

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi-II: Poliklorlu Bifeniller

Evaluation of Relationship Between Obesity and Endocrine Disrupting Chemicals-II: Polychlorinated Biphenyls: Review

Aylin BALCI,^a
Pinar ERKEKOĞLU,^a
Belma KOÇER GÜMÜŞEL^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 09.10.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Belma KOÇER GÜMÜŞEL
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
belmagumusel@yahoo.com

ÖZET Obezite, erişkinlerde beden kitle indeksi (BKİ) nin 30 kg/m²den daha büyük olma durumudur. Son yıllarda obezite prevalansındaki artış, endokrin bozucu kimyasal maddelere (EDC) maruziyetin artışıyla ilişkilendirilmektedir. EDC'ler, gelişim esnasında endokrin fonksiyon değişimi ve endokrin sinyalleşme yollarını bozan ekzojen ajanlardır. Poliklorlu bifenil (PCB) ler çeşitli zararlı etkilere sahip, 209 farklı bileşikten oluşan kimyasal madde grubudur. Bu kimyasal maddelerin mürekkeplerde, alev geciktiricilerde, boyalarda ve karbonsuz kopya kâğıtlarında ve plastikleştirici olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Yapısında fazla sayıda klor bulunduran PCB türdeşleri toprak ve katmanlarına güçlü bir şekilde adsorbe olur ve çevrede genellikle dayanıklıdır. PCB'ler besin zincirinde birikir ve genel populasyon bu bileşiklere hava, içme suyu ve yiyeceklerle maruz kalır. Bu kimyasal maddeler gastrointestinal kanaldan hızlıca absorbe edilir; dağılarak özellikle karaciğer ve yağ dokusunda birikir. PCB'lerin BKİ, trigliserid düzeyleri, glukoz intoleransı ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalarla, az klorlanmış PCB'lerin obeziteyle çok fazla ilişkilendirilmediği ve doz-yanıt eğrilerinin ters U şeklinde olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, çok klorlanmış PCB'lerle obezite arasında ters ve daha anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Düşük doz dioksin-benzeri PCB maruziyeti yağ dokusunda, yağ hücresi oluşumunu ve inflamatuvar sitokinleri artıran aril hidrokarbon reseptör (AhR) ligandı olarak etki göstermektedir. Yüksek doz PCB maruziyetinin ise yağ dokusu oluşumunu azalttığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, PCB maruziyetinin inflamatuvar yollar, adipogenez ve obezite ile ilişkileri *in vitro* veriler, hayvan ve insan çalışmalarına ait veriler ile değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obezite; endokrin bozucular; poliklorine bifeniller

ABSTRACT Obesity is defined as body mass index (BMI) higher than 30 kg/m² in adults. In recent years increase in obesity prevalence is being associated with exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs). EDCs are exogenous agents that change endocrine function and disrupt the programming of endocrine signaling pathways during development. Polychlorinated biphenyls (PCBs) are a group of chemicals that contain 209 individual compounds with varying hazardous effects. They have been used in plasticizers, inks, flame retardants, pesticide extenders, paints and duplicating papers. Highly chlorinated PCB congeners adsorb to soil strongly and are generally persistent in the environment. PCBs accumulate in the food chain and the general population is exposed to PCBs via air, drinking water, and food. They are rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, distribute and accumulate in the liver and adipose tissue. PCBs, are reported to be associated with BMI, elevated triglycerides, glucose intolerance, and cardiovascular diseases. In recent studies, the relationship between low-chlorinated PCBs and obesity is found to be relatively low and their dose-response curves are inverted U shaped. On the other hand, the relationship between high-chlorinated PCBs and obesity is contrived inverse and more significant. Low doses of dioxin-like PCBs can act as a ligand of aryl hydrocarbon receptor, which increases fat cell differentiation and inflammatory cytokines in adipose tissue. However, high doses of PCB exposure has been reported to reduce fat cell differentiation. In this review, the interactions between PCBs and inflammatory pathways, adipogenesis and obesity will be evaluated by data obtained from *in vitro*, animal, and human studies.

Key Words: Obesity; endocrine disruptors; polychlorinated biphenyls

doi: 10.5336/pharmsci.2015-45680

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2015;4(2):50-67

Obezite oldukça güncel bir sağlık sorunu olup, bu çalışma kapsamı dışında kalan diğer endokrin bozucular ile de bir ilişkinin olduğu birçok araştırma ile değerlendirilmiştir. Tarafımızdan daha önce yayınlanmış olan “Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi I: Ftalatlar ve Bisfenol A” isimli çalışmamız kapsamında plastik üretiminde kullanılan ftalat ve bisfenol A bileşiklerinin obezite ile ilişkisi bir derleme kapsamında sunulmuştur.¹

Bu çalışmada ise obezitenin poliklorlu bifenil (PCB) ler ile olan ilişkisi *in vitro*, hayvan ve insan çalışmaları incelenerek değerlendirilmiştir.

OBEZİTE VE ENDOKRİN BOZUCULAR

OBEZİTE VE ENDOKRİN BOZUCU KİMYASAL MADDELER

Obezite, erişkinlerde beden kitle indeksi (BKİ) nin 30 kg/m² dan daha büyük olma durumu ya da vücut yağ oranının erkeklerde %25'ten, kadınlarda ise %30'dan fazla olması olarak tanımlanmaktadır.^{2,3} Son yıllarda görülen obezite prevalansındaki artış, endokrin bozucu kimyasal maddelere (EDC) maruziyetin artışıyla ilişkilendirilmekte, bu konudaki tanımlayıcı ve mekanistik çalışmaların hızlandığı görülmektedir. EDC'ler, vücuda alındıklarında hormonları taklit ederek veya etkinliklerini engelleyerek, vücudun normal işleyişini bozan sentetik veya doğal kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır.⁴ EDC'lerin pek çok hastalık ile olası ilişkisi tarafımızdan yapılan çalışmalar da dâhil olmak üzere çok sayıda *in vivo* veya *in vitro* çalışma ile gösterilmiştir.⁵⁻¹²

OBEZİTEYLE İLGİLİ HORMON, PROTEİN VE RESEPTÖRLER

EDC'lere maruziyet sonrası obezite gelişiminde etkin olan birçok farklı yolağın etkilendiği belirtilmektedir. Bu kimyasal maddeler tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL) 6, leptin, adiponektin ve rezistin gibi inflamasyonda görevli protein ürünlerinin üretimini etkileyerek, insülin direncine yol açarak, aril hidrokarbon reseptör (AhR) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) gibi reseptörlerin ekspresyonlarını değiştirerek obezite patogenezinde rol oynayabilmektedir.

Yağ dokusunun ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri vardır. Vücutta beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu bulunur. Temel görevi termoregülasyonu ve enerji harcanmasını sağlamak olan KYD, vücutta özellikle iç organ çevrelerinde bulunurken, trigliserid depolanması ve adipokin sentezlenmesi gibi görevleri olan BYD daha çok deri altı ve intraperitoneal alanda bulunur.^{13,14}

Adipokinler, adipositlerden sentezlenen hücre sinyalleşme proteinleri olup, sitokin gibi davranırlar; metabolik ve immünolojik birçok fonksiyona sahiptirler.⁶ Adipokinler, adiponektin, leptin, apelin, chemerin, IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), TNF- α ve visfatin olarak sıralanabilir. Ayrıca, IL-8, IL-10, interferon-gamma (IFN- γ) ve indüklenebilir protein 10 (IP-10)'un da yüksek vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.^{15,16} Adiponektin, 247 aminoasitten oluşur. Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır. Adiponektinin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azalttığı, kan glukoz ve serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinin düşmesine neden olduğu; ayrıca kasta trigliserid üretimini azaltırken, yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını artırdığı bilinmektedir.¹⁷ Leptin ise 167 aminoasitli bir protein ürünüdür ve bir hormondur. Başlangıçta doygunluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu belirtilen leptinin, adipositlerden hipotalamusa geri besleme etkili bir antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştür.¹⁸

Rezistin, adipoz-doku salgılayıcı faktör (ADSF), C/EBP-epsilon-regüleliyeloid-spesifik sekrete sistince zengin protein (XCP1) olarak da bilinen insanlarda 108 aminoasitten oluşan bir proteindir. Bu molekülün obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁹ İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alımını bozduğu, hepatik glukoz üretimini artırdığı, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.²⁰ Diğer taraftan, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde artışa neden olduğu, karaciğerde LDL re-

septörlerinin yıkılmasına ve bu nedenle karaciğerin LDL kolesterol üretiminde artışa yol açtığı belirtilmiştir. Rezistin, arterlerde LDL birikimine yol açarak kalp hastalığı riskinin artmasına neden olmaktadır.²¹

İnsülin, pankreas beta hücreleri tarafından üretilen glukoz metabolizması ve enerji dengesinde görev alan metabolik anlamda oldukça önemli bir hormondur. İnsülin direnci, vücudun insülin ürettiği ancak etkili bir şekilde kullanamadığı bir durum olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci gelişen bireylerde, glukoz kanda birikir ve kas, yağ ve karaciğer hücrelerine taşınmaz. Bu nedenle, insülin salgılanması uyarılır ve normalden daha yüksek konsantrasyonlarda insülin varlığında taşıma gerçekleşir. İnsülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalır, bu durumu daha belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar.²¹ İnsülin direncinde, plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma trigliserid miktarı artar ve karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeni ile yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) nin yıkımı hızlanır. Ayrıca, plazma SYA'lar da artar. Sonuçta, buna bağlı olarak karaciğerde trigliserid birikmesi uyarılır.²²

