

# Endokrin Bozucu Kimyasalların Ekotoksikolojik Risk Değerlendirmesi: Geleneksel Derleme

## The Ecotoxicological Risk Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals: A Traditional Review

 Rabia POLAT<sup>a</sup>,  Gökşun DEMİREL<sup>a</sup>,  Pınar ERKEKOĞLU<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Adana, Türkiye

<sup>b</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

<sup>c</sup>Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi ABD, Ankara, Türkiye

**ÖZET** Endokrin bozucu maddeler, hormonların üretimini, taşınmalarını, metabolizmalarını, atılmalarını ve hedef hücrelerdeki reseptörlerle etkileşmesini değiştirebilen maddelerdir. Doğal endokrin bozucular birçok gıdada bulunabilir ve genelde etkileri kısıtlıdır. Ancak, sentetik olan endokrin bozuculara tüm canlıların yaygın olarak maruziyeti söz konusudur. Endokrin bozucu kimyasalların çevre ve farklı canlılar üzerine etkileri son yıllarda küresel çapta ilgi gören ve araştırmaların odağı hâline gelmiş bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu maddelerin gittikçe yaygınlaşan kullanımı ve doğada önüne geçilemez şekilde var olması, ekosistem üzerinde geri dönüşümsüz etkilere neden olarak, canlı organizmalar için büyük bir tehdit hâline gelmektedir. Endokrin bozucu kimyasallara canlıların maruziyeti infertilite, tamamlanamayan/gecikmiş cinsel olgunluk, tiroit veya adrenokortikal fonksiyonda bozulma, belirli kanserler için risk artışı, doğum kusurları, immüno-supresyon ve otoimmünite ile sonuçlanmaktadır. Bu etkiler canlılarda olumsuz sonuçlara yol açmakla kalmayıp, sonraki kuşaklarını da ciddi şekilde etkilemektedir ve bu özellikleriyle türlerin yok olmasının gizli nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Yaygın ve bilinçsiz kullanımı sonucu su, toprak ve hava büyük ölçüde kontamine olarak bu alanlarda yaşayan tüm canlılar için büyük bir risk oluşturmaktadır. Türlerin yok olmasında ve hormonal sistemlerinin bozulmasında bu kimyasalların etkisi olduğu bilinmekle birlikte, bu konuda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Konu ile ilgili araştırmaların artırılması, canlıların yaşamı ve neslinin devamlılığı için önlem alınması gerekmektedir. Bu derlemede, endokrin bozucu kimyasal maddeler ve ekosistem üzerindeki olumsuz etkilerine değinilmiştir.

**ABSTRACT** Endocrine disruptors are substances that can alter the production, transport, metabolism, excretion and receptor interaction of hormones in target cells. Natural endocrine disruptors can be found in many foods and are generally of limited effectiveness. However, there is widespread exposure of all living things to synthetic endocrine disruptors. The effects of endocrine-disrupting chemicals on the environment and various species have received global attention and have become the focus of research in recent years. The increasingly widespread use of these substances and their unavoidable presence in nature cause an irreversible impact on the ecosystem, making them a major threat to living organisms. Exposure to endocrine disrupting chemicals results in infertility, incomplete/delayed sexual maturity, impaired thyroid or adreno-cortical function, increased risk for certain cancers, birth defects, immunosuppression and autoimmunity. These effects not only cause negative consequences for the species, but also seriously affect the next generations, and with these features, they are suggested to as one of the hidden reasons for the extinction of the species. As a result of widespread and unconscious use, water, soil and air are highly contaminated, creating a great risk for all living things in these areas. Although it is known that these chemicals affect the extinction of species and cause the deterioration of their hormonal systems, further research is needed. It is necessary to increase the research on the subject and take precautions for the continuity of the life and generation of living things. In this traditional review, endocrine-disrupting chemicals and their negative effects on the ecosystem are discussed.

**Anahtar Kelimeler:** Endokrin bozucu kimyasallar;  
ekotoksikoloji; ekosistem

**Keywords:** Endocrine disrupting chemicals;  
ecotoxicology; ecosystem

Geçtiğimiz yarım yüzyılda, “endokrin bozucu kimyasal (EBK)” maddeler, hem bilim dünyasının hem de genel olarak toplumların gündeminde önemli şekilde yer almıştır. Endokrin Derneğinin (Endocrine

Society) 2012’deki beyanına göre EBK’ler “Hormonların etkisinin herhangi bir yönüne müdahale edebilen ekzojen bir kimyasal veya kimyasalların karışımı.” olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Bu maddeler günü-

**Correspondence:** Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

**E-mail:** rabiapolat027@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 03 Apr 2023

**Received in revised form:** 04 Jul 2023

**Accepted:** 28 Aug 2023

**Available online:** 20 Oct 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



ŞEKİL 1: Endokrin bozucu kimyasal maddelerin kullanım alanları ve yayılımları.

müzde endüstriyel olarak üretilmekte ve birçok alanda kullanımı yaygınlaşmaktadır (Şekil 1). Kullanım alanları ve kullanılma şekillerine göre farklı alanlarda yayılım gösterirler ve bu durum canlılar ve çevre üzerinde büyük bir tehdit oluşturmaktadır.<sup>2</sup>

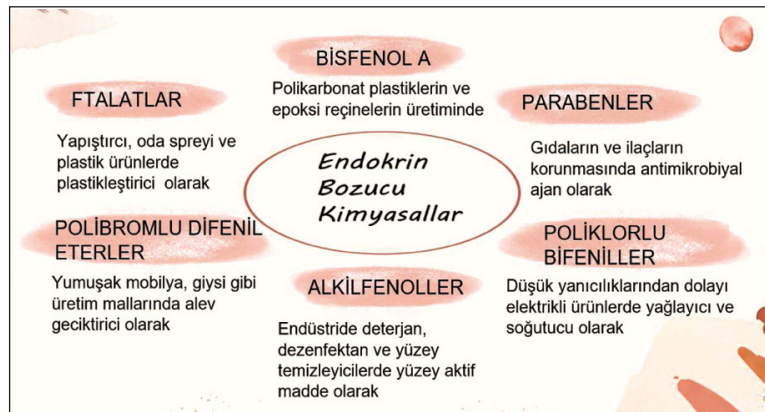
Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı'na göre EBK'ler "Endokrin sistemin fonksiyonunu değiştirerek sağlıklı bir organizmada, sonraki kuşaklarında veya alt popülasyonda olumsuz sonuçlara yol açan ekzojen madde veya madde karışımlarıdır." şeklinde tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Bu maddeler hormonlara agonist veya antagonist bir şekilde etki göstererek hormonun üretimini veya transportunu etkileyerek, ya da hormonun etkileştiği

reseptörle etkileşerek hormonun metabolize olmasını, taşınmasını, etki miktarını/şeklini ve atılımını değiştirmektedir.<sup>4</sup> Bu kimyasallar doğada çok yaygın bulunabilmektedir. Endüstriyel atıklar, evsel atıklar ve en çok da yağmur suları bu maddelerin başlıca kaynaklarıdır.<sup>5</sup>

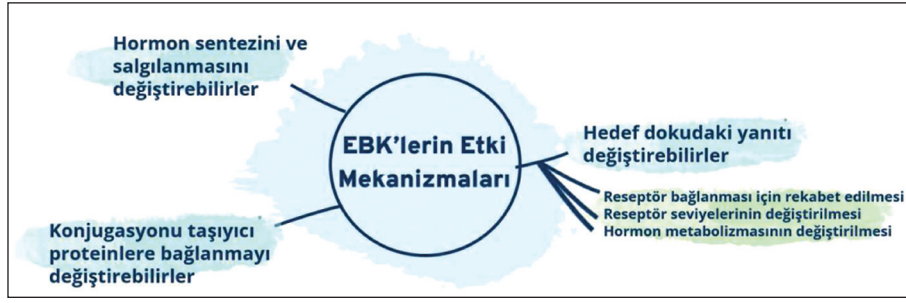
EBK'lere çeşitli yollardan maruziyet söz konusudur. Bu kimyasallar doğal olarak bulunabilecekleri gibi sentetik olarak da üretilebilirler. Sentetik yapıdaki kimyasallar doğada çevrede çok yaygın bulunmaktadır; bu nedenle hem hayvanlar hem de insanlar bu maddelere veya bu maddelerin karışımlarına yüksek miktarlarda maruz kalmaktadır.<sup>6</sup> EBK'lerin kullanım alanları Şekil 2'de verilmiştir.

İnsanlar, çoğu EBK'ye genellikle farkında olmadan oral veya inhalasyon yoluyla maruz kalır. Bununla birlikte, Amerikan Çevre Koruma Ajansının potansiyel endokrin bozucular olarak gördüğü "fito-östrojenler" gibi gıdaların veya gıda takviyelerinin içinde alınan doğal endokrin bozucular da bulunmaktadır.<sup>7</sup>

Endokrin bozucuların çoğu doğada kalıcıdır; lipofiliktir ve düşük buhar basınçlarına sahiptir. Bu durum yaygın dağılımlarını kolaylaştırmaktadır.<sup>8</sup> Kullanımları yasaklanan poliklorlu bifeniller (PKB), polibromlu difenil eterler (PBDE) ve klorlu pestisitlerin kalıntılarında başta su, toprak ve hava olmak üzere insan ve hayvan dokularında da rastlanmaktadır. Bu maddeler yüksek stabiliteye sahiptir. Vücuttan yavaş elimine edilirler ve yüksek derecede lipofiliktirler. Bu nedenle, birçok canlının yağ dokusunda biriktikleri bilinmektedir.<sup>9</sup>



ŞEKİL 2: Endokrin bozucu kimyasalların kullanım alanları.



