

### ENDOKRİN BOZUCULAR

*Begüm Yurdakök<sup>1</sup>*

**Özet :** Kişisel bakım ürünleri, pestisit, endüstriyel katkıları, gıda katkı maddeleri gibi pek çok yerde yaygın olarak kullanılan kimyasalların endokrin bozucu (EB) etkisi günümüzün önemli tartışma konularındandır. Karmaşık etki mekanizmaları, bu kimyasalların sınıflandırmaları için gerekli test sistemlerinin oluşturulması ve bu maddelerin mevzuatta değerlendirilebilmelerinde önemli bir sorunu oluşturmaktadır. Kanser, diyabet, obesite, infertilite, metabolik hastalıklar gibi kronik hastalıklarla ilişkilendirilen ve veteriner halk sağlığı bakımından önem taşıması nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de araştırılan EB kimyasallar hakkında hazırlanan bu derleme ile bu maddelerin etkileri, etki mekanizmaları, kaynakları, toksisite testleri, kalıntı, mevzuat, epigenetik faktörler ve doğal yaşam üzerine etkileri hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Endokrin bozucu kimyasallar, veteriner halk sağlığı, kalıntı.

**Summary :** Endocrine disrupting properties of chemicals used widely for different purposes in daily life such as personal care products, pesticides, industrial additives, food additives are currently an important topic for discussion. The complexity of their mechanism of action compromises difficulties for their classification by toxicity tests and for authorities for legislation. This review covers the mechanism of action, sources, toxicity tests, residues, epigenetic factors and fate in environment issues related to endocrine disrupting chemicals, causing several chronic diseases such as cancer, diabetes, obesity, infertility and metabolic diseases which are widely researched worldwide and in our country for their public health importance.

**Key words:** Endocrine disrupting chemicals, veterinary public health, residue.

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı



### **Giriş**

Gündelik hayatın bir parçası olan ve her geçen gün miktar ve çeşit olarak artan kimyasallar ile dünyada hastalık ve ölüm nedenlerinin başında gelen kronik hastalıklar (non enfeksiyöz) arasındaki ilişki günümüzün önemli araştırma konularındandır (Hanson ve Gluckman, 2011). Kimyasalların üretimi ve kullanımına paralel olarak yenidoğanlarda intrauterin büyüme geriliği, doğuştan bozukluklar, çocuklarda nörogelişimsel bozukluklar, astım, kanser, diyabet ve obesite; yetişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, obesite, alerjik, otoimmün ve metabolik hastalıkların arttığı bildirilmiştir (Beronius, 2013). Dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkileyecek şekilde diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında (koroner yetmezlik gibi) ve meme, pankreas, endometriyal, prostat ve böbrek kanserleri insidanslarında (endüstriyelmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre bu artış beş katı kadar daha fazladır) artış; kadınlarda erken puberte vaka sayısında, gebe kalma ve gebeliğin sürdürülebilmesi sorunlarında, polisiklik over sendromu ve endometriyozis olgularında artış; erkeklerde semen kalitesinde azalış; yenidoğanlarda ölüm, prematüre doğum, solunum ve sinir sistemi bozuklukları (disleksi, otizm, mental retardasyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hastalığı gibi), tiroid hastalıkları ve genital organ malformasyonlarında (kriptorşidizm, hipospadias gibi) artış görülmektedir (WHO, 2012). Çevresel kirlenmelerin büyük çoğunluğunun normal endokrin sistem fonksiyonlarını spesifik olarak etkilediği; insan hastalıklarının yaklaşık %24'ünün çevresel kaynaklı olduğu (Prüss-Üstün ve Corvalán, 2006); pet, besi, vahşi ve diğer hayvanlar üzerine ise etkilerin tam olarak bilinmediği göz önünde bulundurulduğunda endokrin bozucular (EB), öncelikli çalışma alanları arasında yer almaktadır (WHO, 2012).

Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı (IPCS)'nin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP) ve Uluslararası Çalışma Örgütü'nün (ILO) 2002 yılında ortaklaşa düzenlediği Endokrin Bozucuların Bilimsel Olarak Global Belirlenmesi / Değerlendirmesi toplantısında endokrin bozucu kimyasal (EBK) tanımlamasını "**homeostazın, üreme, gelişme ve/veya davranışlardan sorumlu olan doğal hormonların sentez/üretim, salınım, taşınma, bağlanma, aktivite ve vücuttan atılmalarına etki eden ekzojen madde/madde karışımları**" olarak yapmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (US EPA) (WHO, 2012; Kavlock ve ark. 1996) ve Endokrin Derneği "**hormonun/ların etkisinde her hangi bir değişikliğe neden olabilen ekzojen kimyasal veya kimyasal madde karışımı**" (Zoeller ve ark., 2012); Avrupa Birliği (AB) ise "**bozulmamış bir canlıda ya da nesillerinde, endokrin fonksiyonundaki değişikliklere bağlı istenmeyen sağlık etkileri yaratan ekzojen maddeler**" (EU Commission, 1996) olarak yapmaktadır. Endokrin bozucu kimyasal tanımlaması halen tartışılmakta olup özellikle kimyasalın sınıflandırılması, risk değerlendirmeleri ve yasal önlemlerin alınabilmesi açısından önem arz etmektedir.

### **Etkileri**

In vitro ve hayvan deneyleri ile epidemiyolojik çalışmalar ışığında EBK'ların olumsuz etkileri arasında yukarıda belirtilen kronik hastalıklarla da ilişkilendirilebilen dişi ve erkek üreme sistemi üzerine etkiler (Tablo 1), tiroid bozuklukları ve hastalıkları (konjenital hipotiroidizm, tiroid kanser riski, tiroid hormonları ile etkileşim), nörogelişimsel bozukluklar (hormon bozukluğuna bağlı beyin gelişimi ile ilgili bozukluklar, davranış bozuklukları gibi), hormona bağlı kanserler (meme, endometriyal, over, prostat, testis ve tiroid kanseri gibi endokrin ilişkili kanserler), adrenal bozukluklar (deniz aslanlarında

dioksin, PCB ve metil civaya bağlı adrenal lezyonlar), kemik bozuklukları (kemik fonksiyonunda önemli rol oynayan östrojen ile ilgili bozukluklara bağlı osteoporotik kemik kırılmalarında artış), metabolik bozukluklar (metabolik sendrom, obezite, diyabet) ve bağışıklık fonksiyonu bozuklukları (bağışıklık fonksiyonundan sorumlu kortizol, östrojen, tiroid hormonu ve karaciğer X reseptör (LXR-liver X receptor)

ve peroksizom proliferatör etkinleyici reseptör alfa (PPAR-peroxisome proliferator activated receptor alpha) gibi nükleer reseptörlerin fonksiyonundaki bozukluklara bağlı immün sistem hastalıklarının ve sistematik inflamasyonların gelişmesi, allerji, otoimmün hastalıklar, astım gibi) gibi çeşitli hastalıklar bulunur (Kortenkamp ve ark., 2011).