Arl hidrokarbon reseptörü insanlarda AhR geni tarafından kodlanan bir proteindir. AhR aromatik hidrokarbonlara verilen biyolojik yanıtın regülasyonunda rol alan bir ligand-aktive transkripsiyon faktörüdür. Bu reseptörün sitokrom P450 (CYP450) gibi ksenobiyotik metabolize edici enzimlerin regülasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. AhR ilk olarak 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) ve dioksin gibi ksenobiyotiklerden etkilenen "ksenobiyotik reseptörü" olarak izole ve karakterize edilmiştir. AhR knock-out (AhR^{-/-}) farelerde yapılan çalışmalar sonucu AhR'nin doku gelişimi ve birçok fizyolojik olayda rol aldığı gösterilmiştir.²³ AhR'nin *CYP1A1* gibi genleri aktive ettiği ve çeşitli moleküler ve hücresele olayları indüklediği görülmüştür. AhR'nin hedef genleri etkileyerek spesifik toksisite oluşturma mekanizması kesin olarak bilinmese de, bir hipoteze göre AhR sinyalleşmesinin doku-spesifik bir şekilde toksik ürünler oluşturabileceği belirtilmektedir. Ancak, uzun yıllardır süren araştırmalar dioksinlerle AhR

aktivasyonu sonucu ortaya çıkabilecek tüm olayların mekanizmasını tam olarak ortaya koyamamıştır.²⁴

POLİKLORLU BİFENİLLER

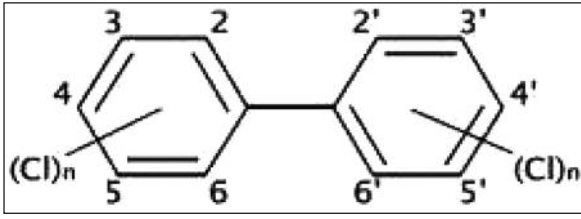
POLİKLORLU BİFENİLLERİN KULLANIM ALANLARI

1929 yılında ticari üretimine başlanan PCB'lerin toplam 2 milyon ton civarında üretildiği ve günümüzde yaklaşık %10'unun hâlâ çevrede olduğu düşünülmektedir. PCB'ler kokusuz, tatsız, berrak ile açık sarı arası renkli viskoz, yanıcı ve patlayıcı olmayan sıvılardır. Mükemmel sayılabilecek derecede kimyasal dayanıklılığa ve kararlılığa sahiptirler.¹⁷⁻¹⁹ Çevrede kalıcılıklarının yüksek olması PCB'lerin reaktif olmamaları ve dayanıklı olmalarına bağlıdır. Isıya ve aside dayanıklı olan PCB'lerin transformatör ve kondansatörlerde soğutucu ve yalıtım sıvısı; kaçak ve sızıntı önleyici ajan; frenlerde hidrolik sıvısı; pestisit katkı maddesi; kapasitörlerde yağlayıcı; elektrik ekipmanlarının esnek materyalinde plastikleştirici olarak; alev geciktiricilerde; contalarda; yapıştırmalarda; ağaç cilalarında; boyalarda ve karbonsuz kopya kâğıtlarında kullanıldığı bilinmektedir.²⁵⁻²⁹

PCB'ler birçok ülkede, 1970'li yıllarda çevre ve sağlık üzerine olası istenmeyen etkilerinden dolayı yasaklanmıştır. 1977 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yasaklanan PCB'lerin 2007 yılında yayınlanan mevzuatla Türkiye'de de üretim ve ithalatı yasaklanmıştır. Ancak, birçok ülkede PCB içeren endüstriyel teçhizat ve sanayi ürünleri hâlâ kullanılmaktadır. Rusya ve Kuzey Kore'de PCB üretimine günümüzde de devam edilmektedir. Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede PCB kontaminasyonu ciddi boyutlardadır.²⁵⁻²⁹

POLİKLORLU BİFENİLLERİN KİMYASAL YAPILARI

PCB'ler her biri altı karbon atomu içeren iki benzen halkasından oluşan bir molekül olan bifenil bağli 1 ile 10 klor atomundan oluşur. Bifenil, terpenil ve naftenil bileşiminden 50 veya daha fazla çeşidin karışımı ile hazırlanır. 209 farklı klorlanmış PCB türevidir.¹⁸ Tüm PCB'lerin kimyasal formülü C₁₂H_{10-n}Cl_n şeklindedir (Şekil 1).²⁶



ŞEKİL 1: Poliklorlu bifenillerin genel yapısı ($C_{12}H_{10-n}Cl_n$).

PCB bileşikleri, klor atomlarının bağlanma pozisyonuna göre iki farklı grupta sınıflandırılmaktadır: Orto pozisyonuna bağlı klor atomu yoksa planar, var ise non planar olarak adlandırılmaktadır. Bu özellikleri, PCB'lerin biyolojik etkilerinin derece ve yönünü belirlemede etkili olabildiğinden önemlidir.^{25,26,30} Farklı bir gruplamaya göre ise PCB'ler, toksisiteleri dioksinlere benzer olan 12 üyeli dioksin benzeri ve dioksin benzeri olmayan PCB'ler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu iki grup da gıdalarda bulunabilmektedir.²⁹ PCB'ler klor atomlarının yerleşimlerine göre farklı özellikler kazanmaktadır. Bu bileşikler "türdeşler (congeners)" olarak adlandırılmaktadır. Bazı PCB karışımları Aroklor, Piranol, Piroklor, Fenoklor, Piralin, Klofen, Kaneklor gibi farklı isimlerle üretilmiş ve satılmıştır.²⁸

Genellikle suda iyi çözünmezler; ancak yağda çözünürlükleri yüksektir. Çözünbilirlik dereceleri klor atomu sayısına ve pozisyonuna bağlı olarak değişmektedir. PCB'lerin çok uçucu olmamalarına rağmen, buharlaşarak hava ile önemli miktarlarda çok uzak mesafelere taşınıp toprak, su kaynakları ve doğada uzun süre kalıcılık gösterdikleri, besin zinciriyle insanlara birikerek ulaştıkları, kronik maruziyete neden oldukları ve insan kanı, anne sütü ve yağ dokularında; balık ve süt ürünlerinde bulunabildikleri bilinmektedir. PCB'lerin birikme eğilimleri yüzünden insanlar su kaynaklarında bulunan miktarın çok daha yüksek miktarlarına maruz kalmaktadır.^{27,28,31-34}

POLİKLORLU BİFENİLLER VE DOZ KAVRAMI

Düşük doz 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.³⁴

Yapılan son çalışmalarla, az klorlanmış PCB'lerin obeziteyle çok fazla ilişkilendirilmediği ve doz-yanıt 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 farklılığın çok klorlu bileşiklerin daha yüksek yarı ömürlerine bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte, kesin bir sonuca varmak mümkün olmamıştır.^{35,36}

Amerikan Çevre Koruma Ajansı [US Environmental Protection Agency (US EPA)], Aroklor 1016 için maymunlarda yapılan deneyler sonucunda oral referans doz (RfD) değerini 0,07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ olarak belirlemiştir. Bu bileşik için yine US EPA tarafından belirlenen ters etki gözlenmeyen düzey (NOAEL) değeri 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ ve en düşük ters etki gözlenen düzey (LOAEL) değeri ise 28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. Aroklor 1254 için ise yine EPA tarafından maymunlarda yapılan deneylerde belirlenen oral RfD değeri 2×10^{-5} $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, LOAEL değeri ise 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ olarak belirlenmiştir.³⁷

PCB'lerin akut toksik etkilerinin belirlenmesi amacıyla sıçanlarda yapılan deneylerde Aroklor 1254 için letal doz 50 (LD₅₀ değeri) 1010 mg/kg olarak bulunmuştur.³⁸

POLİKLORLU BİFENİLLERİN BİYOTRANSFORMASYONU

Poliklorlu bifeniller gastrointestinal sistemden büyük oranda pasif difüzyonla absorbe edilmektedir. Özellikle çok klorlanmış türevlerinin lipofilik özellikleri nedeni ile gastrointestinal sistemden %75-90 düzeylerinde absorbe edilebildiği belirlenmiştir. Mesleki maruziyette ana temas yolu inhalasyondur. İş yeri havasındaki PCB partikülleri solunum yoluyla ve az da olsa yutularak gastrointestinal kanal aracılığıyla vücuda alınır. Dermal maruziyet en az maruz kalınan yol olsa da, iş yeri ortamında söz konusu olabilmekte ve vücuda alınma miktarı partikülün taşıyıcısı ve formülasyonu ile değişmektedir.²⁹

Bu bileşiklerin kandan dokulara dağılımları kan akımına bağlı olarak değişmektedir. Bu konudaki çalışmalar, bu bileşiklerin pasif difüzyonla plasentaya geçebildiğini, dolayısıyla prenatal dönemde de ma-

ruziyetin söz konusu olabileceğini göstermektedir.^{39,40} Biyotransformasyonları sonucu hidroksillenmiş PCB (OH-PCB)'ler ve metil sülfon PCB (MeSO₂-PCB)'ler CYP450 (CYP2B, CYP2C, CYP3A) enzimleri aracılığı ile oluşan ana metabolitlerdir. OH-PCB oluşumu aren oksit oluşumu ile ya da doğrudan OH grubu katımı ile gerçekleşmektedir. Metil sülfon PCB metabolitleri kan lipitleri; hidroksi metabolitleri ise kan proteinleri aracılığıyla taşınmaktadır. Hidroksi metabolitlerinin ana bileşiklere göre fetüse daha fazla miktarda geçebildiği bilinmektedir.^{29,39,40} OH-PCB'ler non konjuge hâlde ya da glukronat veya sülfat konjugatları şeklinde atılmaktadır. MeSO₂-PCB oluşumu ise, aren oksit oluşumu sonrası glutatyon-S-transferaz (GST) enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu aşamada bileşik enterohepatiksiklusa girer. Bu basamakta oluşan MeSO₂-PCB merkaptürik asit yolağı ile metabolize olur.^{29,41,42} Yüksek lipofilik özellikleri nedeni ile yağ oranı yüksek dokularda birikme eğilimi göstermektedirler. Karaciğer, adipoz doku, deri ve anne sütünde yüksek miktarlarda bulunmaktadır.³¹