ŞEKİL 3: EBK'lerin etki mekanizmaları.  
EBK: Endokrin bozucu kimyasal.

EBK'ler endokrin sistemi doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla etkileyebilir. Bu kimyasallar doğrudan östrojen reseptörleri, androjen reseptörleri, progesteron reseptörleri, tiroit reseptörleri, insülin reseptörleri ve retinoid reseptörleri ile antagonistik olarak etkileşebilir.<sup>10</sup> EBK'lerin çoğu östrojenik, antiandrojenik veya androjenik etkiler gösterebilir veya tiroit hormon reseptör agonisti ya da antagonisti olarak etki edebilir. Bu kimyasal maddelerin yapılarının belirgin benzerlikler içermemesi, etki mekanizmalarının açıklanmasını zorlaştırmaktadır.<sup>2</sup> Şekil 3'te EBK'lerin endokrin sistemi hangi mekanizmalarla etkilediği gösterilmektedir.<sup>11</sup>

Bu derleme kapsamında, farklı endokrin bozucuların ekosistem ve doğada bulunan farklı organizmalar üzerindeki zararlı etkilerinden söz edilecektir.

## ENDOKRİN BOZUCULARIN EKOSİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

EBK'lere farklı yollarla maruziyet sonrası, organ spesifik etkileri düşük konsantrasyonlarda dahi görülmektedir. Bu durum doğal yaşam için önemli bir tehdit oluşturmaktadır.<sup>12</sup> EBK'ler türlerin yok olmasının açıkça görülmeyen nedenlerinden biridir. Bu kimyasalların sudaki yaşamı etkilediği ve türlerin popülasyon yoğunluğunu ve biyolojik çeşitliliğini azalttığı gösterilmiştir. Geçen yüzyılda gastropodlar, kabuklular, balıklar, deniz kuşları, memeliler dâhil yaklaşık 785 türün soyu tükenmekte veya yok olma eşliğinde olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

### SUYUN EBK'LERLE KONTAMİNASYONU

EBK'ler su ekosistemine girdiğinde sadece su faunasını değil, su ile doğrudan ya da dolaylı olarak bağ-

lantılı kara ve hava hayvanlarını da etkilemektedir. Besin zinciri ve besin ağı, bu kimyasalların farklı trofik seviyelerdeki hayvanlara aktarılmasından sorumludur. Hayvan ve insanların bu kimyasallara maruziyeti sonucu çeşitli nörolojik, gelişimsel, immünolojik, üreme ve metabolik bozukluklar ortaya çıkmaktadır.<sup>12</sup> Ağır metaller, PKB'ler, organik çözücüler, bromlu alev geciktiriciler, ftalatlar, yüzey aktif maddeler gibi EBK'ler farklı mekanizmalar üzerinden hormon metabolizmasına etki ederek suçlu fauna üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır.<sup>14</sup>

### HAVANIN EBK'LERLE KONTAMİNASYONU

EBK'lerin hem dış ortamda hem de iç mekân havasında bulunduğu bilinmektedir. Dış hava için kirlenmelerin türü ve miktarı; coğrafi konuma, alanın kentsel veya kırsal olmasına göre değişiklik göstermektedir. İç ortam havası dış hava ile sağlansa dahi ek olarak katı yakıt kullanarak ısınma veya yemek pişirme gibi faaliyetlerle iç ortam havası kirlilik gösterebilmektedir.<sup>15</sup>

Dış hava; tarımsal ilaçlama, endüstriyel faaliyetler ve atık yakmadan kaynaklanan bir dizi EBK içerebilmektedir. Bununla birlikte, iç mekân havası, tüketici ürünlerinin, yeterli havalandırmanın olmadığı kapalı bir alanda ve özellikle aerosol yapıdaki EBK'lerin kullanılması nedeniyle kirlenebilmektedir. EBK'lerden plastikler ve ftalatlar oda spreylerinde, parabenler kişisel bakım ürünlerinde, alkilfenoller çamaşır deterjanlarında ve temizlik ürünlerinde bulunmaktadır.<sup>15</sup>

### TOPRAĞIN EBK'LERLE KONTAMİNASYONU

Kimyasallarla kontamine olmuş toprakların uygun şekilde yönetiminin yapılmaması yerel ekosistemi ve

insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Kontamine olmuş topraklar bünyesindeki kimyasalları yakınındaki toprak veya yüzey sularına sızdırabilmektedir. Bu kimyasallar bitkiler ve hayvanlar tarafından doğrudan alınmakta veya içme suyu kaynaklarını kirletebilmektedir. Kuru alanlarda, topraktaki kirlenme rüzgâr nedeniyle toz şeklinde dağılabilmektedir. Topraktaki kimyasallar suyollarına geçtikten sonra, çöktülerde de birikebilmektedir ki bu durumun geri döndürülmesi oldukça güçtür.<sup>16</sup>

Su kaynaklarının kıtlığı nedeniyle dünyanın bazı bölgelerinde, atık su veya atık su ile kirlenmiş sulama suyu mahsullerin sulanması için kullanılmaktadır. Bu sulama suları ve atık sular, çeşitli kirleticiler içerebileceğinden toprağa uygulanmasıyla ilişkili potansiyel ekolojik riskler barındırmaktadır.<sup>17</sup>

#### TOPRAKTAKİ BİYOİNDİKATÖR: SOLUCAN

Solucanlar, çeşitli düşük moleküler ağırlıklı kimyasalların emilmesine izin veren yarı geçirgen vücut duvarlarına sahip canlılardır. Hem kontamine organik madde ve su yutma yoluyla hem de vücut yüzeyleri yoluyla çevredeki kirleticileri biyolojik olarak biriktirme yeteneğindedirler.<sup>18</sup> Bu nedenle biyoindikatör olarak ve kirliliği değerlendirmek için toksisite testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.<sup>19</sup>

#### OMURGASIZLAR

Hayvanlar aleminde türlerin %95'inden fazlasını omurgasızlar oluşturmaktadır ve bunların çoğu deniz ekosisteminde yaşamaktadır.<sup>20</sup> Omurgasızlarda herbisitler, organometalik bileşikler, insektisitler, pestisitler, alkilfenoller endokrin bozulmaya neden olan kimyasallardan bazılarıdır.<sup>21</sup> Bu kimyasallar kabuklular ve yumuşakçaları çok daha fazla etkilemektedirler. Çok düşük konsantrasyonlarda bile bu canlılar üzerinde büyük biyolojik etkiler meydana getirmektedirler.<sup>22</sup>

Deniz salyangozlarının 1980'li yıllarda tributilin maruziyetinden sonra maskülinizasyonu, endokrin bozucu maddelerin omurgasızlar üzerindeki etkisine verilebilecek en iyi örneklerdendir.<sup>23</sup> Bu canlılarda iki tür erkekleşme gözlemlenmektedir; empoze ve interseks. İlki, dişilerde tam veya kısmi bir erkek orga-

nının, bozulmamış bir kadın cinsel organıyla birlikte büyümesiyle karakterize edilirken, ikincisi, bir kadın cinsel organının bir erkek cinsel organına dönüşümü ile temsil edilmektedir. Her iki maskülinizasyon duruma da üreme bozukluklarına ve ardından popülasyonda azalmaya neden olan steril bireylerle sonuçlanmıştır.<sup>20</sup>

#### OMURGALILAR

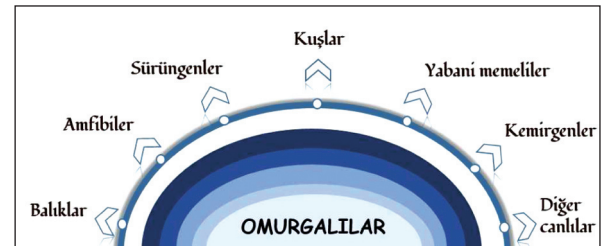
EBK'lerin etkilediği omurgalı canlılar Şekil 4'te gösterilmiştir.