Tablo 1. Endokrin Bozucu Kimyasalların Üreme Sistemi Üzerine Etkileri (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009)

	Fetal/Neonatal	Prepubertal	Pubertal	Yetişkin
<b>Süreç</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntrauterin büyüme</li> <li>• Cinsel farklılaşma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenarş</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonadarş</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spermatogenesis</li> <li>• Ovulasyon</li> </ul>
<b>Erkek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntrauterin büyüme gerilemesi</li> <li>• Kriptorşidizm</li> <li>• Hipospadias</li> <li>• Seminifer tübül atrofi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puberte prekoks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Küçük testis ve yüksek FSH</li> <li>• Erken puberte</li> <li>• Geç puberte</li> <li>• Jinekomasti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligospermi</li> <li>• Testiküler kanser</li> <li>• Prostat hiperplazisi</li> <li>• Leyding ve Sertoli hücrelerinde atrofi</li> <li>• İnfertilite</li> </ul>
<b>Dişi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntrauterin Büyüme Geriliği</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prematür telarş</li> <li>• Puberta prekoks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puberte prekoks prekoksial puberta</li> <li>• Polikistik over sendromu</li> <li>• Geciken ovulasyon siklusu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vajinal adenokarsinoma</li> <li>• Ovulasyon bozuklukları</li> <li>• Benign meme hastalıkları</li> <li>• Meme kanseri</li> <li>• Uterine fibroidler</li> <li>• Laktasyon bozulması</li> </ul>

#### **Etki Mekanizmaları**

EBK'lar bu etkilerini özellikle, östrojen, androjen, progesteron, tiroid hormonları, retinoid reseptörler üzerinden gösterir; bunlar dışında, nükleer, nükleer olmayan steroid hormon, nonsteroid (aril hidrokarbon reseptörü), "orphan" reseptörler, steroid sentezi ve/veya metabolizmasında yer alan enzimatik yollar ile endokrin-üreme sistemlerini oluşturan diğer mekanizmalar üzerinde etkili olmaktadır (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009). Çok düşük

konsantrasyonlarda bile reseptörlerin etkinleşmesi; reseptörün doyunluğuna ulaşmamasına rağmen etkinlik gösterebilmesi; her hormonun farklı gelişme dönemlerinde farklı etkilere sahip olması; hormonlar arası agonizma, antagonizma ve sinerjizma, negatif-pozitif geribildirim yolları ile endokrin bozukluğuna neden olan kimyasalların çok düşük dozlara aynı anda maruziyeti (kimyasal kokteyl); aynı anda birçok sistemi etkileyebilmesi; doğrusal olmayan doz-cevap eğrisi bu kimyasalların kompleks toksisitesini

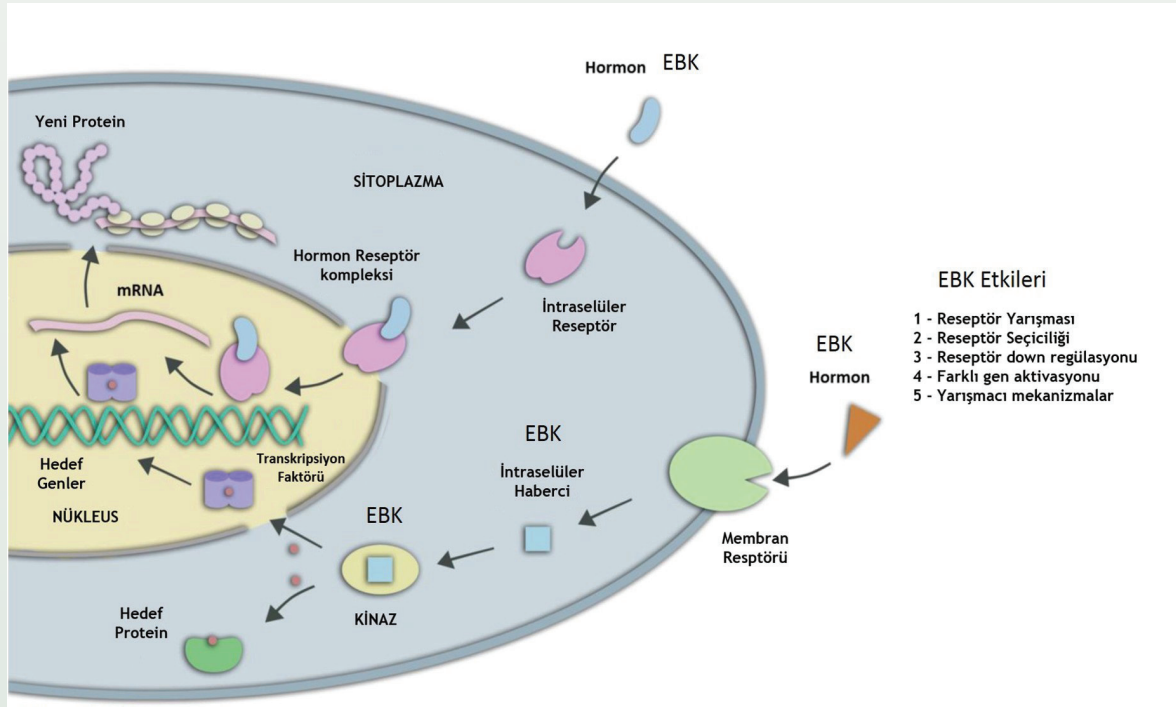


ortaya koymaktadır (Yeşilkaya, 2008; Kortenkamp ve ark., 2011, Zoeller ve ark., 2012). Aynı anda farklı reseptörler üzerine etki etmelerine, Bisfenol A'nın, östrojen reseptörleri (alfa ve 3-x-ERE) ile transkript maymun böbrek hücrelerinde lusiferaz raportör gen testi ile östrojen reseptörlerine bağlanarak, bu reseptörleri etkinleştirilmesi; aynı hücre hattında androjen reseptörü ile transkript edilen hücrelerde ise androjen reseptörüne bağlanarak inhibe etmesi örnek gösterilebilir (Teng ve ark., 2013). EDK'ların hormon üretimi yolları etkilerine ise androjen-östrojen dengesinde önemli rol oynayan ve östrojen biyosentezinin son basamağını katalize eden aromataz enziminin, pestisit metoksiklor ve metaboliti tarafından inhibe edilmesi (Quignot ve ark., 2012); hormon taşınması üzerine etkilerine ise polibrominedifenil eterlerin (PBDE) tiroid

hormonlarının taşıyıcı proteinine (transtiretin) bağlanması ve bu hormonların taşınmasının engellenmesi (Meerts ve ark., 2000) örnek gösterilebilir.

Hormon reseptörleri doğal ligandlarına daha yüksek afinite ile bağlanırken, EBK bazı istisnalar (nanomolar düzeylerde bile retinoid-X reseptörü ve PPAR subtip gamaya etkin hormonundan daha yüksek bir afinite ile bağlanan tribüttilin gibi) dışında genel olarak ligandlara daha düşük ilgi ile bağlanır. Reseptöre bağlanan kimyasal aynı anda reseptör aktivasyonundan sorumlu olmayabilmektedir, dolayısıyla kimyasalın liganda bağlanma afinitesini, etki gücü (potens) ve etki oluşturabilme özelliği ile karıştırılmaması gerekmektedir (Grun ve Blumberg, 2006) (Şekil 1)

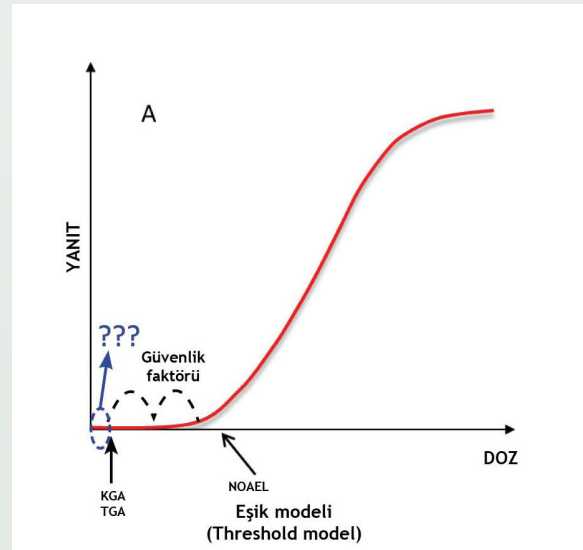
Şekil 1. İntraselüler reseptörler ya da membran aracılı reseptörler ile hormon etkinleşmesi ve hücresel yollar şeması. (Beronius, 2013)