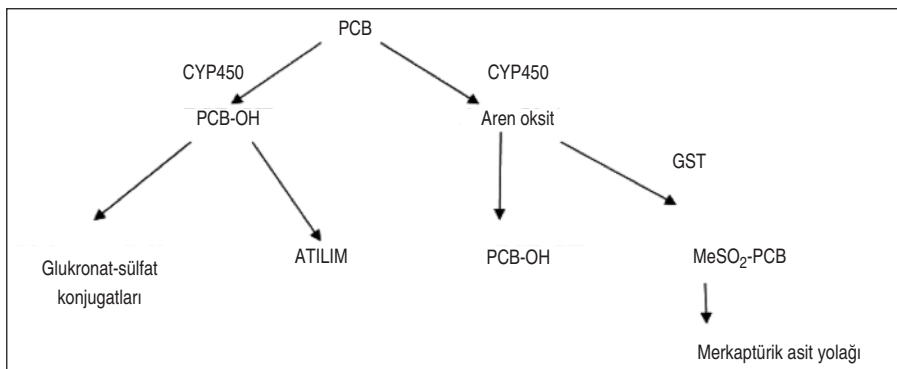
PCB'nin taşıdığı klor sayısı, bileşiğin lipofilik özelliği, yağda depolanabilirliğini ve yarı ömrünü değiştirdiği için bileşiğin taşıdığı klor sayısı arttıkça eliminasyon süresi uzamaktadır.³¹ Az klorlanmış türevlerinin yarılanma ömürlerinin bir-altı yıl, çok klorlanmış türevlerinin ise 8-24 yıl olduğu bilinmektedir.²⁷ Çoğunlukla polar hidroksilli metabolitleri idrar ve feçesle atılırken, ana bileşik ve nötral metabolitleri (MeSO₂-PCB) daha çok anne sütü ile atılmaktadır.²⁹ PCB'lerin biyotransformasyonu Şekil 2'de görülmektedir.

POLİKLORLU BİFENİLLERİN ETKİ MEKANİZMALARI VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

Yağ dokusunun önemli endokrin ve fizyolojik fonksiyonları vardır ve pek çok çevresel bileşiğin vücutta biriktiği yapı durumundadır. PCB'ler gibi kalıcı organik kirleticilerin düşük dozlarına bile maruziyet ile gelişimsel bozukluklar, kanser, endokrin bozukluklar, obezite, insülin dienci, Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla da PCB serum konsantrasyonları ile BKİ, trigliserid yüksekliği, glukoz intoleransı ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkiler belirlenmiştir.³⁴

PCB'lerin yüksek lipofilik özellikleri, yağ dokusunda depolanabilirliğini ve dolayısıyla toksisitesini artırmaktadır. Düşük doz dioksin benzeri PCB'lerin sitozolik bir protein olan AhR ligandı olarak etki gösterdikleri, yağ hücresi farklılaşmasını ve yağ dokusundaki inflamatuvar sitokinleri artırdıkları; yüksek doz PCB maruziyetinin ise yağ hücresi farklılaşmasını azalttığı bildirilmiştir.³⁴ Dioksin benzeri olarak sınıflandırılan türevlerin Ah reseptörünü bağladığı ve toksisitesini bu şekilde gösterebileceği; bu sınıfta yer almayan türevlerinin ise AhR'yi etkilemediği görülmüştür.²⁷

Obezite ve metabolik hastalıklar inflamasyon faktörlerine bağlı olarak yağ hücrelerindeki aşırı inflamasyon gibi değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır.³⁴ Obezite IL-1B, interlökin reseptör antagonist (IL1ra), IL-8 ve prostaglandin-endoperoxitsentaz 2 (PTGS2) gibi inflamasyon genleriyle



ŞEKİL 2: Poliklorlu bifenillerin biyotransformasyonu.

ilişkilidir; ayrıca bu genlerin ekspresyonu insan multipotent yağ dokusu (hMAD) hücrelerinde AhR ligandlarına maruziyet ile artmaktadır. Bu sonuçlar yakın zamanda hücre kültüründe yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir.³² Yapılan çalışmada, TCDD antagonisti olduğu bilinen α -naftoflavon (α -NF) uygulaması ile TCDD ve PCB-126 uygulamasına bağlı olarak bahsedilen genlerdeki artış inhibe olmuştur.³⁴ Ayrıca, PCB maruziyetinin pregnan X reseptörü (PXR), konstitütif androstan reseptörü (CAR), peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR), karaciğer-X-reseptör- α (LXR α) ve farnesoid-X-reseptörlerini (FXR) etkilediği de düşünülmektedir.⁴³

POLİKLORLU BİFENİLLER VE OBEZİTE

Hücre Kültürü Çalışmaları

Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yağ dokusunda depolandığı bilinen kalıcı organik kirleticilerin (POP) insan ve kemirici yağ hücrelerinde etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. hMAD hücreleri üzerinde TCDD, PCB126 ve PCB153'ün toksik etkileri ve gen ekspresyonunda yaptıkları değişimler incelenmiştir. Hücreler 48 saat boyunca dimetil sülfoksit (DMSO)'te çözülmüş 25 nM TCDD, 1 μ M PCB 126 veya 10 μ M PCB 1532'ye maruz bırakılmıştır. Bu bileşiklerin en belirgin etkilerini prekürsör yağ hücreleri üzerinde gösterdikleri ve yağ hücrelerinde gen regülasyonunu etkileyerek, inflamasyon, immün yanıt ve metabolik yollarda değişikliklere neden oldukları belirlenmiştir. Hücreler dioksin türevi kimyasal maddelere (TCDD ve PCB126) maruz kalınca AhR üzerine etkiler dioksin benzeri olmayan bir PCB olan PCB153'e göre daha belirgin şekilde ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar ışığında araştırmacılar, düşük doz POP maruziyetinin adipoz doku üzerine inflamatuvar etkilerinden dolayı obezite ve çeşitli metabolik hastalıklara yol açabileceğini bildirmiştir.³⁴

Wens ve ark. yaptıkları çalışmada, EDC'lere maruziyet ile insan periferik kan hücrelerindeki değişen gen ekspresyonunu mikrodizin ile *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Bu hücreler dört kadın ve dört erkek gönüllüden alınarak *in vitro* ortamda bir dioksin benzeri (PCB126, 1 μ M), bir dioksin

benzeri olmayan (PCB153, 10 μ M) PCB'ye ve farklı EDC'lere 18 saat maruz bırakılmıştır. Çalışmada 862 genin ekspresyonu incelenmiştir. Vericilerin cinsiyeti gen ekspresyonları üzerinde etkili olmamıştır. PCB126 maruziyetinin AhR sinyal yolağını indüklediği, PCB153 maruziyetinin ise tiroid metabolizmasını, PPAR- γ ve östrojen reseptörü 2 (ER β , ESR $_2$) ekspresyonunu etkilediği görülmüştür. Bu çalışmada 29 genin ekspresyonunun belirgin derecede değiştiği, bunlardan altısının (*HSD11B2*, *MMP11*, *ADIPOQ*, *CEL*, *DUSP9* ve *TUB*) obezite ve metabolik sendromla ilgili olabileceği görülmüştür.⁴⁴

Ferrante ve ark., 3T3-L1 yağ dokusu hücrelerini dioksin benzeri olmayan üç PCB türevine iki gün boyunca (PCB101, PCB153 ve PCB180) maruz bırakarak, gen ekspresyonu üzerine etkilerini saptamayı amaçlamışlardır. Bu kimyasallara tekli veya kombinasyon hâlinde maruziyetle (tekli maruziyetlerde 1 μ M PCB, kombine maruziyetlerde ise 0,5 μ M PCBx + 0,5 μ M PCB_y, üçlü kombinasyonda ise 0,33 μ M PCB 101, 0,33 μ M PCB 153 ve 0,33 μ M PCB 180) hücrenin lipid içeriğinde ve leptin gen ekspresyonunda artış; leptin reseptör ekspresyonunda ve sinyal iletiminde ise azalma olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, bu değişimleri yağ dokusundaki leptin direnci ile ortaya çıkan durumla tutarlılık gösteren, obezite oluşumuna yol açan tipik bir metabolik bozukluk ile ilişkilendirmişlerdir. Bu kirleticiler ayrıca inflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) transkripsiyonunda da artışa neden olmuştur. Kullanılan PCB konsantrasyonları da insan yağ dokusunda ölçülmüş olan düzeylerden yola çıkarak seçilmiştir. Bu çalışmanın sonunda dioksin benzeri olmayan PCB'lerin lipid metabolizmasını bozarak obezite ve ilişkili hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir.⁴⁵

Wahlang ve ark., çalışmalarında insan hepatoma hücre kültürü (HepG2), primat hücre kültürü (primate-derived COS-1) ve primer insan karaciğer hücre kültürü üzerinde farklı PCB türdeşlerinin maruziyetinin etkilerini incelemişlerdir. Türdeşler arasında, Aroklor1260'ın doz bağımlı olarak AhR ve PXR'yi aktive ettiği; ayrıca primer karaciğer hücrelerinde CYP2B6'yı indüklediği gözlenmiştir. PCB türdeşlerinin arasında Aroklor 1260'ın CAR2 ve

CAR3 reseptörlerini düşük konsantrasyonlarda bile aktive ettiği; yüksek konsantrasyonlarda ise bir CAR agonisti olan 6-(4-klorofenil) imidazol [2,1-b] [1,3] tiyazol-5-karbaldehit O-(3,4-diklorobenzil) oksimin (CITCO) yaptığı aktivasyonu antagonize ettikleri belirlenmiştir. Subtoksik dozlarda ise Aroklor1260'ın LXR ya da FXR'yi etkilemediği görülmüştür. Aroklor1260'ın (20 µg/mL) PPAR-γ'ı baskıladığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre, Aroklor1260'ın AhR, PXR ve CAR3 agonisti, CAR2 karma agonist/antagonisti ve insan PPAR-γ antagonist olarak etki gösterdiği belirtilmiştir.⁴³

Tüm bu çalışmaların özeti Tablo 1'de görülmektedir.