#### Balıklar

Doğal su akışlarındaki kirleticilerin salınımındaki artış nedeniyle balık popülasyonu vahşi doğada azalmaktadır. Su kütlelerinde artan endokrin toksik madde konsantrasyonu, ciddi bir küresel endişe hâline gelmiştir.<sup>12</sup>

Gamet üretiminin inhibisyonu, interseks bireylerin oluşumu, gonadosomatik indeks ve doğurganlık hızındaki değişiklik, sperm yoğunluğu ve hareketlilikteki bozulmalar balıklarda endokrin bozulmasının sonuçlarından bazılarıdır. Örneğin, su kütlelerine boşaltılan bazı deterjanların içeriklerinde alkil fenol etoksilat bulunmakta ve bunlar balıklarda cinsel anormalliklere neden olmaktadır.<sup>24</sup>

Balıklarda, özellikle teleostlarda sudan maruziyet sonrası farklı endokrin değişiklik raporlanmasına rağmen az sayıda çalışma EBK'lere maruz kalmanın bir sonucu olarak popülasyon düzeyinde sonuçlar ortaya koymaktadır.<sup>25</sup> EBK'lere maruz kalmanın, cinsel farklılaşmanın kalıcı olarak değiştirilmesini ve doğurganlığın bozulmasını etkilemek de dâhil olmak üzere, balıkların fizyolojisini ve cinsel davranışını tehlikeye attığına dair güçlü küresel kanıtlar bulunmaktadır.<sup>26</sup>



ŞEKİL 4: Endokrin bozucu kimyasalların etkilediği omurgalı canlılar.

### Balıklarda vitellogenin indüksiyonu

Organizmalarda potansiyel olarak doğal seks hormonlarını taklit eden birçok EBK (örneğin; PKB'ler veya polisiklik aromatik hidrokarbonlar) bulunmaktadır. Bunlara verilebilecek iyi anlaşılmış örneklerden biri vitellogenin indüksiyonudur. Vitellogenin sadece tipik bir kadın cinsiyet hormonu olan östradiolün reseptör proteinine bağlanmasından sonra üretilmekte ve bu nedenle, vitellogenin üretimi tipik olarak sadece kadınlarda meydana gelmektedir. Tyler ve Routledge, erkek ve yavru balıklarda vitellogenin uyarılmasının çevresel östrojen ve östrojenik kimyasal etkileri tanımlamak için bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini öne sürmektedir.<sup>27</sup>

### Amfibiyanlar

Amfibiyanlar; kurbağalar, kara kurbağaları, semenderler dâhil olmak üzere çok çeşitli grupları kapsamaktadırlar. Bu canlıların yaşam öyküleri çeşitlidir; bazı türler, su altında yaşayan (ve solungaçlarla nefes alan) organizmalardan karada yaşayan (ve akciğerlerle nefes alan) formlara dönüşürken karmaşık değişiklikler yaşamaktadırlar. Bu metamorfoz süreci, belirli yaşam aşamalarında artan kimyasal kırılganlığa yol açabilecek yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri içermektedir.<sup>23</sup>

Amfibiyanlar su evresindeyken, özellikle ksenobiyotik maruziyetlerine karşı hassastırlar. Kimyasallar, suyu kolayca emen yumuşak derileri yoluyla amfibiyan vücuduna girebilmektedir. Genellikle amfibi yumurtaları suya bırakılmaktadır ve bu nedenle, kimyasallar bu kritik gelişim döneminde amfibilere zarar verebilmektedir.<sup>28</sup>

Çeşitli EBK'lere maruz kalma nedeniyle amfibiyan popülasyonunda benzeri görülmemiş bir düşüş gözlemlendiği bildirilmektedir. Tarımsal kontaminasyon nedeniyle hem yeraltı suyunu hem de yüzey suyunu kirlettiği bilinen bir herbisit olan atrazinin, amfibilerde en iyi incelenen endokrin bozucu maddelerden olduğu bilinmektedir. Amfibiyanlarda hermafroditizme neden olan atrazinin herbisit olarak kullanımı 2003 yılında Avrupa Birliğinde yasaklanmıştır.<sup>29</sup>

### Sürüngenler

Bu canlılarda EBK'lere maruziyetin en önemli yolu deridir. Kaplumbağalarda klordan, DDT, PKB'ler

gibi çeşitli EBK'ler cinsiyet tayinini ve steroid hormonlarının profilini değiştirirken; sucul sürüngenlerde bisfenol A cinsiyet üzerinde deformasyonlara yol açmaktadır.<sup>30,31</sup>

Bazı pestisitlerin endokrin bozucu özelliklere sahip olduğu ve sürüngenlerde cinsiyetin belirlenmesini etkileyebileceği bilinmektedir. Kırmızı kulaklı kayan kaplumbağaları (*Trachemys scripta elegans*) embriyogenez sırasında üç pestisitten [klordan, transnonaklor veya dikloro difenil dikloroetilen (DDE)] birine maruz bırakılmış, hayvanlarda cinsiyet tayini ve cinsel gelişim değişmiştir. Karşılaştırma çalışmalarında her üç bileşiğin de popülasyon genelinde belirli etkiler (yumurtadan çıkan vücut kütleindeki değişiklikler) ürettiği gözlemlenmiştir.<sup>32</sup>

### Kuşlar

Kuşlar 9.000'den fazla tür içerir. Kur yapma, üreme, göç vb. gibi kuş faaliyetleri yüksek enerji harcaması gerektirmekte ve metabolik oranları da yüksek olduğundan, hayatta kalmayı mümkün kılmak için büyük miktarlarda gıda gerekmektedir. Kuşlar açlığa, depolanmış lipidleri harekete geçirerek yanıt vermektedirler. Kuş yağ dokusunda depolanan herhangi bir lipofilik kimyasal daha sonra sistemik dolaşıma kolayca salınmakta ve organizmaya zarar verebilmektedir.<sup>26</sup>

Kuşların erken yaşlarda çevresel kimyasallara (örneğin organoklorlar) karşı özellikle savunmasız oldukları gözlemlenmektedir.<sup>26</sup> Kuş embriyoları EBK maruziyetinde en çok tehlike altında olan gruptur. Yaşamın erken evrelerinde maruziyet ölüme, civcivlerin gelişmemesine ve östrojenik mekanizmalar yoluyla üreme ve sinir sistemlerinin farklılaşmasının bozulmasına neden olabilmektedir. EBK'lerin yetişkin kuşlar üzerindeki etkileri arasında akut ölüm, doğurganlığın azalması, yumurta oluşumunun baskılanması, yumurta kabuğunun incelmesi ve inkübasyon ve civciv yetiştirme davranışları yer almaktadır.<sup>33</sup>

Birkaç kuş gözlem kuruluşu tarafından dünya çapında birçok kuş popülasyonunun azaldığı rapor edilmiştir. Gözlenen düşüşün nedenleri tam olarak anlaşılacak kadarıyla birlikte habitat kaybı, yerli olmayan türler tarafından avlanma, petrol sızıntıları ve pestisit kullanımı, endüstriyel kirlilik ve iklim değişikliği gibi

faktörlerin kuş popülasyonunun azalmasına neden olduğu veya katkıda bulunduğu genel olarak kabul edilmektedir.<sup>34</sup>

### Yumurta kabuğu incelmeleri

DDT ve metaboliti DDE gibi organoklorlu pestisitlerin yumurta kabuğu incelmelerine neden olduğu ve bu etkilerinin ise tür-spesifik olduğu bilinmektedir.<sup>26</sup> Oldukça düşük miktarlarda DDT içeren bir diyet, yırtıcı kuşlarda ve kahverengi pelikan (*Pelecanus occidentalis*) gibi bazı balık yiyen kuş türlerinde yumurta kabuğunun %20 oranında inceltmesine (yumurta kabuğunun kırılmasına ve dolayısıyla üreme başarısızlığına neden olan incelmeye) neden olmaktadır. ABD'nin Pasifik, Atlantik ve Körfez Kıyılarındaki pelikan popülasyonu, 1960 ve 1969 yılları arasında, çatlamış veya kırılmış yumurtalar ve diğer olumsuz üreme etkilerinin bir sonucu olarak önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir.<sup>35</sup> Yumurta kabuğu incelmelerinin gözlemlendiği türlerin birçoğunun DDT'nin yasaklanmasından sonra popülasyon büyüklüğünde artış görülmesi, bu kimyasalın bu etkiden sorumlu olduğunu düşündürmektedir.<sup>36</sup>

### YABANI MEMELİLER

Yaban hayatı doğal ortamlardaki kirlenmelerden etkilenmektedir. Bu sorun, çeşitli çevresel kimyasalların endokrin organların, hücrelerin ve hedef dokuların gelişimini ve işleyişini değiştirebileceğinin anlaşılmasıyla son on yılda büyüyen bir endişe kaynağı hâline gelmiştir. Yaban hayatı popülasyonlarında üreme aktivitesi ve üreme sistemi morfolojisi veya fizyolojisindeki bozulmalar veya değişikliklerin son yıllarda yüksek miktarda görülmesi bu değişikliklerden EBK'lerin sorumlu olduğu hipotezini kuvvetlendirmiştir. Endokrin sistemdeki değişiklikler karmaşıktır ve belirli bir organ veya moleküler mekanizma ile sınırlı değildir.<sup>37</sup> Su kütlelerinin PKB'ler ve PBDE'ler ile kontaminasyonu, foklar ve balinalar gibi suda yaşayan omurgalılarda üremede başarısızlığa ve tiroit anormalliklerine neden olmaktadır.<sup>29</sup> Bisfenol A, sıçanlarda ve farelerde hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini bozmaktadır. Organoklorlu pestisitler gibi EBK'ler su ekosistemindeki besin zincirinde biyolojik olarak birikmektedir ve bunun sonucunda foklar, dişli balinalar ve kutup ayıları gibi suda yaşayan memeliler büyük risk altında kalmaktadır.<sup>38</sup>

