

Bazı Çevresel Kirleticilerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkileri ve Toksikolojik Açından Değerlendirilmesi: Geleneksel Derleme

Toxicological Evaluation of Effects of Some Environmental Pollutants on Intestinal Microbiota: Traditional Review

^{1b} Ekin ERDOĞMUŞ^a, ^{1b} Deniz ÖZKAN VARDAR^b, ^{1b} Gizem YILDIZTEKİN^c, ^{1b} Belma KOÇER GÜMÜŞEL^a

^aLokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

^bLokman Hekim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eczane Hizmetleri, Ankara, Türkiye

^cErzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Erzincan, Türkiye

ÖZET Bağırsak mikrobiyotası, insanların ve hayvanların sindirim kanallarında yaşayan çeşitli mikroorganizmaların bir araya gelmesi sonucu oluşan ve bakteri, virüs ile bazı ökaryotlar dâhil binlerce mikroorganizmayı içeren bir yapıdır. Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria ve Fusobacteriannın baskın olarak bulunduğu bağırsak mikrobiyotası, konakçının genetiği ve beslenme şekline göre değişiklik göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının insan metabolizması üzerinde birçok etkisinin olduğu; mikrobiyotanın bağırsak mukozal yüzeylerini kolonize ederek patojenlerden korunmayı desteklediği, bağışıklık sistemini güçlendirdiği, insülin direncini değiştirdiği ve insülinin salgılanmasını etkilediği bildirilmektedir. Metabolik ürünlerin birçoğu bağırsak mikrobiyomunda bulunan bakteriler tarafından üretildiği için mikrobiyomun değişmesi çeşitli hastalıklara sebep olabilmektedir. Endüstriyel ve tarımsal uygulamalar için kullanılan sentetik kimyasal maddeler çevrenin yaygın şekilde kirlenmesine yol açmaktadır. Bu çevresel kirleticilerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve organizmada farklı hedef organların etkilendiği çalışmalar da rapor edilmiştir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, çevresel kirleticilerin bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimine ve bu etkileşim sonucunda bağırsak mikrobiyomunun bileşiminin, enerji metabolizmasını, besin emilimi miktarını ve bağışıklık sistemi işlevlerini değiştirebileceğine, bununla birlikte toksik etkilerin oluşabileceğine işaret edilmektedir. Bu derleme kapsamında, sıklıkla maruz kalınabilen çevresel kirleticiler arasında yer alan pestisitler, ftalatlar ve bisfenol A'nın bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini inceleyen in vivo ve in vitro çalışmalar araştırılmış; bu bileşiklerin mikrobiyotanın fonksiyonlarını ve yapısını ne şekilde etkilediği ile buna bağlı ortaya çıkabilecek istenmeyen etkileri değerlendirilmiştir.

ABSTRACT The intestinal microbiota is a structure that is formed as a result of the combination of various microorganisms living in the digestive tracts of humans and animals and includes thousands of microorganisms, including bacteria, viruses, and some eukaryotes. Intestinal microbiota, in which Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, and Fusobacteria are dominant, varies according to the genetics and diet of the host. The intestinal microbiota has many effects on human metabolism; It is reported that the microbiota supports protection from pathogens by colonizing intestinal mucosal surfaces, strengthens the immune system, changes insulin resistance, and affects insulin secretion. Since many of the metabolic products are produced by bacteria in the gut microbiome, changes in the microbiome can cause various diseases. Synthetic chemicals used for industrial and agricultural practices cause widespread environmental pollution. In many studies investigating the effects of environmental pollutants on human health, it has been reported in studies that different target organs in the organism are affected. Especially in recent studies, it has been pointed out that the interaction of environmental pollutants with the intestinal microbiota, and as a result of this interaction, the composition of the intestinal microbiome can change the energy metabolism, nutrient absorption amount and immune system functions, however toxic effects may occur. In this review, in vivo and in vitro studies examining the effects of pesticides, phthalates, and bisphenol A, which are among the environmental pollutants that can be frequently exposed to, on the intestinal microbiota were investigated. How the compounds affect the functions and structure of the microbiota and the undesirable effects that may arise due to this were evaluated.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota; pestisit; bisfenol A; ftalat

Keywords: Microbiota; pesticide; bisphenol A; phthalates

Correspondence: Belma KOÇER GÜMÜŞEL

Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

E-mail: belma.gumusel@lokmanhekim.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 26 Sep 2022

Received in revised form: 13 Mar 2023

Accepted: 06 Apr 2023

Available online: 14 Apr 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/>).

