirlenmelerinde etkili maddenin hekim tarafından bilinmesi, ilk yardım antidotunun zamanında verilmesine ve tedavinin zamanında yapılmasına önemli katkı sağlayacaktır. Tarım işletmelerinde ilaçların antidotunun bulundurulması ve tarafların eğitilmesi gerekmektedir.

6. İlaçlama aleti kalibrasyonu gerektiği gibi yapılmamaktadır. Bu nedenle ilaçların dozunda eksiklik veya fazlalık olabilmektedir.

7. İlaç ambalajları güvenli bir şekilde bertaraf edilmemektedir. İlaç ambalajları farklı amaçlarla kullanılarak, zehirlenmelere yol açmakta veya kanallara atılarak çevre kirliliğine neden olmaktadır.

8. Son ilaçlama ile hasat arasındaki zorunlu “bekleme süresi” kavramı yeterince bilinmemekte ve bu süreye gereken önem verilmemektedir. Bekleme süresine uyulmaması ve fazla doz gibi nedenlerden dolayı ürünlerde pestisit kalıntısı oluşmaktadır. Bu süreye uyulması ilaç kalıntısını azaltma açısından en çok dikkat edilmesi gereken hususlardan biridir. Tarımsal ürünlerde kullanılan ilaçlar, son kullanılma tarihi ve hasat arasındaki tarihe uygun olarak uygulandığında kalıntı sorunu da kendiliğinden çözülmüş olacaktır. Bu durumda ilaç bayilerine, tarımsal danışmanlara ve üreticilere büyük sorumluluk düşmektedir.

9. İlaç etiketinde mevcut olan diğer birçok uyarı ve açıklamanın anlaşılabilmesi veya dikkate alınmaması

Yukarıdaki verilerden görüleceği üzere, pestisit kullanımı ile ilgili tüm konularda uzman birisinin kararları gerektiğinden ve pestisitlerin neden olduğu sorunların çoğu kontrolsüz ve bilinçsiz bir kullanımdan ortaya çıktığından, bunların önlenmesi için uygulamaların ehil kişilerce yapılması zorunluluğu da kaçınılmazdır. Bu bağlamda pestisit uygulayacak kişilerin mutlaka eğitilmiş ve yetkilendirilmiş olmaları, pestisitlerden kaynaklanan pek çok sorunun çözümünü sağlayacaktır (Durmuşoğlu, 2003, 2007; Delen ve ark., 2005; Durmuşoğlu ve Güngör, 2015; Tiryaki, 2013). Ayrıca, başta ABD ve AB ülkeleri olmak üzere gelişmiş ülkelerde, pestisitler sadece bu konuda sertifika sahibi uzman kişilerce uygulanabilmekte ve uygulamalar detaylı bir şekilde kayıt altına alınmaktadır. Avrupa Perakendeciler Tarım Ürünleri Çalışma Grubu -İyi Tarım Uygulamaları Protokolünde (EUREPGAP) de bu durum zorunlu kılınmıştır. Ülkemizde bu konunun hızla gündeme alınarak uygulamaya geçirilmesinde yarar vardır.

8. MEVCUT ULUSAL VE ULUSLARARASI MEVZUAT, İZLEME DEĞERLENDİRME

Endokrin bozucular hakkındaki yasal düzenlemelerdeki yetersizlikler, boşluklar, test ve izleme sistemlerindeki farklılıklara rağmen bu alandaki temel kaynaklardan birisi de literatürdeki bilimsel çalışmalardır. Bu alanda günümüze kadar yapılmış 792 adet potansiyel Endokrin bozucu bileşikler (EBB) için destekleyici kanıt oluşturan 2218 adet yayınlanmış makalenin (destekleyici kanıtlar içeren makaleler) kronolojik sayısı ve dağılımına bakıldığında 1951-1955 yıllarında farkındalığı az bir konu olması itibariyle yalnızca 3 adet çalışma yapılırken, günümüzde artan farkındalıkla 2016-2020 yılları arasında 668 adet çalışma yapıldığı belirlenmiştir. Bu çalışmalara konu olan yeni EBB ler her geçen yıl keşfedilmekte ve etki mekanizmaları belirlenmektedir. 1952 yılında belirlenmiş yalnızca 3 adet EBB varken, 2017 yılında 24, 2018 yılında 36, 2019 yılında 47 yeni EBB listeye eklenmiştir (Karthikeyan ve ark., 2021).

Endokrin Bozucular Uzman Danışma Grubu (ED EAG), Kasım 2011'de, Endokrin Bozuculara İlişkin AB Topluluk Stratejisinin belirlenmesi için Komisyon Hizmetleri, AB Ajansları ve üye devletlerin bir alt grubu olarak kurulmuştur. AB, sudaki endokrin bozucuları, endüstriyel kimyasalları, bitki koruma ürünlerini ve biyositlerin aşamalı olarak kaldırılmasını amaçlayan özel yasal yükümlülükler getirmiştir. REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, EC 1907/2006)'de, endokrin bozucu kimyasallar, çok yüksek önem arz eden maddeler olarak kabul edilmektedir.

Avrupa Komisyonu şu anda Bitki Koruma Ürünleri Yönetmeliği ve Biyosidal Ürünler Yönetmeliği üzerinde endokrin bozuculara dair kriterler için bir teklif üzerinde de çalışmaktadır (URL 2). Çalışmalar iki ana tema üzerinde yürütülmektedir.

- Bitki Koruma Ürünleri Yönetmeliği ve Biyosidal Ürünler Yönetmeliğinin uygulanması bağlamında endokrin bozucuların belirlenmesi için kriterlerin tanımlanmasına yönelik yol haritası çıkartılması
 - Bitki Koruma Ürünleri Yönetmeliği ve Biyosidal ürünler yönetmeliğinin uygulanması bağlamında endokrin bozucuların belirlenmesine yönelik kriterlerin tanımlanmasına ilişkin halkın bilgilendirilmesi, katılımı ve alınan yanıtların tespitine dair çalışmalar yürütülmesi
- Kimyasallar, tarım ilaçları, kozmetikler gibi temel sınıflandırmalar açısından Avrupa

Birliği (AB) ve ABD arasındaki temel yaklaşım farklılıkları Tablo 8.1'de verilmiştir (Kassotis ve ark., 2020).

Tablo 8.1. AB ve ABD arasındaki regülasyon yaklaşım farklılıkları

	AB'de yaklaşım	ABD'de yaklaşım
Kimyasallar	Tehlikeye dayalı yaklaşım: Potansiyel olarak tehlikeli etkilerin belirtileri mevcut olduğunda maruziyet sınırlandırılmalıdır; maruz kalma dikkate alınmaz.	Tamamen riske dayalı bir yaklaşım: Düzenlemeler, bir kimyasalın hem tehlikelerini hem de o kimyasala beklenen maruziyeti dikkate almalıdır.
Tarım ilaçları	2009 Bitki Koruma Ürünleri Yönetmeliği ve 2012 Biyosidal Ürünler Yönetmeliği ile pestisitlerden bazılarının endokrin bozucu olarak yasaklanması; ✓ İnsan maruziyeti ihmal edilemez ✓ EB'lara aktif bileşen olarak izin verilmez ✓ Pestisitlerdeki EB'ların nasıl tanımlanacağına dair kılavuz belge yayınlanması	Gıda Kalitesini Koruma Yasası (1996) kapsamında, pestisit ürünlerindeki östrojenik EB'ları belirlemek için tarama programı geliştirmek üzere EPA'nın yetkilendirilmesi; Nihai komite raporu östrojen, androjen ve tiroid aracılı etkiler için ayrıntılı iki aşamalı analiz paneli; sadece ~50 pestisit 1. kademe testlerle taranmıştır ve 2. kademe henüz doğrulanmamıştır.
Makyaj malzemeleri	EB'lara ilişkin genel bir hüküm veya bir tanım bulunmamaktadır: ✓ EB'lar vaka bazında ele alınmaktadır ✓ Bazı maddeler için tam yasaklama veya tolere edilebilir limitler vardır (örn., triklosan) ✓ Kozmetikte kullanılan maddeler için hayvanlar üzerinde test yapılmasına izin verilmez	FDA Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası tarafından yönetilmektedir; ✓ EB'ları yönetmek için özel hükümlere sahip değildir
Tıbbi cihazlar	EB'lara vücut veya vücut sıvıları ile temas eden kısımlarda yalnızca belirli koşullarda %0.1'in üzerinde açıkça izin verilir.	FDA Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası tarafından yönetilmektedir; ✓ EB'ları yönetmek için özel hükümler yoktur
İçme suyu	EB'ların test edilmesi için özel bir gereklilik yoktur; ✓ Ancak birkaç EB'yu izleme listesine ekleme girişimi yapılmıştır	Güvenli İçme Suyu Yasası, östrojenik EB'ları açıkça kapsamaktadır ve popülasyonun önemli bölümünün maruz kalması durumunda bir tarama programına sunulmasını öngörür
Diğer sektörler	Diğer özel düzenlemelerde açıkça kapsanmayan kimyasallar REACH kapsamındadır; ✓ EB'lar, yalnızca CMR veya PBT maddeleriyle eşdeğer düzeyde ilgili olduğu kanıtlanırsa REACH kapsamında düzenlenir; ✓ Risk temelli bir yaklaşımla yapılan yetkilendirmeler ve kısıtlamalar söz konusudur	Diğer özel düzenlemelerde açıkça kapsanmayan kimyasallar TSCA kapsamındadır; ✓ EB'lar belirtilmemiştir; ✓ Risk temelli bir yaklaşımla yapılan yetkilendirmeler ve kısıtlamalar söz konusudur.

EPA (Environment Protection Agency)=Çevre Koruma Ajansı; FDA (Food and Drug Administration)=Gıda ve İlaç İdaresi; REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)= Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması; CMR (Carcinogenic, mutagenic, or toxic for reproduction)= Kanserojen, mutajenik veya üreme için toksik ; PBT (persistent, bioaccumulative, and toxic)= Kalıcı, biyobirikimli ve toksik; TSCA (Toxic Substances Control Act)=Zehirli Maddeler Kontrol Yasası.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması (REACH) ile ilgili Yönetmelik, (EC)

1907/2006

REACH, Avrupa Birliği pazarında üretilen veya Avrupa Birliği'ne dışarıdan ithal edilen kimyasal maddeleri kapsayan bir Avrupa Birliği düzenlenmesidir.

REACH Tüzüğü, endokrin bozucu özelliklere sahip maddelerin kanserojen, mutajenik, reprotoksik (CMR) maddeler veya kalıcı, biyobirikimli ve toksik maddeler (PBTs) veya çok kalıcı

ve çok biyobirikimli (vPvBs) maddeler ile 'eşdeğer öneme sahip maddeler' olarak tanımlanmasına izin vermektedir (Kortenkamp ve ark., 2011). REACH ile düzenlenen ürünler için, tehlike tanımlanmaları yapılmakta, ancak izinler ve kullanım kısıtlamaları, maruziyetten kaynaklanan riskin değerlendirilmesinden sonra kararlaştırılmaktadır. Yani, tamamen tehlikeye dayalı olmaktan ziyade riske dayalı bir yönetim mantığı söz konusudur. Şubat 2020 itibarıyla, 205 madde “Çok Yüksek Önem Arz Eden Maddeler (SVHC: Substances of Very High Concern) listesine (16 adedi endokrin bozucu özellikleri nedeniyle) dahil edilmiştir. 43 madde daha, teknik ve ekonomik olarak uygun alternatifleri mevcut olması nedeniyle kullanımlarının yasaklanması amacıyla REACH'in XIV. ekinde (ikisi EBK olarak kabul edilmiştir) yer almıştır.

Tablo 8.2. Endokrin bozucu kimyasallar açısından Avrupa Birliği'ndeki düzenlemeler (United Nations Environment Programme, 2017; The Danish Environmental Protection Agency, 2021).

Kapsam	Düzenleyici Yaklaşım	Prosedür	Mevcut Opsiyonlar	
REACH	Endüstriyel kimyasallar	Maddeler, tehlike özellikleri bakımından değerlendirilmektedir. Kullanım, maruziyet, emisyonlar vb. riskle ilgili faktörler, değerlendirmede dikkate alınmaz. EBB'ler yüksek önem arz eden maddeler (SVHC) olarak kabul edilebilmektedir. Buna göre kullanımları izine veya kısıtlamaya tabi olabilmektedir.	Bir Üye Devlet veya ECHA'nın bir bileşik ile ilgili endokrin bozucu özelliklerinden dolayı endişesi varsa, bunu bir SVHC olarak aday gösterebilirler. Teklif, Üye Devlet Komitesine (MSC) gönderilir. MSC oybirliğiyle bir karara varırsa, bileşik, endokrin bozucu özellikleri nedeniyle izin için çok yüksek öneme sahip maddelerin Aday Listesine dahil edilir. MSC'deki ülkeler anlaşamazlarsa, teklif nihai karar için Avrupa Komisyonu'na havale edilir.	(1) SVHC olarak tanımlama (2) İzin (kullanım, üretim veya ithalat koşullarını içerebilmektedir). (3) Kısıtlama.
PPPR	Bitki koruma ürünlerinde kullanılan aktif maddeler, koruyucular ve sinerjistler	Endokrin bozucu özelliklere sahip olmadığı durumda maddenin kullanımına onaylanabilmektedir. Ciddi bir tehlikeyi kontrol altına almak için ilgili maddeye ihtiyaç duyulduğunda veya bu maddelere maruz kalmanın ihmal edilebilir düzeyde olduğu durumlar gibi istisnai durumlar mevcuttur.	Endokrin bozucu özelliklerin değerlendirilmesi bir raportör üye devlet (RMS) tarafından yapılır. RMS, değerlendirmelerini Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA)'ya bir taslak değerlendirme raporunda sunar. 60 günlük bir kamu yorumu ve bir uzman istişaresinden sonra, EFSA Komisyona bir sonuç sunar. Ardından Bitkiler, Hayvanlar, Gıda ve Yem Daimî Komitesine bir inceleme veya yenileme raporusunulur. Komite son olarak aktif maddenin onaylanması/yenilenmesi veya onaylanmaması/yenilenmemesi konusunda oy verir. Bu teklif, kabul edilmek üzere AB Konseyine ve Parlamente'ye sunulur. Bir aktif maddenin onay süresi en fazla 15 yıldır, bu tarihten sonra onayın yenilenmesi için başvuru yapılmalıdır.	Aktif madde, koruyucu veya sinerjist olarak onay verilmesi veya reddedilmesi
BPR	Biyosit olarak kullanılan aktif maddeler	Maddelerin kullanımını yalnızca şu durumlarda onaylanmaktadır: 1) endokrin bozucu özelliklere sahip değilse, 2) insanlar, hayvanlar veya çevre için riskli değilse veya 3) maddenin onaylanmaması mevcut riske kıyasla toplum	Başvuru sahibi, literatür çalışması da dahil olmak üzere ilgili endokrin bozucu ile ilgili çalışmaların ve diğer verilerin bir değerlendirmesini sunar ve bu da bir yetkili makam tarafından değerlendirilir. Bu değerlendirme, ECHA ve diğer üye devletler tarafından hakemli bir şekilde gözden geçirilir. En son olarak da Biyosidal Ürünler Daimî Komitesi aktif maddenin onaylanması veya yenilenmesi konusunda oy kullanır. Madde, başvuruda desteklenen istemlere göre etkili olması ve insan sağlığı, hayvan sağlığı veya çevre için kabul edilemez riskler oluşturmaması koşuluyla onaylanır.	Biyosit içerisinde aktif madde olarak onay verilmesi veya reddedilmesi.

Kapsam	Düzenleyici Yaklaşım	Prosedür	Mevcut Opsiyonlar
	üzerinde olumsuz etkilere sahipse.	Bir onay en fazla 10 yıl geçerlidir ve sonrasında onayın yenilenmesi için bir başvuru yapılmalıdır.	
WFD	Su kaynağı kirleticileri	Üye devletlerin su kaynaklarının daha fazla bozulmasını önlemek ve su kaynaklarının korunması, geliştirilmesi ve restorasyonu için önlemler alması gerekmektedir.	EBB'ler "ana kirleticiler" olarak kabul edilmektedir. Su ortamına veya su ortamı yoluyla risklerinin değerlendirilmesine dayalı olarak öncelikli kimyasallar listesine dahil edilebilirler.
			AB çapında veya üye ülke düzeyinde çevresel kalite standartlarının (ÇKS) oluşturulması

Toksik Maddeler Kontrol Yasası (TSCA, Toxic Substances Control Act)

TSCA yasası, 1976'da ilk uygulandığı şekliyle, tüm ticari kimyasal kullanımlarını düzenlemeyi amaçlamıştır. Kimyasal güvenliği proaktif olarak değerlendirme yetkisine rağmen, EPA 1979'dan 2004'e kadar önerilen 35.000'den fazla kimyasalın %10'undan azını gözden geçirebilmiş ve çok azını aktif olarak düzenleyebilmiştir.

Güncellenen mevzuat, EPA'nın ticaretteki tüm kimyasalların riske dayalı bir incelemesini yapmasını, riske dayalı incelemeyi kolaylaştırmak için kimyasallara öncelik vermesini, hassas popülasyonları göz önünde bulundurmasını ve güvenliği ön planda tutmasını sağlamaktadır. Yeni TSCA ayrıca EPA'ya kimyasalları düzenleme, ek güvenlik testleri talep etme ve gerektiğinde ek veri toplama yetkisi veriyor olsa da endokrin bozulma testinden söz edilmemektedir. Bu tür testler gerekli olsa bile, kaynaklar ve protokoller, yeni önerilen kimyasalları veya hâlihazırda kullanımda olanları önceliklendirmek ve titizlikle değerlendirmek için yetersizdir. EPA, revize edilen mevzuatın yürürlüğe girmesinden bu yana (Şubat 2020 itibarıyla) yaklaşık 2600 yeni kimyasalı incelemeyi tamamladığını belirtse de sadece sekiz kimyasalın kullanımını durdurulmuş ve hiçbiri yasaklanmamıştır (EPA, 2019).

Güncellenen mevzuat, EPA'nın ticaretteki tüm kimyasalların riske dayalı bir incelemesini yapmasını, riske dayalı incelemeyi kolaylaştırmak için kimyasallara öncelik vermesini, hassas popülasyonları göz önünde bulundurmasını ve güvenliği ön planda tutmasını sağlamaktadır. Yeni TSCA ayrıca EPA'ya kimyasalları düzenleme, ek güvenlik testleri talep etme ve gerektiğinde ek veri toplama yetkisi veriyor olsa da endokrin bozulma testinden söz edilmemektedir. Bu tür testler gerekli olsa bile, kaynaklar ve protokoller, yeni önerilen kimyasalları veya hâlihazırda kullanımda olanları önceliklendirmek ve titizlikle değerlendirmek için yetersizdir. EPA, revize edilen mevzuatın yürürlüğe girmesinden bu yana (Şubat 2020 itibarıyla) yaklaşık 2600 yeni kimyasalı incelemeyi tamamladığını belirtse de sadece sekiz kimyasalın kullanımını durdurulmuş ve hiçbiri

yasaklanmamıştır (EPA, 2019). Kimyasallar için toksisite testlerinde uzun süredir devam eden boşlukların bu kadar kısa sürede ele alınmasının olası olmadığı düşünülmektedir.

Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası (FDCA, Food, Drug, and Cosmetic Act)

1958 tarihli Gıda Katkı Maddeleri Yasası ise, gıda katkı maddeleri için geçerli endişeleri ele almakla birlikte, genel olarak güvenli kabul edildikleri takdirde (GRAS statüsü) gıda katkı maddelerinin düzenlemeden muaf tutulmasını sağladığından, FDA'ya GRAS belirlemesi ile ilgili bilgi sunmak için herhangi bir gereklilik şartı getirmediğinden, 1970'lerde başlatılan GRAS maddelerinin kapsamlı bir incelemesi hiçbir zaman tamamlanamamıştır. 1997'de yapılan bir değişiklik, “gıda ile temas eden maddeler” kavramını getirmiş ve bu kimyasallar için, 0.5 µg/kg'ın altındaki konsantrasyonlarda diyetle karışabilecek malzemeleri (muhtemel veya bilinen kanserojenler hariç) muaf tutarak regülasyon oluşturulmuştur. Bu sorunlar, FDA'nın 1982'den beri herhangi bir GRAS maddesinin durumunu yeniden gözden geçirmemesine neden olmuş ve bugün ABD gıda ürünlerinde izin verilen 10.000'den fazla GRAS maddesinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bilhassa, FDA'nın EBB'ler için özel bir test gerekliliği veya bunların tanımlanmasından sonra ne yapılacağına dair herhangi bir eylem planı bulunmamaktadır (Kassotis ve ark., 2020). Bu nedenle nonilfenol, BPA, tributiltin, triklosan ve çeşitli ftalatlar gibi EBB'ler, gıda ile temas eden malzemelerde yasal ve serbest olarak kullanılmaktadır.

Endokrin Bozucu Bileşikler ile İlgili Spesifik Düzenlemeler

Yukarıdaki düzenlemelerin haricinde Avrupa Birliği'nde EBB'ler için bazı spesifik düzenlemeler de bulunmaktadır. Bu düzenlemeler bileşiğe özgü veya ülkeye özgü düzenlemelerdir (Tablo 8.3).

Tablo 8.3. Endokrin bozucu kimyasallara ilişkin spesifik düzenlemeler (United Nations Environment Programme, 2017).

	Madde	Spesifik Regülasyon
Avrupa Birliği	Bis(2-etilheksil) ftalat; CAS No. 117-81-7	Oyuncaklarda ve çocuk bakım ürünlerinde plastikleştirilmiş malzemelerin kullanımı ağırlıkça %0,1 miktarı ile sınırlıdır.
	Dibütilftalat (DBP); CAS No. 84-74-2	
	Benzilbutilftalat (BBP); CAS: 85-68-7	
	4,4'-izopropilidendifenol; (Bisfenol A); CAS No. 80-05-7	Polikarbonat bebek biberonlarında kullanımın kısıtlanması; gıda ile temas etmesi amaçlanan plastik malzemelerdeki migrasyon limitininin 0.6 mg madde/kg olarak sınırlandırılması.
	Nonilfenol ve nonilfenoletoksilatlar; CAS No. 25154-52-3 veta tanımlanmayan diğerleri	Endüstriyel ve evsel temizlik, tekstil/deri işleme, metal işleme ve kozmetik ürünlerde kullanımı kısıtlanmıştır (ağırlıkça <%0,1).
Fransa	Bisfenol A	Gıda ile temas eden tüm malzemelerde kullanımı yasaktır.

	Madde	Spesifik Regülasyon
İsveç	Bisfenol A	0 ila 3 yaş arası çocuklar için olan gıda ambalajların kaplamalarında ve evlerde su borularında kullanılan epoksit kullanımı yasaktır.
Belçika	Bisfenol A	0 ila 3 yaş arası çocuklar için tasarlanan gıda ile temas etmesi amaçlanan malzemelerde kullanımı yasaklanmıştır.
Danimarka	Bisfenol A	0 ila 3 yaş arası çocuklar için tasarlanan gıda ile temas etmesi amaçlanan malzemelerde kullanımı yasaklanmıştır.

8.1. Endokrin Bozucu Bileşikler Kapsamında Ulusal Düzeyde Yürütülen Çalışmalar

Ülkemizde gıda katkı maddeleri, bulaşanlar, gıda olarak kullanılabilir bitkiler, gıda ile temas eden madde ve malzemeler gibi konularda olası riskleri değerlendirmek, mevzuata katkı sağlamak, görüş sunma görevlerini yürütmek üzere Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından komisyonlar oluşturulmuştur. Komisyonlar Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı'nın faaliyetleri kapsamında "Risk değerlendirme faaliyetlerini bağımsız, tarafsız, şeffaf ve bilimsel esaslara dayalı olarak gerçekleştirmek" üzere konularına göre oluşturulmuş, 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanununun 26 ncı maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda hazırlanan "Risk Değerlendirme Komite ve Komisyonların Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik (24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmi Gazete)"e bağlı olarak çalışmalarını sürdürmektedirler. Gıda ve yem güvenilirliğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen konularda Bakanlığın çalışmalarını desteklemek ya da kamuoyunu bilgilendirmek amacıyla tavsiye niteliğinde bilimsel görüş oluşturmaktadırlar. Komisyonlar ve temel çalışma konuları aşağıda verilmiştir;

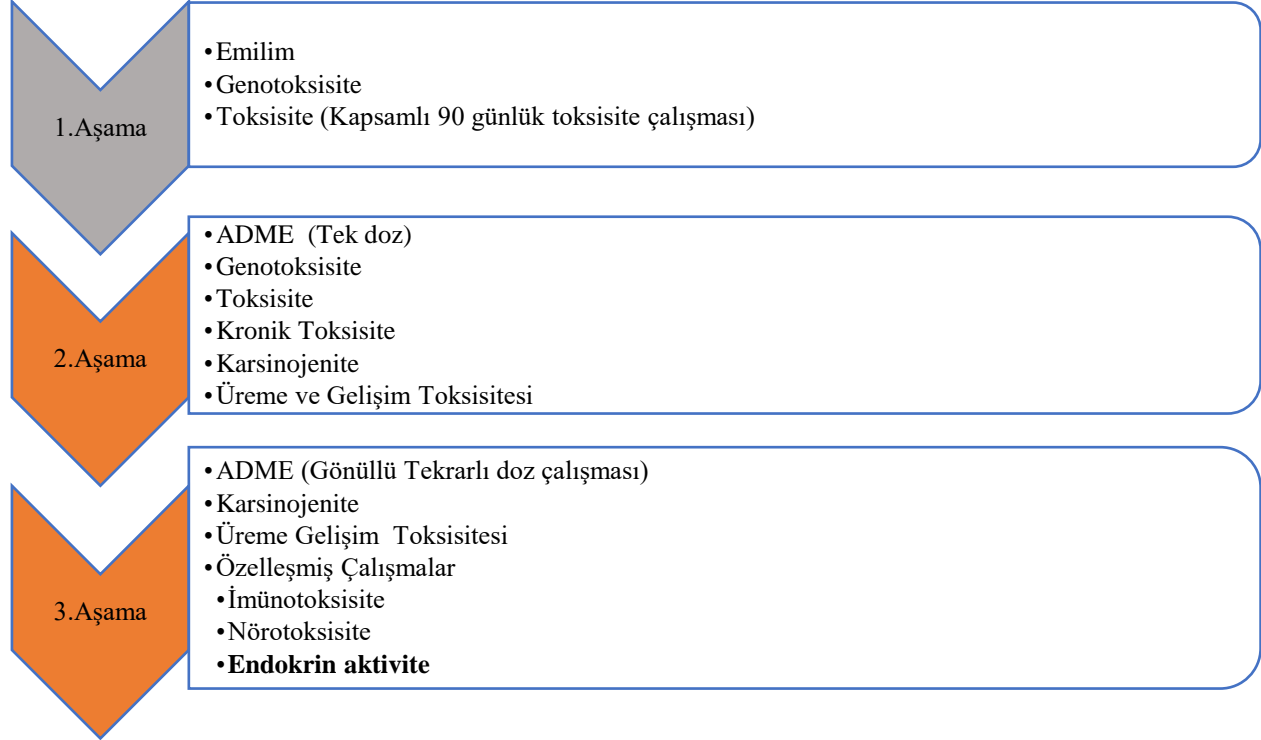
- ✓ **Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu:** Takviye edici gıdalar ile gıda veya gıda bileşeni olarak kullanılmak istenen bitkiler/bitki kısımları veya bunlardan elde edilen bitkisel preparatların (ekstre, sabit yağ, uçucu yağ vb.) insan tüketimi açısından güvenilirliğinin değerlendirmesini yapmaktadır.
- ✓ **Bulaşanlar Komisyonu:** Bulaşanların (mikotoksinler, ağır metaller, dioksinler, vb.) insan sağlığı ile ilgili riskleri ile gıdalarda ve yemlerde bulunabilecek maksimum limitlerini bilimsel çerçevede değerlendirerek bilimsel görüş oluşturmakta, gerekli hallerde mevzuat çalışmaları için tavsiyelerde bulunmaktadır.
- ✓ **Biyolojik Tehlikeler Komisyonu:** Biyolojik tehlikelerin insan sağlığı ile ilgili risklerini değerlendirerek bilimsel görüş oluşturmakta, gıda kaynaklı mikrobiyal hastalıkların önüne geçilmesi için alınacak önlemlere ilişkin değerlendirmeler yapmakta ve ülkemizde

patojenlerden kaynaklanan mikrobiyolojik tehlikelere yönelik bilimsel çerçevede risk değerlendirme faaliyetlerini yürütmektedir.