Hayvan Çalışmaları

Arsenescu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PCB77'nin yağ dokusundaki morfolojik etkileri ve vücut ağırlığı ile serum lipit düzeyleri üzerine etkileri *in vivo* ve *in vitro* olarak incelenmiştir. PCB77 veya PCB153, 3T3-L1 yağ hücrelerine gelişimleri süresince ya da olgunlaştıklarında uygulanmıştır. PCB77'nin konsantrasyon bağımlı etkisi AhR ligandı olduğu bilinen TCDD ile karşılaştırılmış ve zıt şekilde olduğu bulunmuştur. Ayrıca, PCB77'nin çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyon ve salınımını tetiklediği belirlenmiştir. *in vivo* çalışmada ise farelere altı hafta boyunca intraperitoneal (i.p.) enjeksiyon ile 49 mg/kg PCB77 uygulanmış; vücut ağırlıklarındaki değişim, yağ hücresi büyüklüğü ve serum lipit seviyeleri ölçülmüştür. Sonuçta, düşük doz PCB77 veya TCDD'nin yağ hücresi oluşumunu, gliserol-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesini ve PPAR-γ ekspresyonunu artırdığı, yüksek dozlarda ise yağ hücresi oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir. PCB77 verilen farelerde kontrol grubuna göre aşırı kiloluluk, yağ hücresi hipertrofisi, serum dislipidemi ve ateroskleroz gibi değişiklikler gözlenmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçlara bağlı olarak PCB77'nin obezite ve obeziteye bağlı ateroskleroz gelişimine yol açabileceğini bildirmişlerdir.³²

Shi ve ark., PCB'lerin karaciğer enzimlerinde değişimlere ve non alkolik karaciğer yağlanmasına; obezite ve metabolik sendroma neden olabileceğinden yola çıkarak bir çalışma tasarlamışlardır.

Epidemiyolojik çalışmalarda genellikle PCB'ler arasında serum düzeyi en yüksek olanın PCB153 olması dikkate alınarak, bu bileşiğin farelerde karaciğer üzerine etkilerini görmek için PCB153'e maruz kalan (4, 6, 8 ve 10. haftalarda i.p. yolla 50 mg/kg dozda) veya kalmayan fareler yüksek yağ içerikli diyet (YYD) ile beslenmişlerdir. Besleme süresi sonunda PCB157 uygulanan farelerle kontrol farelerin karaciğerlerinin metabolik profilleri arasında bir fark bulunamamıştır. Ancak kontrol diyeti (KD) grubu ile karşılaştırılınca, 10 PCB metabolitinin düzeyleri YYD grubunda yükselmiş ve 15 metabolit değişmiştir. Ayrıca, KD+PCB 153 grubu ile YYD+PCB 153 grubu karşılaştırılınca, YYD+PCB 153 grubunda 6 metabolitin düzeyinde artış, 18 metabolitin düzeyinde düşüş saptanmıştır. YYD grubuna kıyasla YYD+PCB153 grubunda iki metabolitin miktarının arttığı, 12 metabolitin değiştiği gözlenmiştir. Araştırmacılar bu sonuçları histolojik verilerle de birleştirenince, PCB153'ün metabolik etkilerinin diyetteki yağ içeriği ile ilişkili olduğu ve daha önceden belirtilen obezite ve non-alkolik karaciğer yağlanması gibi, antioksidan depolarındaki tükenmenin de bu durumun önemli bir sonucu olabileceği yorumunu yapmışlardır.⁴⁶

Rashid ve ark., *in utero* ve laktasyonel PCB maruziyetinin fare yavrularında vücut kompozisyonu ve obezite ile ilişkilerini incelemişlerdir. Gebe ICR fareler (CD-1 fare olup Institute for Cancer Research-Kanser Araştırma Enstitüsü tarafından üretilmektedirler), oral gavaj ile 0, 0,5 ve 1,0 µmol/kg dozlarda PCB126'ya maruz bırakılmışlardır. Maternal PCB maruziyeti sonrası yavruların vücut ağırlığında kontrole kıyasla belirgin bir artış gözlenmemiş; ancak vücut kompozisyonlarında cinsiyet bağımlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır. Dişi yavruların PCB'nin vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerine daha hassas oldukları; kontrole kıyasla doz bağımlı bir şekilde vücut yağ yüzdelerinde artış olduğu ve bu artışın erkek yavrularda gözlenmediği belirtilmiştir.⁴⁷

Gray ve ark. tarafından yapılan çalışmada, C57B/6 farelere 20 hafta boyunca 36 mg/kg/hafta Aroklor1254 tek başına ya da karbonhidrat metabolizmasını bozan yüksek yağ içerikli bir diyetle kombine şekilde verilerek sadece taşıyıcı verilen

TABLO 1: Poliklorlu bifeniller ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği hücre kültürü çalışmaları.

Çalışma	Amaç	Hücreler	Uygulanan PCBler	Uygulama dozları ve süreleri	Sonuç
Kim ve ark. (2012) ³⁴	Yağ dokusunda depolandığı bilinen Kalıcı organik kirletici (POP)'lerin insan ve kemirici yağ hücreleri üzerinde toksik etkilerinin ve gen ekspresyonunda yaptıkları değişimlerin incelenmesi	hMAD hücreleri	TCDD, PCB126 ve PCB153	• 25 nM TCDD, 1 µM PCB126, 10 µM PCB153 • 48 saat uygulama	<ul style="list-style-type: none"> Uygulanan (POP)'ların en belirgin etkilerini prekürsör yağ hücreleri üzerinde gösterdikleri belirlenmiştir Yağ hücrelerinde gen regülasyonunu etkileyerek, inflamasyon, immün yanıt ve metabolik yollarda değişikliklere neden oldukları gözlenmiştir Düşük doz POP maruziyetinin adipoz dokuya üzerine inflamatuvar etkilerinden dolayı obezite ve çeşitli metabolik hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir Hücreler TCDD ve PCB126 gibi dioksin türevi bileşiklere maruz kalınca AhR üzerine etkiler dioksin benzeri olmayan bir PCB olan PCB153'e göre daha belirgin şekilde ortaya çıkmıştır
Wens ve ark. (2013) ⁴⁴	Endokrin bozucu kimyasal madde (EDC)'lere maruziyet ile insan periferik kan hücrelerindeki değişen 862 genin ekspresyonunun mikrodizin ile <i>in vitro</i> olarak değerlendirilmesi	Dört kadın ve dört erkek gönüllüden alınan periferik kan hücreleri	PCB126 (dioksin benzeri) ve PCB153 (bir dioksin benzeri olmayan)	• 10 µM PCB153, 1 µM PCB126 • 18 saat uygulama	<ul style="list-style-type: none"> Cinsiyet gen ekspresyonları üzerinde etkili olmamıştır PCB126 maruziyetinin AhR sinyal yolunu indüklediği, PCB153 maruziyetinin ise tiroid metabolizmasını, PPAR-γ ve östrojen reseptörü 2 (ERβ, ESR2) ekspresyonunu etkilediği görülmüştür Bu çalışmada 29 genin ekspresyonunun belirgin derecede değiştiği, bunlardan altısının (<i>HSD11B2</i>, <i>MMP11</i>, <i>ADIPOQ</i>, <i>CEL</i>, <i>DUSP9</i> ve <i>TUB</i>) obezite ve metabolik sendromla ilgili olabileceği görülmüştür

devamı →

TABLO 1: devamı.

Ferrante ve ark. (2014) ⁴⁵	Dioksin benzeri olmayan üç PCB türünün insan yağ dokusunda ölçülmüş olan düzeylerine benzer düzeylerde gen ekspresyonu üzerine etkilerinin saptanması	3T3-L1 yağ dokusu hücreleri	PCB101, PCB153 ve PCB180	<ul style="list-style-type: none"> • 0,33 µM PCB101, 0,33 µM PCB153, 0,33 µM PCB180 (son konsantrasyon 1 µM olacak şekilde) • 48 saat uygulama 	<ul style="list-style-type: none"> • Bu kimyasallara tekli veya kombinasyon halinde maruziyette hücrenin lipid içeriğinde ve leptin gen ekspresyonunda artış; leptin reseptör ekspresyonunda ve sinyal iletiminde ise azalma olduğu görülmüştür • Bu değişimlerin yağ dokusundaki leptin direnci ile ortaya çıkan duruma tutarlılık gösteren, obezite oluşumuna yol açan tipik bir metabolik bozukluk ile ilgili olduğu belirlenmiştir • Bu PCB'ler ayrıca inflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF-α) transkripsiyonunda da artışa neden olmuştur • Bu PCB'lerin lipid metabolizmasını bozarak obezite ve ilişkili hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir
Wahleng ve ark. (2014) ⁴³	Karaciğer hücrelerinde farklı PCB türdeşlerinin obezite ile ilgili olduğu düşünülen nükleer reseptörler üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	İnsan hepatoma hücre kültürü (HepG2), primat hücre kültürü (primate-derived COS-1) ve primer insan karaciğer hücre kültürü	Farklı PCB türdeşleri (PCB 118, PCB 138) ve Aroklor 1260	<ul style="list-style-type: none"> • 10 µM farklı PCB türdeşleri • 10 µM Aroklor 1260 • 24 saat 	<ul style="list-style-type: none"> • Aroklor1260'ın doz bağımlı olarak AhR ve PXR'yi aktive ettiği ve primer karaciğer hücrelerinde CYP2B6'yi indüklediği gözlenmiştir • Aroklor1260'ın CAR2 ve CAR3 reseptörlerini düşük konsantrasyonlarda bile aktive ettiği; yüksek konsantrasyonlarda ise bir CAR agonisti olan CITCO'nun yaptığı aktivasyonu antagonize ettikleri belirlenmiştir • Aroklor1260'ın subtoksik dozlarda LXR ya da FXR'yi etkilemediği; ancak PPAR-γ'ı süprese ettiği görülmüştür • Aroklor1260'ın AhR, PXR ve CAR3 agonisti, CAR2 karma agonisti/antagonisti ve insan PPAR-γ antagonisti olarak etki gösterdiği belirtilmiştir