EBK maruziyeti, deniz memelilerinde hem üreme hem de üreme dışı etkilere neden olmaktadır. Bu canlılarda EBK'ler, üremeye yönelik olmayan nitelikte etkiler de üretebilmekte ve çeşitli araştırmalar, vahşi yaşam memelileri üzerinde bu tür etkileri bildirmektedir. Daha fazla veriye ihtiyaç duyulmasına rağmen bazı kanıtlar EBK'lerin bağışıklık sistemini de olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Deniz memelilerinden olası bir örnek, son yıllarda foklar, denizaslanları ve yunuslar arasında meydana gelen ciddi hastalık salgınlarıdır. Bu salgınlar EBK'ler gibi çevrede yaygın olarak bulunan kimyasalların bağışıklığı baskılamasıyla ilişkilendirilmektedir. Hollanda'daki Wadden Denizi'ndeki dışı liman foklarında (*Phoca vitulina*) doğal öldürücü hücre aktivitesi ve T lenfosit işlevlerinin değişimi gözlemlenmekte ve bu foklar diyetlerinde yüksek miktarda kontamine balık tüketmektedir. Ayrıca, kontaminant kaynaklı immün baskılamanın deniz memelilerinin toplu ölümlerine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.<sup>39</sup>

Kara memelilerinden erkek kutup ayıları, organoklorlu pestisitlerin neden olduğu olası endokrin değişiklikler için incelenmiştir. Pestisitler ve PKB'lerin ayı testosteron konsantrasyonunu etkilediği ve bu bileşiklerin devam eden varlığının cinsel gelişim ve üreme fonksiyonunu etkileyebileceği bulunmuştur.<sup>40</sup>

### EBK'LERLE MÜCADELE

Kirlenmiş suların arıtılması için ileri teknolojiler gerekmektedir. Membran biyoreaktör ile birlikte ters ozmos işlemiyle, bisfenol A, alkilfenoller ve karbamazepin gibi kimyasalların uzaklaştırılabilmektedir. Hayvan yaşamı için risk oluşturan belirli kimyasalların kullanımının azaltılması veya endokrin sisteme zararsız kimyasalların kullanımıyla da bu etkiler önenebilmektedir.

Atık işleme ve geri dönüşüm tesisleri, endokrin bozucuların salınımını azaltacak şekilde tasarlanabilir ve bu tesislerde bu kimyasalları uzaklaştırmak ve arıtım verimliliğini artırmak için anaerobik çürütücüler ve mantar biyoreaktörleri kullanılmaktadır.<sup>41</sup> Ayrıca, hükümet yetkililerinin endüstri ve tarımdan kaynaklanan atıkların deniz ve tatlı su ekosistemlerine doğrudan atılmasını kesinlikle yasaklaması şid-

detle tavsiye edilen önlemlerden biridir. Aynı zamanda bu konuya ilişkin farkındalığın artırılması ve bireysel düzeyde çaba gösterilmesi, bu küresel sorunla mücadelede etkili olacak önlemlerdendir.<sup>12</sup>

## YAPILAN ÇALIŞMALAR

EBK'lere maruz kalan canlılarda endokrin fonksiyonun bozulması sonucu çok çeşitli etkiler meydana gelmektedir. Bağışıklık fonksiyonlarının bozulması, üreme verimliliğinin azalması, daha az doğurgan yeni nesiller meydana getirilmesi, dişilerde maskülenleşme belirtileri, erkeklerde feminizasyon belirtileri gibi birçok toksik etki türlerin neslini ve devamlılığını etkilemektedir. Türlerin sayısının hızla azalması popülasyon düzeyinde de ciddi etkilere neden olmaktadır. Tüm bu etkilere EBK'lerin çevrede yaygın olduğu birçok yerde rastlanılmış; ancak, 1950'lerden önce rapor edilmemiştir.<sup>8</sup> Eklem bacaklılardan olan ve tuz karidesi olarak bilinen *Artemia nauplii* deniz suyunda ve 17 $\beta$ -estradiol içeren lipidle zenginleştirilmiş ortamlarda kültürlendiğinde, bu kimyasal biyolojik olarak biriktirdiği ve bu sayede yumru balıklarının etkilediği bilinmektedir. Balıkların dişileştirilmesine neden olduğu yapılan çalışmalarla bulunmuştur.<sup>42</sup>

Zebra balığı (*Danio rerio*) üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda farklı kimyasalların aynı canlılarda farklı etkiler meydana getirebileceği ortaya çıkarılmıştır. Aromataz inhibitörü olan tributiltine yaşamın erken döneminde maruz kalan bu canlılarda erkekleşme ve geri dönüşümsüz sperm hasarı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar aromataz inhibitörlerinin, memelilerde yaşamın erken dönemlerinde Sertoli hücre gelişimine müdahale ederek ve yetişkinlik döneminde ise kuyruksuz anormal sperm üretimini indükleyerek östrojenlere benzer uzun vadeli bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Östrojenler, sperm oluşumu için mikroçevreyi sağlayan ve kuyruğun olgun spermatide bağlanmasında görev alan Sertoli hücrelerinin normal çalışması için gereklidir.<sup>43</sup> Bu etkilerin yetişkinlikte ortaya çıkması ve etkinin 5 ay geri dönüşsüz olması dikkat çeken unsurlardandır.<sup>44</sup> Aynı şekilde mantar ilacı olan prokloraza maruziyetin de cinsel gelişimi geri dönüşümsüz olarak etkilediği ve cinsiyet oranının erkeklere doğru kaymasına neden olduğu yapılan çalışmalarda bu-

lunmuştur.<sup>45</sup> Başka bir çalışmada ise oral kontraseptiflerde ve hormon terapisinde yaygın olarak kullanılan sentetik progestin noretindronun, yetişkin zebra balıklarında tiroit hormon fonksiyonlarını bozduğu bulunmuştur.<sup>46</sup> Shimasaki ve ark., tributiltininin Japon pisi balığında büyümeyi önemli ölçüde baskılandığını ve dişilerin cinsiyetinin tersine çevirdiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, tributiltininin dişilerin genetik cinsiyetini tersine çevrilmesinin aromataz geninin baskılanmasıyla arasında olası bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir.<sup>47</sup> Dikence balığının (*Gasterosteus aculeatus*) yuva kurma davranışı ve kur yapma davranışındaki azalmanın perklorat maruziyetinden oluştuğu ifade edilmiştir.<sup>48</sup> Ağır metallerin balık popülasyonları üzerindeki etkileri de farklılık göstermektedir. Nesli tükenmekte olan bakır kızıl at-balıklarının (*Moxostoma hubbsi*) yüksek konsantrasyonlarda cıva, kadmiyum ve PKB'leri akümüle ettiği bulunmuştur. Bu kimyasalların balıkların üreme başarısızlığı ile neslinin tükenmesi arasındaki bağlantı kanıtlanmasa da, balık popülasyonunun azalmasından asıl sorumlu olarak PKB'ler belirlenmiştir.<sup>49</sup> Kanada'da yapılan bir başka çalışmada, kadmiyum, bakır ve diğer ağır metallerin sarı levrek (*Perca flavescens*) üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 5 yıllık bir süre boyunca 18 göl incelenmiştir. Sonuçlar, balıkların kronik metal maruziyetinin, aerobik kapasitelerin bozulmasına, aerobik yüzme performansının ve solunum hızının değişmesine yol açabileceğini göstermiştir.<sup>50</sup> Alquezar ve ark., ağır metalle kirlenmiş haliçlerde kurbağa balıklarının (*Tetractenos glaber*) azalmış oosit çapı ve yoğunluğu ile kurşun maruziyeti arasında pozitif bir ilişki gözlemlemiştir.<sup>51</sup>

Amfibiyanlardan Güney leopar kurbağasının (*Rana sphenoccephala*) erken yaşam evrelerindeki değişikliklerin incelendiği bir araştırmada, kurbağa yavruları gelişim sırasında farklı zamanlarda karbarile maruz kalmış ve maruz kalan kurbağaların erken yaşam evrelerinde (yumurta, embriyo ve iribaş) yüksek ölüm oranları yaşadığı gözlemlenmiştir. Kurbağa yavrularının gecikmiş başkalaşımı gözlenen bir diğer etkidir.<sup>52</sup> Literatürde amfibiyan popülasyonlarının varlığına yönelik olası tehditleri değerlendiren uzun vadeli çalışmalar oldukça azdır. Bu tür çalışmalar, kimyasalların uzun vadeli etkilerini ve olası nüfus etkilerini anlamak için gerekli çalışmalardır. Amfibi-

yanlar üzerindeki çoğu pestisit toksisite çalışması, oldukça yapay koşullar altında yürütülen akut veya çok kısa süreli (4 d) testlerle sınırlıdır. Bu tür çalışmalar, potansiyel alan etkilerinin gerçekçi ölçümlerini pek sağlamaz. Örneğin karbaril pestisitine biraz daha uzun (10-16 gün) gri ağaç kurbağası (*Hyla versicolor*) iribaşlarında %10-60 daha yüksek ölüm oranı gözlenmiştir. Aşırı stresin varlığında, pestisit etkisi daha da şiddetli hâle gelmiştir.<sup>53</sup> Başka bir çalışma, ağaç kurbağası (*Bufo woodhousii*), gri ağaç kurbağası ve yeşil kurbağada (*Rana clamitans*) karbarilin doğal streslere (rekabet ve avlanma) maruz kalan amfibiyanlar üzerindeki etkilerini ele almıştır. Bu çalışma, üç türün iribaşlarına odaklanmıştır. Karbarilin kurbağaları ve ağaç kurbağalarını larva sağkalımını azaltacak şekilde etkilediği gözlenmiştir.<sup>54</sup>