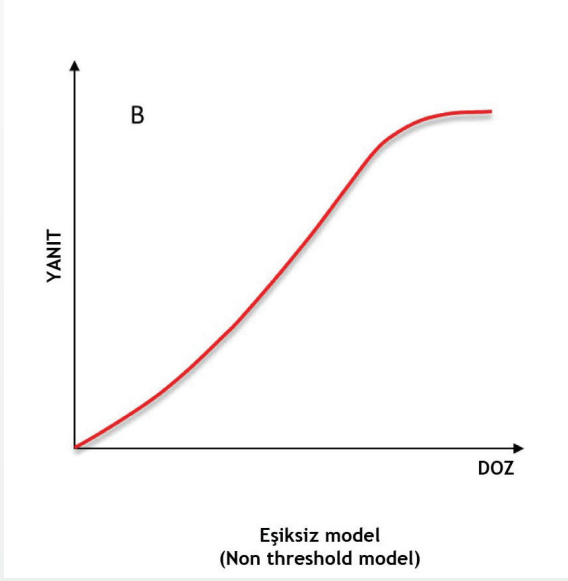


EBK'ların farklı etkinlik mekanizmalarına sahip olmaları (tek bir EBK'ın hem östrojenik, hem anti-andronik etkiye sahip olması, orijinal bileşikten farklı yollar üzerinden metabolize olması, farklı dokularda etki ettiği hormon reseptör ekspresyonunun farklılığı gibi) nedeniyle organizmada değişken yanıtlar alınabilmektedir (Zoeller ve ark., 2012; Beronius, 2013). Etkiler türler arasında farklılık gösterebilirken (bazı sıçan türlerinin östrojene özellikle duyarlı olması gibi), gecikmeli olarak da görülebilir (Diethylstilbestrol, gebe kadınlarda, gebelikle ilişkili komplikasyonların azaltılması ve düşük riskine karşı 1940-1970'li yıllarda kullanılmış; ancak bu kadınların kız çocuklarında ergenlik sonrasında çok nadir görülen vajinal temiz hücre adenokarsinoması oluşturduğu, ovaryan germ hücre kanseri ve serviks kanserine neden olduğu tespit edilmiştir) (Newbold, 2004). Çok düşük dozlarda etkili olabilmesi ve non-monotonik doz-yanıt ilişkisi EBK için karakteristik bir özelliktir. Non-monotonik etkilerini ise reseptör yarışması, reseptör seçiciliği, reseptör down regülasyonu, farklı gen aktivasyonu ve yarışmacı mekanizmalar üzerinden yapabilir (Beronius, 2013).

Hormonlar ve benzer şekilde EBK'lar reseptörler ile doğrusal olmayan non-monotonik olarak ifade edilen daha karmaşık şekillerde etkileşime girebilir. Bu doz yanıt eğrisi genellikle U-şekilli (en yüksek yanıtın düşük ve yüksek dozlarda alındığı) olabilirken ters U şekilli (en yüksek yanıtın orta dozlarda alındığı) de olabilmektedir (Şekil 2). Non-monotonik doz yanıt ilişkisi etki mekanizması halen araştırılmaktadır. Olası nedenler arasında ortak etkiye neden olabilecek en az iki (veya daha fazla) farklı monotonik yanıt etkimesi verilebilir. Örnek olarak farklı iki hücre popülasyonunu içeren prostat hücre hatlarının androjenin orta konsantrasyonlarında yüksek konsantrasyona göre daha hızlı üremesi non-monotonik doz cevabı oluştururken, hücre

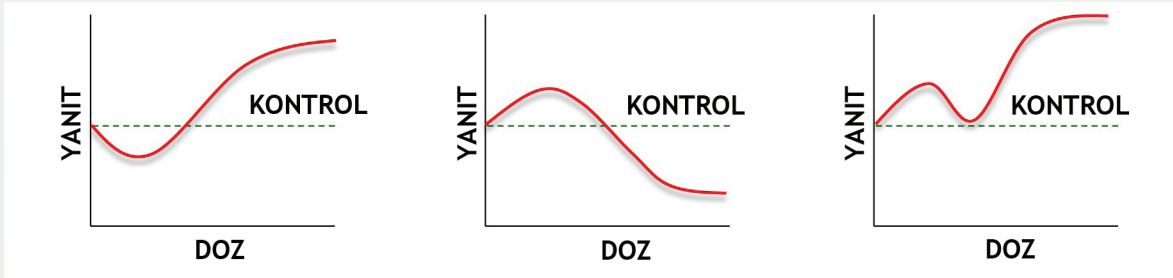
hatlarının ayrı ayrı değerlendirildiğinde testosteron ve androjene monotonik doz yanıt etkisi oluşturması verilebilir (Vandenberg ve ark., 2012). Bir diğer açıklama ise reseptör down regülasyonu ile ilişkilidir. Yüksek konsantrasyonlarda hormon/kimyasalın bulunması, reseptörlere bağlı maddelerin sistemden uzaklaştırılmasını zorlaştırmakta ve reseptör degradasyonuna neden olarak reseptör sayısında azalmaya neden olmaktadır. Dolayısıyla yüksek konsantrasyonlar daha az uygun reseptör fonksiyonuna ve reseptöre bağlı yanıtta kaymaya neden olabilmektedir. Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda maddelerin sitotoksik etki oluşturması ve düşük-yüksek konsantrasyonlarda kimyasal madde/hormonların reseptöre bağlanma afinitesindeki farklılıklar (düşük dozda östrojen, tüm östrojen reseptörlerine etkili bir şekilde bağlanırken; yüksek dozlarda androjen ve tiroid hormon reseptörü gibi diğer hormon reseptörlerine de etki edebilmektedir) da non-monotonik yanıtı açıklayabilir (Şekil 2 ve Şekil 3) (WHO, 2012; Beronius, 2013). Belirtilen karmaşık non-monotonik etki mekanizmaları endokrin bozucuların kompleks toksisite oluşturmalarına neden olur (WHO, 2012)





Şekil 2. Geleneksel doz-yanıt ilişkisinde (A) advers etkinin görülmediği en küçük eşik değeri bulunur ve güvenlik faktörüne göre KGA (kabul edilebilir günlük alım), TGA (tolere edilebilir günlük alım) değerleri hesaplanır. Eşik değerin üzerinde yanıt doz ile artar ve en yüksek yanıt doza bağımlı şekilde ulaşır. Ancak EBK'da olduğu gibi non-monotonik değerlendirmede KGA hesaplamasının yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Genotoksik karsinogenlerde ise tek bir dozun bile etkili olması nedeniyle eşiksiz model değerlendirilir (B) (Beronius, 2013).

Şekil 3. Şekil 2 (A)' da soru işareti (???) ile gösterilen kısım Şekil 3'dekiler gibi non-monotonik doz yanıt ilişkisi olarak U şekilli, ters U şekilli ve bifazik non-monotonik devam edebilir (Beronius, 2013).