PCB: Poliklorlu bifeni.

kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. PCB maruziyetiyle, her iki diyetle de beslenen obez farelerde hiperinsülinemi ve insülin direnci geliştiği görülmüştür. Aroklor1254'ün karbonhidrat metabolizması üzerine yaptığı bu değişikliğin, doğrudan vücut ağırlığı üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucu, PCB maruziyeti ve obezite ile indüklenen insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında vücut ağırlıklarındaki değişimlerden bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler çevresel kirleticilerin diyabet epidemisi için risk faktörlerinden biri olabileceğini göstermektedir.⁴⁸

Wahlang ve ark., çalışmalarında yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen erkek farelerde PCB153 maruziyeti ile non alkolik karaciğer yağlanması hastalıkları (NAFLD) ve diyet ile indüklenen obezite arasındaki ilişkinin mekanizmasını araştırmışlardır. Erkek C57BL6/J fareler 12 hafta boyunca %42 yağlı süt içeren diyet ya da normal diyetle beslenmiş ve PCB153'e maruz bırakılmıştır (50 mg/kg, i.p. 4, 6, 8 ve 10. haftalarda). Dekapitasyon öncesi glukoz tolerans testi yapılmış; plazma ve doku örneklerinde adipositokin (adiponektin, leptin, rezistin) düzeyleri ölçülmüş; doku histolojileri ve gen ekspresyonları değerlendirilmiştir. Kontrol diyetle beslenen ve PCB153'e maruz kalan farelerde ölçülen parametrelerde anlamlı olmayan değişiklikler gözlenirken, yüksek yağ içerikli diyetle beslenen PCB153'e maruz kalan grupta abdominal yağ dokusunda, karaciğer yağlanmasında ve plazma adipokinlerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar, yüksek yağ içerikli diyetle birlikte maruz kalındığında, PCB153'ün karaciğer yağlanmasına neden olan, adipositokinleri değiştiren ve normal lipit metabolizmasını bozan bir obeziteye neden olucu ajan (obezojen) olarak etki gösterdiği sonucuna varmışlardır.⁴⁹

Yukarıda belirtilen hayvan çalışmalarının özeti Tablo 2'de görülmektedir.

İnsan Çalışmaları

Lee ve ark. yaptıkları bir kesitsel çalışmada POP maruziyeti ile obezite arasındaki ilişkinin insanlarda da görülüp görülmediğini araştırmayı amaçlamışlardır. "The Prospective Investigation of the

Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS)" adı verilen bu çalışmada 70'li yaşlarındaki 970 bireyde 21 adet POP'un [16 PCB bileşiği, 3 organoklorlu pestisit, 1 bromludifenil eter (BDE) ve oktaklorodibenzo-p-dioksin] plazma düzeyleri ölçülmüş ve bu düzeyler ile bel çevresi artışı ile belirlenen abdominal obezite arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmanın sonucunda, az klorlanmış PCB'ler ve organoklorlu pestisitler [dikloro difenil dikloro etilen (DDE) ve dioksin] gibi kimyasalların varlığının abdominal obezite oranını iki-üç kat artırdığı görülmüştür ($p < 0,01$). Ancak, çok klorlanmış PCB'lerin konsantrasyonu ile abdominal obezite arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Doz yanıt ilişkisinin özellikle kadınlarda ters U şeklinde olduğu bulunmuştur. Ancak, diğer bazı POP bileşiklerinin obezite ile ilişkilerinin zayıf olduğu sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlar ışığında, düşük klorlu PCB bileşiklerine, dioksin ve DDE gibi pestisitlere maruziyetin obeziteye yol açabileceğini; ancak çok klorlanmış PCB bileşiklerinin obezite üzerine ters etkisi olduğunu belirtmişlerdir.³⁶

Lee ve ark. çalışmalarında, POP'lara düşük doz maruziyet ile yağ dokusu oluşumu, dislipidemi ve insülin direnci arasında bir ilişki olup olmadığını saptamayı amaçlamışlardır. Yirmi yıl boyunca kilolu ve obez insanlardan oluşan ve diyabeti olmayan 90 kişi izlenmiştir. 1987-1988 yıllarında, iki yıl boyunca serum POP analizleri [8 organoklorlu (OC) pestisit, 22 PCB ve polibromlu bifenil (PBB)] yapılan bireylerin 2005-2006 (20. yıl) yıllarında BKİ'leri, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri ölçülmüş ve insülin direnci testleri [homeostatic model assessment-insulin resistance, (HOMA-IR)] yapılmıştır. POP'lar ile metabolik bozukluklar arasında ters U şeklinde bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Bu kimyasal maddelerin düşük dozlarda obezite, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklara, Tip 2 diyabete ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabileceği sonucuna varılmıştır.⁵⁰

Dirinck ve ark., çalışmalarında serum POP düzeyleri ile obezite prevalansı arasındaki ilişkinin saptanmasını amaçlamışlardır. On sekiz yaşından büyük 98 obez ve 47 normal kilolu bireyin serum

TABLO 2: Poliklorlu bifeniller ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği hayvan çalışmaları.

Çalışma	Amaç	Hayvan, uygulama yolu ve süresi	Uygulanan PCB'ler ve dozu	Sonuç
Arsenescu ve ark. (2008) ³²	PCB 77'nin yağ dokusundaki morfolojik etkileri ve vücut ağırlığı ile serum lipid düzeyleri üzerine etkilerinin <i>in vivo</i> olarak değerlendirilmesi	Fare, intraperitoneal 6 hafta	PCB77 (49 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> • PCB77'nin yağ hücreleri oluşumunu, giserol-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesini ve PPAR-γ ekspresyonunu artırdığı, yüksek dozlarda ise yağ hücreleri oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir • PCB77 uygulanan farelerde kontrol grubuna göre aşırı kiloluluk, yağ hücreleri hipertrofisi, serum dislipidemisi ve ateroskleroz gibi değişiklikler gözlemlenmiştir • Bu sonuçlara bağlı olarak PCB77'nin obezite ve obeziteye bağlı ateroskleroz gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir
Shi ve ark. (2012) ⁴⁶	PCB153'ün karaciğer üzerine ve karaciğer enzimlerindeki etkilerini belirlemek, 6, 8 ve 10. haftalarda karaciğer yağlanması ve obezite ve metabolik sendrom üzerindeki etkilerinin belirlenmesi	Fare, intraperitoneal 6, 8 ve 10. haftalarda Yağ içerikli diyet ile besleme birlikte	PCB157 (50 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> • PCB157'ye maruz kalan ve kontrol grubu farelerin karaciğerinde metabolik profilleri arasında bir fark bulunamamıştır • PCB153'ün metabolik etkilerinin diyetteki yağ içeriği ile ilişkili olduğu ve daha önceden belirtilen obezite ve non alkolik karaciğer yağlanması gibi, antioksidan depolarındaki tükenmenin de bu durumun önemli bir sonucu olabileceği belirtilmiştir
Rashid ve ark. (2013) ⁴⁷	<i>In utero</i> ve laktasyonel PCB maruziyetinin fare yavrularında vücut kompozisyonu ve obezite ile ilişkisinin araştırılması	Gebe ICR fare, oral gavaj, <i>in utero</i> ve laktasyonel PCB maruziyetinin fare yavrularında inceleme	PCB126 (0,0,5 ve 1,0 μmol/kg)	<ul style="list-style-type: none"> • Maternal PCB maruziyeti sonrası yavruların vücut ağırlığında kontrolle kıyasla belirgin bir artış gözlenmemiş, ancak vücut kompozisyonlarında cinsiyet bağımlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır • Dişi yavruların PCB'nin vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerine daha hassas oldukları; kontrolle kıyasla doz bağımlı bir şekilde vücut yağ yüzdelerinde artış olduğu ve bu artışın erkek yavrularda gözlenmediği belirtilmiştir
Gray ve ark. (2013) ⁴⁸	Aroklor1254'ün tek başına ya da karbonhidrat metabolizmasını bozan yüksek yağ içerikli bir diyetle kombine olarak sadece taşıyıcı verilen kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi	C57B/6 fareler, YYD içinde	Aroklor1254 (36 mg/kg/hafta)	<ul style="list-style-type: none"> • PCB maruziyetiyle, her iki diyetle de beslenen obez farelerde hiperinsülinemi ve insülin direnci geliştiği görülmüştür • Aroklor1254'ün karbonhidrat metabolizması üzerine yaptığı bu değişikliğin, doğrudan vücut ağırlığı üzerine etkisi olmadığı gözlemlenmiştir • PCB maruziyeti ve obezite ile indüklenen insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında vücut ağırlıklarındaki değişimlerden bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir • Bu değişiklikler çevresel kirlenmelerin diyabet epidemisi için risk faktörlerinden biri olabileceğini göstermektedir

devamı →

TABLO 2: devamı.