Atrazin suda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bilinen bir pestisittir. Günümüzde birçok ülkede yasaklanmasına rağmen atrazin ABD’de ve daha az ölçüde Avrupa’da hâlâ en önemli yüzey suyu kirleticilerinden biridir. Hayes ve ark. yaptığı çalışmada, atrazine maruz kalan Afrika pençeli kurbağalarında (*Xenopus laevis*) erken dönemlerde demaskülinizasyon ve yetişkin dönemde tamamen feminizasyon gözlemlenmiştir. Maruz kalan erkeklerin yüzde onu, maruz kalmayan erkeklerle çiftleşen ve canlı yumurtalar üreten fonksiyonel dişilere dönüşmüştür. Atrazine maruz kalan erkeklerde testosteron baskılanması, üreme bezi büyüklüğünün azalmasında, demaskülenize/feminize laringeal gelişim, baskılanmış çiftleşme davranışı, spermatogenezin azalması ve doğurganlığın azalması görüldüğü bildirilmiştir.<sup>55</sup> Hayes ve ark., doğada var olan düzeylerde (0,01-200 ppb) atrazinin *X. laevis*’te cinsel gelişim üzerindeki etkilerini incelemiş ve atrazinin hermafroditizme neden olduğunu ve maruz kalan erkeklerin gırtlaklarını demaskülenize ettiğini bulmuşlardır. Bu nedenle, vahşi doğada atrazine maruz kalan diğer amfibiyan türlerinin, cinsel gelişimi bozulma riski altında olabileceği ve atrazin küresel amfibiyan popülasyonunun azalmasıyla bağlantılı olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>56</sup> Rohr ve Palmer, 40 µg/L atrazine maruz kalan nehir kenarı semenderlerinin (*Ambystoma barbouri*) daha fazla aktivite gösterdiğini, daha az su koruma davranışı gösterdiğini ve su kaybını hızlandırdığını bulmuşlardır. Maruziyetin

sona ermesinden 4 ve 8 ay sonra bile, hayvanların hâlâ risk altında olduğu ve atrazin maruziyetinden iyileşme saptanamadığını belirlemiştir.<sup>57</sup>

PKB’lerin ve DDT’nin amfibiyanlarda östrojen ve androjen sistemi üzerinde ciddi toksik etkileri olabileceği bilinmektedir. Reeder ve ark.; Illinois, ABD’de üretim ve tarım süreçlerinde PKB’lerin ve DDT’nin artan kullanımıyla, maruz kalan kriket kurbağalarında (*Acris crepitans*) interseks yüzdesinin sürekli arttığını bulmuşlardır. Illinois’in ağır sanayileşmiş ve kentleşmiş kuzeydoğu kesimlerinde en yüksek düzeylerden ve sanayileşmiş bölgelerden uzaklaştıkça interseks kurbağaların azaldığını belirtmişlerdir ve bundan hareketle bu kimyasalların Illinois’deki kriket kurbağalarının azalmasına katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>58</sup> Mikkelsen ve Jenssen, yetişkin erkek Avrupa kurbağalarında (*Rana temporaria*), PKB’lerin hayvanlar kış uykusundan uyandırıldıktan sonra seks hormonu homeostazını etkilediğini yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir.<sup>59</sup>

Sentetik bir organoklorlu insektisit olan metoksiklorla maruz kalan Güney Afrika pençeli kurbağalarında (*Xenopus tropicalis*) azalmış gonad ağırlığı ve gamet üretimi görüldüğünü ve fenotipik dişilerde cinsiyet oranını değiştirdiğini belirlemiştir.<sup>60</sup> Başka bir çalışmada ise yaşam döngüsü boyunca içme suyu için güvenli sayılabilecek kadar düşük EBK konsantrasyonlarına maruz kalan bu canlıların, prediyabet fenotipi ve daha yaygın olarak metabolik sendrom geliştirdiği gösterilmiştir. Dişi *X. tropicalis*, iribaş evresinde benzo(a)pirene veya triklosana maruz kaldığında glikoz intoleransı sendromu, karaciğer steatozu, karaciğer mitokondriyal disfonksiyonu, karaciğer transkriptomik değişimleri ve pankreatik insülin hipersekresyonu geliştirmiştir. Bu metabolik sendrom sonucunda başkalaşan kurbağaların, yetişkin aşamasında daha küçük ve daha hafif olan ve üreme başarısı daha az olan yavrular ürettiği belirlenmiştir.<sup>61</sup>

Sürüngeçlerin ve diğer doğal biyotaların aynı anda birden fazla kimyasaldan etkilenebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, farklı faktörlerin birlikte nüfus dinamikleri üzerinde önemli etkileri olabileceği genel olarak kabul edilmektedir. Örneğin; Willingham’ın artan sıcaklık ve atrazin konsantrasyonlarının cinsiyet oranı üzerindeki olası kom-



bine etkilerini göstermek için kırmızı kulaklı kayar kaplumbağalarının (*T. scripta elegans*) embriyolarını incelediği bir çalışmada, artan sıcaklığın veya atrazinin tek başına cinsiyet oranını etkilemediğini gözlemlemiştir. Ancak, araştırmacı kombine etkilerinin kadın cinsiyet oranını önemli ölçüde artırdığını belirtmiştir. Sonuçta, bazı durumlarda gözlemlenen etkiler en az iki faktörün kombine şekilde etki göstermesi ile oluşabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>62</sup> Yapılan bir diğer çalışmada, steroid hormonlara maruz kalan kaplumbağalarda ters gonadal cinsiyet incelenmiştir. Bu hormonlar, sıcaklığın etkilerini geçersiz kılmıştır ve erkekleri üretecek bir sıcaklıkta cinsiyet tayininin değişmesine yol açmıştır.<sup>63</sup> Laboratuvar koşullarında östrojenik bir kimyasala maruz kalan ve gelişmekte olan çit kertenkelesi (*Lacerta agilis*) embriyoları da benzer sonuçlar göstermiştir. Östrojenik kimyasal 17 $\alpha$ -etinilestradiol enjekte edilen yumurtalar, erkeklerin dişileşmesine yol açmış ve embriyonik sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişmesini engellemiştir.<sup>64</sup> Farklı ülkelerde yapılan, farklı türlere odaklanan diğer kimyasallarla yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermektedir. Örneğin, Batı Oregon'daki Fern Ridge Rezervuarından gelen batı gölet kaplumbağa yumurtaları (*Clemmys marmorata*), yüksek düzeyde organoklorlu pestisit, PKB ve metallerle kontamine olmuştur. Kontamine yumurtalardan yavruların çıkmadığı gözlenmiştir. Bu kirleticilerin, bu bölgedeki batı gölet kaplumbağası popülasyonunun azalmasından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.<sup>65</sup>

Kuşlar da bu kimyasallara maruz kalmaktadır ve bu türde de birçok farklı yanıtlar görülmektedir. Matsushita ve ark., atrazine maruziyetin tavukların (*Gallus domesticus*) yumurtalarında hermafroditizme yol açtığını bildirmişlerdir. Bu canlılarda gonadlarda testis benzeri yapıların geliştiği görülmüştür.<sup>66</sup>

Endokrin bozucuların memelilerdeki toksik etkileri de sıklıkla araştırılan ve ilgi gören konulardan biridir. Deniz memelilerinden Baltık halkalı fokları ve gri foklarda şiddetli pençe malformasyonları, atroskleroz, uterus tümörleri ve azalmış epidermal kalınlık rapor edilmiştir ve bu etkiler PKB ve DDT maruziyetine atfedilmiştir. Baltık halkalı fokları için organoklorlu bileşiklerin üreme yeteneğini büyük ölçüde azaltacak şekilde dişi üreme organlarını etkilediğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır.<sup>67</sup>