- ✓ **Bitki Sağlığı Komisyonu:** Gıda zincirinin güvenilirliği ve güvenliği açısından Türkiye’deki bitkilere ve bitkisel ürünlere zarar verebilecek bitki zararlılarının neden olduğu riskler; bitki koruma ürünleri, bunların kalıntıları, bitki koruma ürünlerinin çevreye olan etkileri (uygulayıcılar, çalışanlar, çevre sakinleri, tüketiciler ve yaban hayatı üzerine etkiler) gibi konularda bilimsel değerlendirmeler yapmaktadır.
- ✓ **Belirli Gıda Bileşenleri ve Yeni Gıdalar Komisyonu:** Gıdalara eklenebilecek besin ögesi kaynaklarının (vitamin ve mineral kaynakları vb.) ve diğer bileşenlerin (teknolojik amaçlar dışında eklenen maddeler) biyoyararlılığı/güvenilirliği; vitamin ve minerallerin tolere edilebilir üst alım düzeylerinin belirlenmesi; bebek formülleri, devam formülleri, bebek ve küçük çocuk ek gıdalarında kullanılacak bileşenlerin güvenilirliği ve uygunluğu; yeni gıdaların güvenilirliği; belirli gıda bileşenlerinin alerjik reaksiyonlara veya intolerans reaksiyonlarına yol açma potansiyeli gibi konularda bilimsel değerlendirmeler yapmaktadır.
- ✓ **Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu:** Gıda katkı maddeleri, gıda aroma vericileri, gıda enzimleri, işlem yardımcıları ve teknolojik amaçlar için gıdaya eklenen diğer maddelere ilişkin konularda bilimsel değerlendirmeler yapmaktadır.
- ✓ **Gıda ile Temas Eden Madde ve Malzemeler Komisyonu:** Gıda ile temas eden madde ve malzemelerin üretiminde kullanılması için izin başvurusunda bulunulması gereken maddeler ve prosesler için mevzuatta ön görülen risk değerlendirme çalışmalarını yürütmeyi, madde ve malzemelerin üretiminde kullanılan kimyasal maddelerin güvenilirliğini ve ilgili prosesleri değerlendirerek bilimsel görüş oluşturmayı amaçlamaktadır.

Tarım ve Orman Bakanlığı, Risk Değerlendirme Hizmetleri sayfasında bilimsel komisyonlar tarafından yayınlanan ve görüşe açılan bilimsel görüş ve kılavuzlar yer almaktadır ve erişime açıktır (URL 3). Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu tarafından hazırlanan ve erişime açık olan “Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu” yeni bir gıda katkı maddesinin izin işlemlerine veya izinli bir gıda katkı maddesi ile ilgili değişikliklere ilişkin başvuru işlemlerini açıklamaktadır. Belge dört bölüm halinde düzenlenmiştir;

1. Kimya ve spesifikasyonlar (teknik özellikler)
2. Mevcut izinler ve değerlendirmeler
3. Önerilen kullanımlar ve maruz kalma değerlendirmesi
4. Toksikolojik çalışmalar'dır.



Şekil 8.1. Gıda Katkı Maddeleri için aşamalı toksisite testleri (URL 4)

Endokrin bozucular, Ticaret Bakanlığının 16 Temmuz 2021 tarihinde yayınladığı Yeşil Mütabakat Eylem Planında (2021) da yer almaktadır. Avrupa Birliği'nin yayınladığı 2050 yılında “karbon sıfır” ilk kıta hedefinden sonra birlik üyeleri ve aday ülkeler tarafından da iklim değişikliği ile bağlantılı politikalar oluşturulması hız kazanmıştır. Bu çerçevede Ticaret Bakanlığı eylem planında da zararlı kimyasalların kullanımının sınırlandırılması kapsamında, “*Endokrin bozucu kimyasalların azaltılmasına yönelik önemli bir aşama olan takip çalışmalarının yaygınlaştırılmasının öngörüldüğü*” açıkça ifade edilmektedir. Eylem planı hedefleri içerisinde özellikle “*İçme suyu kaynaklarında endokrin bozucu kimyasalların takibine yönelik çalışmalar yürütülmesi*” yer almaktadır. Bu amaçla eylem planında 2021-2023 yılları 4. çeyreği hedef takvim olarak açıklanmıştır. Sorumlu Koordinatör Kurum Tarım ve Orman Bakanlığı, paydaş kurumlar ise Çevre ve Şehircilik Bakanlığı ile Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı olarak belirtilmiştir. İçme suyu kaynaklarımızda tespit edilen endokrin bozucu kimyasalların, düzenlemenin esas alındığı mevcut

Yönetmelik olan “İçme Suyu Temin Edilen Suların Kalitesi ve Arıtılması Hakkında Yönetmelik” in EK-1’inde yer alan parametrelere ilave edilmesi yönünde bir revizyona gidileceği de belirtilmektedir.

Endokrin bozuculara, 2019-2023 dönemi 11. Kalkınma Planında da yer verilmiştir. Kalkınma Bakanlığı tarafından yayınlanan kalkınma planında Su Kaynakları Yönetimi ve Güvenliği özel ihtisas komisyonu raporunda (2018), “*Su tesislerinin (AAT, sulama tesisleri, atık çamurları vb) üreten ekonominin parçaları haline getirilmesi için ihtiyaç duyulan hukuki ve ekonomik çalışmaların tamamlanması*” amacının gerçekleşmesine dair eylem planları arasında “*Plan dönemi boyunca, endokrin bozucu kirleticiler için ihtiyacı karşılayacak şekilde ileri arıtma tesislerinin sayısı artırılması*” eylemi de yer almaktadır.

8.2. Endokrin Bozucu Kimyasallar ile İlgili Ülkemizdeki Yasal Düzenlemeler

Endokrin bozucular ile ilgili olarak ülkemizde ulusal düzeyde yasal bir düzenleme bulunamamakla birlikte, farklı yönetmeliklerde adı geçen kimyasal maddeler veya ürünlerin aktif bileşenlerine dair sınırlandırma veya düzenlemelerde endokrin bozucu kavramına yer verildiği görülmektedir. Yönetmelikler ve eklerinde verilen etken madde/kimyasal isimleri bu yasal düzenlemelerde doğrudan “endokrin bozucu” olarak nitelendirilmemekle birlikte, kullanımı sınırlandırılan veya sonlandırılanlar ile kullanımı devam edenlerin endokrin bozucu etkilerine dair bilgiler ancak bilimsel literatürden elde edilebilmektedir.

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği

Ülkemizde gıdalarda kullanılan katkı maddelerinin gıda gruplarına göre sınıflandırması ve kullanım limitleri 13.10.2023 tarih ve 32338 sayılı Resmî Gazetede (Mükerrer) sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği ile düzenlenmiştir. Bu Yönetmelikte gıdalarda, gıda katkı maddelerinde, gıda enzimlerinde ve gıda aroma vericilerinde kullanılan gıda katkı maddelerinin kullanım koşulları ve gıda katkı maddelerinin etiketleme kuralları belirlenmiştir. Yönetmelikte “Gıda katkı maddelerinin listelere dahil edilmesi ve kullanılmasına ilişkin genel koşullar” başlığı altında Madde7’de “*Bir gıda katkı maddesinin mevcut bilimsel kanıtlara dayalı olarak önerilen katkı maddesinin kullanım miktarı tüketici sağlığı açısından güvenlik riski doğurmuyorsa kullanılabilir*” açıkça belirtilmiştir. Yönetmelik Ek1’de gıda katkı maddeleri tatlandırıcılar, renklendiriciler, koruyucular gibi 27 fonksiyonel sınıf altında gruplandırılmışlardır. Yine yönetmelik ekinde gıda katkı maddeleri uluslararası E-kodları ile

numaralandırılırken, bazı katkı maddelerinin maksimum kullanım limitleri mg/kg olarak verilirken, bazıları için bu değer *Quantum satis* (Katkı maddelerinin kullanımına ilişkin olarak herhangi bir sayısal maksimum miktarın belirlenmediğini, hedeflenen amacı sağlamak için gerekli olan miktardan daha yüksek olmayan bir miktarda kullanılabileceğini ifade etmektedir) olarak belirtilmiştir.

Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği

Pestisit, zararlı herhangi bir organizmayı öldürmek, önlemek, baskılamak veya uzaklaştırmak için kullanılan doğal veya sentetik kimyasal madde veya mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir. Pestisit kelimesi ve bitki koruma ürünü manasında kullanılmakla birlikte, bu iki terim arasında anlam farklılığı olduğu, bitki koruma ürünü teriminin bitkileri zararlı organizmalardan koruma ve sağlıklı tutmak amacıyla kullanılan pestisitleri içerdiği bilinmektedir. Pestisitler içerisinde en büyük 3 grup insektisit, fungusit ve herbisitlerdir. Herbisitlerin pestisitler içinde dünyadaki payı yaklaşık %47 düzeyindedir. Ükelere göre pestisit kullanımı değişiklik göstermektedir. Kolombiya'da 15.3 kg/ha, Çin'de 10.3 kg/ha, Hollanda'da 8.8 kg/ha, ABD'de ise 2.2 kg/ha iken (Plumer, 2013), Türkiye'de diğer ülkelere göre daha düşük olarak 1.3 kg/ha'dır (Özdem ve Karahan, 2018).

Ülkemizde Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği, 27.09.2021 tarihli ve 31611 (Mükerrer) sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu Yönetmelik ile, zirai mücadele araştırma ve uygulamalarında kullanılan her türlü kimyasal madde ve preparatları olarak tanımlanan pestisitlerin, bitkisel ve hayvansal orijinli gıdalarda kalıntılarının maksimum limitlerine ilişkin uygulama usul ve esaslarını belirlemek amaçlanmıştır. 1037 sayfadan oluşan Yönetmelik eki 5 bölümden oluşmaktadır;

- Ek1. MRL uygulanacak besinler listesi
- Ek2. Türkiye'de ruhsatlandırılmış pestisitlerin kabul edilebilir MRL'leri ve MRL belirlenmesine ihtiyaç duyulmayan pestisitler listesi
- Ek3. Hayvansal ürünlerde ve ithalatta uygulanacak MRL'ler (Maksimum Kalıntı Limitleri) ve yönetmelik LOD değerleri (mg/kg) listesi
- Ek4. Türkiye'de kullanımı sonlandırılan yasaklı pestisitler listesi
- Ek5. İthal ürünlerde MRL belirlenmesine ihtiyaç duyulmayan pestisitler listesi'dir.

Ülkemizde kullanımı sonlandırılmış yaklaşık 205 adet pestisit bulunmaktadır. Bunlar arasında DDT, chlordane, cıva bileşikleri gibi genelde bilinen ve kullanılmış kimyasallar da yer

almaktadır. Ek2-Listede kullanımı ruhsatlandırılmış yaklaşık 374 pestisit (liste sürekli güncellenmektedir, 2021 ve 2022 yılı itibariyle kullanımı sonlandırılacak pestisit sayıları bu rakamlara dahil edilmemiştir), MRL uygulanmayan pestisit sayısı ise 38 adettir. Ek2’de yer alan ve MRL uygulanan bazı pestisitler hakkında geçmişten günümüze kadar bazı çalışmalar yapılmış olup bunlar literatürde yer almaktadır. Kullanımları ruhsatlandırılmış, uygulanabileceği gıda grupları ve MRL düzeyleri Yönetmelik Ek2’de verilmiş bazı pestisitler, uluslararası bağımsız bir araştırma enstitüsü olan TEDX’in internet sitesinde potansiyel endokrin bozucular listesinde yer almakta ve bu pestisitlerin endokrin bozucu olabileceklerine dair referans literatür çalışmaları da aynı adreste yayınlanmaktadır (TEDX, 2021).

Türk Gıda Kodeksi Gıda ile Temas Eden Madde ve Malzemelere Dair Yönetmelik

05.04.2018 tarihli ve 30382 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Yönetmeliğin amacı, gıda ile doğrudan ya da dolaylı olarak temas eden veya temas etmesi beklenen madde ve malzemelerin; insan sağlığının yüksek seviyede korunmasının sağlanması ve tüketici çıkarının korunması da dikkate alınarak, üretim, işleme ve dağıtımın tüm aşamalarındaki özelliklerini belirlemektir. Yönetmelik kapsamında yer alan madde ve malzemelerin normal veya öngörülen kullanım koşullarında “*madde ve malzemeyi oluşturan bileşenlerden gıdaya insan sağlığını tehlikeye sokacak miktarda geçiş olmaması*” gerektiği 2. Bölüm Madde 5’te belirtilmektedir. Gıda ile temas edebilecek madde ve malzemelerin üretiminde kullanımına izin verilen maddelerin listesi ile bu bileşen veya bileşen gruplarının gıdanın içindeki veya yüzeyindeki spesifik ve toplam migrasyon limitleri de Yönetmelik ekinde verilmiştir. Bu Yönetmeliğe dayanılarak hazırlanan aşağıdaki Yönetmelikler de yürürlükte;

- TGK Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği (Resmî Gazete Tarihi: 25.12.2019 Sayı: 30989)
- TGK Gıda ile Temas Eden Aktif ve Akıllı Madde ve Malzemelere Dair Tebliğ (Resmî Gazete Tarihi: 05.04.2018 Sayı: 30382)
- TGK Rejenere Selüloz Filmlerden Üretilmiş, Gıda ile Temas Eden Madde ve Malzemeler Tebliği (Resmî Gazete Tarihi: 19.04.2012 Sayı: 28269)
- TGK Türk Gıda Kodeksi Gıda ile Temas Eden Seramik Malzemeler Tebliği (Resmî Gazete Tarihi: 19.04.2012 Sayı: 28269)

- TKG Belirli Epoksi Türevlerinin Gıda ile Temas Eden Madde ve Malzemelerde Kullanımının Kısıtlanması Hakkında Tebliğ (Resmî Gazete Tarihi: 12.04.2012 Sayı: 28262)

Bitki Koruma Ürünlerine Dair Mevzuat

Kullanıcıya farklı formlarda sunulan, bitki ve bitkisel ürünleri zararlı organizmalara karşı koruyan veya bu organizmaların etkilerini önleyen, bitki besleme amaçlı olanlar dışında bitki gelişimini etkileyen, koruyuculara ilişkin özel bir düzenleme kapsamında bulunmayan ancak bitkisel ürünleri koruyucu olarak kullanılan, istenmeyen bitki veya bitki kısımlarını yok etmek, istenmeyen bitki gelişimini kontrol etmek veya önlemek amacıyla kullanıcıya bir veya daha fazla aktif madde içeren bir formülasyon halinde sunulan aktif madde ve preparatları Bitki Koruma Ürünleri olarak adlandırılmaktadır (Bitki Koruma Ürünlerinin Ruhsatlandırılması Ve Piyasaya Arzı Hakkında Yönetmelik, 2017). Pestisitler ile; böcek cezbedicileri (atraktant), bitki gelişim düzenleyicileri (BGD), böcek gelişim düzenleyiciler (IGR), böcek uzaklaştırıcıları (repellent), biyopreparatlar, beslenmeyi engelleyiciler (antifeeding), fizyolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan maddeler, bitki aktivatörleri, biyolojik mücadele etmenleri, tuzak ve feromonlar'ın her biri mücadelesi yapılan hedef zararlıya karşı kullanılmaktadır. Bu amaçlarla kullanılan maddeler veya preparatların tümü bitki koruma ürünü (BKÜ) kapsamındadır, 2021 yılı Kasım ayı itibariyle ülkemizde hâlihazırda ruhsatlı yaklaşık 5243 ruhsatlı BKÜ bulunmaktadır (URL 5).

Biyosidal Ürünler Yönetmeliği

Biyosidal ürün; içerdikleri aktif madde ya da maddeler sayesinde zararlı olarak kabul edilen bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar ile karasinek, sivrisinek hamam, böceği, kene gibi böcekler, sıçan ve fare gibi kemirgenler gibi hedef zararlı organizmayı yok etme, uzaklaştırma, zararsız hale getirme ya da zararlı organizmanın etkisini önleme, üzerinde kontrol edici bir etki oluşturma amacıyla kullanılan madde, madde karışımları ve biyosidal madde içeren işlenmiş eşyayı ifade etmektedir. Gıda katkı maddeleri ve gıda ile temas eden madde ve malzemeler bu Yönetmelik kapsamı dışında tutulmuştur (URL 6). Biyosidal ürünler direkt gıda olarak tüketilmemekle birlikte Yönetmelikte de belirtildiği üzere özellikle gıda üreticileri tarafından endüstride kullanılmakta ve gıda ile dolaylı olarak temas/bulaş riski bulunmakta, hatta kalıntı bırakabilmektedir. Özellikle gıda endüstrisinde inorganik ve organik temizleyiciler ile dezenfektanların kullanımı, uygun olmayan

veya yetersiz durulama /temizlik yöntemlerinin uygulanması bu maddelerin kalıntı bırakmasına dolaylı olarak insan maruziyetine neden olabilmektedir. Ayrıca, Yönetmelik kapsamında biyosidal ürünlerin kalıntısı “Bitkisel ya da hayvansal kaynaklı ürünlerin, su kaynaklarının, içme sularının, gıdaların, yemlerin içinde ya da üzerinde veya çevrede başka bir yerde bulunan ve metabolitleri, yıkımı ya da reaksiyon ürünleri dâhil olmak üzere biyosidal bir ürünün kullanımından kaynaklanan maddedir” şeklinde tanımlanmış ve besin zinciri ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle Yönetmelik kapsamında biyosidal ürünlerin, insan ve hayvan sağlığına veya yüzey ve yeraltı sularına kendisinin veya kalıntılarının doğrudan veya dolaylı olarak gıda, yem veya içilmek suretiyle su, iç mekân veya çalışma yerindeki hava kalitesi gibi sonuçlar üzerinde olumsuz etkilerinin olmaması gerektiği belirtilmektedir.

Yönetmelik 2.Bölüm Madde 5’te Biyosidal ürünlerin piyasaya arzı için taşınması gereken şartlar belirtilmiştir ki, bu şartlardan birisi de “Endokrin bozucu nitelikte olmamalarıdır”. Aynı zamanda “Kalıcı biyobirikimli ve toksik veya çok kalıcı çok biyobirikimli maddeler içeren ve endokrin bozucu madde içeren biyosidal ürünlerin halk tarafından kullanılmayacağı, pazara sunulamayacağı ve ruhsat verilemeyeceği” de Yönetmelikte geçmektedir.

SPS Bildirimleri

Dünya Ticaret Örgütü (WTO) üye ülkeler arasında SPS (Bilgi Yönetim Sistemi (Sanitary and Phytosanitary Information Management System)-Sağlık ve Bitki Sağlığı Önlemlerinin Uygulanmasına İlişkin Anlaşma imzalanmıştır. SPS Anlaşması, ülkelerin gıda güvenilirliğini sağlamak, insan hayvan ve bitki sağlığını korumak, üye ülke topraklarının hastalık ve zararlıların girişi, yerleşmesi ve yayılımına karşı korunması amaçlı önlemler amacıyla alabilecekleri tedbirlerin içerik ve sınırlarını belirlemektedir. Ülkemizde, Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Ulusal Bildirim Otoritesi (National Notification Authority) ve Temas Noktası olarak görev yapmaktadır.

9. SONUÇ

Endokrin bozucular, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine agonistik veya antagonistik etki gösteren kimyasal maddelerdir. Bu maddeler çevrede ve gıdalarda çok yaygın olarak bulunan ve canlıların karışımlar halinde maruz kaldığı maddelerdir. Maruz kalınan yaş, doz ve süre hangi tip etkilerin görüleceği açısından önemli belirleyicilerdir. Endokrin bozuculardan bazılarının düşük dozda etkilerinin olabileceği gibi, aynı zamanda gecikmiş etkilere de neden olabilecekleri gösterilmiştir. Ancak, kronik maruziyetin etkileri tam bilinmemektedir ve özellikle gıdalarla kronik maruziyetin sonuçları iyi değerlendirilmelidir.

Gıdalara uygulanan işlemler sırasında birçok zararlı bileşik (mutajenik, karsinojenik, toksik vb.) meydana gelmektedir. Bunlardan akrilamid ve GSÜ'nün endokrin bozucu etkilerine yönelik çalışmalar vardır.

Endokrin Bozucu Kimyasal'lar bir diğer maruziyet yolu gıdayla temas halinde bulunan malzemelerden geçiş şeklindedir. Yönetmeliklerle gıdayla temas halinde malzemelerden gıdaya migrasyon riski kontrol altına alınmaya çalışılmakta ve bu malzemelerden gıdaya geçebilecek bileşiklere dair sınır değerler konulmaktadır. Valide edilmiş analiz yöntemlerini uygulayarak, bu malzemelerde migrasyon risklerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Ancak bu bileşikleri belirlemeye yönelik valide edilmiş analiz yöntemlerinin sayısı oldukça azdır. Literatürde farklı ülkelerin araştırmacıları tarafından bu anlamda yapılmış binlerce çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda migrasyon miktarları belirlenmekte ve migrasyonun SML değerlerinin altında olması durumunda bu malzemelerin insan sağlığı açısından risk yaratacak herhangi bir endişeye gerek olmadığı belirtilmektedir. Ancak endokrin bozucu kimyasallar gibi özellikle toksikolojik açıdan önemli bileşenler için, tüketicilerin beslenme özelliklerine göre risk faktörlerinin ve insanların gıdalarla bu kimyasallara maruziyet oranlarının belirlenmesi gerekmektedir.

Diğer bir endokrin bozucu potansiyele sahip bileşik grubu olan pestisitler, tarla ve bahçe gibi tarımsal üretim alanları ile ev çevresi, park gibi kamusal alanlarda istenmeyen organizmaları öldürmek için kullanılmaktadırlar. İnsanlar, mesleki nedenle veya diyet ve çevresel etkileşim (su, toprak, hava) yoluyla pestisitlere maruz kalmaktadır. Özellikle kontrolsüz kullanım sonucu pestisitlerin yalnızca küçük bir bölümünün hedef organizmaya ulaştığı, büyük oranda ise çevresel bulaş yoluyla maruziyete neden olduğu bilinmektedir. Pestisitlerin çoklu kalıntılarına kümülatif

maruz kalmanın değerlendirilmesi gereklidir ki bu maddelerin karışımlarının tek başına beklenenden daha yüksek toksik etkiye neden olabilecektir. Ayrıca pestisit yan ürünlerinin, özellikle hidrolitik bozunma ürünlerinin ana bileşiklerden daha büyük zararlı etkiler gösterebileceği bilindiğinden, değerlendirme çalışmalarında pestisit yan ürünlerinin varlığının da göz önünde bulundurulması da gerekli görülmektedir. Bunların yanı sıra, diğer EBK'larda olduğu gibi maruziyet süresi, bireysel hassasiyet gibi durumlar da etkili olacaktır. Ulusal ve uluslararası düzeyde pestisit kullanımları ve kalıntı limitleri regülasyonlarca düzenlenmiş olmakla birlikte, endokrin bozucu niteliklerine dair yasal bir mevzuat veya rapor bulunmadığından, bu alanda yapılmış bilimsel çalışmaların değerlendirilerek risk değerlendirme sisteminin işletilmesi bir gereklilik olarak görülmektedir.

Beslenme endokrin bozucu bileşiklerin vücutta oluşturabilecekleri hasara aracılık eden en önemli yollardan birisidir. Beslenmenin yeterli, dengeli ve sağlıklı beslenme ilkeleri çerçevesinde düzenlenmesi; besin ögesi gereksinmelerinin karşılanması besin kaynaklarında çeşitliliğin sağlanması; organik ve yerel besin kaynaklarının artırılması, besin hazırlama pişirme ve saklama davranışlarının sağlıklı yönde geliştirilmesi; ideal vücut ağırlığının korunması gibi stratejiler izlenerek, beslenme ile oluşturulan endokrin bozucu bileşik alımı azaltılabilir ve olası hasar önenebilir.

Genel Öneriler

- Gıdaların hazırlanmasında, üretilmesinde, saklanmasında kullanılan kimyasal maddelerin hiçbirine kesin güvenli olarak bakılmamalı, tam tersi güvenliliği ispatlanana kadar riskli kabul edilmeli ve bu titizlikle ele alınmalıdır.
- Gıda ile ilişkili endokrin bozucularda bazı kişisel önlemler maruziyetin miktarını azaltabilir. Bunlar özellikle plastik gıda kapları tek kullanımlıksa daha fazla süre kullanılmamalı, hasar görmüş plastik kapları kullanmamalı, bu kaplarda ısıtma yapmamalı, çok sıcak yiyecek servisi yapmamalı, bu kapları üretici firmaların önerileri doğrultusunda kullanılmalı, dünyada ve ülkemizde bebek beslenme malzemelerinde kullanımı yasaklanmış olan BPA içeren plastik malzemelerin özellikle gebeler ve çocuklar tarafından kullanılmamalı, su ve yiyecekler için mümkünse cam kap kullanılmalı, biberon gibi bebeklerin kullandığı beslenme malzemelerinin de cam olanlarını tercih edilmeli,

- Çiğ sebze ve meyveleri bol su ile yıkamak, kabukları soyarak tüketmek, konserve sebze ve meyveleri kullanmadan önce bol su ile yıkamak, mümkünse konserve yerine taze sebze meyve tüketmek, riskli bölgelerden elde edilen balık ve diğer deniz ürünlerini tüketmemek, yanmış/mangalda pişmiş gıdalardan uzak durmak olarak özetlenebilir.
- Endokrin bozucuların sağlık etkilerine yönelik görsel ya da yazılı materyaller oluşturulmalı ve hekimler ve sağlık görevlilerinin yanında medyada da paylaşılmalıdır.
- Endokrin bozucuların risk değerlendirmesi, endüstriyel ürünlerde uygun biçimde ve miktarda kullanımı, atıkların doğru yönetiminin standartları merkezi otorite tarafından bilimsel veriler ışığında ve uluslararası kuruluşlarla koordine olarak belirlenmeli ve denetlenmelidir.
- Bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması, uluslararası işbirliklerinin artırılması, insanlar için sağlık açısından önemli olabilecek sonuçları olan klinik araştırmalarla, güvenli kabul edilebilecek maruziyet dozlarının ve sürelerinin belirlenmesi, olumsuz etkileri belirlenmiş endokrin bozucuların yerine yenilerini kullanırken yeni moleküllerin bu güvenlik koşullarını sağlayıp sağlamadığının detaylı olarak araştırılması ve deneylere tabi tutulması ve ancak bu koşullar sağlandıktan sonra kullanım izni verilmesi son derece önemlidir.
 - Kesitsel çalışmalar yerine uzun süre takipli (hatta ardışık 2 veya daha fazla kuşağı kapsayan) çalışmalarla endokrin bozucuların epigenetik etkileri araştırılmalıdır.
 - İlgili kimyasallara, gebelik ve erken bebeklik dönemi gibi kritik zamanlarda maruziyetin de incelenmesi gerekli ve önemlidir.
 - Endokrin bozucuların etkilerini incelemek için her deneysel model ya da hayvan modeli uygun olmayabilir. Burada uygun deneylerin yapılabilmesi için en uygun hayvan modelleri belirlenerek bu modeller teşvik edilmelidir.
 - İnsan çalışmalarında da genetik, sosyokültürel, coğrafi, etnik faktörlerin göz önüne alındığı çalışma modelleri kullanılmalıdır.
 - İleri ve kapsamlı çalışmalar için devlet tarafından gerekli çalışma fonlarının sağlanması,
 - Endokrin bozucuların etkisini araştıran çalışmalar için standardizasyonu sağlayacak verimli, güvenilir test kitlerinin geliştirilmesi,

- Son olarak düzenleyici, yetkili birimlerin gıda maddelerinin üretimi, işlemi, paketlenmesi konusunda sağlık otoriteleri ile iş birliği içinde çalışma yapılması önemlidir.

Geçtiğimiz yıllarda, insanların EBK'lara maruziyetini azaltmaya yönelik düzenleyici çabalar, yürürlükteki yasalar ve izlenen politikalar, EBK'ların büyük çoğunluğuna maruz kalmayı en aza indirmek için yetersiz kalmış görünmektedir. Tehlikeli EBK'ları ele almak, tanımlamak, kullanımlarını sınırlamak veya yasaklamak için oldukça değişken yaklaşımlar, düzenlemeler olmasına veya getirilen yasalara rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve geçiş ekonomilerinde sentetik kimyasal üretim ve kullanımının hızla artışı endişe vericidir. Ülkeler bazında veya spesifik olarak EBK bazında yapılan düzenlemeler olmasına rağmen, daha kapsamlı modellerin düzenlenmesine ve dünya genelinde ülkeler arası uyum çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Uluslararası düzeyde yürütülen mevcut çabalar büyük ölçüde, bağlayıcı uluslararası anlaşmalar yoluyla birçoğu EBK olan kalıcı organik kirleticileri sınırladıkları için, mevcut uluslararası sözleşmelere (Stockholm, Basel, Rotterdam, vb.) uyum ve izlemeye odaklanmıştır. Ancak ABD'nin bu anlaşmalarda imzası olmadığından, bu anlaşmaların yasakladığı bazı kimyasalları (klordan, çeşitli alev geciktiriciler vb.) üretmeye ve ihraç etmeye devam etmektedir.

Ülkemizde de ulusal düzeyde, endokrin bozucuların farklı kurumların çalışma, eylem planı ve yasal düzenlemelerinde yer aldığı görülmektedir. Endokrin bozucular hakkında halk sağlığı boyutunda eylem planlarının devreye alınması, halkın endokrin bozucu kavramı hakkında bilinç düzeyinin artırılması, tüketici tercihlerinin ve davranışlarının da bu doğrultuda değiştirilmesi gerekmektedir.

Öncelikli olarak ulusal veya uluslararası düzeyde etkili tarama programları ile EBK'ların tanımlanmasına dair çalışmalara odaklanılması ilk adım olmalıdır. Ancak ne yazık ki, bir kimyasalın bir EBK olup olmadığını belirlemek için kullanılan şu andaki mevcut veya onaylanmış testler, tüm endokrin etki modlarını kapsamamaktadır. Örneğin ABD'de, düzenlemeler sadece pestisitler ve içme suyu kirleticilerinin östrojen agonist aktivitesi için test yapılmasını gerektirirken, Endokrin Bozucu Tarama ve Test Danışma Komitesi'nin tavsiyeleri östrojen, androjen ve tiroid reseptör bozulmasının değerlendirilmesi yönündedir. AB'de, Avrupa Kimyasallar Ajansı (ECA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) pestisitlerdeki EBK'ların tanımlanmasına ilişkin kılavuz belgesi ise östrojenik, androjenik, tiroidal ve steroidojenik modaliteler hakkında bilgi toplanmasını tavsiye etmektedir.