Wahlang ve ark. (2013) ⁴⁸	YYD ile beslenen erkek farelerde PCB153 maruziyeti ile non alkolik karaciğer yağlanması hastalıkları (NAFLD) ve diyet ile indüklenen obezite arasındaki ilişkinin mekanizmasının belirlenmesi	Erkek C57BL/6J fare, i.p., 4, 6, 8 ve 10. haftalarda, 12 hafta, YYD (%42 yağlı süt içeren diyet) ile birlikte	PCB153 (50 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> Farelere dekapstasyon öncesi ölçülmüş; doku histolojileri ve gen ekspresyonları değerlendirilmiştir Kontrol diyetle beslenen ve PCB153'e maruz kalan farelerde ölçülen parametreler (glukoz tolerans testi, adiponektin, leptin, rezistin düzeyleri) arasında anlamlı olmayan değişiklikler gözlenirken, YYD ile beslenen ve PCB153'e maruz kalan grupta abdominal yağ dokusunda, karaciğer yağlanması ve plazma adipokinlerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir YYD birlikte maruz kalındığında, PCB153'ün karaciğer yağlanması neden olan, adipositokinleri değiştiren ve normal lipid metabolizmasını bozan bir obesojen olduğu sonucuna varılmıştır
--------------------------------------	---	---	-------------------	---

PCB: Poliklorlu bifenil.

POP [DDE, PCB, heksaklorosikloheksan (HCH)] düzeyleri incelenmiştir. PCB153, 180, 170 ve toplam PCB düzeyi ile BKİ, vücut yağ yüzdesi, total ve subkütanöz abdominal yağ dokusu arasında negatif ilişki bulunmuştur. HCH ile ise bu parametreler arasında pozitif ilişki olduğu gözlenmiştir. PCB180, PCB170 ve toplam PCB düzeyi ile HOMA-IR arasında negatif bir ilişki olduğu; HCH ile ise pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında düşük doz çevresel kirletici maruziyeti ile diyabete yol açıcı etkileri arasında karmaşık bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.⁵¹

Roos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada POP'ların biyolojik sıvılardaki varlığının abdominal visceral adipoz doku (VAD) ile daha ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bölgedeki yağ dokusundaki artışın subkütanöz adipoz doku (SAD)'daki artıştan daha tehlikeli olduğu bilinmektedir. PIVUS çalışması kapsamında belirlenen 70'li yaşlardaki 1.116 bireyde biyolojik sıvıda 23 POP bileşiği, VAD ve SAD düzeylerine bakılmıştır. Az klorlanmış PCB'ler (PCB105 ve PCB118) ve pestisitler (DDE, heksakloroben) ile VAD ve SAD ile pozitif ilişkili bulunmuştur (p=0,05-0,01). Ancak, çok klorlanmış PCB'ler (153, 156, 157, 169, 170, 180, 194, 206 ve 209) ile bu iki parametre arasında negatif ilişki belirlenmiştir. PCB189 maruziyeti ile VAD/SAD oranı arasındaki ilişki ters U şeklinde gözlenmiştir (p=0,0008). Çalışmanın sonucu daha önceki çalışmaları doğrular niteliktedir. Ayrıca, bu bileşiklerin oluşturduğu abdominal obezitenin diyabete yol açabileceğine bir kez daha dikkat çekilmiştir.⁵²

Govarts ve ark., yaptıkları çalışmada prenatal dönemde PCB ve DDE'ye kombine maruziyetin doğum ağırlığı üzerine etkilerini saptamayı amaçlamışlardır. 1990-2008 yılları arasında Avrupa'da 15 farklı çalışmada kayıtlı olan 7.990 kadının maternal kan, kordon kanı ve süt örneklerinde PCB153 ve DDE düzeyleri ve doğan çocukların verileri kullanılarak çalışılmıştır. Medyan kordon serum PCB153 düzeyi 140 ng/L, DDE düzeyi 528 ng/L olarak bulunmuştur. Kordon serum PCB düzeyleri arttıkça doğum ağırlığının azaldığı görülmüştür. Ortalama olarak her 1 µg/L PCB53 artışının 150 g, her 1 µg/L DDE artışının ise doğum ağırlığında 7 g azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre, PCB'nin fetal büyümeyi bozduğu; ancak DDE'nin benzer bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.⁵³

Pe'ronard ve ark., yaptıkları çalışmada prenatal PCB ve DDE maruziyeti ile beş-yedi yaşlarındaki çocuklarda obezite görülmesi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamışlardır. 1997-2000 yılları arasında Faroe Adaları'nda (Danimarka) yaşayan 656 gebe kadının maternal serum ve süt örneklerinde PCB ve DDE düzeyleri ölçülmüştür. Çocukların ise kilo, boy ve bel çevreleri ölçülmüş ve BKİ'leri hesaplanmıştır. Yedi yaşında, annesi aşırı kilolu olan kız çocuklarda PCB maruziyetinin BKİ'yi artırdığı görülmüştür ($p=0,007$); ancak bu ilişki normal kilolu annelerin kız çocuklarında saptanamamıştır. PCB'lerin ve DDE'nin beş ve yedi yaşlarında BKİ'de artışa neden olduğu görülmüştür (PCB: $p=0,003$; DDE: $p=0,008$). PCB'nin normal kilolu ($p=0,04$) ve aşırı kilolu ($p=0,001$) annelerin kız çocuklarında bel çevresini artırdığı; DDE'nin ise bu artışı sadece aşırı kilolu annelerin kız çocuklarında gösterdiği ($p=0,002$) saptanmıştır. PCB ve DDE maruziyeti ve beş yaşındaki kız çocukları ve beş-yedi yaşındaki erkek çocuklarının BKİ'leri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak, prenatal PCB ve DDE maruziyetinin gebelikte BKİ ölçümü yüksek olan annelerin kız çocuklarında obeziteye neden olabileceği belirtilmiştir.⁵⁴

Yapılan sınırlı sayıda çalışma, ülkemizdeki PCB maruziyet düzeyleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Çok ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ülkemizdeki erişkin popülasyonda poliklorlu-dibenzo- para-dioksin (PCDD) ler, poliklorlu dibenzo furan (PCDF) lar ve dioksin benzeri PCB'lerin insan yağ dokusu düzeyleri belirlenmiştir. Hesaplamalar Dünya Sağlık Örgütü tarafından benzer yollarla etki gösteren kimyasal karışımlar için özel bir hesaplama yöntemi ile belirlenen toksik ekivalan düzeyleri (TEQ) ile yapılmıştır. Ankara'da yaşayan 23 erişkin erkekte PCDD'ler/PCDF'ler ve dioksin benzeri PCB adipoz doku düzeyleri yüksek çözünürlüklü gaz kromatografisi/yüksek çözünürlüklü kütle spektrofotometresi (HRGC/HRMS) ile ölçülmüştür. PCDD/PCDF karışımlarının TEQ değerleri 3,2-19,7 pg/g yağ (ortalama 9,2 pg/g yağ) ve dioksin benzeri PCB karışımlarının ise TEQ değerleri 5,34-42,7 pg/g yağ (ortalama 6,67 pg/g yağ) olarak bulunmuştur. Diğer ülkelerde yapılan benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile bir karşılaştırma yapıldığında,

Türkiye'den elde edilen adipoz doku POP düzeylerinin Fransa, İspanya, Japonya ve ABD gibi farklı ülkelere göre daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür.⁵⁵ Çok ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise lipofilik bileşiklere maruziyet düzeylerinin saptanmasında genellikle kullanılan bir biyolojik materyal olan anne sütündeki PCB, PCDD ve PCDF düzeyleri incelenmiştir. Türkiye'nin çeşitli yerlerinde yaşayan (beş farklı şehir) kadınlardan alınan 51 süt örneği HRGC/HRMS ile analiz edilmiştir. Bu örneklerde ortalama PCDD/F ve PCB TEQ düzeyleri sırasıyla 7,5 ve 3,1 pg/g yağ olarak bulunmuştur.⁵⁶ Çok ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, Mersin'de toplanan 47 anne sütü örneğinde PCB ve POP'ların düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) ile yapılan ölçümlerde toplam PCB türlerinin düzeyleri 9,94-0,001 ng/g yağ olarak belirlenmiştir. Örneklerde en yüksek konsantrasyona sahip PCB'nin, PCB153 (3,37 ng/g yağ) olduğu belirlenmiş; bu maddeyi PCB138 ve 180'in izlediği saptanmıştır. Tahmini günlük alım düzeyi hesaplandığında bulunan değer 0,052 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak bulunmuştur. Kanada'da belirlenen TDI düzeyi 1 µg/kg vücut ağırlığı/gündür ve bir karşılaştırma yapıldığında Türkiye'de elde edilen düzeylerin bu düzeyin çok altında kaldığı belirtilebilir.⁵⁷ Aynı araştırmalar tarafından Antalya'da 100 adet anne sütü ile yapılan çalışmada, PCB28, 52, 101, 118, 138, 153, 180 ve POP düzeylerinin ölçümü gerçekleştirilmiş ve ortalama PCB konsantrasyonu 27,46±11,58 ng/g yağ olarak bulunmuştur.⁵⁸ Ulutaş ve ark. tarafından 58 sağlıklı kadından alınan (20-41 yaş aralığı) kan örnekleri ile yapılan çalışmada, kan organoklorlu pestisit (OCP) ve PCB düzeyleri belirlenmiştir. Örneklerde HRGC/HRMS ile 29 OCP ve 18 PCB analizi yapılmıştır. PCB 153 ana türdeş olarak bulunmuştur (643,2 pg/g yağ) ve bu bileşiği PCB138 ve PCB180 izlemektedir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, ortalama PCB kan düzeyi 2.682±3.300 pg/g yağ, ortalama PCB-TEQ düzeyi ise 0,037 pg/g yağ olarak bulunmuştur.⁵⁹

Yukarıda belirtilen ve PCB ile obezite ile arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların özeti Tablo 3'te görülmektedir.