Üreme başarısının etkilendiği bir diğer canlı tatlı su memelilerinden Amerikan vizonları kalan vizonlarda, fetal ölümler, anomaliler, azalmış hayatta kalma ve azalmış büyüme gözlenmiştir.<sup>68</sup> Great Lakes (ABD) ve Kanada'nın farklı bölgelerinde Amerikan vizonu popülasyonlarının azaldığı belirlenmiştir. Great Lake bölgesinden gelen balıkların, pestisitler ve PKB'ler dâhil olmak üzere yüksek konsantrasyonlarda çok sayıda sentetik organoklorlu bileşiğe maruz kaldığı gösterilmiştir. Kontamine balıkların vizonlar tarafından yüksek miktarda tüketilmesinin, vizon popülasyondaki düşüşe neden olduğu önerilmiştir.<sup>69</sup> Yapılan çalışmalarla diğer çevresel kirleticilere oranla, PKB'lerin ve tetraklorodibenzo- p-dioksinin (TCDD) vizon popülasyonları üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>70</sup> TCDD'ye *in utero* ve anne sütüyle maruz kalan *Rhesus* maymunlarının ise epididimal ve boşaltılan sperm sayısında ve sperm kalitesinde azalma belirlenmiştir.<sup>71</sup> Diğer taraftan, kara memelilerinden olan ve Svalbard bölgesinde yaşayan erkek kutup ayılarında (*Ursus maritimus*) 1995-1998 yılları arasında, organoklorlu bileşiklerin neden olduğu olası endokrin bozucu etkiler araştırılmıştır. Organoklorlu bileşiklerin de aynı bazı pestisitler ve PKB gibi kutup ayılarının testosteron düzeylerini etkilediği ve bu bileşiklere kronik maruziyetin cinsel gelişim ve üreme fonksiyonunu etkileyebileceği ifade edilmiştir.<sup>40</sup>

Özel bir kelebek türü olan Lange'nin metalmark kelebeğinin (*Apodemia mormo langei*) türünün tükenmesinin nedenleri çok yakın bir tür olan Behr'nin metalmark kelebeği kullanılarak anlaşılmaya çalışılmıştır. Bazı herbisitlere (triklopir, setoksidim, imizapir) maruz bırakılan kelebeklerin yaşam öyküsü incelenmiştir ve bu herbisitlerin pupadan çıkan yetişkin kelebek sayısını azalttığı gözlenmiştir (%24-36).<sup>72</sup>

Endokrin bozucular vahşi yaşamdaki canlıları farklı etki mekanizmalarla etkilemektedir. Bu kimyasallar bazı canlıların neslinin tehlike altına girmesine neden olurken, diğer canlılar için de gelecek zamanda olası yok olma riskine yol açabilir. Doğal yaşamda gözlenen etkilerin yanı sıra laboratuvar ortamında da kemirgenler üzerinde bu kimyasalların etkileri araştırılmaya devam edilmektedir. Fitoöstrojenlerden genisteine maruz kalan erkek sıçanların

TABLO 1: EBK'lerin çeşitli türler üzerine etkileri.

Türler	Gözlenen etkiler	İncelenen EBK'ler	Etkilenen canlılar	Kaynak
Omurgasızlar				
Tuz karidesi ( <i>Artemia nauplii</i> )	Yumurta baskılarının dışileşmesi	17β-estradiol	Yumurta baskıları ( <i>Cyclopterus lumpus</i> )	42
Omurgallılar				
Balıklar				
Bakır kızı at balığı ( <i>Moxostoma hubbsi</i> )	Üreme başarısızlığı ve buna bağlı neslin tükenme tehlikesi	Çıva, kadmiyum ve eş döllemsel PKB'ler	Bakır kızı at balığı	49
Sarı levrek balığı ( <i>Perca flavescens</i> )	Aerobik kapasitelerinin bozulması, aerobik yüzme performansının ve solunum hızının değişmesi	Kadmiyum, bakır ve diğer ağır metaller	Sarı levrek balığı	50
Japon psi balığı ( <i>Paralichthys olivaceus</i> )	Beslenme veya metabolik hızlarının baskılanması buna bağlı büyümenin baskılanması	Tribütilin	Dişi Japon psi balığı	47
Zebra balıkları ( <i>Danio rerio</i> )	Aromatazin baskılanması ile dişi balıkların örsiyetinin tersine çevrilmesi Yaşamın erken dönemlerinde Sertoli hücre gelişimine müdahale ederek organizma yetiştin hale geldiğinde kançısız anormal sperm üretiminin indüklenmesi		Dişi zebra balıkları	43
Kurbağa balıkları ( <i>Tetraodon glaber</i> )	Oosit çapı ve yoğunluğunun azalması, doğurganlığın azalması buna bağlı dişi üreme veriminin düşmesi da balık popülasyonunu ve topluluk yapısını etkileyebilir.	Ağır metaller	Kurbağa balıkları	51
Dikence balığı ( <i>Gasterosteus aculeatus</i> )	Yuva kurma davranışı, kur yapma davranışında azalma	Perklorat	Dikence balığı	48
Zebra balıkları ( <i>Danio rerio</i> )	Cinsel gelişim üzerine geri dönüşümsüz etkiler ve maskülenizasyon	Prokloraz	Zebra balıkları	45
	Tiroit hormonlarının etkilenmesi	Noretindron	Yetiştin zebra balıkları	46
Amfibiler				
Güney leopar kurbağası ( <i>Rana sphenoccephala</i> )	Ölüm oranında önemli artışlar, yavruların gecikmiş başkalaşımı	Karbaril	Yumurta, embriyo ve iribaşları	52
Gri ağaç kurbağası ( <i>Hyla versicolor</i> )	%10-60 daha yüksek ölüm oranı	Karbaril (uzun maruziyet süresi)	İribaşları	53
Ağaç kurbağası ( <i>Bufo woodhousii</i> )	Larva sağkalımının azalması	Karbaril-doğal stresler	İribaşları	54
Afrika pençeli kurbağa ( <i>Xenopus laevis</i> )	Hermatrodizm ve maüz kalan erkeklerin demaskülenize edilmesi Depresif testosteron, üreme bezi büyüklüğünün azalması, demaskülenize/dışileştirilmiş larıngeal gelişim, baskılanmış çiftleşme davranışı, spermatogenezin azalması ve doğurganlığın azalması	Altazin	Afrika pençeli kurbağa Yetiştin erkek Afrika pençeli kurbağa	56,55
Güney Afrika pençeli kurbağa ( <i>Xenopus tropicalis</i> )	Azalmış gonad büyüklüğü ve gamet üretimi; fenotipik kadınlara çarpık örsiyet oranı	Metoksiklor	Yumurta ve larvalar	60
Kriket kurbağaları ( <i>Acris crepitans</i> )	İnterseks yüzdesinin sürekli artması	PKB'ler ve DDT	Kriket kurbağaları	58
Nehir kenarı semenderleri ( <i>Ambystoma barbouri</i> )	Daha az su koruma davranışı ve su kaybının hızlanması Maruziyetin sona ermesinden 4 ve 8 ay sonra bile riskin devam etmesi	Altazin	Nehir kenarı semenderleri	57
Yetiştin erkek Avrupa kurbağaları ( <i>Rana temporaria</i> )	Seks hormonu homeostazının bozulması	PKB'ler	Yetiştin erkek Avrupa kurbağaları	59
Batı pençeli kurbağa ( <i>Xenopus tropicalis</i> )	Metabolik sendromun indüklenmesi ve bunun sonucunda başkalaşan kurbağalarda yetiştin aşamasında daha küçük, daha hafif ve üreme başarısını azalmış yavrular	Benzo(a)piren, triklosan	Dişi kurbağaların larvaları	61

EBK: Endokrin bozucu kimyasal; PKB: Poliklorlu bifeni.

**TABLO 1: EBK'lerin çeşitli türler üzerine etkileri (devamı).**

Türler	Gözlenen etkiler	İncelenen EBK'ler	Etkilenen canlılar	Kaynak
Sürüngenler				
Çiğ kertenkelesi ( <i>Lacerta agilis</i> )	Erkeklerin dişleşmesi ve embriyonik ikinci cinsiyet özelliklerinin gelişiminin engellenmesi	17 $\alpha$ -eüniilestradiol	Embriyoları	64
Batı gölet kaplumbağaları ( <i>Clemmys marmorata</i> )	Kontamine yumurtalardan yavru çıkarması	Organoklorlu pestisitler, PKB'ler ve metaller	Yumurtaları	65
Kırmızı kulaklı kayar kaplumbağası ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	Dişi sayısının önemli ölçüde artması	Atrazin+sıcaklık	Embriyoları	62
Kuşlar				
Tavuk ( <i>Gallus domesticus</i> )	Sağ gonadta gelişim bozukluğu, hermafroditizm ve gonadlarda testis benzeri yapılar	Atrazin	Yumurtaları	66
Yabani memelliler				
Deniz memellileri				
Halıkalı foklar ( <i>Phoca hispida botnica</i> )	Dişi üreme organlarının etkilenerek üreme başarısının azalması	Organoklorinler	Halıkalı foklar	67
Tatlı su memellileri				
Amerikan vizonu	Fetal ölümler, anomalliler, azalmış hayatta kalma ve azalmış büyüme	PKB'ler	Amerikan vizonu	68
Kara memellileri				
Kutup ayıları ( <i>Ursus maritimus</i> )	Testosteron konsantrasyonunun etkilenmesi; devam eden maruziyet durumunda cinsel gelişim ve üreme fonksiyonunun etkilenmesi	Pestisitler ve PKB'ler	Erkek kutup ayıları	40
Rhesus maymunları	Sperm kalitesinde azalma	Tetraklorodibenzo-p-diksin	Rhesus maymunları	71
Keşirgenler				
Sıçanlar	Ürogenital anomallikler (daha küçük anogenital mesafe ve testis büyüklüğü ve gecikmiş preputial ayırım) ve daha düşük testosteron düzeyi	Genistein	Erkek sıçanlar	73
Sıçanlar	Sperm kalitesinin bozulması ve erkek fertilitésinin azalması	Kadmiyum ve diazinon	Erkek sıçanlar	74
Calomys laucha fareleri	Sperm in olgunlaşmasının önemli ölçüde etkilenmesi, sperm hareketliliğinin azalması ve dolayısıyla üreme kapasitesinin azalması	Atrazin	Erkek fareler	75
Diğer canlılar				
Lange nin metalmark kelebeği ( <i>Apodemia mormolangei</i> )	Yetişkin kelebek oluşumunun azalması	Herbisitler	Lange nin metalmark kelebeği	72

EBK: Endokrin bozucu kimyasal; PKB: Poliklorlu bifenil.