Bağırsak mikrobiyotası, insanların ve hayvanların sindirim kanallarında yaşayan çeşitli mikroorganizmaların bir araya gelmesi sonucu oluşmaktadır. Vücudun diğer bölümlerine kıyasla en yüksek mikroorganizma popülasyonuna sahip olan mikrobiyota, doğumdan hemen sonra sindirim sistemini kolonize eden bakteri, virüs ve bazı ökaryotlar dâhil binlerce mikroorganizma içermektedir.¹

Bacteroidetes ve Firmicutesin ardından Proteobacteria, Fusobacteria, Tenericutes, Actinobacteria ve Verrucomicrobianın en baskın şube olduğu ve insanlarda toplam mikrobiyal popülasyonun %90'ını oluşturduğu bildirilmiştir.² Konağın genetiği, beslenme şekli, yaşı, doğum şekli ve antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini değiştirebildiğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.^{3,4}

Bağırsak mikrobiyotası, diyet öğelerinin biyoaktif gıda bileşenlerine metabolize edilmesinden sorumludur. Ayrıca konakçı ile etkileşime girerek insan sağlığını olumlu veya olumsuz etkileyen çeşitli metabolik ürünleri sentezleyebilir.⁵ Birçok metabolik ürün, esas olarak Firmicutes, Bacteroidetes ve bazı anaerobik bağırsak mikroorganizmaları tarafından üretilir.⁶ Bağırsak mikrobiyotasının değişimi sonucu kısa zincirli yağ asitlerinin biyosentezinin bozulması, konakçı için birçok patolojik duruma neden olabilmektedir.⁷

Bağırsak mikrobiyotasının, insan metabolizması üzerinde de birçok etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Mikrobiyotanın, bağırsak mukozal yüzeyleri kolonize ederek patojenlerden korunmayı desteklemesi, bağışıklık sistemini güçlendirmesi, insülin direncini değiştirmesi ve insülin salgılanmasını etkilemesi, beyin-bağırsak iletişimi üzerindeki etkileri insan sağlığı ve fizyolojisinde oldukça önemlidir.⁸⁻¹¹

Çeşitli endüstriyel ve tarımsal uygulamalar için kullanılan sentetik kimyasal maddeler çevrenin yaygın şekilde kirlenmesine yol açmaktadır ve bu bileşiklerin insan sağlığı üzerindeki etkileri küresel bir endişe yaratmaktadır.¹² Çevresel kirleticilerin canlılar üzerinde neden olduğu etkilerin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır.¹³⁻¹⁵ Çevresel kirleticiler doğrudan olmasa da dolaylı yollardan bağırsak mikrobi-

yotası ile etkileşime girebilirler. Yapılan çalışmalar, bu etkileşimin sonucunda bağırsak mikrobiyomunun bileşiminin, enerji metabolizmasını, besin emilimi miktarını, bağışıklık sistemi işlevlerini değiştirebileceğini ve toksik etkiler meydana getirebileceğini göstermiştir.^{16,17} Ayrıca bu kimyasal maddeler ile etkileşim, dişi ve erkek üreme sistemi problemleri, gelişim bozuklukları, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler bozukluklar, karaciğer hastalıkları, obezite, tiroid bozuklukları ve immün sistem problemleri gibi çeşitli hastalıklar ile de ilişkilendirilmiştir. Ancak bu etkilerin mekanizmaları bilinmemekle birlikte, mekanizmaların anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁸

Bu derlemenin amacı, sıklıkla maruz kalınan çevresel kirleticilerin bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonlarını ve yapısını etkileyerek, yol açabileceği istenmeyen durumların araştırılmasıdır. Pestisitler, bisfenol A (BPA) ve türevleri ile ftalatlar bu derleme kapsamında mikrobiyota üzerindeki etkileri yönünden incelenmiş ve aşağıda farklı başlıklar altında sunulmuştur (Tablo 1).

PESTİSİTLER VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Pestisitler zararlıları öldürmek için kullanılan ve canlılar üzerinde toksik etkileri bulunan kimyasal maddelerdir. Gıda maddelerinde, suda ve toprakta çok sayıda pestisit varlığı tespit edildiğinden, pestisit kalıntıları kalıcı ve ciddi bir çevre sorunudur. Pestisitlerin hayvanlar üzerindeki etkilerine ilişkin sağlık endişeleri de son yıllarda artmıştır ve birçok çalışmada obezite, Tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklara, çeşitli kanser türlerine, immün sistemde düzensizliklere, üreme sistemi bozukluklarına ve sinir sistemi hastalıklarına da dâhil olmak üzere birçok hastalığa neden olabileceği de belirtilmiştir.^{16,19,20} Bazı pestisitlerin antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle bağırsak mikrobiyomunu değiştirme ve hayvanlarda bağırsak hareketliliğinde değişim, abdominal rahatsızlık ve şişkinlik gibi diğer semptomlara neden olma potansiyeli bulunmaktadır. İnsanlarda maruziyet ve zehirlenme vakalarına sıklıkla rastlandığına ilişkin çok sayıda rapor bulunmaktadır. İn vivo ve in vitro çalışmalarda pestisitlere maruziyet sonucu insanlarda üreme sistemi, sinir sistemi, immün sistem ve solu-

TABLO 1: Bazı çevresel kirleticilerin mikrobiyota üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar.