Endojen hormonlar gibi EBK'lar da çok düşük dozlarda biyolojik yanıt oluşturabilirler. Ancak bu yanıt hormonların aksine EBK'ların kümülatif etki göstermesinden dolayı daha etkili olabilmektedir. Düşük dozun tanımlanması ise oldukça güçtür ve literatürde farklı açıklamalarla ifade edilir (standardize yasal toksisite çalışmalarının altı bir doz, Görülebilir

zararlı etkiye yol açmayan en küçük düzey (NOAEL) altı doz, kabul edilebilir günlük alım (KGA) altı doz, kanda veya idrarda ölçülebilen maruziyet dozunun altı gibi); ancak bireysel farklılıklar bu doz aralıklarının belirlenmesini güçleştirir (Vandenberg ve ark., 2012) (Tablo 2).

Tablo 2. Düşük dozda etkinlik gösteren ve non-monotonik doz yanıt ilişkili EBKlar (Vandenberg ve ark., 2012).

Insektisid, Fungisit	Endüstriyel/ Genel
Klordan, Klorotalonil, Klorpirifos, DDT, Heptaklor, Hekzaklorobenzen, Maneb, Parathiyon, Metoksiklor, Tributiltin oksit, Vinklozolin, Metoksiklor, Tribütilytin oksit	Araklor, Bisfenol A, Genistein/DES, Dioksin 4-metilbenziliden, Metilparaben, Nikotin, Nonilfenol, Oktilfenol, Sodyum florid, PBDE/PCB, Perklorat

**Kaynakları**

EBK'lar doğada doğal olarak bulunabildiği gibi (sarımsak, maydanoz, kahve gibi besinlerde bulunabilen fitoöstrojenler ancak çok fazla alındığında bu etkiyi gösterir) değişik sentetik ve endüstriyel ürünler (fungusit, herbisit, boya, plastikçözücüler gibi), evsel malzemeler (temizlik malzemeleri, parfüm gibi), ilaçlar (doğum kontrol hapları, dietilstilbestrol gibi) ve ağır metaller (arsenik, kadmiyum, uranyum, kurşun, civa gibi) içerisinde de yer alabilmektedir (Yeşilkaya, 2008, TEDX, 2013) (Tablo 3). AB'nin 2013 Kasım ayında yenilediği ve çeşitli araştırmalarda EB etkisi belirlenen 546 kimyasal için hazırladığı sınıflandırma sistemine göre, bu kimyasalların 147'sinin yüksek miktarda üretildiği, çevrede kalıcı olduğu ve Kategori 1 olarak sınıflandırılabilceği, 66'sının potansiyel

tehlikeli olduğu, 60'ına ise insanların maruz kaldığı bildirilmektedir. Kategori 1, EB etkinin en azından bir canlı organizma üzerinde test edildiği, Kategori 2 EB kimyasalın biyolojik etkinliğinin kanıtlandığı, Kategori 3a ve b ise veri eksikliğine bağlı sınıflandırma yapılamayan ve EB etkinliği bilinmeyen maddelerin olduğu sınıflandırmadır. Kategori 1 içerisinde pestisit, gıda koruyucu, gıda ve farmasötiklerde koruyucu (prezervatif) amacıyla kullanılan, güneş kremlerinde yer alan çeşitli kimyasallar bulunmaktadır. Bunlara borik asit, 4-nonilfenol, omethoat, 4-sikloheksifenol, siklofosamid, mono-n-butilfitalat, tersiyer-butilhidroksianizol, metil tersiyer butil eter, trifluralin, klordimeform, p-kumarik asit, dibromokloropropan, p-hidroksibenzoik asit, etilentiyoüre örnek verilebilir (AB Komisyonu, 2007).

Tablo 3. Potansiyel EBK'lar (TEDX, 2013)

Kaynak	Kullanım alanları	Bazı EBKlar
Evsel ürünler	Bina materyalleri, tekstil, elektronik, temizleme ürünleri, araç ürünleri gibi.	2-klorofenol, 2-fenilfenol, 2-metilrezorsinol, 4-amino-musk ksilen, alüminyum sülfat, alüminyum florid, aroklor, karbaril, diazinon, malatyon, kurşun nitrat, melamin, permetrin, sumitrin (d-fenotrin), ksilen miks izomerleri, zinem, ziram gibi
Kişisel bakım ürünleri	Kozmetik, şampuan, losyon, sabun, deodorant, parfüm, traş ürünleri	4-amino-musk ksilen, 3-benziliden camphor, kafein, klorotimol, di-isononil fitalat, perflorobutansulfonat, triklosan, fenilsalisilat gibi
Gıda katkı maddesi	Antioksidan, boya ve diğer gıda işleme ve paketleme sırasında kullanılan kimyasallar	2-fenilfenol, 4-etilfenol, alfa-tokoferol, alüminyum sülfat, butil paraben, klorin dioksit, klorojenik asit, kobalt klorid, tributiltin, metil paraben
Alevlenme geciktirici	Yangın oluşmasını engellemek için kullanılan kimyasallar	Perfluoronanoik asit, trifenil fosfat, polibromine bifeniller, melamin, borik asit, pentabromofenol, PBDE
Plastik/Lastik	Plastik/lastik işlenmesinde kullanılan bileşik, reactant ya da katkı maddeleri	2-naftol, 2-fenilfenol, PBDE-47, 4-nitrofenol, 4-tert-butilfenol, BPA, BPB, BPC, difenolik asit, epiklorohidrin, difenil fitalat, vinil asetat gibi
Pestisit	İnsektisit, akarisit, herbisit, fungusit, rodentisit, inert olarak bildirilen kimyasallar da dahil olmak üzere biyositler	2-klorofenol, 2-fenilfenol, arsenik, aldrin, amitraz, atrazin, alüminyum sülfat, sipermetrin, siflutrin, dimetoat, dietil fitalat, malatyon, parakuat, propoksür, paratyon gibi



Antimikrobiyel	Mikroorganizmaların üremesini engelleyen ya da onları öldüren kimyasallar	Sülfametazin, gümüş nanopartikülleri, propil paraben, triklosan, tributiltin oksit, klorotimol, sikloheksimid gibi
Biyojenik bileşikler	Doğal olarak bulunabilen fitoöstrojenler, flavonoidler, monofenoller, mikokimyasallar ve fenolik asitler	Amonyak, apigenin, kafein, alfa-tokoferol, krisofanol, naringenin, nikotin, homosistein, zearalenon, kersetin, piretrin, filoretin, kempferol gibi
Endüstriyel katkılar	Yapıştırıcı, plastik, lastik ve ahşap ürünlerinde koruyucu amacıyla kullanılan maddeler, antioksidan ve surfaktanlar	Bifenil, klordan, kobalt klorür, dipropil fitalat, etoksikuin, oktilfenol, p-krezol, perfluoroheptanoik asit, trifeniltin gibi
Çözücüler	Diğer kimyasalları çözdürmede kullanılan solventler	Toluen, ksilen, etilen glikol, metil bromid, n-butylbenzen, nitrobenzene, p-krezol gibi
Metaller	Metal ve metal ürünlerin özütlemeye ve işleminde kullanılan kimyasallar	Arsenik, berilyum sulfat, karbon disulfide, nikel klorid, tiyoüre, manganez, kurşun, kurşun asetat, kurşun nitrat, bakır sülfat,
Yan ürün/Araürün/Aktif ürün	Diğer kimyasalların sentezinde kullanılan ve/veya yan ürünlerin yakılması sonrasında oluşabilecek safsızlıkların ayrıştırılmasında kullanılan kimyasallar	2,3 epoksiopropanol, BPA, difeniltin, dinitrofenol, etilen dibromid, çevresel sigara inhalasyonu, nitrobenzene, metilciva, meril bromid, nitrozobenzen, trikloroetanol gibi
Beşeri/Veteriner/ Araştırma	Hastane, tıbbi tedaviler, ekipman, laboratuvarında kullanılan kimyasallar ve farmasötikler	4-propoksifenol, bütil paraben, kloranil, etoksikuin, fenklorfos, perklorat, fenol kırmızısı, fenolftalein, triklorfon, rezorsinol gibi
Metabolit/Parçalanma	Diğer kimyasalların parçalanma ürünleri	4-amino-musk ksilen, dieldrin, etilen tiyoüre, fotomireks, triadimenol, paraokzon gibi