ürogenital anormallikler sergilemesi; kadmiyum ve diazinon erkek sıçanlarda sperm kalitesini bozması ve erkek fertilitasını azaltması ve *Calomys laucha* türü farelerinin atrazin maruziyeti sonucu spermilerin olgunlaşmasının önemli ölçüde etkilenmesi, sperm hareketliliğinin azalması ve dolayısıyla üreme kapasitesinin azalması örnek gösterilecek çalışmalardan bazılarıdır.<sup>73-75</sup> Tablo 1’de çeşitli EBK’lerin farklı türler üzerine etkileri özetlenmiştir.

## SONUÇ

EBK maddeler birtakım endüstriyel süreçlerin ve takiben yaygın kullanılmalarının sonucunda doğaya yaygın olarak salınan bileşiklerdir. Bu nedenle, doğadaki canlıların bu kimyasallara olan maruziyetini her geçen gün artmaktadır. Canlıların su, hava, toprak gibi doğal habitatlarının kontamine olması nedeniyle bu kimyasallara maruziyet kaçınılmazdır. Bu kimyasallarla kontamine olan canlıların endokrin fonksiyonlarının etkilenmektedir. Ayrıca, sonraki kuşaklarının da etkilenmesi ve bazı türlerin neslinin tehlike altına girmesi dikkatlerin bu kimyasallar üzerinde yoğunlaşmasına yol açmıştır. Bu kimyasalların lipofilik özellikleri canlılarda akümülyasyonuna yol açar ve biyoakümülyasyona bağlı olarak doğrudan maruziyeti olmayan canlıların da besin zinciri yoluyla bu kimyasallara maruz kalabilir. EBK’lere temas sonucu canlılarda üreme kabiliyetinin azalması, cinsiyet değişimi, yavrularda erken ölümler gecikmiş ya da tamamlanamayan cinsel olgunluk ve çiftleşme davranışlarında bozulmalar gibi ciddi toksik etkiler or-

taya çıkmıştır. Tüm bunların yanında bu etkilerin kesin nedeninin sadece EBK’lere maruziyet olduğunu söylemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. EBK’lere maruziyetin yanı sıra küresel sıcaklık artışları, ağır metaller gibi farklı çevresel etmenlere maruziyet veya EBK’lere kombine temasın etkilerini de göz ardı etmek mümkün değildir. Bu alanda yapılan çalışmalar artırılıp, yaban hayata ait türlerin neslinin korunması için gerekli önlemler belirlenmeli ve acilen hayata geçirilmelidir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Göksun Demirel, Pınar Erkekoğlu; **Tasarım:** Rabia Polat, Göksun Demirel, Pınar Erkekoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Göksun Demirel, Pınar Erkekoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Rabia Polat; **Analiz ve/veya Yorum:** Göksun Demirel, Pınar Erkekoğlu; **Kaynak Taraması:** Rabia Polat; **Makalenin Yazımı:** Rabia Polat, Göksun Demirel; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu.

## KAYNAKLAR

- Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097-110. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yıldız Fendoğlu B, Koçer-Gümüşel B, Erkekoğlu P. Endokrin bozucu kimyasal maddelere ve etki mekanizmalarına genel bir bakış [A general overview on endocrine disrupting chemicals and their mechanism of action]. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2017;39(1):30-43. [Link]
- World Health Organization [Internet]. © 2023 WHO [Cited: November 25, 2022]. Available from: [Link]
- Durmaz E, Giray BK. Çevresel bir endokrin bozucu: bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi [An environmental endocrine disruptor: evaluation of bisphenol A and its toxic effect]. *Cocuk Sag Hast Derg*. 2013;56(4):192-9. [Link]
- Matthiessen P. Endocrine disruption in marine fish. *Pure Appl Chem*. 2003;75(11-12):2249-61. [Crossref]
- Liu R, Zhou JL, Wilding A. Simultaneous determination of endocrine disrupting phenolic compounds and steroids in water by solid-phase extraction-gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2004;1022(1-2):179-89. [Crossref] [PubMed]
- Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, et al. Critical review of health effects of soybean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc*. 2006;65(1):76-92. [Crossref] [PubMed]

8. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101(5):378-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Ogata Y, Takada H, Mizukawa K, Hirai H, Iwasa S, Endo S, et al. International Pellet Watch: global monitoring of persistent organic pollutants (POPs) in coastal waters. 1. Initial phase data on PCBs, DDTs, and HCHs. *Mar Pollut Bull.* 2009;58(10):1437-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Golub M, Doherty J. Triphenyltin as a potential human endocrine disruptor. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2004;7(4):281-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Jasrotia R, Langer S, Dhar M. Endocrine disrupting chemicals in aquatic ecosystem: an emerging threat to wildlife and human health. *Proceedings of the Zoological Society.* 2021;74(Suppl-1, M11):1-14. [[Crossref](#)]
13. Stork NE. Re-assessing current extinction rates. *Biodiversity and Conservation.* 2010;19(2):357-71. [[Crossref](#)]
14. Godfrey A, Hooser B, Abdelmoneim A, Horzmann KA, Freemanc JL, Sepúlveda MS. Thyroid disrupting effects of halogenated and next generation chemicals on the swim bladder development of zebrafish. *Aquat Toxicol.* 2017;193:228-35. Erratum in: *Aquat Toxicol.* 2021;241:106001. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Darbre PD. Overview of air pollution and endocrine disorders. *Int J Gen Med.* 2018;11:191-207. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. EPA [Internet]. [Cited: November 30, 2022]. The Environmental Protection Agency. Available from: [[Link](#)]
17. Bixio D, Thoeye C, De Koning J, Joksimovic D, Savic D, Wintgens T, et al. Wastewater reuse in Europe. *Desalination.* 2006;187(1-3):89-101. [[Crossref](#)]
18. Awata H, Cobb GP, Anderson TA. A chemical test for determining biological availability of aged chemicals in soil. *Int J Environ Anal Chem.* 2000;78(1):41-9. [[Crossref](#)]
19. Shin KH, Jung H, Chang P, Choi H, Kim KW. Earthworm toxicity during chemical oxidation of diesel-contaminated sand. *Environ Toxicol Chem.* 2005;24(8):1924-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Janer G, Sternberg RM, LeBlanc GA, Porte C. Testosterone conjugating activities in invertebrates: are they targets for endocrine disruptors? *Aquat Toxicol.* 2005;71(3):273-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Depledge MH, Billingham Z. Ecological significance of endocrine disruption in marine invertebrates. *Mar Pollut Bull.* 1999;39(1-12):32-8. [[Crossref](#)]
22. Rodríguez EM, Medesani DA, Fingerman M. Endocrine disruption in crustaceans due to pollutants: a review. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007;146(4):661-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Vos JG, Dybing E, Greim HA, Ladefoged O, Lambré C, Tarazona JV, et al. Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit Rev Toxicol.* 2000;30(1):71-133. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Kovarova J, Blahova J, Divisova L, Svobodova Z. Alkylphenol ethoxylates and alkylphenols—update information on occurrence, fate and toxicity in aquatic environment. *Pol J Vet Sci.* 2013;16(4):763-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Kraak GVD, Hewitt M, Lister A, McMaster ME, Munkittrick KR. Endocrine toxicants and reproductive success in fish. *Hum Ecol Risk Assess.* Int J. 2001;7(5):1017-25. [[Crossref](#)]
26. Bernanke J, Köhler HR. The impact of environmental chemicals on wildlife vertebrates. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2009;198:1-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Tyler C, Routledge E. Oestrogenic effects in fish in English rivers with evidence of their causation. *Pure and Appl Chem.* 1998;70(9):1795-804. [[Crossref](#)]
28. Gutleb AC, Appelman J, Bronkhorst MC, van den Berg JH, Spengelink A, Brouwer A, et al. Delayed effects of pre- and early-life time exposure to polychlorinated biphenyls on tadpoles of two amphibian species (*Xenopus laevis* and *Rana temporaria*). *Environ Toxicol Pharmacol.* 1999;8(1):1-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Orton F, Tyler CR. Do hormone-modulating chemicals impact on reproduction and development of wild amphibians? *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2015;90(4):1100-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Willingham E, Rhen T, Sakata JT, Crews D. Embryonic treatment with xenobiotics disrupts steroid hormone profiles in hatchling red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*). *Environ Health Perspect.* 2000;108(4):329-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Weir SM, Talent LG, Anderson TA, Salice CJ. Unraveling the relative importance of oral and dermal contaminant exposure in reptiles: insights from studies using the western fence lizard (*Sceloporus occidentalis*). *PLoS One.* 2014;9(6):e99666. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Willingham E. Embryonic exposure to low-dose pesticides: effects on growth rate in the hatchling red-eared slider turtle. *J Toxicol Environ Health A.* 2001;64(3):257-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Fry DM. Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals. *Environ Health Perspect.* 1995;103 Suppl 7(Suppl 7):165-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Worldwatch: Bird Watching Organization [Internet]. [Cited: November 20, 2022]. Available from: [[Link](#)]
35. Elliott JE, Norstrom RJ, Keith JA. Organochlorines and eggshell thinning in northern gannets (*Sula bassanus*) from Eastern Canada, 1968-1984. *Environ Pollut.* 1988;52(2):81-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Weseloh DC, Ewins PJ. Characteristics of a rapidly increasing colony of double-crested cormorants (*Phalacrocorax auritus*) in Lake Ontario: population size, reproductive parameters and band recoveries. *J Great Lakes Res.* 1994;20(2):443-56. [[Crossref](#)]
37. Guillette LJ Jr, Gunderson MP. Alterations in development of reproductive and endocrine systems of wildlife populations exposed to endocrine-disrupting contaminants. *Reproduction.* 2001;122(6):857-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect.* 1996;104(12):1318-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. de Swart R, Ross P, Vedder L, Timmerman H, Heisterkamp S, Van Loveren H, et al. Impairment of immune function in harbor seals (*Phoca vitulina*) feeding on fish from polluted waters. *Ambio.* 1994;23(2):155-9. [[Link](#)]
40. Oskam IC, Ropstad E, Dahl E, Lie E, Derocher AE, Wiig O, et al. Organochlorines affect the major androgenic hormone, testosterone, in male polar bears (*Ursus maritimus*) at Svalbard. *J Toxicol Environ Health A.* 2003;66(22):2119-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Zhang J, Klepac P, Read JM, Rosello A, Wang X, Lai S, et al. Patterns of human social contact and contact with animals in Shanghai, China. *Sci Rep.* 2019;9(1):15141. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Martin-Robichaud DJ, Peterson RH, Benfey TJ, Crim LW. Direct feminization of lumpfish (*Cyclopterus lumpus* L.) using 17 $\beta$ -oestradiol-enriched Artemia as food. *Aquaculture.* 1994;123(1-2):137-51. [[Crossref](#)]
43. O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER. Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001;22(3):289-318. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. McAllister BG, Kime DE. Early life exposure to environmental levels of the aromatase inhibitor tributyltin causes masculinisation and irreversible sperm damage in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol.* 2003;65(3):309-16. Erratum in: *Aquat Toxicol.* 2004;67(3):301-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Baumann L, Knörr S, Keiter S, Nagel T, Segner H, Braunbeck T. Prochloraz causes irreversible masculinization of zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015;22(21):16417-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