Test ve tanımlama aşamasından sonra ikinci adımda EBK'lara maruz kalma sürecinin değerlendirilmesi gereklidir. Bu noktada EBK'ların çalışmasında ve risk değerlendirmesindeki en önemli sorun, bir kimyasalın toksik bir etkiye neden olup olmadığını belirlemek için tasarlanan ve yürütülen tehlike değerlendirmeleri ile maruziyetle ilişkili insan popülasyonlarında görülen hastalıklar arasındaki bağlantının kurulamamasıdır. Risk değerlendirmesi sırasında, tehlike değerlendirmelerinde toplanan veriler, doz yanıt verileriyle birlikte değerlendirilir. Genellikle “Referans Doz” veya “Tolere Edilebilir Günlük Alım” dozu olarak adlandırılan bu 'güvenli' dozlar, daha sonra bir kimyasalın kullanımı veya gıda ve diğer ürünlerde tespit edilen seviyeler hakkındaki bilgilere dayalı olarak tipik insan maruziyetleriyle karşılaştırılır. Ancak, EBK'lar için doz-cevap eğrilerinin alışla gelmiş şekilde olmaması nedeniyle güvenli dozun olup olmadığı bilinmemektedir.

Nitekim EBK'ları değerlendirmek için toksikolojide halihazırda kullanılan yöntemlerin, bunların insan hastalıklarına katkılarını tahmin etmede veya zarar vermesi muhtemel dozları belirlemede yetersiz olduğunu göstermektedir. Bu nedenle en azından olası insan maruziyetine neden olan ve EBK olarak tanımlanan kimyasalları içeren ürünler kullanımdan kaldırılmalıdır. Regülasyonlara uymayan gıda veya katkı maddelerinin toplatılması veya pazardan geri çekilmesine yönelik tedbirlerin bu alanda da uygulanabileceği düşünülmektedir. EBK'ların tanımlanmasını, karakterize edilmesini ve küresel bir bağlamda düzenlenmesini uyumlu hale getirmek için çok yönlü ve uluslararası bir program düzenlenmesini, yapılan çalışmaların uluslararası yeni veya tek bir ajansın çatısı altında toplanmasını, EBK'lara maruziyet ve endokrin bozukluklarına dair toplumsal ve ekonomik sonuçların global olarak değerlendirilmesinin daha ivedi ve etkili sonuçlar ortaya koyacağı düşünülmektedir.

10. SIKÇA SORULAN SORULAR

- [1] **Endokrin bozucuların gıda ve beslenme yolu ile alınması sadece gıdanın kendisinden mi kaynaklanır?**

Gıdanın kendi özelliği ile, gıdanın hazırlanma, paketlenme ve işlenmesi gibi prosedürler de endokrin bozucuların insan vücuduna alınması için olası yollardır. Çevre kirliliği olan bölgelerdeki balık ve deniz ürünleri, gıda paketlenmesinde kullanılan plastik kaplar ve konserveler, gıdaların pişirilmesinde kullanılan tavalardaki yağ sabitleyiciler örnek olarak verilebilir.

- [2] **Propolis ham haliyle tüketilebilir.**

Yanlış. Propolis ham haliyle, mum ve kirlilikler içereceğinden ham hâli kullanılmamalı, ekstraksiyon yapılmalıdır.

- [3] **Propolis sadece alkol ve alkol türevlerinde çözünür.**

Yanlış. Doğru biyoteknolojik yöntemler kullanıldığında organik (su, bitkisel yağ, organik asitler vb.) çözücülerde de çözünür. Çözünürlük oranı alkol ve türevlerindeki kadar yüksek değildir. Ancak önemli olan kullanılan çözücünün toksik-zararlı etkileri olmaması ve faydalı biyolojik bileşiklerin çözünebilmesidir.

- [4] **Propolisin çocukluk ve ergenlik döneminde kullanımında bir sakınca yoktur.**

Yanlış. Propolisin alkol ekstraktlarının östrojenik etki gösterdiği, bu ekstraktların daidzein ve genistein gibi fitoöstrojenleri iyi çözdüğü bilindiği için çocukluk ve ergenlik döneminde istenmeyen östrojenik etkiye yol açabilir.

- [5] **Propolis çözücüsü olarak kullanılan propilen glikol “suda çözünebilir” zararsız ve doğal bir çözücüdür.**

Yanlış. Bir bileşiğin suda çözünebilmesi onun zararsız olduğunu göstermez. Yapılan bilimsel çalışmalar özellikle çocuklarda yüksek doz ve uzun süreli kullanımda birikim ve önemli hastalıklara sebep olabileceğini göstermektedir.

- [6] **Propilen glikol (PG) GRAS (güvenli) sınıfındadır ve güvenlidir.**

Yanlış. ABD Gıda ve İlaç Ajansı 1982 yılında propilen glikolü genellikle güvenli (GRAS) gıda katkı maddesi sınıfına almış olsa da özellikle çocuklarda PG içeren preparatların sağlık üzerine olumsuz etkileri ile ilgili çok sayıda bilimsel çalışma vardır. Güvenli dozu belli değildir.

[7] **Propolis ekstraksiyonunda kullanılan etil alkol “buğday alkolü, tarımsal-bitkisel kökenli, gıda sınıfı” olduğunda zarar vermez.**

Yanlış. Etil alkol, propolis ekstraksiyonlarında en düşük %70 konsantrasyonda kullanıldığı için, hassas gruplarda “alkol intoleransı, diyabetikler, karaciğer ve kanser hastaları ile çocuklarda” yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarda risklidir.

[8] **Polen ve perga endokrin bozucu etki göstermez ve güvenilirdir.**

Yanlış. Polen ve perga için en önemli endokrin bozucu risk pestisit bulaşığıdır. Ayrıca mikrobiyolojik bulaşan içerebilir.

[9] **Arı sütü çocuk ve yetişkinlerde güvenli kullanılabilir.**

Arı sütünün yetişkinlerde hormonal regülasyon ve menopoz dönemi sorunlarında iyileştirici etkisi bilimsel olarak gösterilmiştir. Ancak, östrojenik etkisi nedeniyle çocukluk döneminde kullanılmamalıdır.

[10] **Apilarnil çocuk ve yetişkinlerde güvenli kullanılabilir.**

Apilarnilin özellikle kas gelişimi, sekonder eşeyssel karakterler ve infertilite üzerine etkileri bilimsel olarak gösterilmiştir. Ancak, androjenik etkisi nedeniyle çocukluk döneminde kullanılmamalıdır.

[11] **Arı ürünleri direk arıcıdan temin edilirse daha güvenli olur.**

Yanlış. Arı ürünlerinin hepsinde pestisit, akarisit ve ağır metal kontaminasyonu mümkündür. Ürünlerin muhafaza koşullarının kontrollü yapılması gerekir ve denetimi olmayan ürünlerin kullanımı doğru değildir.

[12] **Soyalı gıdalar her zaman insan sağlığı için faydalıdır.**

Yanlış. İçerdiği fitoöstrojenler nedeniyle guatr hastalığına neden olabilir. Hamilelik sırasında vejeteryan beslenen kadınların erkek bebeklerinde idrar çıkış deliğinin olması gerekenden farklı yerde olması (hypospadias) durumuna daha sık rastlandığı saptanmış ve bu durumun da muhtemelen soya izoflavonlarından kaynaklandığı bildirilmiştir.

[13] **Ülkemizde satılan çocuk mamalarında soya ve soya türevleri kullanılmaktadır.**

Yanlış. Ülkemizde satılan çocuk mamalarında soya ve soya türevi bulunmamaktadır.

[14] **EBK’lerin genetik hasar oluşturma potansiyeli bulunmamaktadır.**

Yanlış. EBK’lerin genetik hasar oluşturma potansiyellerini değerlendiren çalışmaların yetersizliği nedeniyle bu kanaat oluşmuştur. Ancak son yıllarda yürütülmüş olan pek çok

in vitro ve in vivo araştırma sonucunda EBK'ler altında gruplandırılan kimyasalların büyük çoğunlukla DNA hasarına yol açtığı tespit edilmiştir.

[15] **Gıda ve beslenme kaynaklı endokrin bozucular için belirlenmiş bir doz limiti var mıdır?**

Doğrudur. Bu alanda örneğin BPA için "European Food Safety Authority" "tolere edilebilir günlük alım" (tolerable daily intake-TDI) dozunu 4 mcg/kg vücut ağırlığı/gün olarak belirlemiştir. Ancak, farklı endokrin bozucuların bir arada alınmasıyla bu doz değişebilir. Bu tür limitler zaman içerisinde tekrar değerlendirmeye tabi tutulabilmektedirler.

[16] **Endokrin bozucular diyabet riskini artırır mı?**

Epidemiyolojik çalışma verilerine göre obezite ve tip 2 diyabet riskini artırabilir.

[17] **Endokrin bozucular kansere sebep olur mu?**

Hem epidemiyolojik hem de deneysel çalışmalarda endokrin bozucuların birçok farklı kanser riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karsinogenez süreci, göreceli olarak daha yavaş bir süreç olduğu ve bazı kanserlerin, riskli maruziyetten on yıllar sonra ortaya çıkabileceği düşünüldüğünde herhangi bir maruziyet ile spesifik bir kanser arasında neden sonuç ilişkisini gösterebilmek çok zordur

[18] **Endokrin bozucular erken menopoza sebep olur mu?**

İn vitro ve kesitsel insan çalışmalarında, endokrin bozucuların düzeyleri ve erken menopoz ile ilişki kurulmuştur. Overlerde hormon sentezini ve follikül gelişimini bozabileceklerine dair çalışmalar bulunmaktadır.

[19] **Endokrin bozucular infertiliteye sebep olur mu? MÜMKÜNDÜR**

Deneysel hayvan çalışmalarında endokrin bozucuların sperm sayısında azalmaya ve infertiliteye sebep olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar insanlarda sebep-sonuç ilişkisi gösterilememiş olsa da benzer etkiler olması mümkündür.

[20] **Gebelik döneminin EBK'lere maruziyet açısından daha hassas bir dönem midir? EVET**

Gebelik dönemi kritik bir dönem olup, fetüs hızlı gelişen bir varlık olduğu için EBK'lerin etkisi diğer çocukluk dönemlerine göre daha fazladır.

[21] **Ülkemizde yetiştirilen geniş getiren hayvanlar önemli fitoöstrojen kaynağı olan çayır üçgülü ile beslenmektedirler. HAYIR**

Ülkemizde üçgül çeşitleri 2020 yılı TÜİK verilerine göre 55 dekar alanda 96 ton yeşil ot olarak yetiştirilmiştir. Bu rakamlar mevcut yem bitkileri ekim alanınının 10000’de birine denk gelirken, sadece birkaç işletmeye yetecek kuru ot üretimine denk gelmektedir.

[22] **Fitoöstrojen kaynaklı yemlerle beslenen hayvanların etlerinin yenilmesi durumunda özellikle çocuklardan erken ergenlik dönemi yaşanmaktadır. HAYIR**

Şimdiye kadar hayvanların etlerinde bulunan özellikle fitoöstrojen kaynağı moleküllerin insanlara geçtiği ve insanlarda endokrin sistemi bozduğunu kanıtlayacak herhangi bir bilimsel çalışma yoktur.

[23] **Ülkemizde et üretimi amacıyla yetiştirilen hayvanların etinde hormon kullanılmasından kaynaklı endokrin bozucular bulunmaktadır. HAYIR**

Resmî Gazetede yayımlanan (RG: 19.06.2003, No.25143) “Gıda değeri olan hayvanlara uygulanması yasaklanan ve belli şartlara bağlanan hormon ve benzeri maddeler hakkında tebliğ” ile kimlerin, ne amaçla, nerede ve nasıl kullanacağı açıkça belirtilmiştir. Tüketim aşamasında bu maddelerin bulunması yasaklanmıştır. Hormon ve benzeri maddeler bu etlerde bulunmamaktadır.

[24] **Et tüketimi amacıyla ithal edilen hayvanların etinde hormon kullanılmasından kaynaklı endokrin bozucular bulunmaktadır. HAYIR**

İthal edilen ülkelerde canlı hayvan kg bedellerinin çok düşük olmasından dolayı ülkemiz ithal hayvan getirtmektedir. Kg canlı ağırlık ücretleri menşei ülkelerde kullanılma ihtimali bulunan hormon veya antibiyotiklerden ucuz olması sebebiyle böyle bir uygulama yetiştirici açısından maliyetli olacağı için yapılmamaktadır. Yaklaşık olarak 8-12 aylık yaşta ithal edilen hayvanlar ülkemizde 18-20 aylık yaşlarda kesilmektedir. Bu süreçte 23. maddede belirtilen yönetmelik uygulanmaktadır.

[25] **Fitoöstrojen kaynaklı endokrin bozucu moleküller içeren besin maddeleri ile beslenen hayvanların etlerinde östrojenik maddeler vardır. EVET**

Hayvanlar bitkisel kaynaklı doğal endokrin bozucu moleküllerden fitoöstrojenlere mazur kalmaktadırlar. Yemler ile alınan miktarlar ve alım süresi hayvanlar üzerindeki etkisi açısından önemlidir. Fakat alınan miktarlar ve etki süresi neticesinde hayvanlar tarafından önemli bir miktarı metabolize edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 100 mg enkapsüle

(korunmuş) genistein verilen hayvanların doku veya organlarında 2.4 µg genistein belirlenebilmiştir. Bu miktar çok fazla olmamakla birlikte insanlar çeşitli kaynaklardan endokrin bozucu kimyasalların etkisine maruz kalabilmektedirler. Bu sebeple kokteyl etki dediğimiz etkinin bir bileşenini de fitoöstrojenler oluşturabilir.

[26] **Tüketime sunulan etlerde hayvan beslendiği yemler dışındaki çevresel faktörlerden kaynaklanan endokrin bozucular bulunabilir. DOĞRU**

Çevresel faktörlerden özellikle endokrin bozucu kimyasalların bulunduğu ortamlarda hayvanların yetiştirilmesi veya su kaynaklarının bu maddelerce kirlenmesinden kaynaklı bir etki görülebilir. Ayrıca, kesim sonrası tüketime sunulan etlerde gerek ambalaj gerekse koruyucu maddelerden kaynaklanan endokrin bozucu etki söz konusu olabilir. Ancak, bu durum günümüzde tüketilen diğer besin maddelerinde bulunabilecek EBK'lardan çok da farklı miktarlarda değildir.

[27] **Entansif koşullarda (kapalı ahırlarda) beslenen hayvanların sütlerinde ekstansif koşullarda (meraya dayalı) beslenen hayvanlara göre daha fazla endokrin bozucu bulunmaktadır. HAYIR**

Endüstriyel işletmelerde hayvan barınaklarından yem formülasyonlarına kadar birçok faaliyet yönetmeliklerle belirlenmiştir. Ayrıca, entansif yetiştirme koşullarında barındırılan hayvanların tükettikleri yem hammaddeleri ve miktarları da kayıt altındadır. Bu sebeple alabilecekleri endokrin bozucular kontrol edilebilir limitlerde olabilir. Fakat ekstansif yetiştiricilik koşullarında çayır ve meralarda bulunan yüksek fitoöstrojenik moleküllere sahip bitkiler ile beslenen hayvanlar diğer yandan da tüm endokrin bozuculara (pestisitler ve kalıcı organik kirleticiler [KOK]) sınırsız düzeyde maruz kalabilmektedir. Yapılan bir çalışmada merada yetiştirilen hayvanların yağsız sütlerinde ortalama 411±65 ng/mL equol ve eser miktarda formononetin ve daidzein belirlenirken, endüstriyel üretim besleme koşullarında yetiştirilen hayvanların sütlerinde 62±16 ng/mL equol belirlenmiş olup, formononetin veya daidzein belirlenmemiştir.

[28] **Endüstriyel olarak üretilen tarımsal ürünlerde bireysel olarak üretilenlere göre daha fazla endokrin bozucu kimyasallar bulundurmaktadır. HAYIR**

Endüstriyel tarımsal üretimde ürünler yasal mevzuatlar ve sürekli denetimlerle kontrol altında tutulmaktadır. Bireysel üretimde yasal mevzuatların getirmiş olduğu zorunluluklar ve denetimler yapılmamaktadır.

[29] **Besinlerin hazırlanması, pişirilmesi ve saklanması sırasında oluşabilecek endokrin bozucu maruziyetinin azaltılması/engellenmesi mümkün müdür? EVET**

Aşağıdaki uyulması gereken kuralların yerine getirilmesi durumunda maruziyet azaltılmış ya da engellenmiş olacaktır.

- Kesme ve doğrama işlemlerinin tahta ya da cam yüzeylerde yapılması,
- Pişirme için paslanmaz çelik, cam veya porselen kapların tercih edilmesi,
- Pişirme ve saklamada yüzeyi zarar görmüş yapışmaz-yanmaz mutfak araç-gereçlerinin kullanılmaması,
- Pişirme sırasında ortamın iyi havalandırılması,
- Meyve ve sebzelerin bol su ile çok iyi yıkanması, varsa kabuklarının soyularak tüketilmesi, yapraklı sebzelerde dış yaprakların atılması,
- Besinlerin cam, porselen veya çelik kaplarda saklanması, plastik kapların depolamada (özellikle tek kullanımlık plastiklerin) kullanılmaması,
- Plastik kapların mikrodalgada ve dondurma/çözdürmede işlemlerinde kullanılmaması,
- Çok sıcak yiyeceklerin ve içeceklerin plastik bardaklarda ve tabaklarda tüketilmemesi,
- Tahılların serin ve kuru ortamlarda ve uygun koşullarda (bez torba vb. gibi) depolanması,
- Yağ, su, sirke, vb. içeren plastik şişelerin güneş ışığında bekletilmemesi,
- Besin hazırlama alanlarının ve mutfakta kullanılan araç gereçlerin temizliğinde kullanılan deterjanların güvenli ürünler arasından seçilmesi,
- Bulaşıkların iyice durulanması,
- Polikarbonat plastiklerin bulaşık makinasında yıkanmaması,
- İçme suları ile besin hazırlama ve pişirmede kullanılan suların uygun koşullarda (plastik şişe/damacana yerine cam şişe/damacanalar vb. gibi) depolanmasıdır.

11. KAYNAKLAR

- 10/2011/EU. Commission Regulation on plastic materials and articles intended to come into contact with food. Official Journal of the European Communities, L 12/1.
- 2011/8/EU. Amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles. Official Journal of the European Communities, L 26/11.
- 2018/213/EU. Commission Regulation on the use of bisphenol A in varnishes and coatings intended to come into contact with food and amending Regulation (EU) No 10/2011 as regards the use of that substance in plastic food contact materials.
- 609/2013 EU. European Parliament and of the Council of 12 June 2013 on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control and repealing Council Directive 92/52/EEC, Commission Directives 96/8/EC, 1999/21/EC, 2006/125/EC and 2006/141/EC, Directive 2009/39/EC of the European Parliament and of the Council and Commission Regulations (EC) No 41/2009 and (EC) No 953/2009 Text with EEA relevance.
- 90/128/EEC. Commission Directive relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Official Journal of the European Communities L 0128, pp.12.
- Aabed, K., Bhat, R. S., Al-Dbass, A., Moubayed, N., Algahtani, N., Merghani, N. M., ... & El-Ansary, A. (2019). Bee pollen and propolis improve neuroinflammation and dysbiosis induced by propionic acid, a short chain fatty acid in a rodent model of autism. *Lipids in health and disease*, 18(1), 1-8.
- Abalis, I. M., Eldefrawi, E., Eldefrawi', T. (1985). Binding of Cyclodiene Insecticides and to γ -Aminobutyric Acid Receptors of Rat Brain. 8.
- Abass, K., Turpeinen, M., Pelkonen, O. (2009). An evaluation of the cytochrome P450 inhibition potential of selected pesticides in human hepatic microsomes. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 44(6), 553-563.
<https://doi.org/10.1080/03601230902997766>
- Abd-El Moty, A. K. I., El-Barody, M. A. A., Zounouny, A. I., Sallam, M. T., & El-Hakeam, A. A. (2016). Effect of *Nigella sativa* seeds, royal jelly and pregnant mare serum gonadotrophine on some reproductive traits of Ossimi ewes. *Egyptian Journal of Sheep and Goat Sciences*, 11(3), 92-99.

- Abdel-Rahman, W.M., Moustafa, Y.M., Ahmed, B.O., Mostafa, R.M. 2012. Endocrine Disruptors and Breast Cancer Risk – Time to Consider the Environment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 13:5937-5946.
- Adewale, H. B., Jefferson, W. N., Newbold, R. R., & Patisaul, H. B. (2009). Neonatal bisphenol-a exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biology of reproduction*, 81(4), 690-699.
- Adewale, H. B., Jefferson, W. N., Newbold, R. R., & Patisaul, H. B. (2009). Neonatal bisphenol-a exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biology of reproduction*, 81(4), 690-699.
- Adlercreutz, H. and Mazur, W. 1997. Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med* 29(2):95-120.
- Adoamnei, E., Mendiola, J., Vela-Soria, F., Fernández, M. F., Olea, N., Jørgensen, N., & Torres-Cantero, A. M. (2018). Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environmental research*, 161, 122-128.
- AGHKÇG (Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu) (2019). Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190527160256-2019tbl_kilavuzf2d6ec3b55.pdf
- Ahmadnia, H., Sharifi, N., Alizadeh, S., Roohani, Z., Kamalati, A., & Marjan, S. (2015). Wonderful effects of royal jelly on treatment of male-factor related infertility. *Austin J Reprod Med Infertil*, 2(6), 1031.
- Ahmed, M. M., El-Shazly, S. A., Alkafafy, M. E., Mohamed, A. A., & Mousa, A. A. (2018). Protective potential of royal jelly against cadmium-induced infertility in male rats. *Andrologia*, 50(5), e12996.
- Akıllıoğlu, H. G. and Lund, M. N. 2022. Quantification of advanced glycation end products and amino acid cross-links in foods by high-resolution mass spectrometry: Applicability of acid hydrolysis, *Food Chemistry*, 366, 130601.
- Alavian-Ghavanini, A., & Rüegg, J. (2017). Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: From Mechanisms to Novel Test Methods. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(1), 38–45. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12878>
- Alcay, S., Cakmak, S., Cakmak, I., Mulkpınar, E., Gokce, E., Ustuner, B., ... & Nur, Z. (2019). Successful cryopreservation of honey bee drone spermatozoa with royal jelly supplemented extenders. *Cryobiology*, 87, 28-31.

- Al-Dujaily, S. S., Nawar, M. H., Hatem, M. W., Hadithi, R. S. A., & Alwachi, S. N. (2015). Effect Of Royal Jelly On Dna Integrity Of Epididymal Sperms In Vasectomized And Non-Vasectomized Mice. *WJPR*, 4(6), 2343-2351.
- Alleva, E., Rankin, J., Santucci, D. (1998). Neurobehavioral Alteration in Rodents Following Developmental Exposure To Aluminum. *Toxicology and Industrial Health*, 14(1-2), 209-221. <https://doi.org/10.1177/074823379801400113>
- Alonso-Magdalena, P., Morimoto, S., Ripoll, C., Fuentes, E., & Nadal, A. (2006). The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environmental health perspectives*, 114(1), 106-112.
- Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(6), 346-353.
- Al-Sanafi, A. E., Mohssin, S. A., & Abdulla, S. M. (2007). Effect of royal jelly on male infertility. *Thi-Qar Med. J*, 1(1), 1-12.
- Altan, Ö., Yücel, B., Açıkgöz, Z., Şeremet, Ç., Kösoğlu, M., Turgan, N., & Özgönül, A. M. (2013). Apilarnil reduces fear and advances sexual development in male broilers but has no effect on growth. *British poultry science*, 54(3), 355-361.
- Álvarez-Muñoz, D., Rodríguez-Mozaz, S., Jacobs, S., Serra-Compte, A., Cáceres, N., Sioen, I., Verbeke, W., Barbosa, V., Ferrari, F., Fernández-Tejedor, M., Cunha, S., Granby, K., Robbens, J., Kotterman, M., Marques, A., Damià Barceló, D. 2018. Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels, *Environment International*, 119, 570-581.
- Amini, S., Masoumi, R., Rostami, B., Shahir, M. H., Taghilou, P., & Arslan, H. O. (2019). Effects of supplementation of Tris-egg yolk extender with royal jelly on chilled and frozen-thawed ram semen characteristics. *Cryobiology*, 88, 75-80.
- Anonim, 2016. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Bitki sağlığı Hizmetleri, Yasaklanan Bitki Koruma Ürünleri Aktif Madde Listesi, <http://www.tarim.gov.tr/Konu/934/Yasaklanan-Bitki-Koruma-Urunleri-Aktif-Madde-Listesi>
- Anonim, 2021. Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Bitki Koruma Ürünleri Veri Tabanı. <https://bku.tarimorman.gov.tr/AktifMadde/Details/77> . Erişim tarihi: 15.11.2021
- Anonymous, 2021. Phytoestrogens. <http://e.hormone.tulane.edu/learning/phytoestrogens.html>

- Antignac, J. P., Cariou, R., Le Bizec, B., & André, F. (2004). New data regarding phytoestrogens content in bovine milk. *Food Chemistry*, 87 (2), 275-281. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.12.013>
- Antmen, Ş.E. ve Ögenler, O. 2018. İnsan Sağlığında Fitoöstrojenlerin Önemi. *Lokman Hekim Dergisi* 8 (3): 185-190.
- Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M., ve Skinner, M. K. (2005). Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science*, 308(5727), 1466-1469. <https://doi.org/10.1126/science.1108190>
- Ariemma, F., D'Esposito, V., Liguoro, D., Oriente, F., Cabaro, S., Liotti, A., ... & Valentino, R. (2016). Low-dose bisphenol-A impairs adipogenesis and generates dysfunctional 3T3-L1 adipocytes. *PloS one*, 11(3), e0150762.
- Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, Swanson H, Cassis LA. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environ Health Perspect*. 2008;116(6):761-8.
- Asama, T., Matsuzaki, H., Fukushima, S., Tatefuji, T., Hashimoto, K., & Takeda, T. (2018). Royal jelly supplementation improves menopausal symptoms such as backache, low back pain, and anxiety in postmenopausal Japanese women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., Hunt, P. A., Bourguignon, J. P., Myers, J. P., DiGangi, J., Zoeller, R. T. & Trasande, L. (2016). Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 4(12), 996-1003.
- Awasthi, P., Dobhal, A. 2021. Endocrine Disruptors in Food Contact Materials: A Health Threat, <http://www.fmtmagazine.in/>
- Axelrad, D. A., Bellinger, D. C., Ryan, L. M., & Woodruff, T. J. (2007). Dose–response relationship of prenatal mercury exposure and IQ: an integrative analysis of epidemiologic data. *Environmental health perspectives*, 115(4), 609-615. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.9303>
- Bacha, A. B., Norah, A. O., Al-Osaimi, M., Harrath, A. H., Mansour, L., & El-Ansary, A. (2020). The therapeutic and protective effects of bee pollen against prenatal methylmercury induced neurotoxicity in rat pups. *Metabolic brain disease*, 35(1), 215-224.
- Badraoui, R., Abdelmoula, N. B., Feki, N., Nasr, H. B., ve Rebai, T. (2010). Endocrine disruption and ovarian morphometric responses in rats following exposure to tetradifon.

- General and Comparative Endocrinology, 166(2), 268-272.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.09.013>
- Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002;8(2):185-92.
- Bajc., Z., Kirbiš, A. 2019. Trace element concentrations in mussels (*Mytilus galloprovincialis*) from the Gulf of Trieste, Slovenia, *Journal of Food Protection*, 82(3), 429-434.
- Bajkin I, Bjelica A, Icin T, Dobrić V, Zavišić BK, Stojanoska MM. Effects of phthalic acid esters on fetal health. *Med Pregl* 2014;67(5-6):172-5.
- Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2018). The phytochemistry of the honeybee. *Phytochemistry*, 155, 1-11.
- Bao-Liang, S., Hai-Ying, L., ve Dun-Ren, P. (1989). In vitro spermicidal activity of parabens against human spermatozoa. *Contraception*, 39(3), 331-335.
[https://doi.org/10.1016/0010-7824\(89\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0010-7824(89)90065-6)
- Barakat, R., Lin, P. C. P., Rattan, S., Brehm, E., Canisso, I. F., Abosalum, M. E., Flaws, J.A. Hess, R. & Ko, C. (2017). Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicological Sciences*, 156(1), 96-108.
- Baralić K, Buha Djordjevic A, Živančević K, Antonijević E, Anđelković M, Javorac D, Čurčić M, Bulat Z, Antonijević B, Đukić-Ćosić D. Toxic Effects of the Mixture of Phthalates and Bisphenol A-Subacute Oral Toxicity Study in Wistar Rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):746
- Barker, D. J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine*, 261(5), 412-417.
- Barker, D. J. (2012). Developmental origins of chronic disease. *Public health*, 126(3), 185-189.
- Barrett, J. 1996. Phytoestrogens Friends or foes? *Environmental Health Perspectives.* 104(5): 478-482.
- Bellas, J. (2006). Comparative toxicity of alternative antifouling biocides on embryos and larvae of marine invertebrates. *Science of The Total Environment*, 367(2-3), 573-585.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.01.028>
- Beníšek, M., Bláha, L., Hilscherová, K. (2008). Interference of PAHs and their N-heterocyclic analogs with signaling of retinoids in vitro. *Toxicology in Vitro*, 22(8), 1909-1917.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.09.009>
- Berger, A., Ziv-Gal, A., Cudiamat, J., Wang, W., Zhou, C., & Flaws, J. A. (2016). The effects of in utero bisphenol A exposure on the ovaries in multiple generations of mice. *Reproductive toxicology*, 60, 39-52.