Maruz bırakılan kimyasal madde	Deneysel model	Maruziyet süresi	Maruziyet dozu	Bağırsak mikrobiyota disbiyozisi	Kaynak
Pestisitler					
p, p'-DDE ve β-HCH	Erişkin erkek C57BL/6J fareleri	8 hafta	p, p'-DDE 1 mg/kg β-HCH 10 mg/kg	<i>Lactobacillus</i> ↑	26
PERM	Dişi ve erkek Wistar sıçanları	Postnatal gün 6-Postnatal gün 21	34 mg/4 mL/kg	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> ↓ <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillus</i> ↑	27
IMI	Erkek C57BL/6J fareleri	70 gün	3, 10 ve 30 mg/L	30 mg/L doz grubunda: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Akkermansia</i> ↑ Firmicutes, <i>Cyanobacteria</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>TM7</i> , <i>Allobaculum</i> ↓	30
Klorprifos	Erkek fareler (<i>Mus musculus</i>)	30 gün	1 mg/kg	Firmicutes, <i>Lactobacillaceae</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bacteroidaceae</i> ↑	31
Diazinon	Dişi ve erkek C57BL/6J fareleri	13 hafta	4 mg/L	Tüm gruplarda: <i>Lachnospiraceae</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bacteroidaceae</i> ↑	33
Atikarb	Erkek C57BL/6J fareleri	13 hafta	2 ppm (yaklaşık 0.3 mg/kg)	Erkek farelerde: <i>Burkholderiales</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Coprobacillus</i> ↑ Dişi farelerde: <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Clostridiaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> ↓	34
IMZ	Erişkin erkek zebra balığı (<i>Danio rerio</i>)	1, 7, 21 gün	100 ve 1.000 µg/L	<i>Christensenellaceae</i> , <i>Conobacteriaceae</i> , <i>Bacillales</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Roseburia</i> ↑ <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Clostridium</i> ↓	35
CBZ	Erkek ICR fareleri Erkek ICR fareleri (<i>Mus musculus</i>)	28 gün 4 hafta	25, 50 ve 100 mg/kg 100 ve 500 mg/kg	<i>Fusobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> ↓ Firmicutes, <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i> ↓	13 16

p, p'-DDE: p, p'-dikloro difenil dikloroetilen; β-HCH: β-heksaklorosikloheksan; PERM: Permetrin; IMI: Imidakoprid; IMZ: Imazalil; ICR: Kanser Araştırmaları Enstitüsü; CBZ: Karbendazim; BPA: Bisfenol A; TIO2: Titanium dioksit; BPAF: Bisfenol AF; BPP: Bisfenol B; BPF: Bisfenol F; SD: Sprague Dawley; RBE: Resveratrol Butirat Ester; DEHP: di-(2-ethylheksil) ftalat; DEP: Diyet ftalat; DBP: Dibütill ftalat.

num sistemi gibi farklı sistemlerin etkilendiği ve son zamanlarda özellikle bağırsak mikrobiyotasında toksik etkiler gözlemlendiği gösterilmiştir.²¹⁻²⁵

Organofosfatlar ve organoklorlu pestisitler, piretroidler, neonikotinoidler dâhil olmak üzere çeşitli insektisitlerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki toksik etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.²⁶⁻²⁸

Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, erişkin erkek C57BL/6 fareler, 8 hafta boyunca p, p'-dikloro difenil dikloroetilen (p, p'-DDE) ve β-heksaklorosikloheksan (β-HCH) olarak adlandırılan organoklorlu pestisitlere maruz bırakılmıştır. Farelerden alınan dışkı örneklerinde çeşitli bakteri türlerinin miktarı ve bileşimi, 16S rRNA gen dizilimi ile analiz edilmiştir. Safra asidi bileşiminin ise ultra performanslı sıvı kromatografisi-kütle spektrofotometrisi kullanılarak metabolomik analizleri yapılmıştır. Hepatik ve enterik safra asitleri metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonu da gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlenmiştir. Ayrıca safra asitlerinin sentezinde ve taşınmasında etkin olan genlerin ekspresyon düzeyleri, p, p'-DDE ve β-HCH ile inkübe edilen insan hepatosellüler karsinom hücrelerinde ölçülmüştür. Elde edilen bulgular, her ne kadar kullanımları Stockholm anlaşması gereğince pek çok ülkede yasaklanmış ve çeşitli toplumlardaki maruziyet düzeyleri giderek azalmakta olsa da organoklorlu pestisitlere maruziyetin özellikle gelişmiş *Lactobacillus* cinslerinde, bağırsak mikrobiyotasının miktarını ve bileşimini değiştirdiği gösterilmiştir.²⁶

TABLO 1: Bazı çevresel kirlenmelerin mikrobiyota üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar (devamı).