### **Epigenetik Etki**

Toksikoloji ve güvenlik değerlendirmelerinde önemli yeri olan ve canlıların embriyodan yetişkin bireye doğru ilerleyen gelişim sürecinde gözlemlenen, hücre farklılaşmaları sırasında ortaya çıkan gen ifadesindeki değişiklikleri ifade eden epigenetik faktörler, özellikle EBK'ların fenotipik etkilerini göstermesinde ve değerlendirme aşamalarında önemlidir. Yaşamın ilk safhalarında DNA metilasyonu başlar, dinamik ve geri dönüşümlüdür ve gen ekspresyonunu programlar, erken gelişimden yetişkinliği DNA metilasyonu, gen üzerindeki hatıraları oluşturur (Skinner, 2007). Epigenetik fenomenin üzerinde en

çok çalışma yapılmış olan iki tipi DNA metillenmesi ve histon modifikasyonlarıdır. Yapılan araştırmalar sonucunda, gelişim sürecinde çekirdeğin epigenetik özelliklerinde bir dizi değişimin gerçekleştiği ve hücre potansiyelinin kaybı ile geri dönüşümsüz gen (örn. embriyonik) susturulmasının arasında önemli bir ilişkinin varlığı saptanmıştır (Orcan, 2006).

Hormon iletimi geri dönüşümlü olup hücre fonksiyonlarda değişikliklere neden olabilmektedir. Gelişim sırasında steroid hormonlar gen etkinliği üzerine kalıcı etkiler yapabilmekte, canlının ilerleyen yaşamında sekonder hormonal iletiler için



yanıtlayıcı öncül genleri kontrol edebilmektedir. Bu hormonal yazılım da DNA metilasyonu gibi çeşitli epigenetik mekanizmaları içerebilmekte, bir hücresel nesilden diğerine aktarılabilen ve yetişkinlikte de kalabilmektedir. EBK da hormonlara benzer şekilde istenmeyen gelişimsel bozukluklara neden olacak şekilde epigenetik programlamayı etkileyebilmektedir. Bisfenol A gibi çeşitli EBKların tüm genom içerisindeki epigenetik modifikasyonları kapsayan epigenomu etkiledikleri bildirilmektedir (Kundakovic ve Champagne, 2011). Metaller ya da aromatik hidrokarbonlar gibi çevresel ajanlar da genomu destabilize ederek ya da hücre metabolizmasını etkileyerek epigenetik paternlerde değişikliklere neden olabilir (Orcan, 2006). Arjantin'de 202 kadında yapılan bir araştırmada kadmiyum kanda LINE1 metilasyonunu azalttığı bildirilmiştir. LINE1'in düşük metilasyonu, kanser riskini arttırmakta ve biyobelirteç olarak da kullanılmaktadır (Hossain ve ark., 2012). Kippler ve ark. (2013) 127 anne-çocuğu eş zamanlı olarak prenatal kadmiyum maruziyeti, DNA metilasyonu ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki bakımından araştırmış ve anne maruziyeti sonrasında erkeklerin %96'sında hipermetilasyon, kızlarda ise %29 hipermetilasyon olduğu gözlemlenmiştir. Fötal gelişimde önemli olan DNA metilasyonunun etkilenmesi ile özellikle erkek bebeklerde düşük vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Epigenetik bozulmalar transjenerasyonel (nesiller arası) olarak da aktarılabilir. Gonadal cinsiyet belirlenmesi sırasında dişi gebe sıçana (F0) vinclozolin (antiandrojenik etkili) ya da metoksiklor (östrojenik etkili) uygulanması sonrasında ilk nesilde (F1) erkek yavrularda azalan spermatojenik kapasite (hücre sayısı ve canlılık) ve artan erkek infertilitesi gelecek nesillere aktarılmakta ve kendisinden üç nesil sonra (F4) da bu etkinlik görülmekte ve DNA metilasyonundaki bozukluklar ile ilişkilendirilmektedir (Anway ve ark., 2005). Gelişme sırasında hedef hücrelerde östrojen ve diğer hormonların DNA sekansını bozmadan

genetik programlamayı nasıl değiştirdiğini; bu hormona ve sistemlere kimyasalların ve EBKların nasıl etkidiğini, evrimsel, gelişimsel ve psikolojik olarak insan ve hayvan hayatına etkilerini yeni yeni anlaşılmaktadır. Bu yeni bakış açısı sayesinde EBK ile hastalıkların oluşumunu değerlendirmede epigenetik faktörler, hem tanı hem de tedavide ileride uzun yıllar çalışılacak bir alan olarak görülmektedir (Crews ve McLachlan, 2006).