- Bhathena, S.J., Velasquez, M.T. 2002. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 76:1191–1201.
- Bimonte, V.M., Besharat, Z.M., Antonioni, A. et al. The endocrine disruptor cadmium: a new player in the pathophysiology of metabolic diseases. *J Endocrinol Invest* 44, 1363–1377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01502-x>
- Bin X, Naiyun G, Min R, Hong W, Haihui W. Degradation of endocrine disruptor bisphenol A in drinking water by ozone oxidation. *Front. Environ. Sci. Engin. China*, 2007; 1(3), 350–356
- Bloom, M. S., Jansing, R. L., Kannan, K., Rej, R., & Fitzgerald, E. F. (2014). Thyroid hormones are associated with exposure to persistent organic pollutants in aging residents of upper Hudson River communities. *International journal of hygiene and environmental health*, 217(4-5), 473-482.
- Blount, B. C., Pirkle, J. L., Osterloh, J. D., Valentin-Blasini, L., & Caldwell, K. L. (2006). Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environmental health perspectives*, 114(12), 1865-1871.
- Boada, L. D., Zumbado, M., Henríquez-Hernández, L. A., Almeida-González, M., Álvarez-León, E. E., Serra-Majem, L., & Luzardo, O. P. (2012). Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case–control study in the Canary Islands (Spain). *Environmental Health*, 11(1), 1-9.
- Bonde, J. P., Flachs, E. M., Rimborg, S., Glazer, C. H., Giwercman, A., Ramlau-Hansen, C. H., ... Bräuner, E. V. (2016). The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 23(1), 104-125. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw036>
- Bonilla, E., & Del Mazo, J. (2010). Deregulation of the Sod1 and Nd1 genes in mouse fetal oocytes exposed to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP). *Reproductive Toxicology*, 30(3), 387-392.
- Bornehag, C. G., Carlstedt, F., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Jensen, T. K., Bodin, A., Jonsson, C., Janson, S. & Swan, S. H. (2015). Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environmental health perspectives*, 123(1), 101-107.
- Bosnir, J., Puntari, D., Gali, A., Skes, I., Dijanic, T., Klaric, M., Grgic, M., Kurkovic, M., Smit, Z. 2007. Migration of Phthalates from Plastic Containers into Soft Drinks and Mineral Water, *Food Technol. Biotechnol.* 45 (1) 91–95.

- Bradman, A., Eskenazi, B., Sutton, P., Athanasoulis, M., & Goldman, L.R. (2001). Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environmental Health Perspectives*, 109(10), 1079-1084. <https://doi.org/10.1289/ehp.011091079>
- Brander, S. M., He, G., Smalling, K. L., Denison, M. S., ve Cherr, G. N. (2012). The in vivo estrogenic and in vitro anti-estrogenic activity of permethrin and bifenthrin. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(12), 2848-2855. <https://doi.org/10.1002/etc.2019>
- Braun, J. M., Yolton, K., Dietrich, K. N., Hornung, R., Ye, X., Calafat, A. M., & Lanphear, B. P. (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental health perspectives*, 117(12), 1945-1952.
- Breton, C. V., Marsit, C. J., Faustman, E., Nadeau, K., Goodrich, J. M., Dolinoy, D. C., Herbstman, J., Holland, N., LaSalle, J.M., Schmidt, R. Yousefi, P., Perera, F., Joubert, B. R., Wiemels, J., Taylor, M., Yang, I. V., Chen, R., Hew, K. M., Hussey Freeland, D. M., Miller, R. & Murphy, S. K. (2017). Small-magnitude effect sizes in epigenetic end points are important in children's environmental health studies: the children's environmental health and disease prevention research center's epigenetics working group. *Environmental health perspectives*, 125(4), 511-526.
- Brieno-Enriquez, M. A., Reig-Viader, R., Cabero, L., Toran, N., Martinez, F., Roig, I., & Garcia Caldes, M. (2012). Gene expression is altered after bisphenol A exposure in human fetal oocytes in vitro. *Molecular human reproduction*, 18(4), 171-183.
- Brieno-Enriquez, M. A., Robles, P., Camats-Tarruella, N., Garcia-Cruz, R., Roig, I., Cabero, L., ... & Caldés, M. G. (2011). Human meiotic progression and recombination are affected by Bisphenol A exposure during in vitro human oocyte development. *Human reproduction*, 26(10), 2807-2818.
- Briggs, J., 2009. Green revolution. *Int. Encycl. Hum. Geogr.*: 634-638.
- Brooks, J.D., Thompson, L.U. 2005. Mammalian lignans and genistein decrease the activities
- Brown, T.A. (2002). *Genomes*. 2nd edition. Oxford: Wiley-Liss; Chapter 6, Sequencing Genomes.
- Brucker-Davis, F., Wagner-Mahler, K., Delattre, I., Ducot, B., Ferrari, P., Bongain, A., Kurzenne, J. Y., Mas, J. C., Fénelichel, P., and the Cryptorchidism Study Group from Nice Area (2008). Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Human Reproduction*, 23(8), 1708-1718.

- Buha, A., Matovic, V., Antonijevic, B., Bulat, Z., Curcic, M., Renieri, E.A., Tsatsakis, A.M., Schweitzer, A., Wallace, D. (2018) Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms. *International Journal of Molecular Science*, 19(5):1501. <https://doi.org/10.3390/ijms19051501>
- Bunnell, M. A., Lin, P., Zhou, S., Park, C. J., Wang, S., Hu, Q., ... & Ko, C. (2023). OR04-05 Prenatal Phthalate Exposure Alters The Pattern Of Fetal And Neonatal Endocrine Puberty In A Sex-specific Manner. *Journal of the Endocrine Society*, Volume 7, Issue Supplement_1, October-November 2023, bvad114.1046, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad114.1046>
- Burçak A. A., A. U. Duru, H. Örnek, 2015. Bitki Koruma Ürünleri ve Pestisit Kalıntıları. T. C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü, Bitki Sağlığı Araştırmaları Daire Başkanlığı. Ankara, 187 s.
- Burrue, V. R., Raabe, O. G., Overstreet, J. W., Wilson, B. W., ve Wiley, L. M. (2000). Paternal Effects from Methamidophos Administration in Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 165(2), 148-157. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8933>
- Buttke, D. E., Sircar, K., & Martin, C. (2012). Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003–2008). *Environmental health perspectives*, 120(11), 1613-1618.
- Büyükipenkçi, S., Sarıtaş, N., Soylu, M., Mıstık, S., & Silici, S. (2018). Effects of royal jelly and honey mixture on some hormones in young males performing maximal strength workout. *Physical education of students*, 22(6), 308-315.
- Byford, J. R., Shaw, L. E., Drew, M. G. B., Pope, G. S., Sauer, M. J., Darbre, P. D. (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 80(1), 49-60. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00174-1)
- Byrne, C., Divekar, S.D., Storch, G.B., Parodi, D.A., Martin, M.B. (2009) Cadmium — A metallo-hormone? *Toxicol Appl Pharmacol* 238(3):266–271. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.025>
- Cao, X.L., Popovic, S. 2018. Solid phase extraction of large volume of water and beverage samples to improve detection limits for GC-MS analysis of bisphenol A and four other bisphenols, *Food Additives & Contaminants: Part A*, 35 (1), 49-55.
- Cao, Y., Calafat, A.M., Doerge, D.R., Umbach, D.M., Bernbaum, J.C., Twaddle, N.C., Ye, X. & Rogan, W. J. (2009). Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot

- study on the estrogenic activity of soy formula. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 19:223–234.
- Cariou, R., Larvor, F., Monteau, F., Marchand, P., Bichon, E., Dervilly-Pinel, G., Antignac, J.P., Le Bizec, B. 2016. Measurement of phthalates diesters in food using gas chromatography–tandem mass spectrometry, *Food Chemistry*, 196, 211-219.
- Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., & Skakkebaek, N. E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British medical journal*, 305(6854), 609-613.
- Carson, R. 1962. *Silent Spring*; Houghton Mifflin: Boston, MA, USA, 1962.
- Carwile, J.L., Luu, H.T., Bassett, L.S., Driscoll, D.A., Yuan, C., Chang, J.Y., Ye, X., Calafat, A.M., Michels, K.B. Use of polycarbonate bottles and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspec*, 2009; <https://doi.org/10.1289/ehp.0900604> .
- Carwile, J. L., Ye, X., Zhou, X., Calafat, A.M., & Michels, K. B. (2019). Canned soup consumption and urinary bisphenol A: a randomized crossover trial. *Journal of the American Medical Association*, 306, 2218-2220. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1721>.
- Casale, G.P., Vennerstrom, J.L., Bavari, S., ve Wang, T.L. (1993). Inhibition of Interleukin 2 Driven Proliferation of Mouse Ctl12 Cells, By Selected Carbamate and Organophosphate Insecticides and Congeners of Carbaryl. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 15(2-3), 199-215. <https://doi.org/10.3109/08923979309025994>
- Caserta, D., Bordi, G., Ciardo, F., Marci, R., La Rocca, C., Tait, S., ... & Moscarini, M. (2013). The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological Endocrinology*, 29(5), 444-447.
- Castorina, R., Bradman, A., Fenster, L., Barr, D. B., Bravo, R., Vedar, M. G., ... Eskenazi, B. (2010). Comparison of Current-Use Pesticide and Other Toxicant Urinary Metabolite Levels among Pregnant Women in the CHAMACOS Cohort and NHANES. *Environmental Health Perspectives*, 118(6), 856-863.
- Cavaliere, B., Macchione, B., Sindona, G., Tagarelli, A. 2008. Tandem mass spectrometry in food safety assessment: The determination of phthalates in olive oil. *Journal of Chromatography A*, 1205(1–2), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.08.009> .
- Cederroth, C.R. and Nef, S. 2009. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. *Mol Cell Endocrinol* 304: 30–42.

- Chailurkit, L. O., Aekplakorn, W., & Ongphiphadhanakul, B. (2016). The association of serum bisphenol A with thyroid autoimmunity. *International journal of environmental research and public health*, 13(11), 1153.
- Chan, P.-K., Lu, S.-Y., Liao, J.-W., Wei, C., Tsai, Y., & Ueng, T.-H. (2006). Induction and inhibition of cytochrome P450-dependent monooxygenases of rats by fungicide bitertanol. *Food and Chemical Toxicology*, 44(12), 2047-2057. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.07.005>
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., Gewirtz, A. T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519(7541), 92-96. <https://doi.org/10.1038/nature14232>
- Chatterjee, A., Jamal, Z., Das, J., Banerjee, A., Chatterji, U. (2021). The Imperceptible Contagion: Arsenic as a Neuro-Immune-Endocrine Disruptor. *Proceedings of the Zoological Society*. <https://doi.org/10.1007/s12595-021-00393-3>
- Chattopadhyay I, Cruickshank DJ, Packer M. Non diethylstilbestrol induced vaginal adenosis—a case series and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22(4):260-2.
- Chattopadhyay, S., Ghosh, S., Debnath, J., Ghosh, D. (2001). Protection of sodium arsenite-induced ovarian toxicity by coadministration of L-Ascorbate (Vitamin C) in mature Wistar strain rat. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 41, 83–89.
- Chen, J., Ahn, K. C., Gee, N. A., Gee, S. J., Hammock, B. D., Lasley, B. L. (2007). Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221(3), 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.03.015>
- Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology*, 8(4), 228-236.
- Chen, L., Zhao, Y., Li, L., Chen, B., & Zhang, Y. (2012). Exposure assessment of phthalates in non-occupational populations in China. *Science of the Total Environment*, 427, 60-69.
- Chen, M. L., Chang, C. C., Shen, Y. J., Hung, J. H., Guo, B. R., Chuang, H. Y., & Mao, I. F. (2008). Quantification of prenatal exposure and maternal-fetal transfer of nonylphenol. *Chemosphere*, 73(1), S239-S245.
- Chen, X., Jia, W., Zhu, L., Mao, L., Zhang, Y. 2020. Recent advances in heterocyclic aromatic amines: An update on food safety and hazardous control from food processing to dietary intake, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19, 124-148.

- Chevrier, J., Gunier, R. B., Bradman, A., Holland, N. T., Calafat, A. M., Eskenazi, B., & Harley, K. G. (2013). Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental health perspectives*, 121(1), 138-144.
- Chianese, R., Troisi, J., Richards, S., Scafuro, M., Fasano, S., Guida, M., Pierantoni, R., Meccariello, R. (2018). Bisphenol A in Reproduction: Epigenetic Effects. *Current Medicinal Chemistry*, Volume 25, Number 6, 2018, pp. 748-770(23). <https://doi.org/10.2174/0929867324666171009121001>
- Chiang C, Lewis LR, Borkowski G, Flaws JA. Late-life consequences of short-term exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate during adulthood in female mice. *Reprod Toxicol*. 2020; 93:28-42.
- Cho, S. C., Bhang, S. Y., Hong, Y. C., Shin, M. S., Kim, B. N., Kim, J. W., Yoo, H. Y., Cho, I. H., & Kim, H. W. (2010). Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environmental health perspectives*, 118(7), 1027-1032.
- Choe, S.-Y., Kim, S.-J., Kim, H.-G., Lee, J. H., Choi, Y., Lee, H., ve Kim, Y. (2003). Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. *Science of The Total Environment*, 312(1-3), 15-21. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(03\)00190-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(03)00190-6)
- Chou, C.-P., Lu, S.-Y., ve Ueng, T.-H. (2008). Modulation of serum concentrations and hepatic metabolism of 17 β -estradiol and testosterone by amitraz in rats. *Archives of Toxicology*, 82(10), 729-737. <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0288-8>
- Chung S.M., Moon J.S., Yoon J.S., Won K.C., Lee H.W. (2019). Sex-specific effects of blood cadmium on thyroid hormones and thyroid function status: Korean nationwide cross-sectional study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 53, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.02.003>
- Cocco, P. 2002. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad. Saúde Pública* 2002, 18, 379-402.
- Codex Standard 192. (1995). General Standard For Food Additives, Codex Alimentarius International Food Standards, https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf

- Cohn, B. A., La Merrill, M., Krigbaum, N. Y., Yeh, G., Park, J. S., Zimmermann, L., & Cirillo, P. M. (2015). DDT exposure in utero and breast cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2865-2872.
- Colton, P., Rodin, G., Bergenstal, R., & Parkin, C. (2009). Eating disorders and diabetes: introduction and overview. *Diabetes Spectrum*, 22(3), 138-142.
- Cresteil, T. (1998). Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Additives & Contaminants*, 15(S1), 45-51. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652039809374614>
- Csaba, G. 2018. Effect of Endocrine Disruptor Phytoestrogens On The Immune System: Present And Future. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 65 (1), pp. 1–14
- Cunha, S.C., Almeida, C., Mendes, E., Fernandes, J.O. 2011. Simultaneous determination of bisphenol A and bisphenol B in beverages and powdered infant formula by dispersive liquid–liquid micro-extraction and heart-cutting multidimensional gas chromatography–mass spectrometry, *Food Additives and Contaminants*, 28 (4), 513–526.
- Çetin, E., Kanbur, M., Silici, S., & Eraslan, G. (2010). Propetamphos-induced changes in haematological and biochemical parameters of female rats: protective role of propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 48(7), 1806-1810.
- Dai C, Heemers H, Sharifi N (2017) Androgen signaling in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 7(9): a030452. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030452>.
- Danzo, B. J. (1997). Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environmental Health Perspectives*, 105(3), 8.
- Darbre, P. D. (2017). Endocrine disruptors and obesity. *Current obesity reports*, 6(1), 18-27.
- Davies, T.H., Y.M. Ning, E.R. Sanchez. (2005). Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeats (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506. *Biochem.* 44, 2030–2038.
- Davis, B. J., McCurdy, E. A., Miller, B. D., Lucier, G. W., & Tritscher, A. M. (2000). Ovarian tumors in rats induced by chronic 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment. *Cancer research*, 60(19), 5414-5419.
- Davis, D. D., Chamorro-Garcia, R., & Diaz-Castillo, C. (2023). SAT640 Maternal Preconception Exposure Leads To The Propagation Of Disease. *Journal of the Endocrine Society*, Volume 7, Issue Supplement_1, October-November 2023, bvad114.1079, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad114.1079>

- Dejmek, J., Jelínek, R., Solansky', I., Benes, I., Srám, R. J. (2000). Fecundability and parental exposure to ambient sulfur dioxide. *Environmental Health Perspectives*, 108(7), 647-654. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108647>
- Delen, N., E. Durmuşoğlu, A. Güncan, N. Güngör, C. Turgut, A. Burçak, 2005. Türkiye'de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Duyarlılık Azalışı Sorunları, Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongresi, 3-7 Ocak 2005, 629-648.
- Derghal, A., Djelloul, M., Trouslard, J., & Mounien, L. (2016). An Emerging Role of micro-RNA in the Effect of the Endocrine Disruptors. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00318>
- Desaulniers, D., Leingartner, K., Russo, J., Perkins, G., Chittim, B. G., Archer, M. C., ... & Yang, J. (2001). Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBs, p, p'-DDT, and pp'-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 109(7), 739-747.
- Dhooghe, L., Naessens, T., Heyerick, A., De Keukeleire, D., Vlietinck, A., Pieters, L. and Apers, S. 2010. Quantification of xanthohumol, isoxanthohumol, 8-prenylnaringenin, and 6-prenylnaringenin in hop extracts and derived capsules using secondary standards. *Talanta*. 83. 448-456.
- Di Lena, G., Casini, I., Caproni, R., Fusari, A., & Orban, E. (2017). Total mercury levels in commercial fish species from Italian fishery and aquaculture. *Food Additives & Contaminants: Part B*, 10(2), 118-127.
- Di Nisio, A., & Foresta, C. (2019). Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on male fertility. *Reproductive biology and endocrinology*, 17(1), 1-13.
- Di Pietro, P., D'Auria, R., Viggiano, A., Ciaglia, E., Meccariello, R., Russo, R. D., ... & Santoro, A. (2020). Bisphenol A induces DNA damage in cells exerting immune surveillance functions at peripheral and central level. *Chemosphere*, 254, 126819.
- Diamanti-Álvarez Kandarakis, E., Bourguignon, J-P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A. M., Zoeller, S. R. T., Gore, A. C. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement, *Endocrine Reviews*, 30, 293-342.
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C, Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M, Zoeller, R.T. and Gore, A.C. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30(4): 293–342.
- Diglycidyl Ether, and Their Derivatives in Canned Foods in Japanese Markets, *J. Agric. Food Chem.*, 56, 2041–2047.

- Dirinck, E., Dirtu, A. C., Jorens, P. G., Malarvannan, G., Covaci, A., & Van Gaal, L. F. (2015). Pivotal role for the visceral fat compartment in the release of persistent organic pollutants during weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(12), 4463-4471. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2571>.
- Dirtu, A.C., Dirinck, E., Malarvannan, G., Neels, H., Van Gaal, L., Jorens, P. G., & Covaci, A. (2013). Dynamics of organohalogenated contaminants in human serum from obese individuals during one year of weight loss treatment. *Environmental Science & Technology*, 47(21), 12441-12449. <https://doi.org/10.1021/es400657t>.
- Dobrzynska, M. M. (2016). Phthalates-widespread occurrence and the effect on male gametes. Part 2. The effects of phthalates on male gametes and on the offspring. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 67(3).
- Donat-Vargas, C., Berglund, M., Glynn, A., Wolk, A., & Åkesson, A. (2017). Dietary polychlorinated biphenyls, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and incidence of malignant melanoma. *European Journal of Cancer*, 72, 137-143.
- Du, G., Shen, O., Sun, H., Fei, J., Lu, C., Song, L., Xia, Y., Wang, S., ve Wang, X. (2010). Assessing Hormone Receptor Activities of Pyrethroid Insecticides and Their Metabolites in Reporter Gene Assays. *Toxicological Sciences*, 116(1), 58-66. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq120>
- Duan, X., Wang, Q-C., Chen, K-L., Zhu, C-C., Liu, J., Sun, S-C. 2015. Acrylamide toxic effects on Mouse oocyte quality and fertility in vivo, *Scientific Reports*, 5,11562.
- Durmaz, E., Aşçı, A., Erkekoğlu, P., Akçurum, S., Gümüsel, B. K., & Bircan, İ. (2014). Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 6(1), 16.
- Durmusoğlu, E., 2003. Tarım ilaçlarının yetkili kişilerce uygulanmasının gerekliliği. *Tarımsal Savaş Uygulamalarında Sorunlar ve Çözümler Çalıştayı*, 8-9 Aralık 2003, İzmir. E.Ü.Z.F. Tarım Makinaları Bölümü Çalıştaylar Dizisi No:7, 137-138.
- Durmuşoğlu, E., 2007. Kontrolsüz ve bilinçsiz pestisit kullanımının neden olduğu sorunlar ve çözüm önerileri. *Hasad*, 32 (270): 32-36.
- Durmuşoğlu, E., Ö. Güngör, 2015. Bitki Koruma Ürünleri ile İlgili Son Yıllarda Çıkan Yönetmelikler Hakkında Genel Bir Değerlendirme. *TMMOB Ziraat Mühendisliği Odası, Türkiye Ziraat Mühendisliği VIII. Teknik Kongresi Bildiriler Kitabı-2*, 12-16 Ocak 2015, Ankara, 713-726.
- Duty, S. M., Silva, M. J., Barr, D. B., Brock, J. W., Ryan, L., Chen, Z., ... & Hauser, R. (2003). Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 269-277.

- ECHA (European Chemical Agency) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson, N., Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., Grignard, E., ... & Van der Linden, S. (2018). Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA Journal*, 16(6), e05311.
- Edmonds, B. K., Edwards, G. L. (1996). The area postrema is involved in paraquat-induced conditioned aversion behavior and neuroendocrine activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Research*, 712(1), 127-133. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01419-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01419-5)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2020). No Consumer Health Risk from Bisphenol A Exposure. Available online: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150121> (accessed on 18 May 2020).
- EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). (2013). Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA Journal*, 11(7), 3293.
- EFSA, 2008. Polycyclic aromatic hydrocarbons in food scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain, *EFSA Journal*, 724, 1-114.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2021). Bisphenol A: EFSA draft opinion proposes lowering the tolerable daily intake. <https://www.efsa.europa.eu/en/news/bisphenol-efsa-draft-opinion-proposes-lowering-tolerable-daily-intake> Erişim Tarihi: 15.12.21
- Ehrlich, S., Williams, P. L., Missmer, S. A., Flaws, J. A., Berry, K. F., Calafat, A. M., ... & Hauser, R. (2012). Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental health perspectives*, 120(7), 978-983.
- Eil, C., Nisula, B. C. (1990). The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. *Journal of Steroid Biochemistry*, 35(3-4), 409-414. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(90\)90248-Q](https://doi.org/10.1016/0022-4731(90)90248-Q)
- Eisenbrand, G., & Senate Commission on Food Safety (SKLM) of the German Research Foundation (2007). Isoflavones as phytoestrogens in food supplements and dietary foods for special medical purposes. Opinion of the Senate Commission on Food Safety (SKLM) of the German Research Foundation (DFG)-(shortened version). *Mol Nutr Food Res* 51: 1305–1312.
- Elobeid, M. A., Almarhoon, Z. M., Virk, P., Hassan, Z. K., Omer, S. A., ElAmin, M., ... & AlOlayan, E. M. (2012). Bisphenol A detection in various brands of drinking bottled

- water in Riyadh, Saudi Arabia using gas chromatography/mass spectrometer. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(3), 455-459.
- Engel, S. M., Patisaul, H. B., Brody, C., Hauser, R., Zota, A. R., Bennet, D. H., Swanson, M. & Whyatt, R. M. (2021). Neurotoxicity of Ortho-Phthalates: Recommendations for Critical Policy Reforms to Protect Brain Development in Children. *American Journal of Public Health*, 111(4), 687-695.
- Englund-Ogge, L., Brantsæter, A.L., Haugen, M., Sengpiel, V., Khatibi, A., Myhre, R., Myking, S., Meltzer, H.M., Kacerovsky, M., Nilsen, R.M., Jacobsson, B. 2012. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study, *Am. J. Clin. Nutr.*, 96, 552-559
- Environmental Working Group. (2021). Environmental Working Group Washington, DC. 2018. Erişim adresi: <https://www.ewg.org/> [Erişim Tarihi: 30 Kasım 2021].
- EPA (Environment Protection Agency). 2021. Research on Endocrine Disruptors. İnternet Adresi: <https://www.epa.gov/chemical-research/research-endocrine-disruptors#:~:text=Endocrine%20disrupting%20chemicals%20can%20interfere,in%20both%20humans%20and%20wildlife.>
- EPA (Environmental Protection Agency). (2019). Statistics for the new chemicals review program under TSCA, <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/statistics-new-chemicals-review>, (Erişim Tarihi 13 Kasım 2021).
- EPA (Environmental Protection Agency). Exposure Assessment Tools by Chemical Classes – Pesticides. Accessed December 2018. <https://www.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-chemical-classes-pesticides>
- Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Liman, B. C., Altınordulu, Ş., & Sarıca, Z. S. (2009). Evaluation of protective effect of bee pollen against propoxur toxicity in rat. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(3), 931-937.
- Ercan, O. (2021). Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Endokrin Bozucu Kimyasallar. Erişim Adresi: http://www.cocukendokrindiyabet.org/uzman_gorusleri/70 [Erişim Tarihi: 30 Kasım 2021].
- Ercan, O., & Tarcin, G. (2022). Overview on Endocrine disruptors in food and their effects on infant's health. *Global Pediatrics*, 2, 100019. <https://doi.org/10.1016/j.gped.2022.100019>
- Erem, C., Deger, O., Ovalı, E., & Barlak, Y. (2006). The effects of royal jelly on autoimmunity in Graves' disease. *Endocrine*, 30(2), 175-183.

- Erhan Eroğlu, H., Özkul, Y., Tatlısen, A., & Silici, S. (2008). Anticarcinogenic and antimutagenic effects of Turkish propolis and mitomycin-C on tissue cultures of bladder cancer. *Natural product research*, 22(12), 1060-1066.
- Erkin-Cakmak, A., Harley, K. G., Chevrier, J., Bradman, A., Kogut, K., Huen, K., & Eskenazi, B. (2015). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether exposures and body mass at age 7 years: the CHAMACOS study. *Environmental health perspectives*, 123(6), 636-642.
- Eskiocak, S., Dunder, C., Basoglu, T. et al. (2005). The effects of taking chronic nitrate by drinking water on thyroid functions and morphology. *Clin. Exper.Med.* 5, 66–71 (2005). <https://doi.org/10.1007/s10238-005-0068-1>
- EU RASFF (2019). Annual Report, 2019, (<https://ec.europa.eu/food/safety/rasff-food-and-feed-safety-alerts/rasff-portal>)-Erişim: 13.12.2021
- EU RASFF (2020). Annual Report, 2020, (<https://ec.europa.eu/food/safety/rasff-food-and-feed-safety-alerts/rasff-portal>)-Erişim: 13.12.2021
- Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental health perspectives*, 118(12), 1654-1667. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.0901852>
- Evans, B.A., Griffiths, K., Morton, M.S. 1995. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *Journal of Endocrinology*. 147:295–302.
- Even Cherev N, Testa, G. Acting on uncertainty: real-life mixtures of endocrine disrupting chemicals. *BioSocieties*. 2021; 16: 225–48.
- Evin F, Özen S. (2021). Endokrin Bozucular ve Üreme Sistemi. Tarım Ö, editör. *Endokrin Bozucular*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.50-7.
- Fadaei, S., Pourzamani, H., Ebrahimpour, K., Feizi, A., Daniali, S. S., & Kelishadi, R. (2020). Association of maternal urinary concentration of parabens and neonatal anthropometric indices. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 18(2), 617-628.
- Fakhouri, W. D., Nuñez, J. L., ve Trail, F. (2010). Atrazine Binds to the Growth Hormone–Releasing Hormone Receptor and Affects Growth Hormone Gene Expression. *Environmental Health Perspectives*, 118(10), 1400-1405. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900738>
- Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Gondo, S., Okabe, T., Nomura, M., Komatsu, T., Morohashi, K.-I., Hayes, T. B., Takayanagi, R., Nawata, H. (2007). Atrazine-Induced Aromatase Expression Is SF-1 Dependent: Implications for Endocrine Disruption in

- Wildlife and Reproductive Cancers in Humans. *Environmental Health Perspectives*, 115(5), 720-727. <https://doi.org/10.1289/ehp.9758>
- Fan, J. C., Ren, R., He, H. L., Jin, Q., & Wang, S. T. (2020). Determination of phthalate esters in breast milk before and after frozen storage in milk storage bags. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 37(11), 1897–1905. <https://doi.org/10.1080/19440049.2020.1815862>
- FAO/WHO (2013). <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=1376>
- Fendoğlu, B. Y., Koçer-Gümüşel, B., & Erkekoğlu, P. (2019). Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve kanser arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve korunma önerileri. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 39(1), 44-57.
- Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Cantonwine, D. E., Mukherjee, B., & Meeker, J. D. (2015). Phthalate metabolites and bisphenol-A in association with circulating angiogenic biomarkers across pregnancy. *Placenta*, 36(6), 699-703.
- Fernández, M., Bianchi, M., Lux-Lantos, V., & Libertun, C. (2009). Neonatal exposure to bisphenol a alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats. *Environmental health perspectives*, 117(5), 757-762.
- Fierens, T., Servaes, K., Van Holderbeke, M., Geerts, L., De Henauw, S., Sioen, I., Vanermen, G. 2012. Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. *Food and Chemical Toxicology*, 50(7), 2575–2583. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.029>
- Filik, G.; Bozkurt Kiraz, A.; Kutlu, H.R. (2011). Soyasız Hazırlanan Yumurtacı Tavuk Yemine Östrojenik Etkili Çakşır (*Ferula eleaocytris*) Kökü Tozu İlavesinin Yumurta Verimi ve Kalitesine Etkileri. 6.Ulusal Hayvan Besleme Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Bildiri Kitabı Sayfa:16-21. 30 Haziran-1 Temmuz 2011, Samsun, Türkiye.
- Fisher, J.S. 2004. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome, *Reproduction*, 127, 305-315.
- Frederiksen, H., Sørensen, K., Mouritsen, A., Aksglaede, L., Hagen, C. P., Petersen, J. H., ... & Juul, A. (2012). High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. *International journal of andrology*, 35(3), 216-226.
- Freire, C., Koifman, R. J., Sarcinelli, P. N., Rosa, A. C. S., Clapauch, R., & Koifman, S. (2013). Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environmental research*, 127, 7-15.