TABLO 3: Poliklorlu bifeniller ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği insan çalışmaları.

Çalışma	Amaç	Çalışma türü, adı	Populasyon, biyolojik örnek, ölçülen PCB'ler/POP'lar	Sonuç
Lee ve ark. (2011) ³⁶	Kalıcı organik kirletici (POP) maruziyeti ile obezite arasındaki ilişkinin insanlarda da görülüp görülmediğinin araştırılması	Kesitsel çalışma, PIVUS	70'li yaşlarda 970 birey, plazma, 21 adet POP (16 PCB bileşiği, 3 organoklorlu pestisit, 1 BDE ve oktaklorodibenzo-p-diksin)	<ul style="list-style-type: none"> • POP düzeyleri ile düzeyler ile bel çevresi artışı ile belirlenen abdominal obezite arasındaki ilişki incelenmiştir • Araştırmanın sonucunda az klorlanmış PCB'ler ve organoklorlu pestisitler (DDE ve diksin) gibi kimyasalların varlığının abdominal obezite oranını iki-üç kat artırdığı görülmüştür (p<0,01). • Çok klorlanmış PCB'lerin konsantrasyonu ile abdominal obezite arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu belirlenmiştir • Doz-yanıt ilişkisinin özellikle kadınlarda ters U şeklinde olduğu bulunmuştur • Düşük klorlu PCB bileşiklerine, diksine ve DDE gibi pestisitlere maruziyetin obeziteye yol açabileceği; ancak çok klorlanmış PCB bileşiklerinin obezite üzerine ters etkisi olduğu belirtilmiştir
Lee ve ark. (2011) ³⁰	POP'lara düşük doz maruziyet ile yağ dokusu oluşumu, dislipidemi ve insülin direnci arasında bir ilişkinin belirlenmesi	Prospektif çalışma	1987-1988 yılları arasındaki iki yıl boyunca serum POP analizleri (8 OC pestisit, 22 PCB ve PBB) yapılan 90 bireyin 2005-2006 (20. yıl) yılları arasında değerlendirilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • POP'lar ile metabolik bozukluklar arasında ters U şeklinde bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır • POP'ların düşük dozlarda obezite, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklara, Tip 2 diyabete ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabileceği sonucuna varılmıştır
Dinck ve ark. (2011) ³¹	POP düzeyleri ile obezite prevalansı arasındaki ilişkinin saptanması	Vaka-kontrol çalışması	On sekiz yaşından büyük 98 obez ve 47 normal kilolu bireyin serum POP (DDE, PCB, HCH) düzeyleri	<ul style="list-style-type: none"> • PCB153, 180, 170 ve toplam PCB düzeyi ile BKİ, vücut yağ yüzdesi, total ve subkütanöz abdominal yağ dokusu arasında negatif ilişki bulunmuştur • HCH ile ise bu parametreler arasında pozitif ilişki olduğu gözlenmiştir • PCB180, PCB170 ve toplam PCB düzeyi ile HOMA-IR arasında negatif bir ilişki olduğu; HCH ile ise pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır • Düşük doz çevresel kirletici maruziyeti ile diyabetogenik etki arasında karmaşık bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır
Roos ve ark. (2012) ³²	23 POP bileşiği düzeyinin VAD ve subkütanöz adipoz doku (SAD) ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kesitsel çalışma, PIVUS	70'li yaşlardaki 1.116 bireyde biyolojik sıvıda 23 POP bileşiği, VAD ve subkütanöz adipoz doku (SAD) düzeyleri	<ul style="list-style-type: none"> • Az klorlanmış PCB'ler (PCB105 ve PCB118) ve pestisitler (DDE, heksakloroben) ile VAD ve SAD pozitif ilişki bulunmuştur. • Çok klorlanmış PCB'ler (153, 156, 157, 169, 170, 180, 194, 206 ve 209) ile bu iki parametre arasında negatif ilişki belirlenmiştir. PCB189 maruziyeti ile VAD/SAD oranı arasındaki ilişki ters U şeklinde gözlenmiştir • Ölçümü yapılan POP'ların oluşturduğu abdominal obezitenin diyabete yol açabileceği belirtilmiştir

POP: Kalıcı organik kirletici; VAD: Visceral adipoz doku.

TABLO 3: devamı.

Govarts ve ark. (2012) ⁵³	Prenatal dönemde PCB ve DDE'ye kombine maruziyetin doğum ağırlığı üzerindeki etkilerinin saptanması	1990-2008 yılları arasında Avrupa'da 15 farklı çalışmada kayıtlı olan veriler	7.990 kadında kord kanı, maternal kan ve anne sütü örneklerinde PCB 153 ve DDE düzeyleri	<ul style="list-style-type: none"> • Medyan kordon serum PCB153 düzeyi 140 ng/L, DDE düzeyi 528 ng/L olarak bulunmuştur • Kordon serum PCB düzeyleri arttıkça doğum ağırlığının azaldığı görülmüştür • Ortalama olarak her 1 µg/L PCB53 artışının 150 g, her 1 µg/L DDE artışının ise doğum ağırlığında 7 g azalmaya neden olduğu görülmüştür. • PCB'nin fetal büyümeyi bozduğu; ancak DDE'nin benzer bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır
Pe'ronard ve ark. (2013) ⁵⁴	Prenatal PCB ve DDE maruziyeti ile beş-yedi yaşlardaki çocuklarda obezite görülmesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Prospektif çalışma	1997-2000 yılları arasında Faroe Adaları'nda yaşayan 656 gebe kadının maternal serum ve süt örneklerinde PCB ve DDE düzeyleri	<ul style="list-style-type: none"> • Yedi yaşında, annesi aşırı kilolu olan kız çocuklarda PCB maruziyetinin BK'yi artırdığı görülmüştür; ancak bu ilişki normal kilolu annelerin kız çocuklarında saptanamamıştır. PCB'lerin ve DDE'nin beş ve yedi yaşlarında BK'de artışa neden olduğu görülmüştür • PCB'nin normal kilolu ve aşırı kilolu annelerin kız çocuklarında bel çevresini artırdığı; DDE'nin ise bu artışa sadece aşırı kilolu annelerin kız çocuklarında gösterdiği saptanmıştır • Prenatal PCB ve DDE maruziyetinin gebelikte BK'isi yüksek olan annelerin kız çocuklarında obeziteye neden olabileceği belirlenmiştir

SONUÇ

Obezitenin kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, infertilite gibi ciddi hastalıkların temelinde yattığı düşünülmektedir. Günümüzde obezite prevalansındaki artış her geçen gün hız kazanmaktadır. Bu hızlı artış ve neden olduğu ciddi hastalıklara bağlı olarak obezite, ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Obezitenin görülme sıklığındaki bu artışın nedenleri arasında; hareketsiz yaşam, sağlıksız beslenme, gelişen teknoloji ve endüstrileşme ve yine bunlara bağlı olarak EDC'lere maruziyetteki artış sayılabilir.

EDC'lere yaşamın her döneminde farklı yollardan ve farklı miktarlarda maruz kalındığı bilinmektedir. PCB'ler, EDC oldukları düşünülen 209 farklı yapısı olan bir kimyasal madde grubudur. Geniş bir kullanım alanına sahip olan bu kimyasal maddelerin yüksek dayanıklılığa sahip olduğu ve çevrede çok kalıcı oldukları bilinmektedir. Birçok ülkede üretimleri ve kullanımları yasak olmasına rağmen, bu dayanıklılıklarına bağlı olarak hâlâ maruziyet söz konusudur. PCB'ler yağda çözünürlükleri nedeni ile hızla absorbe edilerek vücutta dağılmaktadır. Yağ dokusunda depolanan bu kimyasal maddelerin vücutta kalış süreleri de çok uzundur; bu nedenle ciddi kronik maruziyet görülebilmektedir.

PCB'ler gibi kalıcı organik kirleticilerin düşük dozlarına bile maruziyetin obezite ve beraberinde insülin direnci, Tip 2 diyabet ve metabolik sendromla ilişkili olduğu belirtilmektedir. İncelediğimiz hücre kültürü, hayvan ve insan çalışmalarında da düşük doz dioksin benzeri PCB'lerin sitozolik bir protein olan AhR ligandı olarak etki gösterdikleri, yağ hücresi farklılaşmasını ve yağ dokusundaki inflamatuvar sitokinleri artırdıkları; yüksek doz PCB maruziyeti-

nin ise yağ hücresi farklılaşmasını azalttığı bildirilmiştir. Dioksin benzeri olarak sınıflandırılan türevlerin AhR'ye bağlandığı ve toksisitesini bu şekilde gösterebileceği; bu sınıfta yer almayan türevlerinin ise AhR'yi etkilemediği görülmüştür.

Ayrıca, çalışmamızda bahsettiğimiz çeşitli araştırmalarda da görüldüğü üzere, PCB maruziyetinin en belirgin etkilerini prekürsör yağ hücreleri üzerinde gösterdikleri ve yağ hücrelerinde gen regülasyonunu etkileyerek, inflamasyon, immün yanıt ve metabolik yollarda değişikliklere neden oldukları belirlenmiştir. Yine, tiroid metabolizmasını, PPAR- γ ve östrojen reseptörü 2 (ER β , ESR $_2$) ekspresyonunu etkileyerek de obeziteyi tetikleyebileceği düşünülmektedir. Yine bu bileşiklere maruziyetle inflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) transkripsiyonunda artış olduğu ve bu bileşiklerin

pregnan X reseptörü (PXR), konstitütif androstan reseptörü (CAR), karaciğer-X-reseptör- α (LXR α) ve farnesoid-X-reseptörlerini (FXR) etkilediği de düşünülmektedir.^{31,33,42-44} Ancak, bu bileşiklerin çok daha farklı mekanizmalarla ve farklı birçok proteini hedefleyerek obeziteye neden olabilecekleri önerilmektedir. Diğer taraftan, PCB'lerin obezite dışında da gelişimsel bozukluklar, kanser ve endokrin bozukluklar gibi farklı hastalıklara yol açabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmektedir.