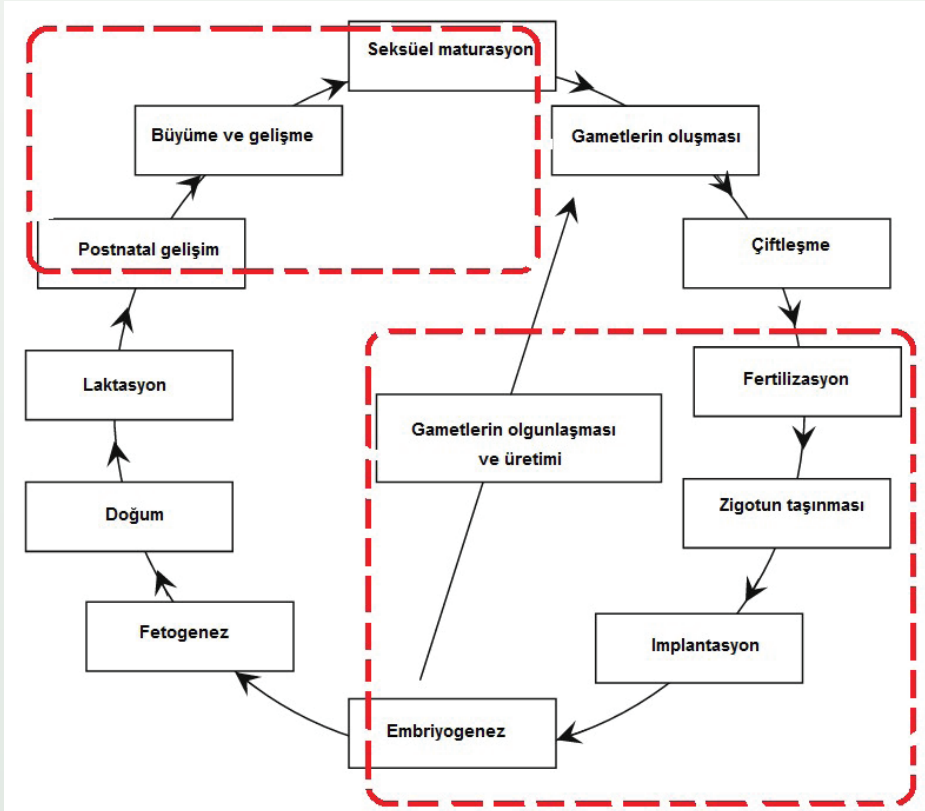
### **Toksosite Testleri**

Özellikle kozmetik ürünlerinde reproduktif toksisite denemelerinin deney hayvanlarında yapılamaması dolayısıyla alternatif testlerin geliştirilmesi konusuna büyük önem verilmiştir (AB çerçeve programlarında da bu testlerin geliştirilmesi için büyük bütçeli araştırmalar yer almıştır - ReProTox). Günümüzde in vitro ve in siliko alternatiflerin reproduktif toksisitenin tüm aşamalarını ve diğer toksisite (akut, dermal, nörolojik, inhalasyon gibi) testlerinde de in vivo çalışmalara paralel olacak şekilde birleştirilerek değerlendirme yöntemi olan test batarya sistemi (entegre test stratejileri) geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak bu sistemler valide edilmemiş çeşitli in vitro çalışmaların birleşimi olduğundan reproduktif toksisite verileri bakımından tartışmalıdır. Alternatif yöntemlerin çoğu fertilité ve prenatal gelişim toksikolojisi üzerinedir (Şekil 4), postnatal gelişim üzerine alternatif model yaratmak oldukça güçtür. Gelişimsel toksisite alternatifleri arasında tüm embriyo testleri, rodent tüm embriyo kültürü, kurbağa embriyo teratogenez deneyi (FETAX), tavuk embriyotoksosite tarama deneyi (CHEST), Micromass testi, Pluripotent kök hücre testleri; plasental toksisite alternatifleri arasında plasental perfüzyon deneyi ve trofoblast deneyi, preimplantasyon toksisite alternatifleri arasında erkek üreme sistemi için bilgisayarlı sperm analizi (CASA-Computer assisted sperm analysis), Leyding, Sertoli hücre deneti, ReProComet deneyi; dişi üreme sistemi



için folikül kültür biyoassay (FBA), in vitro bovin oosit maturasyon deneyi (bIVM); preimplantasyon toksisite alternatifleri olarak in vitro bovin ferilizasyon testi (bIVF), mouse peri-implantasyon assay (MEPA), endokrin sistem toksisite testleri arasında Ishikawa hücre testi, östrojen etkinliği için hücre proliferasyon testi, reseptör bağlanma testleri, transkripsiyonel testler, steroidogenez testleri gibi testler bulunmaktadır (Adler ve ark., 2011). İn siliko olarak ise öncelikle US EPA Birleştirilmiş Bilgisayarlı Toksikoloji Kaynağı (Aggregated Computational Toxicological Resource), US EPA Toksikoloji Referans Veritabanı (Toxicology Reference Database-TOXREF), OECD Echem portal, ToxCast programı, Amerikan Ulusal Toksikoloji Programı (US National Toxicology Program) gibi in vitro ve in vivo verileri içeren toksikoloji

veri tabanları kullanılarak kimyasalların sınıflandırma ve kategorileştirme yapılmalı; yapısal analoglar, 3 boyutlu yapısal benzerlikler ToxMatch yazılımı, SAR (Yapı Etki İlişki Analizleri) ve QSAR (Kantitatif Yapı Etki İlişki Analizleri) (Virtual Tox Lab) kullanılarak ilişkilendirilmektedir (Adler ve ark., 2011; Vuorinen ve ark., 2013). Test bataryalarının genel sınırlayıcıları arasında absorpsiyon, distribüsyon, metabolizasyon, eliminasyon tam ve doğru veriyi sağlayamamaları; reseptör bağlanma testlerinde in vivo olarak farklı etkilerin görülebileceği ve test materyallerinde özellikle suda çözünmeyen bileşiklerin uygulanma güçlükleri, in siliko çalışmalar için verilerin yetersizliği sayılabilir; ancak bu entegre test stratejileri ilerde EBK da dahil olmak üzere toksisite değerlendirmelerinde umut vericidir (Piersma ve ark., 2013).



Şekil 4. Memeli üreme siklusu temel aşamaları ve alternatif testlerin yoğunlukla yapıldığı aşamalar (Adler ve ark., 2011).



### **Mevzuat**

Çevre ve insan sağlığını, kimyasal kullanımından yüksek düzeyde korumayı sağlamak olan REACH (Registration, Evaluation, Authorisation/Restriction of Chemicals), kimyasalların kaydı, değerlendirilmesi, izni ve kısıtlanmasını öngören bir Avrupa Birliği mevzuatıdır. 1 Haziran 2007'de yürürlüğe girmiştir ve bir dizi AB Yönetmelik ve Tüzüğü'nü kapsamakta ve onları tek bir sistem altında toplamaktadır. CLP (Classification, Labelling, Packaging), Avrupa Birliği'nin Madde ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanmasına ilişkin yeni tüzüğü'nün adıdır (EC 1272/2008, 67/548/EEC, 1999/45/EC, EC 1907/2006). Avrupa Birliği pazarına ürün gönderenlerin (tedarik edilen madde veya karışımlarının formüle edilerek ürünün piyasaya sunması, bir madde veya karışımın distribütörlüğü gibi) CLP ve REACH yönetmeliğine uymaları zorunludur (AB, 2008). Belirtilen yönetmelikte 5. Maddede maddenin fiziksel, sağlık veya çevresel zararları olup olmadığı Ek I'e göre belirlenmesi gerektiğinden bahsetmektedir. Ek I'in 3.1.7.1.1. ve 3.7.1.2. maddelerinde özellikle reproduktif toksisite kısmında EBK'larında içerecek bölümler (sınıflandırmada seksüel fonksiyon, fertilité, gelişim ve laktasyon üzerine etkileri gibi) bulunmaktadır. Ancak EBK'ların kimyasalların karakterizasyonu ve sınıflandırmasında yapılan toksisite testlerinin değerlendirmelerinde non-monotonik doz yanıt ve eşiksiz model üzerinden etkinlik gösteren kimyasalların sınıflandırılmasında halen tartışmalar devam etmektedir. REACH, 57. Madde (f) kısmında insan sağlığı ve çevre üzerinde önemli olumsuz etkileri olan EBK'ların, bölüm (a) ve (e)'de belirtilen diğer dikkat edilmesi gereken kimyasallarla birlikte değerlendirilmelidir şeklinde belirtir (KEMI, 2013). Ayrıca 1107/2009 EC Bitki Koruma Ürünleri Mevzuatı (PPPR-Plant Protection Products Regulation), 528/2012 EC Biyosidal Ürün Mevzuatı (BPR-Biocidal Products Regulation), Su

Çerçevesi Yönetmeliği (2000/60/EC) ve Kozmetik Yönetmeliği (1223/2009 EC)'nde de EBK ile ilgili genel ifadeler yer almaktadır. AB çevre mevzuatına uyum çalışmaları kapsamında, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı tarafından Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik 11/12/2013 tarihinde 28848 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmıştır. Yeni yönetmelik kapsamında maddeler için 1 Haziran 2015, karışımlar için ise 1 Haziran 2016 tarihinden itibaren yönetmelik usul ve esaslarına göre sınıflandırma, etiketleme ve ambalajlama yapma yükümlülüğü başlayacaktır. AB Mevzuatlarının ülkemizde uygulanması/ uygulanabilirliği tartışmalıdır. Özellikle EBK'ların tüm mevzuatlar içerisinde açık bir şekilde yer alabilmesi için kriterlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla 2014 başında REACH değerlendirmesi komisyon ve kamu değerlendirmeleri ile tartışılacak ve 2014'ün ikinci yarısında öneri olarak hazırlanacaktır. Buna göre REACH kapsamında EBK'ların belirlenmesine, 2014 içerisinde başlanacak ve Haziran 2015'te güncellenen veya yenilenen bir mevzuat oluşturulacaktır (Olsson, 2013; Beronius, 2013).