- Fritsche, E., Cline, J. E., Nguyen, N. H., Scanlan, T. S., & Abel, J. (2005). Polychlorinated biphenyls disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: clue for involvement of thyroid hormone receptors. *Environmental health perspectives*, 113(7), 871-876.
- Fu, Z., Zhao, F., Chen, K., Xu, J., Li, P., Xia, D., & Wu, Y. (2017). Association between urinary phthalate metabolites and risk of breast cancer and uterine leiomyoma. *Reproductive Toxicology*, 74, 134-142.
- Fujita, K., Nagaoka, M., Komatsu, Y., ve Iwahashi, H. (2003). Yeast pheromone signaling pathway as a bioassay to assess the effect of chemicals on mammalian peptide hormones. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 56(3), 358-366. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(02\)00116-1](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(02)00116-1)
- Fung, T.T., Arasaratnam, M.H., Grodstein, F., Katz, J.N., Rosner, B., Willett, W.C., Feskanich, D. (2014). Soda consumption and risk of hip fractures in postmenopausal women in the Nurses' Health Study, *Am. J. Clin. Nutr.*, 100, 953-958.
- Gaskins, A. J., Pereira, A., Quintiliano, D., Shepherd, J. A., Uauy, R., Corvalán, C., & Michels, K. B. (2017). Dairy intake in relation to breast and pubertal development in Chilean girls. *The American journal of clinical nutrition*, 105(5), 1166-1175.
- Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J. P., Goeyens, L., Lecomte, P., ... & Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*, 50(10), 3725-3740.
- Gehm, B.D., McAndrews, J.M., Chien, P.Y.& Jameson, J.L. (1997). Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 94: 14138–43.
- Genecard (2021). GeneCards®: The Human Gene Database <https://www.genecards.org/> Erişim Tarihi: 06.12.21
- Genome (2021). What is the Human Genome Project? National Human Genome Reserach Institute. <https://www.genome.gov/human-genome-project/What> Erişim Tarihi: 06.12.21
- Ghanbari E, Khazaei MR, Khazaei M, Nejati V (2018). Royal jelly promotes ovarian follicles growth and increases steroid hormones in immature rats. *Int J Fertil Steril* 11(4): 263-269.
- Ghassabian, A., & Trasande, L. (2018). Disruption in thyroid signaling pathway: a mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment. *Frontiers in endocrinology*, 9, 204.

- Ghosh, S., Jung, C., & Meyer-Rochow, V. B. (2016). Nutritional value and chemical composition of larvae, pupae, and adults of worker honey bee, *Apis mellifera ligustica* as a sustainable food source. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 19(2), 487-495.
- Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., & Reale, M. (2020). Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5655.
- Giusi, G., Facciolo, R. M., Canonaco, M., Alleva, E., Belloni, V., Dessi'-Fulgheri, F., ve Santucci, D. (2006). The Endocrine Disruptor Atrazine Accounts for a Dimorphic Somatostatinergic Neuronal Expression Pattern in Mice. *Toxicological Sciences*, 89(1), 257-264. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj012>
- Go, V., Garey, J., Wolff, M. S., ve Pogo, B. G. (1999). Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspectives*, 107(3), 173-177. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107173>
- Goldner, W. S., Sandler, D. P., Yu, F., Shostrom, V., Hoppin, J. A., Kamel, F., LeVan, T. D. (2013). Hypothyroidism and Pesticide Use Among Male Private Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, 55(10), 1171-1178. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31829b290b>
- Gomez, E., Pillon, A., Fenet, H., Rosain, D., Duchesne, M. J., Nicolas, J. C., Balaguer, P., Casellas, C. (2005). Estrogenic Activity of Cosmetic Components in Reporter Cell Lines: Parabens, UV Screens, and Musks. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68(4), 239-251. <https://doi.org/10.1080/15287390590895054>
- González-Castro, M.I., Olea-Serrano, M.F., Rivas-Velasco, A. M., Medina-Rivero, E., Ordoñez-Acevedo, L.G., De León-Rodríguez, A., 2011. Phthalates and Bisphenols Migration in Mexican Food Cans and Plastic Food Containers. *Bull Environ Contam Toxicol*, 86:627–631.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). Executive summary to EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews*, 36(6), E1-E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>.
- Grant, D., Butler, W. H. (1989). Chronic toxicity of sodium nitrite in the male F344 rat. *Food and Chemical Toxicology*, 27(9), 565-571. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(89\)90015-X](https://doi.org/10.1016/0278-6915(89)90015-X)
- Gray, L. E., Ostby, J., Furr, J., Wolf, C. J., Lambright, C., Parks, L., ... Guillette, L. (2001). Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental

- animals. *APMIS*, 109(S103), S302-S319. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2001.tb05780.x>
- Green MP, Harvey AJ, Finger BJ, Tarulli GA. Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period. *Environ Res.* 2021; 194:110694.
- Greer, M. A., Goodman, G., Pleus, R. C., & Greer, S. E. (2002). Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environmental health perspectives*, 110(9), 927-937.
- Grindler, N. M., Allsworth, J. E., Macones, G. A., Kannan, K., Roehl, K. A., & Cooper, A. R. (2015). Persistent organic pollutants and early menopause in US women. *PloS one*, 10(1), e0116057.
- Grun, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Cubacha, R., ... & Blumberg, B. (2006). Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Molecular endocrinology*, 20(9), 2141-2155.
- Grün, F., & Blumberg, B. (2006). Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*, 147(6), s50-s55.
- Grünfeld, H. T., ve Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2004). Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor α and β mRNA levels. *Toxicology Letters*, 151(3), 467-480. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.03.021>
- Guerrero-Bosagna, C. M., & Skinner, M. K. (2009, September). Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 27, No. 05, pp. 403-408). © Thieme Medical Publishers.
- Guerrero-Bosagna, C. M., & Skinner, M. K. (2014). Environmental epigenetics and phytoestrogen/phytochemical exposures. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 139, 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.011>
- Guveinius DM, Aronsson A, Ekman-Ordeberg G, Bergman A, Norén K. Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenylols, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect.* 2003;111(9):1235-41.
- Haake, J., Kelley, M., Keys, B., ve Safe, S. (1987). The effects of organochlorine pesticides as inducers of testosterone and benzo[a]pyrene hydroxylases. *General Pharmacology: The Vascular System*, 18(2), 165-169. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(87\)90244-8](https://doi.org/10.1016/0306-3623(87)90244-8)
- Hagmar, L., Rylander, L., Dyremark, E., Klasson-Wehler, E., & Erfurth, E. M. (2001). Plasma concentrations of persistent organochlorines in relation to thyrotropin and thyroid

- hormone levels in women. *International archives of occupational and environmental health*, 74(3), 184-188.
- Halldorsson, T.I., Strøm, M., Petersen, S.B., Olsen, S.F. (2010). Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 92, 626-633
- Hardell, L., van Bavel, B., Lindström, G., Björnfoth, H., Orgum, P., Carlberg, M., Sorensen, C.S. & Graflund, M. (2004). Adipose tissue concentrations of p, p'-DDE and the risk for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 95(3), 706-711.
- Hardell, L., van Bavel, B., Lindström, G., Carlberg, M., Dreifaldt, A. C., Wijkström, H., Starkhammar, H., Eriksson, M., Hallquist, A. & Kolmert, T. (2003). Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environmental health perspectives*, 111(7), 930-934.
- Hart, R., Doherty, D. A., Frederiksen, H., Keelan, J. A., Hickey, M., Sloboda, D., ... & Main, K. M. (2014). The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study. *Reproduction*, 147(4), 379-390.
- Hatch, E. E., Nelson, J. W., Qureshi, M. M., Weinberg, J., Moore, L. L., Singer, M., & Webster, T. F. (2008). Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environmental Health*, 7(1), 1-15.
- Hayes, T. B., Stuart, A. A., Mendoza, M., Collins, A., Noriega, N., Vonk, A., Johnston, G., Liu, R., ve Kpodzo, D. (2006). Characterization of Atrazine-Induced Gonadal Malformations in African Clawed Frogs (*Xenopus laevis*) and Comparisons with Effects of an Androgen Antagonist (Cyproterone Acetate) and Exogenous Estrogen (17 β -Estradiol): Support for the Demasculinization/Feminization Hypothesis. *Environmental Health Perspectives*, 114(Suppl 1), 134-141. <https://doi.org/10.1289/ehp.8067>
- Heather, J. M., & Chain, B. (2016). The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*, 107(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>
- Heindel, J. J., Balbus, J., Birnbaum, L., Brune-Drisse, M. N., Grandjean, P., Gray, K., Landrigan, P. J., Sly, P. D., Suk, W., Slechta, D. C., Thompso, C. & Hanson, M. (2015). Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinology*, 156(10), 3416-3421. <https://academic.oup.com/endo/article/156/10/3416/2351139>

- Heindel, J. J., Newbold, R., & Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(11), 653-661.
- Hidaka, S., Okamoto, Y., Uchiyama, S., Nakatsuma, A., Hashimoto, K., Ohnishi, T., & Yamaguchi, M. (2006). Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 3(3), 339-348.
- Hoikkala, A., Mustonen, E., Saastamoinen, I., Jokela, T., Taponen, J., Saloniemi, H., & Wähälä, K. (2007). High levels of equol in organic skimmed Finnish cow milk. *Molecular nutrition & food research*, 51(7), 782-786. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600222>
- Hong, C.-C., Shimomura-Shimizu, M., Muroi, M., Tanamoto, K. (2004). Effect of Endocrine Disrupting Chemicals on Lipopolysaccharide-Induced Tumor Necrosis Factor- α and Nitric Oxide Production by Mouse Macrophages. 27(7), 4.
- Honma, T., Miyagawa, M., ve Sato, M. (1987). Methyl bromide alters catecholamine and metabolite concentrations in rat brain. *Neurotoxicology and Teratology*, 9(5), 369-375. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(87\)90033-X](https://doi.org/10.1016/0892-0362(87)90033-X)
- Honma, T., Miyagawa, M., ve Sato, M. (1991). Inhibition of tyrosine hydroxylase activity by methyl bromide exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 13(1), 1-4. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(91\)90020-W](https://doi.org/10.1016/0892-0362(91)90020-W)
- Hotchkiss, A. K., Ostby, J. S., Vandenbergh, J. G., & Gray, L. E. (2003). An environmental antiandrogen, vinclozolin, alters the organization of play behavior. *Physiology & Behavior*, 79(2), 151-156. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00093-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00093-3)
- Hryniewicka, M., Karpinska, A., Kijewska, M., Turkowicz, M. J., & Karpinska, J. (2016). LC/MS/MS analysis of α -tocopherol and coenzyme Q10 content in lyophilized royal jelly, beebread and drone homogenate. *Journal of mass spectrometry*, 51(11), 1023-1029. <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-isruptors/search-the-tedx-list#sname=&searchfor=any&sortby=chemname&action=search&searchcats=all&category5=6&sortby=chemname> (Erişim tarihi, 22.11.2021)
- Huang, H., Shen, Z., Geng, Q., Wu, Z., Shi, P., & Miao, X. (2017). Protective effect of Schisandra chinensis bee pollen extract on liver and kidney injury induced by cisplatin in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 1765-1776.
- Huang, M. C., Douillet, C., Dover, E.N., & Styblo, M. (2018). Prenatal arsenic exposure and dietary folate and methylcobalamin supplementation alter the metabolic phenotype of

- C57BL/6J mice in a sex-specific manner. *Archives of Toxicology*, 92(6), 1925-1937.
<https://doi.org/10.1007/s00204-018-2206-z>
- Huang, R. P., Liu, Z. H., Yuan, S. F., Yin, H., Dang, Z., & Wu, P. X. (2017). Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data (2000–2016) and its risk analysis. *Environmental Pollution*, 230, 143-152.
- Hughes, C.L. 1988. Phytochemical mimicry of reproductive hormones and modulation of herbivore fertility by phytoestrogens. *Environ Health Perspect* 78: 171–174.
- Hughes, P. J., McLellan, H., Lowes, D. A., Kahn, S. Z., Bilmen, J. G., Tovey, S. C., Godfrey, R. E., Michell, R. H., Kirk, C. J., Michelangeli, F. (2000). Estrogenic Alkylphenols Induce Cell Death by Inhibiting Testis Endoplasmic Reticulum Ca²⁺ Pumps. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 277(3), 568-574.
<https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3710>
- Hunt, P. A., Lawson, C., Gieske, M., Murdoch, B., Smith, H., Marre, A., ... & VandeVoort, C. A. (2012). Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(43), 17525-17530.
- Hurley, P. M. (1998). Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environmental Health Perspectives*, 106(8), 437-445.
<https://doi.org/10.1289/ehp.98106437>
- Hurst, J. G., Newcomer, W. S., ve Morrison, J. A. (1974). Some Effects of DDT, Toxaphene and Polychlorinated Biphenyl on Thyroid Function in Bobwhite Quail. *Poultry Science*, 53(1), 125-133. <https://doi.org/10.3382/ps.0530125>
- Hurst, W.J., Glinski, J.A., Miller, K.B., Apgar, J., Davey, M.H., Stuart, D.A. 2008. Survey of the trans-Resveratrol and trans-Piceid Content of Cocoa-Containing and Chocolate Products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56: 8374–8378.
- İşgüven, Ş. P. (2023). Kimyasal Pandemi: Endokrin Bozucular: 7. Bölüm. Ev Ortamında ve Besinlerdeki Endokrin Bozucular. Sonçağ Yayınevi, Editörler: Prof. Dr. Oya ERCAN, Prof. Dr. Şükran DARCAN, (2023) I. Baskı, Toplam Sayfa: 248, ISBN:978-625-6875-97-05, Sayfalar: 135-159.
- Iamsaard, S. (2014). The sensitivity of male rat reproductive organs to monosodium glutamate. *Acta Medica Academica*, 43(1), 3-9. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.94>
- Iegaki, N., Narita, Y., Hattori, N., Hirata, Y., & Ichihara, K. (2020). Royal jelly reduces depression-like behavior through possible effects on adrenal steroidogenesis in a murine

- model of unpredictable chronic mild stress. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 84(3), 606-612.
- Ishihara, A., Sawatsubashi, S., & Yamauchi, K. (2003). Endocrine disrupting chemicals: Interference of thyroid hormone binding to transthyretins and to thyroid hormone receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 199(1-2), 105-117. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00302-7](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00302-7)
- Isling LK, Boberg J, Jacobsen PR, Mandrup KR, Axelstad M, Christiansen S, Vinggaard AM, Taxvig C, Kortenkamp A, Hass U. Late-life effects on rat reproductive system after developmental exposure to mixtures of endocrine disrupters. *Reproduction*. 2014;147(4):465-76.
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2007; 12(6), 258-264.
- Jain, R. B. (2013). Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17–39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2010. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 76(2), 86-97.
- Jalali, A. S., Najafi, G., Hosseinchi, M., & Sedighnia, A. (2015). Royal Jelly alleviates sperm toxicity and improves in vitro fertilization outcome in Stanozolol-treated mice. *Iranian journal of reproductive medicine*, 13(1), 15.
- Jandacek, R. J., Heubi, J. E., Buckley, D. D., Khoury, J. C., Turner, W. E., Sjodin, A, ... & Pavuk, M. (2014). Reduction of the body burden of PCBs and DDE by dietary intervention in a randomized trial. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(4), 483-488. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.01.002>
- Janesick, A., & Blumberg, B. (2012). Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity. *International journal of andrology*, 35(3), 437-448.
- Jansen, E. C., Marín, C., Mora-Plazas, M., & Villamor, E. (2015). Higher childhood red meat intake frequency is associated with earlier age at menarche. *The Journal of nutrition*, 146(4), 792-798.
- Jarrell, J., Foster, W. G., & Kinniburgh, D. W. (2012). Phytoestrogens in human pregnancy. *Obstetrics and gynecology international*, 2012.
- Jašarević E, Williams SA, Vandas GM, Ellersieck MR, Liao C, Kannan K, Roberts RM, Geary DC, Rosenfeld CS. Sex and dose-dependent effects of developmental exposure to

- bisphenol A on anxiety and spatial learning in deer mice (*Peromyscus maniculatus bairdii*) offspring. *Horm Behav.* 2013;63(1):180-9.
- Jefferson, W.N, Padilla-Banks, E, Clark, G, and Newbold RR. 2002. Assessing estrogenic activity of phytochemicals using transcriptional activation and immature mouse uterotrophic responses. *Journal of Chromatography. B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 777(1-2):179-189.
- Jeng, H. A. (2014). Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Frontiers in public health*, 2, 55.
- Jeong, S.-H., Kim, B.-Y., Kang, H.-G., Ku, H.-O., Cho, J.-H. (2005). Effects of butylated hydroxyanisole on the development and functions of reproductive system in rats. *Toxicology*, 208(1), 49-62. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.11.014>
- Ji, H., Miao, M., Liang, H., Shi, H., Ruan, D., Li, Y., ... & Yuan, W. (2018). Exposure of environmental Bisphenol A in relation to routine sperm parameters and sperm movement characteristics among fertile men. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.
- Jia, X., Zhang, L., Zhao, J., Ren, M., Li, Z., Wang, J., Wang, S., Liu, Y., An, H., Li, Y., Yan, L., Li, Z., Liu, X., Pan, B., Ye, R. (2021). Associations between endocrine-disrupting heavy metals in maternal hair and gestational diabetes mellitus: A nested case-control study in China, *Environment International*, 157, 106770. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106770>
- Jiang, Z. Y., Jiang, S. Q., Lin, Y. C., Xi, P. B., Yu, D. Q., & Wu, T. X. (2007). Effects of Soybean Isoflavone on Growth Performance, Meat Quality, and Antioxidation in Male Broilers. *Poultry Science*, 86 (7), 1356–1362. <https://doi.org/10.1093/ps/86.7.1356>
- Jin, L., Tran, D. Q., Ide, C. F., McLachlan, J. A., ve Arnold, S. F. (1997). Several Synthetic Chemicals Inhibit Progesterone Receptor-Mediated Transactivation in Yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 233(1), 139-146. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6417>
- Johansson, M., Johansson, N., ve Lund, B.-O. (2005). Xenobiotics and the Glucocorticoid Receptor: Additive Antagonistic Effects on Tyrosine Aminotransferase Activity in Rat Hepatoma Cells. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*, 96(4), 309-315. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960406.x>
- Johnston, I. 2003. *Phytochem Functional Foods*. CRC Press Incorporated. pp. 66–68.
- Jungbauer, A. and Medjakovic, S. 2014. Phytoestrogens and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 139: 277–289.

- Jurewicz, J., & Hanke, W. (2011). Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 24(2), 115-141.
- Kaloo, G., Wellenius, G. A., McCandless, L., Calafat, A. M., Sjodin, A., Romano, M. E., ... & Braun, J. M. (2020). Exposures to chemical mixtures during pregnancy and neonatal outcomes: the HOME study. *Environment international*, 134, 105219.
- Kanayama, T., Kobayashi, N., Mamiya, S., Nakanishi, T., ve Nishikawa, J. (2005). Organotin Compounds Promote Adipocyte Differentiation as Agonists of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ /Retinoid X Receptor Pathway. *Molecular Pharmacology*, 67(3), 766-774. <https://doi.org/10.1124/mol.104.008409>
- Kanbur, M., Eraslan, G., & Silici, S. (2009). Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(3), 909-915.
- Kandaraki, E., Chatzigeorgiou, A., Livadas, S., Palioura, E., Economou, F., Koutsilieris, M., ... & Diamanti-Kandarakis, E. (2011). Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), E480-E484.
- Kang JH, Katayama Y, Kondo F. Biodegradation of metabolism of BPA: From microorganisms to mammals. *Toxicology*, 2006; 217 (2-3), 81-90.
- Kang, H. G., Jeong, S. H., Cho, J. H., Kim, D. G., Park, J. M., Cho, M. H. (2005). Evaluation of estrogenic and androgenic activity of butylated hydroxyanisole in immature female and castrated rats. *Toxicology*, 213(1-2), 147-156. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.05.027>
- Kao, Y.M. 2012. A Review on Safety Inspection and Research of Plastic Food Packaging Materials in Taiwan, *Journal of Food and Drug Analysis*, 20, (4), 734-743.
- Karahalil, B. 2006. Benefits and Risks of Phytoestrogens. In: *Phytoestrogens In Functional Foods*. F. Yildiz (ed), CRC Press: Boca Raton, FL, USA, pp. 209–239.
- Karthikeyan, B.S., Ravichandran, J., Aparna, S.R., Samal, A. (2021). DEDuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals, *Chemosphere*, 267: 128898. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128898>
- Kassotis, C. D., Klemp, K. C., Vu, D. C., Lin, C.-H., Meng, C.-X., Besch-Williford, C. L., Pinatti, L., Zoeller, R. T., Drobni, E. Z., Balise, V. D., Isiguzo, C. J., Williams, M. A., Tillitt, D. E., Nagel, S. C. (2015). Endocrine-Disrupting Activity of Hydraulic

- Fracturing Chemicals and Adverse Health Outcomes After Prenatal Exposure in Male Mice. *Endocrinology*, 156(12), 4458-4473. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1375>
- Kassotis, C. D., Klemp, K. C., Vu, D. C., Lin, C.-H., Meng, C.-X., Besch-Williford, C. L., Pinatti, L., Zoeller, R. T., Drobnis, E. Z., Balise, V. D., Isiguzo, C. J., Williams, M. A., Tillitt, D. E., ve Nagel, S. C. (2015). Endocrine-Disrupting Activity of Hydraulic Fracturing Chemicals and Adverse Health Outcomes After Prenatal Exposure in Male Mice. *Endocrinology*, 156(12), 4458-4473. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1375>
- Kassotis, C. D., Tillitt, D. E., Davis, J. W., Hormann, A. M., Nagel, S. C. (2014). Estrogen and Androgen Receptor Activities of Hydraulic Fracturing Chemicals and Surface and Ground Water in a Drilling-Dense Region. *Endocrinology*, 155(3), 897-907. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1697>
- Kassotis, C. D., Vandenberg, L. N., Demeneix, B. A., Porta, M., Slama, R., Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(8), 719–730. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30128-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30128-5). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30128-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30128-5). [Endocrine-disrupting](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30128-5)
- Kaur, S., Kinkade, J. A., Green, M. T., Martin, R. E., Willemse, T. E., Bivens, N. J., ... Rosenfeld, C. S. (2021). Disruption of global hypothalamic microRNA (miR) profiles and associated behavioral changes in California mice (*Peromyscus californicus*) developmentally exposed to endocrine disrupting chemicals. *Hormones and Behavior*, 128, 104890. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104890>
- Kawamura, Y., Ogawa, Y., Mutsuga, M. 2017. Migration of nonylphenol and plasticizers from polyvinyl chloride stretch film into food simulants, rapeseed oil, and foods, *Food Science & Nutrition*, 5, 390–398
- Kazar Soydan, D., Turgut, N., Yalçın, M., Turgut, C., & Karakuş, P. B. K. (2021). Evaluation of pesticide residues in fruits and vegetables from the Aegean region of Turkey and assessment of risk to consumers. *Environmental Science and Pollution Research* (2021) 28:27511–27519. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12580-y>
- Khan, N. G., Correia, J., Adiga, D., Rai, P. S., Dsouza, H. S., Chakrabarty, S., & Kabekkodu, S. P. (2021). A comprehensive review on the carcinogenic potential of bisphenol A: clues and evidence. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-21.
- Khazaei, F., Ghanbari, E., & Khazaei, M. (2021). Improved hormonal and oxidative changes by Royal Jelly in the rat model of PCOS: An experimental study. *International journal of reproductive biomedicine*, 19(6), 515.

- Kılıç, Ö., Dinçer, E. A., Erbaş, M. 2017. Gıdalarda polisiklik aromatik hidrokarbon bileşiklerinin bulunuşu ve sağlık üzerine etkileri, *Gıda*, 42(2), 127-135.
- Kızılırmak Esmir Ö, Çağındı Ö, Şahin B. Does the realistic contact and daily use conditions limit the use of polycarbonate baby bottles for migration and residue level of Bisphenol-A. *Journal of Food and Health Science*, 2017; 3(4), 150-160.
- Kızılırmak Esmir Ö, Üçüncü M, Saygılıer E. Ambalajlardan gıdalara geçen bisfenol-A'ya ilişkin risk değerlendirmeleri, VI. International Packaging Congress, 16-18 September 2010, İstanbul.
- Kim M.J., Pelloux V., Guyot E., Tordjman J., Bui L.C., Chevallier A., Forest C., Benelli C., Clément K., Barouki R. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environ Health Perspect.* 2012;120(4):508-14.
- Kim, S., Lee, J., Park, J., Kim, H. J., Cho, G., Kim, G. H., ... & Choi, K. (2015). Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: Estimating exposure to phthalates and potential risks among breast-fed infants. *Science of The Total Environment*, 508, 13-19.
- Kim, S., Thapar, I., & Brooks, B. W. (2021). Epigenetic changes by per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environmental Pollution*, 279, 116929. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116929>
- Kimura, Y., Nagata, Y., & Buddington, R. K. (2004). Some dietary fibers increase elimination of orally administered polychlorinated biphenyls but not that of retinol in mice. *The Journal of Nutrition*, 134(1), 135-142. <https://doi.org/10.1093/jn/134.1.135>.
- Klotz, D. M., Beckman, B. S., Hill, S. M., McLachlan, J. A., Walters, M. R., ve Arnold, S. F. (1996). Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of in vitro assays. *Environmental Health Perspectives*, 104(10), 1084-1089. <https://doi.org/10.1289/ehp.961041084>
- Klotz', D. M., ve Arnold'z, S. F. (1997). Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. 60(17), 9.
- Kňažická, Z., Forgács, Z., Lukáčová, J., Tvrđá, E., Lukáčová, A., Ocztos, G., Rácz, M., Slivková, J., Massányi, P. (2012). The mercury as endocrine disruptor on the adrenocarcinoma Cell line h295r, *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 1,651-660

- Knez, J., Kranvogel, R., Breznik, B. P., Vončina, E., & Vlajsavljević, V. (2014). Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction?. *Fertility and sterility*, 101(1), 215-221.
- Kniewald, J., Osredečki, V., Gojmerac, T., Zechner, V., Kniewald, Z. (1995). Effect of s-triazine compounds on testosterone metabolism in the rat prostate. *Journal of Applied Toxicology*, 15(3), 215-218. <https://doi.org/10.1002/jat.2550150312>
- Koc, A. N., Silici, S., Ayangil, D., Ferahbaş, A., & Cankaya, S. (2005). Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay. *Mycoses*, 48(3), 205-210.
- Koç, A. N., Silici, S., Kasap, F., Hörmet-Öz, H. T., Mavus-Buldu, H., & Ercal, B. D. (2011). Antifungal activity of the honeybee products against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp. *Journal of medicinal food*, 14(1-2), 128-134.
- Kogevinas, M., Becher, H., Benn, T., Bertazzi, P. A., Boffetta, P., Bueno-de-Mesquita, H. B., Coggon, D., Colin, D., Flesch-Janys, D., Fingerhut, M., Green, L., Kauppinen, T., Littorin, M., Lynge, E., Mathews, J.D., Neuberger, M., Pearce, N. & Saracci, R. (1997). Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins an expanded and updated international cohort study. *American journal of epidemiology*, 145(12), 1061-1075.
- Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K., ve Kobayashi, K. (2004). Screening for Estrogen and Androgen Receptor Activities in 200 Pesticides by In vitro Reporter Gene Assays Using Chinese Hamster Ovary Cells. *Environmental Health Perspectives*, 112(5), 524-531.
- Kojima, M., Fukunaga, K., Sasaki, M., Nakamura, M., Tsuji, M., ve Nishiyama, T. (2005). Evaluation of estrogenic activities of pesticides using an in vitro reporter gene assay. *International Journal of Environmental Health Research*, 15(4), 271-280. <https://doi.org/10.1080/09603120500155765>
- Korde, L., Fears, T., Wu, A., Nomura, A., West, D., Pike, M.C. (2004). Adolescent and childhood soy intake and breast cancer risk in Asian-American women. *Breast Cancer Res Tr* 88: S149–S149.
- Korde, L.A., Wu, A. Hh, Fears, T., Nomura, A.M., West, D.W., Kolonel, L.N., Pike, M.C., Hoover, R.N.& Ziegler, R.G. (2009). Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Canc Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 1050–1059.