46. Liang YQ, Xu W, Liang X, Jing Z, Pan CG, Tian F. The synthetic progestin norethindrone causes thyroid endocrine disruption in adult zebrafish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2020;236:108819. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Shimasaki Y, Kitano T, Oshima Y, Inoue S, Imada N, Horjo T. Tributyltin causes masculinization in fish. *Environ Toxicol Chem*. 2003;22(1):141-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Bernhardt RR, von Hippel FA. Chronic perchlorate exposure impairs stickleback reproductive behaviour and swimming performance. *Behaviour*. 2008;145(4-5):537-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. de Lafontaine Y, Gilbert NL, Dumouchel F, Brochu C, Moore S, Pelletier E, et al. Is chemical contamination responsible for the decline of the copper redhorse (*Moxostoma hubbsi*), an endangered fish species, in Canada? *Sci Total Environ*. 2002;298(1-3):25-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Couture P, Rajotte JW. Morphometric and metabolic indicators of metal stress in wild yellow perch (*Perca flavescens*) from Sudbury, Ontario: a review. *J Environ Monit*. 2003;5(2):216-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Alquezar R, Markich SJ, Booth DJ. Effects of metals on condition and reproductive output of the smooth toadfish in Sydney estuaries, south-eastern Australia. *Environ Pollut*. 2006;142(1):116-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Bridges CM. Long-term effects of pesticide exposure at various life stages of the southern leopard frog (*Rana sphenoccephala*). *Arch Environ Contam Toxicol*. 2000;39(1):91-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Relyea RA, Mills N. Predator-induced stress makes the pesticide carbaryl more deadly to gray treefrog tadpoles (*Hyla versicolor*). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(5):2491-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Boone MD, Semlitsch RD. Interactions of an insecticide with larval density and predation in experimental amphibian communities. *Conserv Biol*. 2001;15(1):228-38. [[Crossref](#)]
55. Hayes TB, Khoury V, Narayan A, Nazir M, Park A, Brown T, et al. Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(10):4612-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Hayes TB, Collins A, Lee M, Mendoza M, Noriega N, Stuart AA, et al. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(8):5476-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Rohr JR, Palmer BD. Aquatic herbicide exposure increases salamander desiccation risk eight months later in a terrestrial environment. *Environ Toxicol Chem*. 2005;24(5):1253-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Reeder AL, Ruiz MO, Pessier A, Brown LE, Levengood JM, Phillips CA, et al. Intersexuality and the cricket frog decline: historic and geographic trends. *Environ Health Perspect*. 2005;113(3):261-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Mikkelsen M, Jenssen BM. Polychlorinated biphenyls, sex steroid hormones and liver retinoids in adult male European common frogs *Rana temporaria*. *Chemosphere*. 2006;63(5):707-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Fort DJ, Thomas JH, Rogers RL, Noll A, Spaulding CD, Guiney PD, et al. Evaluation of the developmental and reproductive toxicity of methoxychlor using an anuran (*Xenopus tropicalis*) chronic exposure model. *Toxicol Sci*. 2004;81(2):443-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Regnault C, Usal M, Veyrenc S, Couturier K, Batandier C, Bulteau AL, et al. Unexpected metabolic disorders induced by endocrine disruptors in *Xenopus tropicalis* provide new lead for understanding amphibian decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(19):E4416-E4425. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Willingham EJ. The effects of atrazine and temperature on turtle hatchling size and sex ratios. *Front Ecol Environ*. 2005;3(6):309-13 [[Crossref](#)]
63. Crews D, Bergeron JM, McLachlan JA. The role of estrogen in turtle sex determination and the effect of PCBs. *Environ Health Perspect*. 1995;103 Suppl 7(Suppl 7):73-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Talent LG, Dumont JN, Bantle JA, Janz DM, Talent SG. Evaluation of western fence lizards (*Sceloporus occidentalis*) and eastern fence lizards (*Sceloporus undulatus*) as laboratory reptile models for toxicological investigations. *Environ Toxicol Chem*. 2002;21(5):899-905. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Henny CJ, Beal KF, Bury RB, Goggans R. Organochlorine pesticides, PCBs, trace elements and metals in western pond turtle eggs from Oregon. *North Sci*. 2003;77(1):46-53. [[Link](#)]
66. Matsushita S, Yamashita J, Iwasawa T, Tomita T, Ikeda M. Effects of in ovo exposure to imazalil and atrazine on sexual differentiation in chick gonads. *Poult Sci*. 2006;85(9):1641-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Bergman A, Bergstrand A, Bignert A. Renal lesions in Baltic grey seals (*Halichoerus grypus*) and ringed seals (*Phoca hispida botnica*). *Ambio*. 2001;30(7):397-409. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Brunström B, Lund BO, Bergman A, Asplund L, Athanassiadis I, Athanasiadou M, et al. Reproductive toxicity in mink (*Mustela vison*) chronically exposed to environmentally relevant polychlorinated biphenyl concentrations. *Environ Toxicol Chem*. 2001;20(10):2318-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Wren CD. Cause-effect linkages between chemicals and populations of mink (*Mustela vison*) and otter (*Lutra canadensis*) in the Great Lakes basin. *J Toxicol Environ Health*. 1991;33(4):549-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Giesy JP, Ludwig JP, Tillitt DE. Dioxins, dibenzofurans, PCBs and colonial, fish-eating water birds. In: Schecter A, ed. *Dioxins and Health*. 1st ed. Boston, MA: Springer; 1994. p.249-307. [[Crossref](#)]
71. Arima A, Kato H, Ise R, Oshima Y, Inoue A, Muneoka A, et al. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces disruption of glands of the prostate and fibrosis in rhesus monkeys. *Reprod Toxicol*. 2010;29(3):317-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Stark JD, Chen XD, Johnson CS. Effects of herbicides on Behr's metalmark butterfly, a surrogate species for the endangered butterfly, Lange's metalmark. *Environ Pollut*. 2012;164:24-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Wisniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart JP. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J Urol*. 2003;169(4):1582-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Adamkovicova M, Toman R, Martiniakova M, Omelka R, Babosova R, Krajcovicova V, et al. Sperm motility and morphology changes in rats exposed to cadmium and diazinon. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Saalfeld GQ, Varela Junior AS, Castro T, Pereira FA, Gheller SMM, da Silva AC, et al. Low atrazine dosages reduce sperm quality of *Calomys laucha* mice. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(3):2924-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]