AB Çevre Müktesabatına Uyum Çalışmaları çerçevesinde ülkemizde de atık yönetimi, su kaitesi, endüstriyel kirlilik kontrolü ve diğer direktiflerle ilişkili olarak çeşitli yönetmelikler yayınlanmıştır. Örneğin ülkemiz "Kalıcı Organik Kirleticilere İlişkin Stokholm Sözleşmesi"ni 23 Mayıs 2001 tarihinde imzalamış, 2009/15272 Sayılı Resmi Gazete ile yürürlüğe giriş kararnameini onaylamış ve 30 Temmuz 2009 tarihli 27304 Sayılı Resmi Gazetede yayımlayarak yürürlüğe sokmuştur. 12 Ocak 2010 tarihi itibariye Sözleşmeye tarafların konferansında taraf olmuştur. Sözleşmenin 7nci Maddesi gereğince, GEF (Küresel Çevre Forumu) desteğiyle ilk 12 kalıcı organik kirleticiyi (KOK'u) içeren Ulusal Uygulama Planı (UUP) hazırlanmış ve



5 Nisan 2011 tarihinde Sözleşme Sekreteriyasına sunulmuştur. “Biyosidal Ürünler Yönetmeliği” 31 Aralık 2010 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanmıştır. “Tehlikeli Maddelerin Su ve Çevresinde Neden Olduğu Kirliliğin Kontrolü Yönetmeliği” 26 Kasım 2005 tarihli ve 26005 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmıştır. Ayrıca “Tehlikeli Maddelerin Su ve Çevresinde Neden Olduğu Kirliliğin Kontrolü Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik” 30 Mart 2010 tarihli 27537 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmıştır. “Yeraltı Sularının Kirlenmeye ve Bozulmaya Karşı Korunması Hakkında Yönetmelik” 7 Nisan 2012 tarihli ve 28257 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

Kozmetik ürünleri ise 1223/2009 sayılı direktif 2.1 (a) maddesinde tanımlanmıştır (makyaj malzemeleri, şampuan, parfüm, güneş kremi, diş macunu, saç boyası, sabun, krem vb). Bu ürünlerin 2004 yılında tamamlanmış üründe, 2009 yılında ürün içeriğindeki maddelerde (toksikokinetik, reproduktif toksikoloji ve tekrarlayan doz toksikolojisi) hayvan deneyi yapılması yasaklanmış, 11.03.2013 tarihinden itibaren ise alternatif yöntemin olurluğuna bakılmaksızın her aşamada hayvan deneyi yapılması yasaklanmıştır. İçerik sınırlandırmasına göre ise kozmetik ürünlerinde Kategori 1A, 1B ve 2’de (bazı istisnalar dışında) bulunan maddeler kullanılamaz, Ek II’de belirtilen 1328 yasaklı madde kullanılamaz, Ek III’de belirtilen kullanılması sınırlandırılan maddeler belirli bir yüzde ile kullanılabilir, Ek IV’de renklendirici amacıyla, Ek V’de koruyucu amaçlı, Ek VI’da UV koruma amacıyla kullanılmasına izin verilen kimyasal maddeler yer almaktadır.

### **Kalıntı**

Besin amaçlı yetiştirilen hayvanlar EBKlara çeşitli yollardan maruz kalabilmektedir. Bunların arasında yeni ilaçlanmış meralar, ilaçlanmış yemden hazırlanan

silajlar, içme suyu kontaminasyonu, atık sistemleri, alet-ekipman ile ağıllarda kullanılan malzemeler veya yemlerin içerisindeki doğal fitoöstrojenler (alfalfa, yonca, soya gibi) gibi çeşitli sebeplerle maruz kalabilmekte ve yenilebilir dokularında bulunabilmekte; PCB’ler gibi lipofilik özellikle bileşikler de süte geçebilmektedir (Bernhoft, 2006). “Ulusal Kalıntı İzleme Planı” çerçevesinde farklı matrikslerde (kas, karaciğer, yem, su, süt gibi) Grup A (anabolik etkiye sahip maddeler ve kullanımına izin verilmeyen maddeler) ve Grup B (veteriner ilaçları ve bulaşanlar) kirleticileri AB Mevzuatına uygun olarak (17.05.2008- 26879 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren 2008/26 sayılı “Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ” aranmaktadır. Bunların arasında PCB, pestisidler, EB özelliğe sahip antibakteriyel ilaçlar bulunmakla birlikte sayısı giderek artan kirleticilere yönelik mevzuat kimyasal maddelerin üretim hızına paralel olarak devreye girememektedir. Dolayısıyla bu kimyasalların (özellikle lipofilik olanların) hayvansal gıdalarda bulunabilmesi mümkündür. Örneğin laktasyondaki ineklerin sütüne EBK özelliği bilinen nitro misk bileşikler, süt işletmelerinde kullanılan deterjanlardan ve laboratuvar/işletme çalışanlarının kullandıkları parfümlerden geçebilmektedir (Blüthgen ve Ruoff, 1998), ya da evsel atıkların karıştığı deniz ve akarsularda seyreden akvatik sistemlerde ve balıklarda da bu bileşikler biyoakümülyasyon ve biyomagnifikasyona bağlı görülebilmektedir (Fromme ve ark., 2001). Mikotoksinlerden de zearalenen, deoksivalenol, okratoksin A, T-2 ve HT-2 toksin, aflatoksin B1 endokrin aktif maddeler olarak sınıflandırılmakta ve bunlardan zearalenen EB sınıfına dahil edilmektedir (Santos ve ark., 2013). Mevzuat kısmında da belirtildiği üzere bazı EBK’lar “Kalıntı İzleme Programı”nda değerlendirilirken, bir çoğu değerlendirilememektedir; ki bu durum büyük oranda non-monotonik etkilerinden dolayı kabul edilebilir



günlük alım (KGA) ve tolerans düzeylerinin global olarak belirlenememesinden kaynaklanmaktadır.

### **Doğal Yaşam**

EBK'ın vahşi yaşam ve çevre üzerine etkileri de giderek önem kazanmaktadır. Kimyasal kullanımının sınırları yakın olduğu Antartika'da vahşi hayvanlarında Kalıcı Organik Kirleticilerin (KOK) tespit edilmesi (Letcher ve ark, 2010), özellikle uzun yaşayabilen yırtıcı hayvanda kümülatif etkilerinden dolayı etkinlik oluşturabileceği görüşünü kuvvetlendirmektedir. Ancak bu bölgede sadece KOK (DDT, PCB, PFOS, PBDE gibi) değil, kişisel bakım ürünlerinde kullanılan kimyasallar (ultraviyole sabitleyicileri, parabenler gibi), triklosan, çeşitli organik fosforlu bileşikler, ilaçlar (doğum kontrol ilaçları gibi), ağır metaller (metil civa gibi) de saptanmıştır (DSÖ, 2012). Doğal yaşamda da EBK bağlı insanlarda olduğu gibi hormonal sistem bozuklukları, kanser insidansında artış ve immün bozukluklar tespit edilmekte; bu artışta farklı stres faktörlerinin (hava değişiklikleri, habitat bozuklukları, invaziv türler, ötrofikasyon gibi) etkileri de bulunabilmektedir.

### **Kaynaklar**

Adler, S., Basketter, D., Creton, S., et al. (2011) Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects - 2010. Arch Toxicol 85(5):367-485.

Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M., Skinner, M.K. (2005) Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. J Androl 308(5727):1466-1469.

Bernhoft, A. (2006) Animal exposure to endocrine disrupters-synthetic chemical contaminants and natural compounds in diet. 37-42. In: Grotmol, T., Eriksen, G.S., Flatsen, (eds). Endocrine Disruptors, Oslo: The Norwegian Academy of Science and Letters. Available at: <http://www.dnva.no/binfil/download.php?tid=48838> (02.12.2013).

EBKların tüm dünyadaki biyoçeşitliliğin azalmasındaki üzerindeki etkisi çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (özellikle mollusk popülasyonundaki azalmalar); ancak halen ilişkilendirme, önlem alma ve mevzuata aktarma konularında büyük eksiklikler bulunmaktadır (EEA, 2012).

### **Sonuç**

Kişisel bakım ürünleri, pestisit, endüstriyel katkıları, gıda katkı maddeleri gibi pek çok yerde yaygın olarak kullanılan kimyasalların endokrin bozucu etkisi ve kronik hastalıklarla ilişkisi günümüzde en çok tartışılan konular arasındadır. Bu maddelerin etki mekanizmalarının tam anlaşılammış olması ve monotonik olmayan doz yanıt ilişkisi göstermeleri bu maddelerin sınıflandırılmasında ve yasal düzenlemelerin getirilmesinde sıkıntı oluşturmaktadır. Veteriner Hekimliğinde de EBK ve etkilerinin eğitim ve mevzuatta yer alması, araştırmaların artırılması hem ülke ekonomisi (kronik hastalıklar, fertilitide azalma, bağışıklık baskılanması ve patojen etkinliği gibi) hem de halk sağlığı bakımından önem taşımaktadır.

Beronius, A. (2013) Risk Assessment of Endocrine Disrupting Compounds. The Institute of Environmental Medicine, Darolinska Institutet, Stockholm, Sweden. PhD Thesis Available at: [https://publications.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/41489/Thesis\\_Beronius.pdf?sequence=1](https://publications.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/41489/Thesis_Beronius.pdf?sequence=1) (02.12.2013).

Blüthgen, A., Ruoff, U. (1998). Carry-over of diethylhexylphthalate and aromatic nitro compounds into the milk of lactating cows. 3rd Karlsruhe Nutrition Symposium European Research Towards Safer and Better Food Review and Transfer Congress, Karlsruhe, Germany. October 18-20, 1998. Proceedings Part 2: Poster Presentation.



Crews, D., McLachlan, J.A. (2006) Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health and disease. *Endocrinol* 147:s4-s10.

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T., Gore, A.C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endoc Rev* 30(4):293-342.

EEA (2012) European Environment Agency Technical Report. No 2/2012. The impacts of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments. The Weybridge+15 (1996–2011) report. Publications Office of the European Union, 2012. ISBN 978-92-9213-307-8

European Union Commission (1996) European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. In: Environment and climate research programme DX. Brussels: European Commission  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports\\_conclusions\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports_conclusions_en.htm)  
(02.12.2013).

European Union Commission (2007) Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. Project No.ENV.D.4/ETU/2005/0028r. Available at:  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf) (02.12.2013).

European Union Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/200.

Fromme, H., Otto, T., Pilz, K. (2001) Polycyclic musk fragrances in water and fish samples from Berlin. *Food Addit Contam* 18: 937-944.

Grun, F., Blumberg, B. (2006) Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 147(6 Suppl):S50-55.

Hanson, M.A., Gluckman, P.D. (2011) Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy. *Int J Gynaecol Obstet* 115(Suppl 1):S3-5.

Hossain, M.B., Vahter, M., Concha, G., Broberg, K. (2012) Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in Argentinean women. *Environ Health Perspect* 120(6):879-884.

Kavlock, R.J., Daston, G.P., DeRosa, C., et al. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effect of endocrine disruptors: a report of the USEPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 104(Suppl 4):715-740.

KEMI (2013). Available at: [www.kemi.se](http://www.kemi.se) (02.12.2013).

Kippler, M., Engström, K., Mlakar, S.J., et al. (2013). Sex-specific effects of early life cadmium exposure on DNA methylation and implications for birth weight. *Epigenetics* 8(5): 494-503.

Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F., Rosivatz, E. (2011) State of the art assessment of endocrine disrupters. EU Project No. 070307/2009/550687/SER/D3. Available at: [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota\\_edc\\_final\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf) (02.12.2013).

Kundakovic, M., Champagne, F.A. (2011) Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun* 25(6):1084-1093.

Letcher, R.J., Bustnes, J.O., Dietz, R., et al. (2010) Exposure and effects assessment of persistent organohalogen contaminants in arctic wildlife and fish. *Sci Total Environ* 408(15):2995-3043.

Meerts, I.A., van Zanden, J.J., Luijckx, E.A., et al. (2000). Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 56(1): 95-104.



Newbold, R.R. (2004) Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol* 199(2):142-150.

Olsson, I.M. (2013) Regulatory aspects of reproductive toxicity and endocrine disruption. Course in Identification and assessment of reproductive toxicity and endocrine disruption, Karolinska Institute, Sweden, November 25-27,2013.

Orcan, S. (2006). Epigenetik ve epigenomik. Erişim: [http://yunus.hacettepe.edu.tr/~mergen/derleme/d\\_epigenetik.pdf](http://yunus.hacettepe.edu.tr/~mergen/derleme/d_epigenetik.pdf) (02.12.2013).

Piersma, A.H., Bosgra, S., van Duursen, M.B., et al. (2013) Evaluation of an alternative in vitro test battery for detecting reproductive toxicants. *Reprod Toxicol* 38:53-64.

Quignot, N., Desmots, S., Barouki, R., Lemazurier, E. (2012) A comparison of two human cell lines and two rat gonadal cell primary cultures as in vitro screening tools for aromatase modulation. *Toxicol In Vitro* 26(1):107-118.

Prüss-Üstün, A., Corvalán, C. (2006) Analysis of estimates of the environmentally attributable fraction by disease. Chap. 5. In: *Preventing Disease Through Healthy Environments: Towards an Estimate of the Environmental Burden of Disease*. Geneva, Switzerland, World Health Organization. Available at: [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/) (02.12.2013).

Santos, R.R., Schoevers, E.J., Roelen, B.A.J., Fink-Gremmels, J. (2013) Mycotoxins and female reproduction: in vitro approaches. *World Mycotoxin J* 6(3):245-253.

Skinner, M. (2007) Endocrine disruptors and epigenetic transgenerational disease etiology. *Pediatr Res* 61(5 Pt 2):48R-50R.

TEDX. 2013. The Endocrine Disruption Exchange. Available at: <http://endocrinedisruption.org> (02.12.2013).

Teng, C., Goodwin, B., Shockley, K., et al. (2013) Bisphenol A affects androgen receptor function via multiple mechanisms. *Chem Biol Interact* 203(3):556-564.

Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., et al. (2012) Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endoc Rev* 33(3):378-455.

Vuorinen, A., Odermatt, A., Schuster, D. (2013) In silico methods in the discovery of endocrine disrupting chemicals. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137:18-26.

WHO (2002). WHO/IPCS- Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, World Health Organisation. Available at: [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/) (02.12.2013).

WHO (2012). *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012*. Edited by: Bergman, A., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A., Zoeller, R.T. Available at: [www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf) (02.12.2013).

Yeşilkaya, E. (2008). Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri* 6:76-82.

Zoeller, R.T., Brown, T.R., Doan, L.L., et al. (2012) Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology* 153(9):4097-4110.