- Korkmaz, M., Uzgören, E., Bakırdere, S., Aydın, F., Ataman, O.Y. (2007). Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environmental Toxicology: An International Journal*, 22(1), 17-25.
- Korkmaz, S. D., Küplülü, Ö. (2019). Determination of phthalates in some milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 66(3), 231–236.
- Kornvig, S., Wielsøe, M., Long, M., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2021). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and metals and problematic child behavior at 3–5 years of age: a Greenlandic cohort study. *Scientific reports*, 11(1), 1-18.
- Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., Mckinlay, R., Orton, F., Rosivatz, E. (2011). State of The Art Assessment of Endocrine Disrupters Final Report Project Contract Number:070307/2009/550687/SER/D3,(070307).https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf (Erişim Tarihi 1.11. 2021).
- Kortenkamp, A.O. M., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F. and Rosivatz, E. 2011. State of the Art Assessment of Endocrine Disrupters Final Report.
- Kresovich, J.K., Erdal, S., Chen, H.Y., Gann, P.H., Argos, M., Rauscher, G.H. (2019) Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity. *Environ Res*, 177, 108639. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108639>
- Kugathas, S., Audouze, K., Ermler, S., Orton, F., Rosivatz, E., Scholze, M., ve Kortenkamp, A. (2016). Effects of Common Pesticides on Prostaglandin D2 (PGD2) Inhibition in SC5 Mouse Sertoli Cells, Evidence of Binding at the COX-2 Active Site, and Implications for Endocrine Disruption. *Environmental Health Perspectives*, 124(4), 452-459. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409544>
- Kuhnle, G.G., Dell’Aquila, C., Aspinall, S.M., Runswick, S.A., Mulligan, A.A., Bingham, S.A. 2008. Phytoestrogen content of beverages, nuts, seeds, and oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56: 7311–7315.
- Kuiper, G.G, Lemmen, J.M., Carlsson, B., Corton, J.C, Safe, S.H, van der Saag, P.T., van der Burg, B. Gustafsson, J.A., 1998. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor Beta. *Endocrinology* 139(10):4252–63.
- Kumar, S., ve Pant, S. C. (1988). Comparative sublethal ovarian pathology of some pesticides in the teleost, *Puntius conchonus* Hamilton. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 41(2), 227-232. <https://doi.org/10.1007/BF01705435>
- Kuo, F. C., Su, S. W., Wu, C. F., Huang, M. C., Shiea, J., Chen, B. H., ... & Wu, M. T. (2015). Relationship of urinary phthalate metabolites with serum thyroid hormones in pregnant

- women and their newborns: a prospective birth cohort in Taiwan. *PloS one*, 10(6), e0123884.
- Kuryłowicz, A., Cąkała-Jakimowicz, M., & Puzianowska-Kuźnicka, M. (2020). Targeting Abdominal Obesity and Its Complications with Dietary Phytoestrogens. *Nutrients*, 12(2), 582. <https://doi.org/10.3390/nu12020582>
- Kuzukiran, O., Yurdakok-Dikmen, B., Sevin, S., Sireli, U.T., Iplikcioglu-Cil, G., Filazi, A. (2018). Determination of selected endocrine disruptors in organic, free-range, and battery-produced hen eggs and risk assessment, *Environmental Science Pollution Research International*, 25(35), 35376-35386.
- La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., ... & Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(1), 45-57.
- La Motta, C. (2023). SAT433 Improving The Risk Assessment Procedures For Endocrine Disrupting Chemicals Affecting Thyroid Homeostasis: A Scoping Study. *Journal of the Endocrine Society*, Volume 7, Issue Supplement_1, October-November 2023, bvad114.1064, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad114.1064>
- Lai, S-M., Gu, Z-T., a, Y-X., Luo, L., Liu, J. 2017. Toxic effect of acrylamide on the development of hippocampal neurons of weaning rats. *Neyral Regeneration Research*, 12(10), 1648-1654.
- Lampe, J.W. 2003. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *J Nutr* 133: 956–964.
- Lang, I.A., Galloway, T.S., Scarlett, A., Henley, W.E., Depledge, M., Wallace, R.B., Melzer, D. Association of Urinary Bisphenol-A Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. *JAMA*, September 17, 2008; Vol 300, No. 11, 1303-1310.
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S.J. Needleman, H. L. Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J. & Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental health perspectives*, 113(7), 894-899. <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>
- Lawrence, J., Lamm, S., & Braverman, L. E. (2001). Low dose perchlorate (3 mg daily) and thyroid function. *Thyroid*, 11(3), 295-295.

- Le H, Carlson E, Chua J, Belcher S. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology Letters*, 2008; 176 (2), 149-156.
- Lee DH, Lind L, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel B, Lind PM. Associations of persistent organic pollutants with abdominal obesity in the elderly: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Environ Int*. 2012; 40:170-178.
- Lee Y, Ryu H, Kim H, Min C, Lee J. Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea, *Reproductive Toxicology*, 2008; 25, 413-419.
- Lee, S., Youn, Y. S., Lee, S. H., Byun, Y., & Lee, K. C. (2006). PEGylated glucagon-like peptide-1 displays preserved effects on insulin release in isolated pancreatic islets and improved biological activity in db/db mice. *Diabetologia*, 49(7), 1608-1611.
- Leff, T., Stemmer, P., Tyrrell, J., Jog, R. (2018). Diabetes and Exposure to Environmental Lead (Pb). *Toxics*, 6, 54. <https://doi.org/10.3390/toxics6030054>
- Legler, J., Fletcher, T., Govarts, E., Porta, M., Blumberg, B., Heindel, J. J., & Trasande, L. (2015). Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(4), 1278-1288. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4326>
- Lehrach, H. (2013). DNA sequencing methods in human genetics and disease research. *F1000Prime Reports*, 5. <https://doi.org/10.12703/p5-34>
- Lemaire, G., Mnif, W., Pascussi, J.-M., Pillon, A., Rabenoelina, F., Fenet, H., Gomez, E., Casellas, C., Nicolas, J.-C., Cavailès, V., Duchesne, M.-J., Balaguer, P. (2006). Identification of New Human Pregnane X Receptor Ligands among Pesticides Using a Stable Reporter Cell System. *Toxicological Sciences*, 91(2), 501-509. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj173>
- Lemini, C., Hernández, A., Jaimez, R., Franco, Y., Avila, M., Castell, A. (2004). Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicology and Industrial Health*, 20(6-10), 123-132. <https://doi.org/10.1191/0748233704th202oa>
- Lemini, C., Silva, G., Timossi, C., Luque, D., Valverde, A., González-Martínez, M., Hernández, A., Rubio-Póo, C., Chávez Lara, B., Valenzuela, F. (1997). Estrogenic Effects of p-Hydroxybenzoic Acid in CD1 Mice. *Environmental Research*, 75(2), 130-134. <https://doi.org/10.1006/enrs.1997.3782>

- Leng, L., Chen, X., Li, C. P., Luo, X. Y., & Tang, N. J. (2014). 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure and prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Public health*, 128(3), 207-213.
- Li S, Hursting SD, Davis BJ, McLachlan JA, Barrett JC. Environmental exposure, DNA methylation, and gene regulation: lessons from diethylstilbesterol-induced cancers. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 983:161-9.
- Li, C., Cheng, Y., Tang, Q., Lin, S., Li, Y., Hu, X., ... Jin, Y. (2014). The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China. *Environmental Research*, 129, 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.12.009>
- Li, J., Li, D., Yang, Y., Xu, T., Li, P., He, D. 2016. Acrylamide induces locomotor defects and degeneration of dopamine neurons in *Caenorhabditis elegans*, *Journal of Applied Toxicology*, 36(1), 60-67.
- Li, L. X., Chen, L., Meng, X. Z., Chen, B. H., Chen, S. Q., Zhao, Y., Zhao, L.F., Liang, Y & Zhang, Y. H. (2013). Exposure levels of environmental endocrine disruptors in mother-newborn pairs in China and their placental transfer characteristics. *PloS one*, 8(5), e62526.
- Li, L., Zhang, T., Qin, X. S., Ge, W., Ma, H. G., Sun, L. L., ... & Zhang, X. F. (2014). Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes. *Molecular biology reports*, 41(3), 1227-1235.
- Li, M., Sun, J., Zou, F., Bai, S., Jiang, X., Jiao, R., Ou, S., Zhang, H., Su, Z., Huang, Y., Bai, W. 2017. Glycidamide inhibits progesterone production through reactive oxygen species-induced apoptosis in R2C Rat Leydig Cells, *Food and Chemical Toxicology*, 108, 563-570.
- Li, Q., Sun, M., Wan, Z., Liang, J., Betti, M., Hrynets, Y., ... & Wang, K. (2019). Bee pollen extracts modulate serum metabolism in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice with anti-inflammatory effects. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(28), 7855-7868.
- Li, Y., Liu, L., Andrews, L. G., & Tollefsbol, T. O. (2009). Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms. *International Journal of Cancer*, 125(2), 286–296. <https://doi.org/10.1002/ijc.24398>
- Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2013). Occurrence of and dietary exposure to parabens in foodstuffs from the United States. *Environmental science & technology*, 47(8), 3918-3925.

- Liao, Y., Bae, H. J., Zhang, J., Kwon, Y., Koo, B., Jung, I. H., ... & Ryu, J. H. (2019). The ameliorating effects of bee pollen on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 42(3), 379-388.
- Lignell, S., Aune, M., Darnerud, P. O., Stridsberg, M., Hanberg, A., Larsson, S. C., & Glynn, A. (2016). Maternal body burdens of PCDD/Fs and PBDEs are associated with maternal serum levels of thyroid hormones in early pregnancy: a cross-sectional study. *Environmental health*, 15(1), 1-11.
- Lim, S., Ahn, S. Y., Song, I. C., Chung, M. H., Jang, H. C., Park, K. S., Lee, K.-U., Pak, Y. K., Lee, H. K. (2009). Chronic Exposure to the Herbicide, Atrazine, Causes Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance. *PLoS ONE*, 4(4), e5186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005186>
- Lima, C. S., Dutra-Tavares, A. C., Nunes, F., Nunes-Freitas, A. L., Ribeiro-Carvalho, A., Filgueiras, C. C., Manhães, A. C., Meyer, A., Abreu-Villaça, Y. (2013). Methamidophos Exposure During the Early Postnatal Period of Mice: Immediate and Late-Emergent Effects on the Cholinergic and Serotonergic Systems and Behavior. *Toxicological Sciences*, 134(1), 125-139. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft095>
- Lima, C. S., Nunes-Freitas, A. L., Ribeiro-Carvalho, A., Filgueiras, C. C., Manhães, A. C., Meyer, A., Abreu-Villaça, Y. (2011). Exposure to methamidophos at adulthood adversely affects serotonergic biomarkers in the mouse brain. *NeuroToxicology*, 32(6), 718-724. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.08.002>
- Lin, C-Y., Lin, L-Y., Chen, Y-C., Wen, L-L., Chien, K-L., Sung, F-C., Chen, P-C., Su, T-C. 2015. Association between measurements of thyroid function and the acrylamide metabolite N-acetyl-S-(propionamide)-cysteine in adolescents and young adults, *Environmental Research*, 136, 246-252.
- Lin, F., Wu, J., Abdelnabi, M. A., Ottinger, M. A., & Giusti, M. M. (2004). Effects of Dose and Glycosylation on the Transfer of Genistein into the Eggs of the Japanese Quail (*Coturnix japonica*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(8), 2397–2403. <https://doi.org/10.1021/jf034921f>
- Lin, L. C., Wang, S. L., Chang, Y. C., Huang, P. C., Cheng, J. T., Su, P. H., & Liao, P. C. (2011). Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. *Chemosphere*, 83(8), 1192-1199.
- Lina, B. Kassotis A. R., Kuijpers, M. H. M. (2004). Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding NH₄Cl, KHCO₃ or KCl. *Food and Chemical Toxicology*, 42(1), 135-153. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.08.011>

- Lind, P. M., & Lind, L. (2018). Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*, 61(7), 1495-1502.
- Linder, R. E., Strader, L. F., Slott, V. L., Suarez, J. D. (1992). Endpoints of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology*, 6(6), 491-505. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(92\)90034-Q](https://doi.org/10.1016/0890-6238(92)90034-Q)
- Lipinski, Z., Zoltowska, K., Wawrowska, J., & Zaleska, M. (2008). The concentration of carbohydrates in the developmental stages of the *Apis mellifera carnica* drone brood. *Journal of Apicultural Science*, 52(1), 5- 11.
- Liu X, Jiang C, Chen Y, Shi F, Lai C, Shen L. (2020). Major royal jelly proteins accelerate onset of puberty and promote ovarian follicular development in immature female mice. *Food Science and Human Wellnes* 9(4): 338-345.,
- Liu, L., Wang, H., Tian, M., Zhang, J., Panuwet, P., D'Souza, P. E., ... & Shen, H. (2017). Phthalate metabolites related to infertile biomarkers and infertility in Chinese men. *Environmental Pollution*, 231, 291-300.
- Liu, W., Zhou, Y., Li, J., Sun, X., Liu, H., Jiang, Y., ... & Xu, S. (2019). Parabens exposure in early pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Environment international*, 126, 468-475.
- Liu, X., Chen, Y., & Shen, L. (2020). Protective effects of major royal jelly proteins on reproductive function of mice during perimenopausal period. *Journal of Zhejiang University (Agriculture and Life Sciences)*, 45(6), 751-759.
- Lombó, M., & Herráez, P. (2021). The effects of endocrine disruptors on the male germline: an intergenerational health risk. *Biological Reviews*. <https://doi.org/10.1111/brv.12701>
- Lomenick, J. P., Calafat, A. M., Castro, M. S. M., Mier, R., Stenger, P., Foster, M. B., & Wintergerst, K. A. (2010). Phthalate exposure and precocious puberty in females. *The Journal of pediatrics*, 156(2), 221-225.
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Nigro, C., Oriente, F., Formisano, P., ... Beguinot, F. (2020). Low-dose Bisphenol-A Promotes Epigenetic Changes at Ppar γ Promoter in Adipose Precursor Cells. *Nutrients*, 12(11), 3498. <https://doi.org/10.3390/nu12113498>
- Lorber M, Schecter, A, Paepke O, Shropshire W, Christensen K, Birnbaum L, Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environment International*, 2015; 77, 55-62.
- Louis, G. M. B., Peterson, C. M., Chen, Z., Croughan, M., Sundaram, R., Stanford, J., ... & Kannan, K. (2013). Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the endometriosis: natural history, diagnosis and outcomes study. *Fertility and sterility*, 100(1), 162-169.

- Louis, G. M. B., Rios, L. I., McLain, A., Cooney, M. A., Kostyniak, P. J., & Sundaram, R. (2011). Persistent organochlorine pollutants and menstrual cycle characteristics. *Chemosphere*, 85(11), 1742-1748.
- Lovrenovic, M., Mirjanic, N., Grbic, S. 2020. Phthalates in Food Packaging-Impact on Human Health, *Quality of Life*, 12 (3-4), 110-125.
- Lundh, T.J.-O. 1995. Metabolism of estrogenic phytoestrogens in domestic animals. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 208:33-39.
- Lv, T., Zhao, X.E., Zhu, S., Qu, F., Song, C., You, J., Suo, Y. 2014. Determination of bisphenol A, 4-octylphenol, and 4-nonylphenol in soft drinks and dairy products by ultrasound-assisted dispersive liquid–liquid microextraction combined with derivatization and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Sep. Sci.*, 37, 2757–2763.
- Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, Wang R, Marwa PW, Petlulu P, Chen X, Zhang H. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res*. 2019; 176: 108575.
- Mahdivand, N., Najafi, G., Nejati, V., Shalizar-Jalali, A., & Rahmani, F. (2019). Royal jelly protects male rats from heat stress-induced reproductive failure. *Andrologia*, 51(3), e13213.
- Mahmodi A, Ghorbel H, Bouallegui Z, Marrekchi R, Isoda H, Sayadi S. Oleuropein and hydroxytyrosol protect from bisphenol A effects in livers and kidneys of lactating mother rats and their pups. *Exp Toxicol Pathol*. 2015; 67(7-8), 413-25.
- Maia J, Cruz JM, Sendon R, Bustos J, Sanchez JJ, Paseiro P. Effect of detergents in the release of bisphenol-A from polycarbonate baby bottles. *Food Research International*, 2009; 42, 1410-1414.
- Maia, L. O., Júnior, W. D., Carvalho, L. S., Jesus, L. R., Paiva, G. D., Araujo, P., Costa, M. F. O., Andersen, M. L., Tufik, S., Mazarro-Costa, R. (2011). Association of methamidophos and sleep loss on reproductive toxicity of male mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, S1382668911000706. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.04.007>
- Main, K. M., Kiviranta, H., Virtanen, H. E., Sundqvist, E., Tuomisto, J. T., Tuomisto, J., Vartiainen, T., Skakkebaek, N.E. & Toppari, J. (2007). Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environmental health perspectives*, 115(10), 1519-1526.

- Maitra, R., J.W. Hamilton. 2005. Arsenite regulates cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and P-glycoprotein: Evidence of pathway independence. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 16, 109–118.
- Mantzouki, C., Bliatka, D., Iliadou, P. K., Margeli, A., Papassotiriou, I., Mastorakos, G., ... & Goulis, D. G. (2019). Serum Bisphenol A concentrations in men with idiopathic infertility. *Food and Chemical Toxicology*, 125, 562-565.
- Mărgăoan, R., Mărghițaș, L. A., Dezmirean, D. S., Bobiș, O., Bonta, V., Cătană, C., ... & Margm, M. G. (2017). Comparative Study On Quality Parameters Of Royal Jelly, Apilarnil And Queen Bee Larvae Triturate. *Bulletin Of The University Of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science & Biotechnologies*, 74(1).
- Marinovich, M., Guizzetti, M., Ghilardi, F., Viviani, B., Corsini, E., ve Galli, C. L. (1997). Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates. *Archives of Toxicology*, 71(8), 508-512. <https://doi.org/10.1007/s002040050420>
- Marks, K. J., Hartman, T. J., Taylor, E. V., Rybak, M. E., Northstone, K., & Marcus, M. (2017). Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Environmental research*, 155, 287-293.
- Martini, M., Corces, V. G., & Rissman, E. F. (2020). Mini-review: Epigenetic mechanisms that promote transgenerational actions of endocrine disrupting chemicals: Applications to behavioral neuroendocrinology. *Hormones and Behavior*, 119, 104677. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104677>
- Matoso, V., Bargi-Souza, P., Ivanski, F., Romano, M. A., & Romano, R. M. (2019). Acrylamide: A review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept. *Food chemistry*, 283, 422-430.
- Mawia, A. M., Hui, S., Zhou, L., Li, H., Tabassum, J., Lai, C., ... & Hu, P. (2021). Inorganic arsenic toxicity and alleviation strategies in rice. *Journal of Hazardous Materials*, 408, 124751. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124751>
- McGlynn, K. A., Guo, X., Graubard, B. I., Brock, J. W., Klebanoff, M. A., & Longnecker, M. P. (2009). Maternal pregnancy levels of polychlorinated biphenyls and risk of hypospadias and cryptorchidism in male offspring. *Environmental Health Perspectives*, 117(9), 1472-1476.
- Meakin, C.J., E.M. Martin, J.T. Szilagyi, L.A. Nylander-French, and R.C. Fry. (2019). Inorganic arsenic as an endocrine disruptor: modulation of the glucocorticoid receptor

- pathway in placental cells via CpG Methylation. *Chemical Research in Toxicology* 32 (3), 493–499.
- Meeker, J. D., Altshul, L., & Hauser, R. (2007). Serum PCBs, p, p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. *Environmental research*, 104(2), 296-304.
- Meeker, J. D., Hu, H., Cantonwine, D. E., Lamadrid-Figueroa, H., Calafat, A. M., Ettinger, A. S., ... & Téllez-Rojo, M. M. (2009). Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico City. *Environmental health perspectives*, 117(10), 1587-1592.
- Mellanby, K. 1992. *The DDT Story*; British Crop Protection Council: Hampshire, UK, 1992.
- Melnick R, Lucier G, Wolfe M, Hall R, Stancel G, Prins G, Gallo M, Reuhl K, Ho SM, Brown T, Moore J, Leakey J, Haseman J, Kohn M. Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. *Environ Health Perspect*. 2002;110(4):427-31.
- Melnick RL, Brody C, DiGangi J, Huff J. The IARC evaluation of DEHP excludes key papers demonstrating carcinogenic effects. *Int J Occup Environ Health* 2003;9(4):400-2.
- Messina, M., Gardner, C. And Barnes, S.2002. Gaining Insight into the Health Effects of Soy but a Long Way Still to Go: Commentary on the Fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. *The Journal of nutrition*. 132. 547S-551S.
- Meulenberg, E.P. (2002). A new test to identify endocrine disruptors using sex hormone-binding globulins from human serum. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 104(2), 131-136. [https://doi.org/10.1002/1438-9312\(200202\)104:2](https://doi.org/10.1002/1438-9312(200202)104:2)
- Michałowicz J. Bisphenol A--sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(2):738-58.
- Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, Goldblum RM. (2010). Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):273-7.
- Midoro-Horiuti, T., & Goldblum, R. M. (2017). The effects of early low dose exposures to the Environmental Estrogen Bisphenol A on the Development of Childhood Asthma. *Archives of Asthma, Allergy and Immunology*. 1 (1): 015–27
- Miller, W.R. 1991. Aromatase activity in breast tissue. *Journal of Steroid Biochemistry and*
- Miller, W.R., Sharpe, R.M. (1998). Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-Related Cancer*. 5, 69–96.
- Millichap, J. (1999). Prenatal PCB and Dioxin and Cognitive Dysfunction. *Pediatric Neurology Briefs*, 13(2).

- Minatoya M, Kishi R. A Review of Recent Studies on Bisphenol A and Phthalate Exposures and Child Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3585.
- Minatoya, M., Sasaki, S., Araki, A., Miyashita, C., Itoh, S., Yamamoto, J., ... & Kishi, R. (2017). Cord blood bisphenol A levels and reproductive and thyroid hormone levels of neonates: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Epidemiology*, 28, S3-S9.
- Minguez-Alarcon, L., Gaskins, A. J., Chiu, Y. H., Souter, I., Williams, P. L., Calafat, A. M., ... & EARTH Study Team. (2016). Dietary folate intake and modification of the association of urinary bisphenol A concentrations with in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Reproductive Toxicology*, 65, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.012>.
- Mishima, S., Suzuki, K. M., Isohama, Y., Kuratsu, N., Araki, Y., Inoue, M., & Miyata, T. (2005). Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *Journal of ethnopharmacology*, 101(1-3), 215-220.
- Mnif W, Hassine AI, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. 2011. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8 (6), 2265–2303. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062265>
- Mok-Lin, E., Ehrlich, S., Williams, P. L., Petrozza, J., Wright, D. L., Calafat, A. M., ... & Hauser, R. (2010). Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *International journal of andrology*, 33(2), 385-393.
- Mora, C., Tittensor, D.P., Adl, S., Simpson, A.G., Worm, B. (2011). How many species are there on Earth and in the ocean? *PLoS Biol*, 9(8), e1001127.
- Morales TV, Ferrera ZS, Rodríguez JJS. Determination of alkylphenol polyethoxylates, bisphenol-A, 17 α -ethynylestradiol and 17 β -estradiol and its metabolites in sewage samples by SPE and LC/MS/MS. *Journal of Hazardous Materials*, 2010; 183, 701–711.
- Mørck, T. J., Sorda, G., Bechi, N., Rasmussen, B. S., Nielsen, J. B., Ietta, F., Rytting, E., Mathiesen, L., Paulesu, L. & Knudsen, L. E. (2010). Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reproductive toxicology*, 30(1), 131-137.
- Mota, L. C., Hernandez, J. P., Baldwin, W. S. (2010). Constitutive Androgen Receptor-Null Mice Are Sensitive to the Toxic Effects of Parathion: Association with Reduced Cytochrome P450-Mediated Parathion Metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*, 38(9), 1582-1588. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.032961>
- Mouritsen, A., Frederiksen, H., Sørensen, K., Aksglaede, L., Hagen, C., Skakkebaek, N. E., ... & Juul, A. (2013). Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year

- during a 5-year period: associations with adrenal androgen levels and puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(9), 3755-3764.
- Moutsatsou, P. 2007. The spectrum of phytoestrogens in nature: our knowledge is expanding. *Hormones*. 6:173-193.
- Mueller, S.O., Simon, S., Chae, K., Metzler, M. and Korach, K.S. 2004. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells. *Toxicol Sci* 80: 14–25.
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., & Erlich, H. (1986). Specific Enzymatic Amplification of DNA In Vitro: The Polymerase Chain Reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 51(0), 263–273. <https://doi.org/10.1101/sqb.1986.051.01.032>
- Munguia-Lopez, E. M., & Soto-Valdez, H. (2001). Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A– diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(8), 3666-3671.
- Muto, T., Wakui, S., Imano, N., Nakaaki, K., Takahashi, H., Hano, H., Furusato, M. & Masaoka, T. (2002). Mammary gland differentiation in female rats after prenatal exposure to 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl. *Toxicology*, 177(2-3), 197-205.
- Müller, J. E., Meyer, N., Santamaria, C. G., Schumacher, A., Luque, E. H., Zenclussen, M. L., Rodriguez, H.A. & Zenclussen, A. C. (2018). Bisphenol A exposure during early pregnancy impairs uterine spiral artery remodeling and provokes intrauterine growth restriction in mice. *Scientific reports*, 8(1), 1-10.
- Nah, W. H., Park, M. J., & Gye, M. C. (2011). Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 38(2), 75.
- Nahavandi, F., Nejati, V., & Najafi, G. (2014). The effect of chronic immobilization stress and royal jelly on level of steroid hormones, cortisol and histological changes in uterine tissue in female mice. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 24(118), 60-70.
- Nakanishi, T., Kohroki, J., Suzuki, S., Ishizaki, J., Hiromori, Y., Takasuga, S., Itoh, N., Watanabe, Y., Utoguchi, N., Tanaka, K. (2002). Trialkyltin Compounds Enhance Human CG Secretion and Aromatase Activity in Human Placental Choriocarcinoma Cells. 8.

- Narita, Y., Ohta, S., Suzuki, K. M., Nemoto, T., Abe, K., & Mishima, S. (2009). Effects of long-term administration of royal jelly on pituitary weight and gene expression in middle-aged female rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 73(2), 431-433.
- Nath De, S., & Bhattacharya, S. (1976). Effect of some industrial pollutants on fish thyroid peroxidase activity and role of cytochrome C thereon. *Indian J. Exp. Biol.:(India)*, 14(5).
- Navarro, M.C. 2005. Mecanismo de acción de las isoflavonas. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 6:159-165.
- Naveau, E., Pinson, A., Gérard, A., Nguyen, L., Charlier, C., Thomé, J. P., ... & Parent, A. S. (2014). Alteration of rat fetal cerebral cortex development after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. *PLoS One*, 9(3), e91903.
- Neel, B. A., Brady, M. J., Sargis, R. M. (2013). The Endocrine Disrupting Chemical Tolyfluanid Alters Adipocyte Metabolism via Glucocorticoid Receptor Activation. *Molecular Endocrinology*, 27(3), 394-406. <https://doi.org/10.1210/me.2012-1270>
- Negri, E., Bosetti, C., Fattore, E., & La Vecchia, C. (2003). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer: a systematic review of the epidemiological evidence. *European journal of cancer prevention*, 12(6), 509-516.
- Neltner TG, Alger HM, Leonard JE, Maffini MV. 2013. Data gaps in toxicity testing of chemicals allowed in food in the United States. *Reprod Toxicol.*, 42, 85–94
- Nerin, C., Canellas, E., Vera, P. 2018. Plasticizer migration into foods. Reference Module in Food Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21392-9> .
- Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones* 2010;9(3):206-217.
- NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences). 2021. Endocrine Disruptors. Internet adresi: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>
- Nicalou, G. Y. (1983). Circadian rhythms of RNA, DNA and protein in the rat thyroid, adrenal and testis in chronic pesticide exposure. III. Effects of the insecticides (dichlorvos and trichlorphon) *Rev. Roum. Morphology Embryology*. 20(2), 93-101.
- Nie, X., Chen, Y., Chen, Y., Chen, C., Han, B., Li, Q., Zhu, C., Xia, F., Zhai, H., Wang, N. (2017) Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environmental Pollution*, 230, 320–328. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.052>
- Nillos, M. G., Chajkowski, S., Rimoldi, J. M., Gan, J., Lavado, R., Schlenk, D. (2010). Stereoselective Biotransformation of Permethrin to Estrogenic Metabolites in Fish.