Sonuç olarak, PCB maruziyeti ile obezite arasında bir ilişki olabileceği; ancak bu ilişkinin madenin kimyasal yapısına ve dozuna göre değişebileceği görülmektedir. Bununla birlikte, PCB maruziyeti ile obezite epidemisi arasındaki mekanistik ilişkiyi gösterecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Balci A, Erkekoğlu P, Koçer-Gümüşel B. [Evaluation of the relationship between obesity and endocrine disrupting chemicals-I: phthalates and bisphenol A: review]. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci* 2014;3(1):1-16.
- Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)* 2010;9(3):206-17.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293-342.
- DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(1):50-5.
- Erkekoğlu P, Arnaud J, Rachidi W, Kocer-Gümüşel B, Favier A, Hincal F. The effects of di(2-ethylhexyl) phthalate and/or selenium on trace element levels in different organs of rats. *J Trace Elem Med Biol* 2015;29:296-302.
- Durmaz E, Aşçı A, Erkekoğlu P, Akçürin S, Gümüşel BK, Bircan I. Urinary bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(1):16-21.
- Erkekoğlu P, Zeybek ND, Giray BK, Rachidi W, Kızılgün M, Hining-Favier I, et al. The effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on rat liver in relation to selenium status. *Int J Exp Pathol* 2014;95(1):64-77.
- Erkekoğlu P, Giray BK, Kızılgün M, Hining-Favier I, Rachidi W, Roussel AM, et al. Thyroidal effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats of different selenium status. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2012;31(2):143-53.
- Erkekoğlu P, Giray BK, Kızılgün M, Rachidi W, Hining-Favier I, Roussel AM, et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate-induced renal oxidative stress in rats and protective effect of selenium. *Toxicol Mech Methods* 2012;22(6):415-23.
- Erkekoğlu P, Zeybek ND, Giray B, Asan E, Hincal F. The effects of di(2-ethylhexyl) phthalate exposure and selenium nutrition on sertoli cell vimentin structure and germ-cell apoptosis in rat testis. *Arch Environ Contam Toxicol* 2012;62(3):539-47.
- Erkekoğlu P, Giray B, Rachidi W, Hining-Favier I, Roussel AM, Favier A, et al. Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on testicular oxidant/antioxidant status in selenium-deficient and selenium-supplemented rats. *Environ Toxicol* 2014;29(1):98-107.
- Erkekoğlu P, Zeybek ND, Giray B, Asan E, Arnaud J, Hincal F. Reproductive toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in selenium-supplemented and selenium-deficient rats. *Drug Chem Toxicol* 2011;34(4):379-89.
- Heber D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr* 2010;91(1):280-3.
- Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006;136(7 Suppl):1935-9.
- MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab* 2007;6(3):159-61.
- Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003;11(9):1048-54.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68(11):975-81.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9):1511-25.
- Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111(2):225-30.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88(4):787-835.
- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:363-78.

23. Lee JH, Wada T, Febbraio M, He J, Matsubara T, Lee MJ, et al. A novel role for the dioxin receptor in fatty acid metabolism and hepatic steatosis. *Gastroenterology* 2010;139(2):653-63.
24. Yoshioka W, Peterson RE, Tohyama C. Molecular targets that link dioxin exposure to toxicity phenotypes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127(1-2):96-101.
25. Ahlborg UG, Beck H, Berg M, Birnbaum LS, Dybing E, Hagenmaier H, et al. *Air Quality Guidelines-Polychlorinated biphenyls (PCBs)*. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark: 2000. p.1-22.
26. Töpfer K. *Guidelines for the Identification of PCBs and Materials Containing PCBs*. UNEP Chemicals. Geneva, Switzerland: 1999. p.1-40.
27. Bigler J. *Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Update: Impact on Fish Advisories*. United States Environmental Protection Agency: U.S., Washington: 1999. p.1-7.
28. World Health Organization. *Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects*. Concise International Chemical Assessment Document 55. Geneva: World Health Organization; 2003. p.1-21.
29. EFSA (European Food Safety Authority), 2005a. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain (CONTAM) related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. *EFSA J* 2005;284:1-137.
30. Giesy JP, Kannan K. Dioxin-like and non-dioxin-like toxic effects of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1998;28(6):511-69.
31. Ronn M, Lind L, van Bavel B, Salihovic S, Michaëlsson K, Lind PM. Circulating levels of persistent organic pollutants associate in divergent ways to fat mass measured by DXA in humans. *Chemosphere* 2011;85(3):335-43.
32. 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.
33. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel BV, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes Care* 2011;34(8):1778-84.
34. Kim MJ, Pelloux V, Guyot E, Tordjman J, Bui L, Chevallier A, et al. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environ Health Perspect* 2012;120(4):508-14.
35. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002;8(2):185-92.
36. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel BV, Lind L. 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;40:170-8.
37. Faroon O, Olson J. Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs). In: Koplan PJ, ed. U.S. Atlanta, Georgia: Department of Health and Human Services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2000. p.615-26.
38. Pathak S, Kundu R. Short Term PCB (Aroclor 1254) Toxicity on few phosphatases in mice brain. *Dose Response* 2013;11(1):1-8.
39. Guvenius DM, Aronsson A, Ekman-Ordeberg G, Bergman A, Norén K. Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect* 2003;111(9):1235-41.
40. Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L, Bergman A, Sauer PJJ. Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environment Health Perspect* 2004;112(11):1208-12.
41. Bergman A, Klasson-Wehler E, Kuroki H. Selective retention of hydroxylated PCB metabolites in blood. *Environment Health Perspect* 1994;102(5):464-9.
42. Quinete N, Schettgen T, Bertram J, Kraus T. Occurrence and distribution of PCB metabolites in blood and their potential health effects in humans: a review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014;21(20):11951-72.
43. Wahlang B, Falkner KC, Clair HB, Al-Eryani L, Prough RA, States JC, et al. Human receptor activation by aroclor 1260, a polychlorinated biphenyl mixture. *Toxicol Sci* 2014;140(2):283-97.
44. Wens B, De Boever PD, Verbeke M, Hollanders K, Schoeters G. Cultured human peripheral blood mononuclear cells alter their gene expression when challenged with endocrine-disrupting chemicals. *Toxicology* 2013;303:17-24.
45. Ferrante MC, Amero P, Santoro A, Monnolo A, Simeoli R, Di Guida F, et al. Polychlorinated biphenyls (PCB 101, PCB 153 and PCB 180) alter leptin signaling and lipid metabolism in differentiated 3T3-L1 adipocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;279(3):401-8.
46. Shi X, Wahlang B, Wei X, Yin X, Falkner KC, Prough RA, et al. Metabonomic analysis of the effects of polychlorinated biphenyls in non-alcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2012;11(7):3805-15.
47. Rashid CS, Carter LG, Hennig B, Pearson KJ. Perinatal polychlorinated biphenyl 126 exposure alters offspring body composition. *J Pediatr Biochem* 2013;3(1):47-53.
48. Gray SL, Shaw AC, Gagne AX, Chan HM. Chronic exposure to PCBs (Aroclor 1254) exacerbates obesity-induced insulin resistance and hyperinsulinemia in mice. *J Toxicol Environ Health A* 2013;76(12):701-15.
49. Wahlang B, Falkner KC, Gregory B, Ansert D, Young D, Conklin DJ, et al. Polychlorinated biphenyl 153 is a diet-dependent obesogen that worsens nonalcoholic fatty liver disease in male C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem* 2013;24(9):1587-95.
50. Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One* 2011;6(1):e15977.
51. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, et al. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(4):709-14.
52. Roos V, Rönn M, Salihovic S, Lind L, van Bavel B, Kullberg J, et al. Circulating levels of persistent organic pollutants in relation to visceral and subcutaneous adipose tissue by abdominal MRI. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(2):413-8.
53. Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, et al; OBELIX; ENRIECO. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 2012;120(2):162-70.
54. Tang-Peronard JL, Heitmann BL, Andersen HR, Steuerwald U, Grandjean P, Weihe P, et al. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. *Am J Clin Nutr* 2014;99(1):5-13.
55. Cok I, Donmez MK, Hakan Satiroğlu M, Aydınuraz B, Henkelmann B, Kotalik J, et al. Concentration of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like PCBs in human adipose tissue from Turkish men. *Chemosphere* 2007;66(10):1955-61.

56. Cok I, Donmez MK, Uner M, Demirkaya E, Henkelmann B, Shen H, et al. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls levels in human breast milk from different regions of Turkey. *Chemosphere* 2009;76(11):1563-71.
57. Cok I, Mazmanci B, Mazmanci MA, Turgut C, Henkelmann B, Schramm KW. Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey. *Environment International* 2012;40:63-9.
58. Cok I, Yelken C, Durmaz E, Uner M, Sever B, Satir F. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide levels in human breast milk from the Mediterranean city Antalya, Turkey. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011;86(4):423-7.
59. Ulutaş OK, Cok I, Darendeliler F, Aydın B, Çoban A, Henkelmann B, et al. Blood levels of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides in women from Istanbul, Turkey. *Environ Monit Assess* 2015;187(3):132.