- Chemical Research in Toxicology, 23(10), 1568-1575.
<https://doi.org/10.1021/tx100167x>
- North, K. and Golding, J. 2000. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. British Journal of Urology International 85(1):107-113.
- OECD 2018. OECD Work Related to Endocrine Disrupters.
<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm> Erişim Tarihi: 21.11.2021.
- of aromatase and 17 β hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 94:461–467.
- Okamoto, Y., Tobe, T., Ueda, K., Takada, T., & Kojima, N. (2015). Oral administration of Brazilian propolis exerts estrogenic effect in ovariectomized rats. *The Journal of toxicological sciences*, 40(2), 235-242.
- Oken, E., Levitan, E. B., & Gillman, M. W. (2008). Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*, 32(2), 201-210. <http://www.nature.com/articles/0803760>
- Okubo, T., Yokoyama, Y., Kano, K., Soya, Y., ve Kano, I. (2004). Estimation of Estrogenic and Antiestrogenic Activities of Selected Pesticides by MCF-7 Cell Proliferation Assay. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 46(4).
<https://doi.org/10.1007/s00244-003-3017-6>
- Omar, T.F.A., Sukhn, C., Fares, S.A., Abiad, M.G., Habib, R.R., Dhaini, H.R. 2017. Bisphenol A exposure assessment from olive oil consumption. *Environ Monit Assess*, 189:341, 1-8.
- Onbirinci Kalınma Planı. (2018). Türkiye Cumhuriyeti Kalkınma Bakanlığı,
https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2020/04/SuKaynaklariYonetimi_ve_GuvenligiOzellhtisasKomisyonuRaporu.pdf, (Erişim Tarihi 16.11.2021).
- Ong, H.T., Samsudin, H., Soto-Valdez, H.T. 2020. Migration of endocrine-disrupting chemicals into food from plastic packaging materials: an overview of chemical risk assessment, techniques to monitor migration, and international regulations, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1830747>

- Onuzulu, C. D., Rotimi, O. A., & Rotimi, S. O. (2019). Epigenetic modifications associated with in utero exposure to endocrine disrupting chemicals BPA, DDT and Pb. *Reviews on Environmental Health*, 0(0). <https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0059>
- Orton, F., Rosivatz, E., Scholze, M., ve Kortenkamp, A. (2011). Widely Used Pesticides with Previously Unknown Endocrine Activity Revealed as in-vitro Antiandrogens. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 794-800. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002895>
- Oruç, Y. 2020. Bazı Paketlenmiş İçecek Türlerinde ve Doğal Kaynak Suyunda Raf Ömrü Boyunca Olası Fitalat Esteri Migrasyonu Tespitinde LC-MS/MS Kullanımı. T.C. Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Bursa.
- Osicka-Koprowska, A., Lipska, M., ve Wysocka-Paruszezowska, B. (1984). Effects of chlorfenvinphos on plasma corticosterone and aldosterone levels in rats. *Archives of Toxicology*, 55(1), 68-69. <https://doi.org/10.1007/BF00316589>
- Ostby, J., Kelce, W. R., Lambright, C., Wolf, C. J., Mann, P., ve Gray, L. E. (1999). The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist in vivo and in vitro. *Toxicology and Industrial Health*, 15(1-2), 80-93. <https://doi.org/10.1177/074823379901500108>
- Othman, Z. A., Wan Ghazali, W. S., Noordin, L., & Mohamed, M. (2020). Phenolic compounds and the anti-atherogenic effect of bee bread in high-fat diet-induced obese rats. *Antioxidants*, 9(1), 33.
- Oz, M. 2021. The presence of polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic aromatic amines in barbecued meatballs formulated with different animal fats, *Food Chemistry*, 352, 129378.
- Ölmez, H., Tuncay, F., Özcan, N., Demirel, S. 2008. A survey of acrylamide levels in foods from the Turkish market, *Journal of Food Composition and Analysis*, 21, 564-568.
- Özdem, A., A. Karahan. (2018). Dünyada ve Türkiye’de Kimyasal Mücadele, 51-69. In: *Teoriden Pratiğe Kimyasal Mücadele* (Ed: Nevzat Birişik). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Ankara, 336s.
- Özsaraç, N., Kolsarici, N., Soncu, E.D., Haskaraca, G. 2019. Formation of heterocyclic aromatic amines in doner kebab cooked with different methods at varying degrees of doneness, *Food Additives and Contaminants*, 36(2), 225-235.
- Padmanabhan, V., Song, W., & Puttabyatappa, M. (2021). Praegnatio Perturbatio—Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, 42(3), 295-353. doi: 10.1210/endrev/bnaa035

- Palanza P, Gioiosa L, Saal F, Parmigiani S. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental Research*, 2008; 108, 150-157
- Palioura, E. Kandaraki, E. and Diamanti-Kandarakis, E. 2011. Endocrine Disruptors and Endocrinopathies, Contemporary Aspects of Endocrinology. In D. E. Diamanti-Kandarakis (Ed.), *Environmental Endocrinology: InTech*. Retrieved from <http://www.intechopen.com/books/contemporary-aspects-of-endocrinology/environmental-endocrinology-endocrine-disruptors-and-endocrinopathies>
- Palkowska-Gozdzik, E., Bigos, A., Rosołowska-Huszcz, D. (2018). Type of sweet flavour carrier affects thyroid axis activity in male rats *Eur. J. Nutr*, 57, 773-782
- Palma, P., Palma, V. L., Matos, C., Fernandes, R. M., Bohn, A., Soares, A. M. V. M., ve Barbosa, I. R. (2009). Assessment of the pesticides atrazine, endosulfan sulphate and chlorpyrifos for juvenoid-related endocrine activity using *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 76(3), 335-340. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.03.059>
- Pan, Y., Xu, J., Jin, P., Yang, Q., Zhu, K., You, M., ... & Chen, M. (2019). Royal jelly ameliorates behavioral deficits, cholinergic system deficiency, and autonomic nervous dysfunction in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *Molecules*, 24(6), 1149.
- Papadimitriou, A., Pantisotou, S., Douros, K., Papadimitriou, D. T., Nicolaidou, P., & Fretzayas, A. (2008). Timing of pubertal onset in girls: evidence for non-Gaussian distribution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11), 4422-4425.
- Park, S.S., Skaar, D.A., Jirtle, R.L., Hoyo, C. (2017). Epigenetics, obesity and early-life cadmium or lead exposure. *Epigenomics*, 9(1), 57-75. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0047>
- Patel, S., Brehm, E., Gao, L., Rattan, S., Ziv-Gal, A., & Flaws, J. A. (2017). Bisphenol A exposure, ovarian follicle numbers, and female sex steroid hormone levels: results from a CLARITY-BPA study. *Endocrinology*, 158(6), 1727-1738.
- Pathak S, Kundu R. Short-Term PCB (Aroclor 1254) Toxicity on Few Phosphatases in Mice Brain. *Dose Response*. 2013;11(1):1-8.
- Patisaul, H.B. 2017. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic
- Patisaul, H.B. and Jefferson, W. 2010. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 31: 400–419.
- Patisaul, H.B., Adewale, H.B. 2009. Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 3:1-18.

- Patrick L. Crittenden Russell Carr. (1998). Immunotoxicological Assessment Of Methyl Parathion In Female B6C3F1 Mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 54(1), 1-20. <https://doi.org/10.1080/009841098158999>
- Pattishall, A. E., & Spector, N. D. (2010). Endocrine disruptors, travel-associated illness, and media violence: important health considerations for children and adolescents. *Current opinion in pediatrics*, 22(6), 814-821. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283404156>
- Paulesu, L., Rao, C. V., Ietta, F., Pietropolli, A., & Ticconi, C. (2018). hCG and its disruption by environmental contaminants during human pregnancy. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 914.
- Payne, R. L., Bidner, T. D., Southern, L. L., & Mcmillin, K. W. (2001). Dietary Effects of Soy Isoflavones on Growth and Carcass Traits Of Commercial Broilers. *Poultry Science*, 80(8), 1201–1207. <https://doi.org/10.1093/ps/80.8.1201>
- Petit, F., Le Goff, P., Cravedi, J., Valotaire, Y., ve Pakdel, F. (1997). Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *Journal of Molecular Endocrinology*, 19(3), 321-335. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0190321>
- Philips, E. M., Santos, S., Steegers, E. A., Asimakopoulos, A. G., Kannan, K., Trasande, L., & Jaddoe, V. W. (2020). Maternal bisphenol and phthalate urine concentrations and weight gain during pregnancy. *Environment international*, 135, 105342.
- Philips, E. M., Trasande, L., Kahn, L. G., Gaillard, R., Steegers, E. A., & Jaddoe, V. W. (2019). Early pregnancy bisphenol and phthalate metabolite levels, maternal hemodynamics and gestational hypertensive disorders. *Human Reproduction*, 34(2), 365-373.
- Piao, F., Yokoyama, K., Ma, N., Yamauchi, T. (2003). Subacute toxic effects of zinc on various tissues and organs of rats. *Toxicology Letters*, 145(1), 28-35. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00261-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00261-3)
- Pietron, W., Pajurek, M., Mikolajczyk, S., Maszewski, S., Warenik- Bany, M., Piskorska-Pliszczynska, J. 2019.Exposure to PBDEs associated with farm animal meat consumption. *Chemosphere*, 224, 58-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.067> PMID: 30807914
- Pirgon, Ö., Atar, M., Çiriş, M., & Sever, M. (2019). Effects of Royal Jelly Supplementation On Growth Plate Zones And Longitudinal Growth İn Young Rats. *Mellifera*, 19(2), 1-13.
- Plumer, B. (2013). We've covered the world in pesticides. Is that a problem?, <https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2013/08/18/the-world-uses-billions-of-pounds-of-pesticides-each-year-is-that-a-problem/>, (Erişim Tarihi: 15 Kasım 2021)

- Plunk, E. C., & Richards, S. M. (2020). Epigenetic Modifications due to Environment, Ageing, Nutrition, and Endocrine Disrupting Chemicals and Their Effects on the Endocrine System. *International Journal of Endocrinology*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/9251980>
- Poectrum antibody based bio-barcode fluorescence immunosensor for simultaneous detection of eight heterocyclic aromatic amines (HAAs) in heat processed meat, *Sensors and Actuators: B. Chemical*, 337, 129759.
- Pombo M, Castro-Feijóo L. Endocrine disruptors. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18 Suppl 1:1145-55.
- Price, K.R., Fenwick, G.R. (1985). Naturally occurring oestrogens in foods—a review. *Food Additives and Contaminants*. 2:73–106.
- Prins, G. S., Hu, W. Y., Shi, G. B., Hu, D. P., Majumdar, S., Li, G., Li, G., Huang, K., Nelles, J.L., Ho, S.M., Walker, C.L., Kajdacsy-Balla, A. & van Breemen, R. B. (2014). Bisphenol A promotes human prostate stem-progenitor cell self-renewal and increases in vivo carcinogenesis in human prostate epithelium. *Endocrinology*, 155(3), 805-817.
- Prins, G. S., Ye, S. H., Birch, L., Zhang, X., Cheong, A., Lin, H., Calderon-Gierszal, E., Groen, J., Hu, W.Y., Ho, S.M. & van Breemen, R. B. (2017). Prostate cancer risk and DNA methylation Signatures in aging rats following developmental BPA exposure: a dose–response analysis. *Environmental health perspectives*, 125(7), 077007.
- Pugazhendhi, D., Pope, G. S., Darbre, P. D. (2005). Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology*, 25(4), 301-309. <https://doi.org/10.1002/jat.1066>
- Pyeon, H. I., Bak, J., Seok, J. I., So, S., Suh, H. J., Oh, M., ... & Choi, Y. S. (2017). Effects of nano-sized bee pollen as a new cosmetic ingredient. *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*, 15(1), 1-9.
- Qian, S., Ji, H., Wu, X., Li, N., Yang, Y., Bu, J., Zhang, X., Qiao, L., Yu, H., Xu, N., Zhang, C. 2018. Detection and quantification analysis of chemical migrants in plastic food contact products, *Plos One*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208467> .
- Quistad, G.B., Nomura, D.K., Sparks, S.E., Segall, Y., Casida, J.E. (2002). Cannabinoid CB1 receptor as a target for chlorpyrifos oxon and other organophosphorus pesticides. *Toxicology Letters*, 135(1-2), 89-93. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00251-5](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00251-5)

- Radwan, M., Wielgomas, B., Dziewirska, E., Radwan, P., Kałużny, P., Klimowska, A., Hanke, W. & Jurewicz, J. (2018). Urinary bisphenol A levels and male fertility. *American journal of men's health*, 12(6), 2144-2151.
- Ram, R N., Sathyanesan, A.G. (1986). Inclusion Bodies: Formation and Degeneration of the Oocytes in the Fish *Charm punctatus* (Bloch) in Response to Ammonium Sulfate Treatment.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0147651386901016?via%3Dihub>
- Rashid, H., Alqahtani, S. S., Alshahrani, S. 2020. Diet: A source of endocrine disruptors, *Endocrine Metabolic and Immune Disorders-Drug Targets*, 20, 633-645.
- Rastkari, N., Jeddi, M. Z., Yunesian, M., & Ahmadkhaniha, R. 2018. Effect of sunlight exposure on phthalates migration from plastic containers to packaged juices. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 16(1), 27–33.
<https://doi.org/10.1007/s40201-018-0292-8>
- Rattner, B.A., Michael, S. D. (1985). Organophosphorus insecticide induced decrease in plasma luteinizing hormone concentration in white-footed mice.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378427485901419?via%3Dihub>
- Raun Andersen, H., Vinggaard, A. M., Høj Rasmussen, T., Gjermandsen, I. M., ve Cecilie Bonfeld-Jørgensen, E. (2002). Effects of Currently Used Pesticides in Assays for Estrogenicity, Androgenicity, and Aromatase Activity in Vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179(1), 1-12. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9347>
- Ravichandran, G., Lakshmanan, D. K., Raju, K., Elangovan, A., Nambirajan, G., Devanesan, A. A., & Thilagar, S. (2019). Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. *Environment International*, 123, 486–500. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.032>
- Reeves, K. W., Díaz Santana, M., Manson, J. E., Hankinson, S. E., Zoeller, R. T., Bigelow, C., Sturgeon, S.R., Spiegelman, D., Tinker, L., Luo, J., Chen, B., Meliker, J., Bonner, M.R., Cote, M.L., Cheng, T.D. & Calafat, A. M. (2019). Urinary phthalate biomarker concentrations and postmenopausal breast cancer risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111(10), 1059-1067.
- Regnier, S. M., Kirkley, A. G., Ye, H., El-Hashani, E., Zhang, X., Neel, B. A., Kamau, W., Thomas, C. C., Williams, A. K., Hayes, E. T., Massad, N. L., Johnson, D. N., Huang, L., Zhang, C., ve Sargis, R. M. (2015). Dietary Exposure to the Endocrine Disruptor

- Tolylfluanid Promotes Global Metabolic Dysfunction in Male Mice. *Endocrinology*, 156(3), 896-910. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1668>
- Rehman, S., Usman, Z., Rehman, S., Aldraihem, M., Rehman, N., Rehman, I., & Ahmad, G. (2018). Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. *Translational andrology and urology*, 7(3), 490.
- Retana-Márquez, S., Hernández, H., Flores, J. A., Muñoz-Gutiérrez, M., Duarte, G., Vielma, J., Fitz-Rodríguez, G., Fernández, I.G., Keller, M. and Delgadillo, J.A. 2012. Effects of Phytoestrogens on Mammalian Reproductive Physiology. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, vol. 15, núm. 1, 2012, pp. S129-S145.
- Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, Azadi NA, Mehrpour O, Nakhaee S (2019) Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(35), 35787–35796. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06632-7>
- Rietjens, I. M., Lousse, J., & Beekmann, K. (2017). The potential health effects of dietary phytoestrogens. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1263-1280.
- Rivera, O. E., Varayoud, J., Rodríguez, H. A., Muñoz-de-Toro, M., & Luque, E. H. (2011). Neonatal exposure to bisphenol A or diethylstilbestrol alters the ovarian follicular dynamics in the lamb. *Reproductive Toxicology*, 32(3), 304-312.
- Robledo, C., Peck, J. D., Stoner, J. A., Carabin, H., Cowan, L., Koch, H. M., & Goodman, J. R. (2013). Is bisphenol-A exposure during pregnancy associated with blood glucose levels or diagnosis of gestational diabetes?. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 76(14), 865-873.
- Rochelle W. Tyl, Christina B. Myers, Melissa C. Marr, Carol S. Sloan, Nora P. Castillo, M. Michael Veselica, John C. Seely, Stephen S. Dimond, John P. Van Miller, Ronald N. Shiotsuka, Dieter Beyer, Steven G. Hentges, John M. Waechter, (2008). Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD-1 (Swiss) Mice, *Toxicological Sciences*, Volume 104, Issue 2, August 2008, Pages 362–384, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn084>
- Rolfo, A., Nuzzo, A. M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S., & Leone, A. (2020). Fetal–maternal exposure to endocrine disruptors: correlation with diet intake and pregnancy outcomes. *Nutrients*, 12(6), 1744.

- Rollerova, E., Wsolova, L., Urbancikova, M. (2011). Neonatal exposure to herbicide acetochlor alters pubertal development in female wistar rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 21(5), 406-417. <https://doi.org/10.3109/15376516.2010.551554>
- Romano, M. E., Webster, G. M., Vuong, A. M., Zoeller, R. T., Chen, A., Hoofnagle, A. N., ... & Braun, J. M. (2015). Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. *Environmental research*, 138, 453-460.
- Ronald, A., Pennell, C. E., & Whitehouse, A. J. (2011). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Frontiers in psychology*, 1, 223.
- Rosenberg, R. S., Grass, L., Jenkins, D. J. A., Kendall, C. W. C., Diamandis, E. P. (1998). Modulation of Androgen and Progesterone Receptors by Phytochemicals in Breast Cancer Cell Lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 248(3), 935-939. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8977>
- Rother, K.I., Conway, E.M., Sylvestsky, A.C. (2018). How Non-nutritive Sweeteners Influence Hormones and Health, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29 (7), 455-467
- Routledge, E. J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., Sumpter, J. P. (1998). Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153(1), 12-19. <https://doi.org/10.1006/taap.1998.8544>
- Rozman, K.K., Bhatia, J., Calafat, A.M., Chambers, C., Culty, M., Etzel, R.A., Flaws, J.A., Hansen, D.K., Hoyer, P.B., Jeffery, E.H., Kesner, J.S., Marty, S., Thomas, J.A. and Umbach, D. 2006. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of genistein. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 77:485–638.
- Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., Rawsthorne, T. W., Dodson, R. E., Ackerman, J. M., ... & Brody, J. G. (2011). Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environmental Health Perspectives*, 119(7), 914-920. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003170>.
- Ruder, A. M., Hein, M. J., Hopf, N. B., & Waters, M. A. (2014). Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: a ten-year update. *International journal of hygiene and environmental health*, 217(2-3), 176-187.
- Ryan, B. C., Hotchkiss, A. K., Crofton, K. M., & Gray Jr, L. E. (2010). In utero and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually

- dimorphic behavior, puberty, fertility, and anatomy of female LE rats. *Toxicological Sciences*, 114(1), 133-148.
- Rzepecka-Stojko, A., Kabała-Dzik, A., Kubina, R., Jasik, K., Kajor, M., Wrześniok, D., & Stojko, J. (2018). Protective effect of polyphenol-rich extract from bee pollen in a high-fat diet. *Molecules*, 23(4), 805.
- Saberifar, T., Samadi, F., Dastar, B., Hasani, S., Kazemifard, M., & Ganji, F. (2021). Enhancement of Productive Performance, Bone Physical Characteristics, and Mineralization of Laying Hens during the Post-Peak Period by Genistein. *Archives of Razi Institute*, 76(2), 359. <https://doi.org/10.22092/ari.2020.342143.1454>
- Sachmechi, I., Hussain, S. 2013. Autoimmune thyroiditis with hypothyroidism induced by sugar substitutes, In American Association of Clinical Endocrinologists, 22nd Annual Scientific & Clinical Congress, American Association of Clinical Endocrinologists.
- Sachmechi, I., Kim, P. 2015. The association between sugar substitutes and hashimoto thyroiditis (HT) International Thyroid Congress, ATA, Asia-Oceania Thyroid Association (AOTA), European Thyroid Association (ETA), and Latin American Thyroid Society (LATS) Food U.S. and Drug Administration (FDA). 2015. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for use in Food in the United States 2015 (updated 05/25/2015), (Erişim tarihi 19.11.2021) <http://www.fda.gov/food/ingredientpackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm397725.htm>
- Saitoh, S., Sato, T., Harada, H., & Matsuda, T. (2004). Biotransformation of soy isoflavone-glycosides in laying hens: intestinal absorption and preferential accumulation into egg yolk of equol, a more estrogenic metabolite of daidzein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects*. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.06.006>
- Saitoh, S., Sato, T., Harada, H., & Takita, T. (2001). Transfer of Soy Isoflavone into the Egg Yolk of Chickens. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 65(10), 2220–2225. <https://doi.org/10.1271/bbb.65.2220>
- Sajiki, J., Miyamoto, F., Fukata, H., Mori, C., Yonekubo, J., Hayakawa, K. 2007. Bisphenol A (BPA) and its source in foods in Japanese markets, *Food Additives and Contaminants*, 24(1): 103–112.
- Salazar, K.D., Miller, M.R., Barnett, J.B., Schafer, R. (2006). Evidence for a Novel Endocrine Disruptor: The Pesticide Propanil Requires the Ovaries and Steroid Synthesis to Enhance Humoral Immunity. *Toxicological Sciences*, 93(1), 62-74. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl038>

- Sanderson, J. T., Letcher, R. J., Heneweer, M., Giesy, J. P., & van den Berg, M. (2001). Effects of chloro-s-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environmental Health Perspectives*, 109(10), 1027-1031. <https://doi.org/10.1289/ehp.011091027>
- Sanlidag, B., Dalkan, C., Yetkin, O., & Bahçeciler, N. N. (2018). Evaluation of dose dependent maternal exposure to bisphenol A on thyroid functions in newborns. *Journal of clinical medicine*, 7(6), 119.
- Santonicola, S., Ferrante, M.C., Leo, G.D., Murru, N., Anastasio, A., Mercogliano, R. 2018. Study on endocrine disruptors levels in raw milk from cow's farms: Risk assessment, *Italian Journal of Food Safety*, 7(3), 7668.
- Sargis, R. M., Heindel, J. J., & Padmanabhan, V. (2019). Interventions to Address Environmental Metabolism-Disrupting Chemicals: Changing the Narrative to Empower Action to Restore Metabolic Health. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 1-18. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00033>.
- Sargis, R. M., Johnson, D. N., Choudhury, R. A., Brady, M. J. (2010). Environmental Endocrine Disruptors Promote Adipogenesis in the 3T3-L1 Cell Line through Glucocorticoid Receptor Activation. *Obesity*, 18(7), 1283-1288. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.419>
- Sargis, R. M., Neel, B. A., Brock, C. O., Lin, Y., Hickey, A. T., Carlton, D. A., Brady, M. J. (2012). The novel endocrine disruptor tolylfluanid impairs insulin signaling in primary rodent and human adipocytes through a reduction in insulin receptor substrate-1 levels. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(6), 952-960. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.02.015>
- Satar, D., Satar, S., Mete, U. O., Suchard, J. R., Topal, M., Karakoc, E., Kaya, M. (2008). Ultrastructural changes in rat thyroid tissue after acute organophosphate poisoning and effects of antidotal therapy with atropine and pralidoxime: A single-blind, ex vivo study. *Current Therapeutic Research*, 69(4), 334-342. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.07.001>
- Schantz, S. L., Widholm, J. J., & Rice, D. C. (2003). Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environmental health perspectives*, 111(3), 357-576.
- Scherr, F.F., Sarmah, A.K., Di, H.J. and Cameron, K.C. 2009. Degradation and metabolite formation of 17beta-estradiol-3-sulphate in New Zealand pasture soils. *Environ Int* 35: 291–297.

- Schjenken, J.E., Green, E.S., Overduin, T.S., YanMah, C., Russell, D.L. and Robertson, S.A. 2021. Endocrine Disruptor Compounds—A Cause of Impaired Immune Tolerance Driving Inflammatory Disorders of Pregnancy?. *Frontiers in Endocrinology* 12 (607539):1-15.
- Schlebusch, C. M., Malmström, H., Günther, T., Sjödin, P., Coutinho, A., Edlund, H., ... Jakobsson, M. (2017). Southern African ancient genomes estimate modern human divergence to 350,000 to 260,000 years ago. *Science*, 358(6363), 652–655. <https://doi.org/10.1126/science.aao6266>
- Schmuck, G., Mihail, F. (2004). Effects of the carbamates fenoxycarb, propamocarb and propoxur on energy supply, glucose utilization and SH-groups in neurons. *Archives of Toxicology*, 78(6), 330-337. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0546-3>
- Scippo, M.-L., Argiris, C., Van De Weerd, C., Muller, M., Willemsen, P., Martial, J., Maghuin-Rogister, G. (2004). Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378(3), 664-669. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2251-0>
- Scraher, S. M., Turner, T. W., Ratcliffe, J. M. (1988). The effects of ethylene dibromide on semen quality: A comparison of short-term and chronic exposure. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0890623888900214?via%3Dihub>
- Sefirin, D., Nange, A. C., Florette, M. T., Franklin, Z. G., Florence, A. C., Pierre, K., & Dieudonné, N. (2019). Royal jelly induced anxiolytic effects and prevent hot flushes in a menopausal model on wistar rat. *J. Biomed. J. Sci. Tech. Res*, 19, 14557-14566.
- Sengupta, S., Obiorah, I., Maximov, P. Y., Curpan, R., & Jordan, V. C. (2013). Molecular mechanism of action of bisphenol and bisphenol A mediated by oestrogen receptor alpha in growth and apoptosis of breast cancer cells. *British journal of pharmacology*, 169(1), 167-178.
- Senyildiz, M., Karaman, E. F., Bas, S. S., Pirincci, P. A., & Ozden, S. (2017). Effects of BPA on global DNA methylation and global histone 3 lysine modifications in SH-SY5Y cells: An epigenetic mechanism linking the regulation of chromatin modifying genes. *Toxicology in Vitro*, 44, 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.028>
- Seres, A. B., Ducza, E., Báthori, M., Hunyadi, A., Béni, Z., Dékány, M., ... & Gáspár, R. (2014). Androgenic effect of honeybee drone milk in castrated rats: Roles of methyl palmitate and methyl oleate. *Journal of ethnopharmacology*, 153(2), 446-453.
- Setchell, K.D. 1998. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *AmJ Clin Nutr* 68: 1333S–1346.

- Seymen, C. M., Çakır Gündoğdu, A., Bulut, D. I., Yılmaz Demirtaş, C., & Elmas, Ç. İ. Ğ. D. E. M. (2020). Royal jelly increased map-2 expression in hippocampal neurons of hypothyroid rats: An immunohistochemical study. *Biotechnic & Histochemistry*, 95(1), 46-54.
- Shafer, T. J., Ward, T. R., Meacham, C. A., ve Cooper, R. L. (1999). Effects of the chlorotriazine herbicide, cyanazine, on GABAA receptors in cortical tissue from rat brain. *Toxicology*, 142(1), 57-68. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(99\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(99)00133-X)
- Shahsavari, P., & Zardooz, H. (2021). Royal Jelly effects on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in adult male rats under unpredictable chronic stress. *Research in Medicine*, 0-0.
- Shannon, M., Rehfeld, A., Frizzell, C., Livingstone, C., McGonagle, C., Skakkebaek, N.E., Wielogórska, E., Connolly, L. (2016). In vitro bioassay investigations of the endocrine disrupting potential of steviol glycosides and their metabolite steviol, components of the natural sweetener Stevia, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 427, 65-72.
- Shapiro, G. D., Dodds, L., Arbuckle, T. E., Ashley-Martin, J., Fraser, W., Fisher, M., Taback, S., Keely, E., Bouchard, M.F., Monnier, P., Dallaire, R., Morisset, A. S. & Ettinger, A. S. (2015). Exposure to phthalates, bisphenol A and metals in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: the MIREC study. *Environment international*, 83, 63-71.
- Shi, Y., Qi, W., Xu, Q., Wang, Z., Cao, X., Zhou, L., & Ye, L. (2021). The role of epigenetics in the reproductive toxicity of environmental endocrine disruptors. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 62(1), 78-88.
- Shi, Z., Enayatullah, H., Lv, Z., Dai, H., Wei, Q., Shen, L., ... & Shi, F. (2019). Freeze-dried royal jelly proteins enhanced the testicular development and spermatogenesis in pubescent male mice. *Animals*, 9(11), 977.
- Shoinbayeva, K. B. (2017). Biologically active preparation and reproductive function of stud rams. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 11(03).
- Sicard, F., Gayral, M., Lulka, H., Buscail, L., & Cordelier, P. (2013). Targeting miR-21 for the Therapy of Pancreatic Cancer. *Molecular Therapy*, 21(5), 986–994. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.35>
- Silici, S. (2020). *Gerçeklerle Apiterapi*. Akademisyen Kitapevi. Ankara.
- Singh, A. K., Jiang, Y. (2003). Lipopolysaccharide (LPS) induced activation of the immune system in control rats and rats chronically exposed to a low level of the

- organothiophosphate insecticide, acephate. *Toxicology and Industrial Health*, 19(2-6), 93-108. <https://doi.org/10.1191/0748233703th181oa>
- Sireli, U. T., Filazi, A., Yurdakok-Dikmen, B., Iplikcioglu-Cil, G., Kuzukiran, O., Orhan, C. E. 2017. Determination of Phthalate Residues in Different Types of Yogurt by Gas Chromatography-Mass Spectrometry and Estimation of Yogurt-Related Intake of Phthalates. *Food Analytical Methods*, 10(9), 3052–3062. <https://doi.org/10.1007/s12161-017-0854-x>
- Škledar MT, Milošević M. Breastfeeding and time of complementary food introduction as predictors of obesity in children. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23(1):26-31.
- Smialowicz, R. J., Luebke, R. W., ve Riddle, M. M. (1992). Assessment of the immunotoxic potential of the fungicide dinocap in mice. *Toxicology*, 75(3), 235-247. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(92\)90005-Y](https://doi.org/10.1016/0300-483X(92)90005-Y)
- Smith, M. T., Guyton, K. Z., Gibbons, C. F., Fritz, J. M., Portier, C. J., Rusyn, I., DeMarini, D.M., Caldwell, J.C., Kavlock, R.J., Lambert, P.F., Hecht, S.S., Bucher, J.R., Stewart, B.W., Baan, R.A., Coglianò, V.J., & Straif, K. (2016). Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environmental health perspectives*, 124(6), 713-721.
- Smulders, C. J. G. M., Bueters, T. J. H., Van Kleef, R. G. D. M., ve Vijverberg, H. P. M. (2003). Selective effects of carbamate pesticides on rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors and rat brain acetylcholinesterase. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 193(2), 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.07.011>
- Solecki, R., Kortenkamp, A., Bergman, Å., Chahoud, I., Degen, G. H., Dietrich, D., ... & Boobis, A. R. (2017). Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Archives of Toxicology*, 91(2), 1001-1006.
- Song, Y. S., Jin, C., Jung, K. J., & Park, E. H. (2002). Estrogenic effects of ethanol and ether extracts of propolis. *Journal of ethnopharmacology*, 82(2-3), 89-95.
- Sorensen, L.K. 2006. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 20: 1135–1143.
- Sosa-Pérez, G., Pérez-Ruiz, E., Pérez-Hernández, P., Cortez-Romero, C., & Gallegos-Sánchez, J. (2017). Intravenous administration of royal jelly in ovarian activity and ovulatory rate of Pelibuey sheep. *Agroproductividad*, 10(2), 42-46.
- Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(7):363-70.

- Soto, A. M., Sonnenschein, C., Chung, K. L., Fernandez, M. F., Olea, N., ve Serrano, F. O. (1995). The E-SCREEN Assay as a Tool to Identify Estrogens: An Update on Estrogenic Environmental Pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103, 113. <https://doi.org/10.2307/3432519>
- Spagnoletti, A., Paulesu, L., Mannelli, C., Ermini, L., Romagnoli, R., Cintorino, M., & Ietta, F. (2015). Low concentrations of Bisphenol A and para-Nonylphenol affect extravillous pathway of human trophoblast cells. *Molecular and cellular endocrinology*, 412, 56-64.
- Sparks, T. C. (2013). Insecticide discovery: An evaluation and analysis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107(1), 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.05.012>
- Spulber, R., Chifiriuc, C., Fleancu, M., Popa, O., & Băbeanu, N. (2018). Antibacterial activity of magnetite nanoparticles coated with bee pollen extracts. *In Agriculture for Life, Life for Agriculture'Conf. Proc* (pp. 579-585).
- Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR: A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere* 1998, 36(10):2149-2173.
- Steinmaus, C., Miller, M. D., & Howd, R. (2007). Impact of smoking and thiocyanate on perchlorate and thyroid hormone associations in the 2001–2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environmental health perspectives*, 115(9), 1333-1338.
- Steinshamn, H., Purup, S., Thuen, E., & Hansen-Møller, J. (2008). Effects of clover-grass silages and concentrate supplementation on the content of phytoestrogens in dairy cow milk. *Journal of Dairy Science*, 91(7), 2715-2725. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0857>
- Stoica, A., Pentecost, E., Martin, M.B. (2000). Effects of arsenite on estrogen receptor- α expression and activity in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*, 114, 3595–3602.
- Stojanović, B., Radović, L., Natić, D., Dodevska, M., Vraştanović-Pavičević, G., Balaban, M., ... & Antić, V. (2019). Influence of a storage conditions on migration of bisphenol A from epoxy–phenolic coating to canned meat products. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 84(4), 377-389.
- Streifer, M. & Gore, A.C. (2021). Epigenetics, estrogenic endocrine-disrupting chemicals (EDCs), and the brain. *Advances in Pharmacology*. 2021; 92: 73-99. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2021.03.006>
- Strom, B.L., Schinnar, R., Ziegler, E.E., Barnhart, K.T., Sammel, M.D., Macones, G.A., Stallings, V.A., Drulis, J.M., Nelson, S.E. and Hanson, S.A. 2001. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *Journal of the American Medical Association*. 286:807–814.

- Strumylaite L, Kregzdyte R, Bogusevicius A, Poskiene L, Baranauskiene D, Pranys D (2019) Cadmium exposure and risk of breast cancer by histological and tumor receptor subtype in white caucasian women: a hospital-based case-control study. *Int J Mol Sci*, 20(12):, 029. <https://doi.org/10.3390/ijms20123029>
- Sugiyama, S.; Shimada, N.; Miyoshi, H.; Yamauchi, K. 2005. Detection of thyroid systemdisrupting chemicals using in vitro and in vivo screening assays in *Xenopus laevis*. *Toxicol. Sci.* 2005, 88, 367-374.
- Sun, X., Liu, W., Zhang, B., Shen, X., Hu, C., Chen, X., ... & Li, Y. (2019). Maternal heavy metal exposure, thyroid hormones, and birth outcomes: a prospective cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(11), 5043-5052.
- Sungur, Ş., Köroğlu, M., Özkan, A. (2014). Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets, *Food Chemistry*, 142, 87-91.
- Şahin, S., & Karkar, B. (2019). The antioxidant properties of the chestnut bee pollen extract and its preventive action against oxidatively induced damage in DNA bases. *Journal of food biochemistry*, 43(7), e12888.
- Şen, E., Tunali, Y., Erkan, M. (2015). Testicular development of male mice offsprings exposed to acrylamide and alcohol during the gestation and lactation period, *Human and Experimental Toxicology*, 34(4), 401-404.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2016). Türkiye Beslenme Rehberi- 2015 (TÜBER). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031.
- Takeuchi, S., Iida, M., Yabushita, H., Matsuda, T., ve Kojima, H. (2008). In vitro screening for aryl hydrocarbon receptor agonistic activity in 200 pesticides using a highly sensitive reporter cell line, DR-EcoScreen cells, and in vivo mouse liver cytochrome P450-1A induction by propanil, diuron and linuron. *Chemosphere*, 74(1), 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.08.015>
- Tan, B. L., & Mohd, M. A. (2003). Analysis of selected pesticides and alkylphenols in human cord blood by gas chromatograph-mass spectrometer. *Talanta*, 61(3), 385-391.
- Tang-Péronard, J. L., Andersen, H. R., Jensen, T. K., & Heitmann, B. L. (2011). Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obesity Reviews*, 12(8), 622-636. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2010.00223/abstract>
- Tatarazako, N., Oda, S., Watanabe, H., Morita, M., ve Iguchi, T. (2003). Juvenile hormone agonists affect the occurrence of male *Daphnia*. *Chemosphere*, 53(8), 827-833. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(03\)00761-6](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00761-6)

- Taxvig, C., Hadrup, N., Boberg, J., Axelstad, M., Bossi, R., Bonfeld-Jørgensen, E. C., Vinggaard, A. M. (2013). In vitro—In vivo correlations for endocrine activity of a mixture of currently used pesticides. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272(3), 757-766. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.07.028>
- Taxvig, C., Vinggaard, A. M., Hass, U., Axelstad, M., Boberg, J., Hansen, P. R., Frederiksen, H., Nellemann, C. (2008). Do Parabens Have the Ability to Interfere with Steroidogenesis? *Toxicological Sciences*, 106(1), 206-213. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn148>
- TEDX (2021). List of Potential Endocrine Disruptors, <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list> (Erişim tarihi 15 Kasım 2021)
- Teixeira, R. R., de Souza, A. V., Peixoto, L. G., Machado, H. L., Caixeta, D. C., Vilela, D. D., ... & Espindola, F. S. (2017). Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats. *Neuroscience letters*, 655, 179-185.
- Ter Veld, M. G. R., Schouten, B., Louisse, J., van Es, D. S., van der Saag, P. T., Rietjens, I. M. C. M., Murk, A. J. (2006). Estrogenic Potency of Food-Packaging-Associated Plasticizers and Antioxidants As Detected in ER α and ER β Reporter Gene Cell Lines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(12), 4407-4416. <https://doi.org/10.1021/jf052864f>
- TGK/2019/44. Türk Gıda Kodeksi Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği, Resmî Gazete, Sayı: 30989.
- Thankamony, A., Pasterski, V., Ong, K. K., Acerini, C. L., & Hughes, I. A. (2016). Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology*, 4(4), 616-625.
- The Danish Environmental Protection Agency. (2021). ED-relevant Legislations. <https://edlists.org/ed-relevant-legislations> (Erişim tarihi 1 Kasım 2021).
- Thompson, L.U., Boucher, B.A., Liu, Z., Cotterchio, M., Kreiger, N. 2006. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestrol. *Nutrition and Cancer*. 54:184–201.
- Thomson, B. M., Nokes, C. J., Cressey, P.J. (2007) Intake and risk assessment of nitrate and nitrite from New Zealand foods and drinking water, *Food Additives & Contaminants*, 24:2, 113-121, <https://doi.org/10.1080/02652030600934206>

- Til, H. P., Kuper, C. F., Falke, H.E. (1997). Nitrite-induced adrenal effects in rats and the consequences for the no-observed-effect level. *Food and Chemical Toxicology*, 35(3-4), 349-355. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00122-1](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00122-1)
- Tiryaki, O., 2013. Pestisit kalıntıları, analitik kalite güvencesi ve gıda güvenliği Konferansı, 26 Kasım 2013, ÇOMÜ Ziraat Fakültesi, Çanakkale.
- Todaka, E., Sakurai, K., Fukata, H., Miyagawa, H., Uzuki, M., Omori, M., Osada, H., Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Iguchi, T. and Mori, C. 2005. Fetal exposure to phytoestrogens – the difference in phytoestrogen status between mother and fetus. *Environmental Research*. 99, 195–203.
- Topper, V. Y., Walker, D. M., & Gore, A. C. (2015). Sexually dimorphic effects of gestational endocrine-disrupting chemicals on microRNA expression in the developing rat hypothalamus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 414, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.07.013>
- Tran, D.Q., Kow, K. Y., McLachlan, J. A., Arnold, S. F. (1996). The Inhibition of Estrogen Receptor-Mediated Responses by Chloro-S-triazine-Derived Compounds Is Dependent on Estradiol Concentration in Yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 227(1), 140-146. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1480>
- Tranfo, G., Caporossi, L., Paci, E., Aragona, C., Romanzi, D., De Carolis, C., ... & Pera, A. (2012). Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems. *Toxicology letters*, 213(1), 15-20.
- Trapphoff, T., Heiligentag, M., El Hajj, N., Haaf, T., & Eichenlaub-Ritter, U. (2013). Chronic exposure to a low concentration of bisphenol A during follicle culture affects the epigenetic status of germinal vesicles and metaphase II oocytes. *Fertility and sterility*, 100(6), 1758-1767.
- Trasande, L., Shaffer, R.M., Sathyanarayana, S. 2018. Food Additives and Child Health, *Pediatrics* (2018) 142 (2): e20181410.
- Trösken, E. R., Adamska, M., Arand, M., Zarn, J. A., Patten, C., Völkel, W., Lutz, W. K. (2006). Comparison of lanosterol-14 α -demethylase (CYP51) of human and *Candida albicans* for inhibition by different antifungal azoles. *Toxicology*, 228(1), 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.08.007>
- Tsang, V., Fry, R. C., Niculescu, M. D., Rager, J. E., Saunders, J., Paul, D. S., ... & Drobná, Z. (2012). The epigenetic effects of a high prenatal folate intake in male mouse fetuses exposed in utero to arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264(3), 439-450. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.08.022>.

- Turner, J.V., Agatonovic-Kustrin, S., Glass, B.D. (2007). Molecular aspects of phytoestrogen selective binding at estrogen receptors. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 96: 1879–1885.
- Turusov, V., Rakitsky, V., & Tomatis, L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, persistence, and risks. *Environmental Health Perspectives*, 110(2), 125-128. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110125>
- Turyk, M. E., Anderson, H. A., & Persky, V. W. (2007). Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environmental health perspectives*, 115(8), 1197-1203.
- Türk Gıda Kodeksi. (2023). Katkı Maddeleri Yönetmeliği, Tarım ve Orman Bakanlığı, Resmî Gazete No:32338 (Tarih 13.10.2023).
- Tzatzarakis, M.N., Karzi, V., Vakonaki, E., Goumenou, M., Kavvalakis, M., Stivaktakis, P., Tsitsimpikou, C, Tsakiris, I., Rizos, A.K., Tsatsakis, A.M. 2017. Bisphenol A in soft drinks and canned foods and data evaluation. *Food Additives & Contaminants: Part B*, 10 (2), 85–90.
- United Nations Environment Programme. (2017). Overview Report III: Existing national, regional, and global regulatory frameworks addressing Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25636/edc_report3.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Erişim tarihi 1 Kasım 2021)
- URL 1. TEDX. List of Potential Endocrine Disruptors,
- URL 2. (2021). Endocrine Disruptors. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index_en.htm (Erişim Tarihi: 30 Kasım 2021)
- URL 3. (2021). Yayınlanan / Görüşe Açılan Bilimsel Görüşler ve Kılavuzlar, Tarım ve Orman Bakanlığı, <https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/955/bilimsel-gorus-kilavuz> (Erişim Tarihi: 15 Kasım 2021)
- URL 4. (2021) Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu, Tarım ve Orman Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, <https://kms.kaysis.gov.tr/Home/Goster/183063> (Erişim Tarihi: 15 Kasım 2021)
- URL 5. (2021). Bitki Koruma Ürün Ruhsatları, Tarım ve Orman Bakanlığı BKÜ Veri Tabanı, <https://bku.tarimorman.gov.tr/BKURuhsat/Index> (Erişim Tarihi: 15 Kasım 2021)
- URL 6. (2021). Biyosidal Ürünler Yönetmeliği, Tarım ve Orman Bakanlığı, <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=13672&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> (Erişim Tarihi 16.11.2021)

- Urpi-Sarda, M., Morand, C., Besson, C., Kraft, G., Viala, D., Scalbert, A., Besle, J-M., Manach, C. (2008) Tissue distribution of isoflavones in ewes after consumption of red clover silage. *Archives of biochemistry and biophysics*, 476: 205–10. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.05.002>
- US EPA. (United States Environmental Protection Agency). (2020) Bisphenol ACASRN 80-05-7. Available online: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=356 (accessed on 18 May 2020).
- Valer'evna, Z. E., & Ivanovich, B. G. Hormonal Status And Productive Qualities Of Young Pigs At Inclusion In A Diet Feeding Homogenate Drone Brood. *Сельскохозяйственные Науки (Agricultural Sciences)*, 636, 3-7.
- Van den Berg, K. J., Van Raaij, J. A. G. M., Bragt, P. C., & Notten, W. R. F. (1991). Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels in vivo. *Archives of Toxicology*, 65(1), 15-19. <https://doi.org/10.1007/BF01973497>
- Vandenberg, L.N. (2019). Low dose effects challenge the evaluation of endocrine disrupting chemicals, *Trends in Food Science & Technology*, 84, 58-61 <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.11.029>
- Vandenberg, L. N. (2021). Endocrine disrupting chemicals and the mammary gland. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 92, pp. 237-277). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2021.04.005>
- Vardar-Ünlü, G., Silici, S., & Ünlü, M. (2008). Composition and in vitro antimicrobial activity of Populus buds and poplar-type propolis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 24(7), 1011-1017.
- Vardi, A., Bosviel, R., Rabiau, N., Adjakly, M., Satih, S., Dechelotte, P., Boiteux, J.P., Fontana, L., Bignon, Y.J., Guy, L. & Bernard-Gallon, D. J. (2010). Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells. *in vivo*, 24(4), 393-400.
- Vargas Galdos, D. M. M. (2009). Quantification of Soy Isoflavones in Commercial Eggs and Their Transfer from Poultry Feed into Eggs and Tissues [Master's thesis, Ohio State University]. OhioLINK Electronic Theses and Dissertations Center. http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc_num=osu1236706764

- Veiga-Lopez, A., Luense, L. J., Christenson, L. K., & Padmanabhan, V. (2013). Developmental programming: gestational bisphenol-A treatment alters trajectory of fetal ovarian gene expression. *Endocrinology*, 154(5), 1873-1884.
- Vergne, S., Titier, K., Bernard, V., Asselineau, J., Durand, M., Lamothe, V., ... & Sauvant, P. (2007). Bioavailability and urinary excretion of isoflavones in humans: effects of soy-based supplements formulation and equol production. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 43(4), 1488-1494.
- Veshkini, A., Mohammadi-Sangcheshmeh, A., Ghanem, N., Abazari-Kia, A. H., Mottaghi, E., Kamaledini, R., ... & Gastal, E. L. (2018). Oocyte maturation with royal jelly increases embryo development and reduces apoptosis in goats. *Animal Reproduction*, 15(2), 124.
- Vezina, C. M., Lin, T. M., & Peterson, R. E. (2009). AHR signaling in prostate growth, morphogenesis, and disease. *Biochemical pharmacology*, 77(4), 566-576.
- Vilela, J., Hartmann, A., Silva, E. F., Cardoso, T., Corcini, C. D., Varela-Junior, A. S., ... & Colares, E. P. (2014). Sperm impairments in adult vesper mice (*Calomys laucha*) caused by in utero exposure to bisphenol A. *Andrologia*, 46(9), 971-978.
- Vinggaard, A. M., Hnida, C., Breinholt, V., ve Larsen, J. C. (2000). Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicology In-vitro*, 14(3), 227-234. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(00\)00018-7](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(00)00018-7)
- Virtanen HE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207(2 Suppl):501-5.
- Virtue, S., & Vidal-Puig, A. (2010). Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids*, 1801(3), 338-349.
- Visser, T. J., Kaptein, E., van Toor, H., Van Raaij, J. A., Van den Berg, K. J., Joe, C. T., ... & Brouwer, A. (1993). Glucuronidation of thyroid hormone in rat liver: effects of in vivo treatment with microsomal enzyme inducers and in vitro assay conditions. *Endocrinology*, 133(5), 2177-2186.
- Vlassi, E., Bempelou, E., Liapis K., Arapis, G. (2020) Consumer safety evaluation after monitoring of endocrine disruptor pesticide residues: a case study of Thessaly, Central Greece, *Toxicological & Environmental Chemistry*, 102,1-4, 105-123, <https://doi.org/10.1080/02772248.2020.1770256>

- Wan, M. L. Y., Co, V. A., & El-Nezami, H. (2021). Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-27.
- Wang, B., Liu, J. J., Wang, Y., Fu, L., Shen, R., Yu, Z., Wang, H., Chen, Y.H., Zhang, C., Meng, X.H., & Xu, D. X. (2017). Maternal fenvalerate exposure induces fetal intrauterine growth restriction through disrupting placental thyroid hormone receptor signaling. *Toxicological Sciences*, 157(2), 377-386.
- Wang, H. F., Liu, M., Li, N., Luo, T., Zheng, L. P., & Zeng, X. H. (2016). Bisphenol A impairs mature sperm functions by a Catsper-relevant mechanism. *Toxicological Sciences*, 152(1), 145-154.
- Wang, H., & Murphy, P. A. (1994). Isoflavone Content in Commercial Soybean Foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 42(8), 1666–1673. <https://doi.org/10.1021/jf00044a016>
- Wang, R. D., Su, G. H., Wang, L., Xia, Q., Liu, R., Lu, Q., & Zhang, J. L. (2018). Identification and mechanism of effective components from rape (*Brassica napus* L.) bee pollen on serum uric acid level and xanthine oxidase activity. *Journal of Functional Foods*, 47, 241-251.
- Wang, Y., Qian, H., (2021). Phthalates and Their Impacts on Human Health, *Healthcare* 9, 603, 1-9.
- Warner, M., Eskenazi, B., Mocarelli, P., Gerthoux, P. M., Samuels, S., Needham, L., Patterson, D., & Brambilla, P. (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental health perspectives*, 110(7), 625-628.
- Watanabe, S., Uesugi, S. & Kikuchi., Y. (2002). Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. *Biomed Pharmacother* 56: 302–312.
- Weiss, J. M., Andersson, P. L., Lamoree, M. H., Leonards, P. E., van Leeuwen, S. P., & Hamers, T. (2009). Competitive binding of poly-and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicological sciences*, 109(2), 206-216.
- Weuve, J., Hauser, R., Calafat, A. M., Missmer, S. A., & Wise, L. A. (2010). Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999–2004. *Environmental health perspectives*, 118(6), 825-832.
- WHO (World Health Organization). 1998. Guidelines for drinking-water quality. 2nd. Addendum to volume 2. Geneva: Health criteria and other supporting information. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38551>

- WHO (World Health Organization), (2012). State of the science of endocrine disrupting chemicals 201: summary for decision-makers. A. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling, K.A. Kidd and R.T. Zoeller (eds), United Nations Environment Programme, Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78102>
- WHO (World Health Organization). (2018). Pesticide residues in food. Accessed December 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pesticide-residues-in-food>
- WHO (World Health Organization). (2021). Chemical Safety. Erişim adresi: <http://www.who.int/ipcs/en/> [Erişim Tarihi: 30 Kasım 2021].
- Wolff, M. S., Britton, J. A., Boguski, L., Hochman, S., Maloney, N., Serra, N., Liu, Z., Berkowitz, G., and Forman, J. (2008). Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environmental research*, 107(3), 393-400.
- Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., Pinney, S. M., Windham, G., Liao, L., Biro, F., Kushi, L. H., Erdmann, C., Hiatt, R. A., Rybak, M. E., Calafat, A.M. and the Breast Cancer and Environment Research Centers (2010). Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environmental health perspectives*, 118(7), 1039-1046.
- Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., McGovern, K., Windham, G. C., Pinney, S. M., Galvez, M., ... & Breast Cancer and Environment Research Program. (2014). Phthalate exposure and pubertal development in a longitudinal study of US girls. *Human reproduction*, 29(7), 1558-1566.
- Wormuth, M., Scheringer, M., Vollenweider, M., Hungerbühler, K. 2006. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis* 26 (3):803–24. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>
- Wright, R.O., Tsaih, S.W., Schwartz, J., Wright, R. J., & Hu, H. (2003). Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *The Journal of Pediatrics*, 142(1), 9-14. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.mpd0344>
- Wu, B., Pan, D., Zheng, X., Ding, H., Ma, Z., Xie, M., & Ge, S. (2017). Long-term effects of neonatal exposure to bisphenol A on testes structure and the expression of Boule in testes of male mice. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research*, 46(6), 975-980.

- Wu, A. H., Franke, A. A., Wilkens, L. R., Tseng, C., Conroy, S. M., Li, Y., ... & Cheng, I. (2021). Risk of Breast Cancer and pre-diagnostic urinary excretion of bisphenol A, triclosan, and parabens: the Multiethnic Cohort Study. *International Journal of Cancer*.
- Xu, Q., Yin, X., Wang, M., Wang, H., Zhang, N., Shen, Y., Xu, S., Zhang, L., Gu, Z. 2010. Analysis of phthalate migration from plastic containers to packaged cooking oil and mineral water. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(21), 11311–11317. <https://doi.org/10.1021/jf102821h>.
- Yamabe, Y., Hoshino, A., Imura, N., Suzuki, T., ve Himeno, S. (2000). Enhancement of Androgen-Dependent Transcription and Cell Proliferation by Tributyltin and Triphenyltin in Human Prostate Cancer Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 169(2), 177-184. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.9067>
- Yamanaka, A., Okamoto, Y., Iwata, A., Yasui, A., Takada, T., & Kojima, N. (2012). Estrogen Replacement Effect of Brazilian Propolis in Ovariectomized Rats. In *日本毒性学会学術年会 The 6th International Congress Of Asian Society Of Toxicology* (Pp. Ap-175). 日本毒性学会.
- Yan, S.-K., Liu, R.-H., Jin, H.-Z., Liu, X.-R., Ye, J., Shan, L., & Zhang, W.-D. (2015). “Omics” in pharmaceutical research: overview, applications, challenges, and future perspectives. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13(1), 3–21. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(15\)60002-4](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(15)60002-4)
- Yang A, Zhou M, Zhang L, Xie G, Chen H, Liu Z, Ma W. (2012) Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats. *Food and chemical Toxicology* 50(6): 1834-1840.
- Yang, F.-W., Li, Y.-X., Ren, F.-Z., Luo, J., Pang, G.-F. (2019). Assessment of the endocrine-disrupting effects of organophosphorus pesticide triazophos and its metabolites on endocrine hormones biosynthesis, transport and receptor binding in silico. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 110759. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110759>
- Yang, J., Song, W., Wang, X., Li, Y., Sun, J., Gong, W., & Sun, C. (2019). Migration of phthalates from plastic packages to convenience foods and its cumulative health risk assessments. *Food Additives and Contaminants: Part B Surveillance*, 12(3), 151–158
- Yang, M., Ryu, J. H., Jeon, R., Kang, D., & Yoo, K. Y. (2009). Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Archives of toxicology*, 83(3), 281-285.

- Ye, X., Pan, W., Zhao, Y., Zhao, S., Zhu, Y., Liu, W., & Liu, J. (2017). Association of pyrethroids exposure with onset of puberty in Chinese girls. *Environmental Pollution*, 227, 606-612.
- Yeşil Mütabakata Eylem Planı (2021). Ticaret Bakanlığı, <https://ticaret.gov.tr/data/60f1200013b876eb28421b23/MUTABAKAT%20YE%C5%9E%C4%B0L.pdf> (Erişim Tarihi 16.11.2021).
- Yıldız Fendoğlu, B., Koçer-gümüşel, B. & Erkekoğlu, P. (2019). Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere ve Etki Mekanizmalarına Genel Bir Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 39 (1), 30-43. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/hujpharm/issue/51054/665831>
- Yılmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(1), 127-147. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>.
- Yılmaz, B., Yildizbayrak, N., Aydın, Y., Erkan, M. 2017. Evidence of acrylamide- and glycidamide-induced oxidative stress and apoptosis in Leydig and Sertoli cells, *Human and Experimental Toxicology*, 36(12), 1255-1235.
- Yonekubo, J., Hayakawa, K., & Sajiki, J. (2008). Concentrations of bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and their derivatives in canned foods in Japanese markets. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(6), 2041-2047.
- Yoshida H, Harada H, Nohta H, Yamaguchi M. Liquid chromatographic determination of bisphenols based on intramolecular excimer-forming fluorescence derivatization. *Analytica Chimica Acta*, 2003; 488, 211–221.
- You, M. M., Liu, Y. C., Chen, Y. F., Pan, Y. M., Miao, Z. N., Shi, Y. Z., ... & Hu, F. L. (2020). Royal jelly attenuates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting oxidative stress and regulating the expression of circadian genes in ovariectomized rats. *Journal of food biochemistry*, 44(3), e13138.
- Yu, W. G., Liu, W., & Jin, Y. H. (2009). Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 28(5), 990-996.
- Yu, Y., Ma, R., Yu, L., Cai, Z., Li, H., Zuo, Y., Wang, Z., Li, H. (2018). Combined effects of cadmium and tetrabromobisphenol a (TBBPA) on development, antioxidant enzymes activity and thyroid hormones in female rats. *Chem Biol Interact* 289, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.04.024>

- Yu, Z., Han, Y., Shen, R., Huang, K., Xu, Y. Y., Wang, Q. N., ... & Tao, F. B. (2018). Gestational di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure causes fetal intrauterine growth restriction through disturbing placental thyroid hormone receptor signaling. *Toxicology letters*, 294, 1-10.
- Zama, A. M., & Uzumcu, M. (2009). Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology*, 150(10), 4681-4691.
- Zhang, H., Wang, X., Wang, K., & Li, C. (2015). Antioxidant and tyrosinase inhibitory properties of aqueous ethanol extracts from monofloral bee pollen. *Journal of Apicultural Science*, 59(1), 119-128.
- Zhang, J., Ali, H. I., Bedi, Y. S., & Choudhury, M. (2015). The plasticizer BBP selectively inhibits epigenetic regulator sirtuins. *Toxicology*, 338, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.10.004>
- Zhang, X. L., Liu, N., Weng, S. F., & Wang, H. S. (2016). Bisphenol A Increases the Migration and Invasion of Triple-Negative Breast Cancer Cells via Oestrogen-related Receptor Gamma. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 119(4), 389-395.
- Zhang, X., & Ho, S. M. (2011). Epigenetics meets endocrinology. *Journal of molecular endocrinology*, 46(1), R11.
- Zhang, Y., Chen, X., Zhang, Yu. 2021. Analytical chemistry formation mitigation and risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons: From food processing to in vivo metabolic transformation, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20, 1422-1456.
- Zhao, E., and Mu, Q. 2011. Phytoestrogen biological actions on Mammalian reproductive system and cancer growth. *Sci Pharm* 79: 1–20.
- Zhao, M., Lewis Wang, F. S., Hu, X., Chen, F., Chan, H. M. 2017. Acrylamide-induced neurotoxicity in primary astrocytes and microglia: Roles of the Nrf2-ARE and NF-κB pathways, *Food and Chemical Toxicology*, 106, 25-35.
- Zhou, Z., Goodrich, J. M., & Strakovsky, R. S. (2020). Mitochondrial epigenetics and environmental health: making a case for endocrine disrupting chemicals. *Toxicological Sciences*. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa129>
- Zidan, N. E. H. A. (2009). Evaluation of the Reproductive Toxicity of Chlorpyrifos Methyl, Diazinon and Profenofos Pesticides in Male Rats. <https://docsdrive.com/pdfs/ansinet/ijp/2009/51-57.pdf>

- Zingue, S., Cisilotto, J., Fogang, R. C. M., Tchoupang, E. N., Ndinteh, D. T., Tchuenguem Fohouo, N. F., ... & Creczynski-Pasa, T. B. (2021). The antimammary tumor effects of ethanolic extract of propolis from Adamawa region (Cameroon) are by apoptosis via reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Environmental Toxicology*, 36(5), 861-873.
- Ziv-Gal, A., Wang, W., Zhou, C., & Flaws, J. A. (2015). The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 284(3), 354-362.
- Zota, A. R., Singla, V., Adamkiewicz, G., Mitro, S. D., & Dodson, R. E. (2017). Reducing chemical exposures at home: opportunities for action. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 71(9), 937-940. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-208676>.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı
Üniversiteler Mahallesi Şehit Mehmet Bayraktar Caddesi No:3 Çankaya/Ankara.
Eposta: beslenme@saglik.gov.tr
Tel:03125655112