Maruz bırakılan kimyasal madde Bisfenol A ve türevleri	Deneysel model	Maruziyet süresi	Maruziyet dozu	Bağırsak mikrobiyota disbiyozisi	Kaynak
BPA	Dişi ve erkek California fareleri (<i>Peromyscus californicus</i>)	Çiftleşme döneminden laktasyon dönemi bitimine kadar	10 mg/kg	Erşiğin etkilerinde; <i>Prevotellaceae</i> , <i>Mollicutes</i> , <i>Bacteroides</i> ↑ Erşiğin dişi farelerde; <i>Clostridiales</i> ↑ Erkek yavrularda; <i>Akkermansia</i> ↑ Dişi yavrularda; <i>Bifidobacterium</i> ↑	37
	Erşiğin dişi ve erkek C57BL/6J fareleri	22 hafta	Erkek farelere; 0,05, 0,5 ve 50 mg/kg Dişi farelere; 50 mg/kg	Erkek farelerde; <i>Bacteroides</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Akkermansia</i> ↓ Dişi farelerde; <i>Bacteroides</i> ↓, <i>Proteobacteria</i>	39
	Yavru California fareleri (<i>Peromyscus californicus</i>)	Üremeden 2 hafta sonra başlayarak gebelik ve laktasyon dönemi boyunca	5 mg/kg ve 50 mg/kg	Tüm gruplarda; <i>Proteobacteria</i> ↑, <i>Bacteroides</i> ↓ 50 mg/kg doza maruz bırakılmış dişi yavrularda; <i>Clostridiales</i> ↑	40
	Dişi ve erkek erşiğin köpekler	14 gün	12-18 µg/kg	<i>Bacteroides</i> , <i>Streptophyta</i> , <i>Flexispiraphyla</i> , <i>Prevotella</i> ↑	41
	Erşiğin CD-1 fareleri	10 hafta	2 mg/kg	<i>Proteobacteria</i> , <i>Helicobacteraceae</i> ↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Clostridia</i> ↓	42
	Gebe tavşanlara maruziyet yapıp erkek yavruları değerlendirmiştir	Perinatal gün 15-postnatal gün 7	200 µg/kg	<i>Oscillospira</i> , <i>Ruminococcaceae</i> ↓	43
	Erkek fareler	Perinatal dönem	50 µg/kg	<i>Bacteroides</i> ↑	44
	Erşiğin erkek CD-1 fareleri	24 hafta	0,5 mg/kg	<i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Akkermansia</i> ↓	46
	Erşiğin dişi ve erkek zebra balıkları	3 ay	BPA 2 ve 20 µg/L Nano-TiO2 100 µg/L	<i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> ↑	47
BPA ve nano-TiO2 kombinasyonu	Zebra balıkları (Danio rerio)	10 gün	BPA 0,2, 0,6, 1,7, 5,9, 5,7, 11,5, 23,0 ve 45,0 µM BPAF 0,2, 0,6, 1,8, 5,2, 15,3 ve 45,0 µM BPB 0,6, 1,7, 5,1, 15,0 ve 44,0 µM BPF 0,2, 0,6, 1,8, 5,2, 15,3 ve 45,0 µM BPS 0,2, 0,6, 1,8, 5,2, 15,3 ve 45,0 µM 2,3, 28,3 ve 354 µg/mL	BPA, BPAF ve BPS'ye maruz bırakılan gruplarda; <i>Neisseriaceae</i> ↓, <i>Cryomorphaceae</i> ↑	49
BPA, BPF ve BPS	İnsan fekal mikrobiyotası	-		354 µg/mL doza tüm bisfenol gruplarında; <i>Mikrobiyal büyüme</i> ↓ <i>Escherichia coli</i> 'nin en duyarlı olduğu türevin BPF olarak belirlenmiştir. <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 'un ve fekal mikrobiyotanın en duyarlı olduğu türevin BPA olduğu belirlenmiştir.	50
	Dişi ve erkek zebra balıkları (Danio rerio)	14 gün	1, 10, 100 ve 1.000 µg/L	354 µg/mL doza BPA maruziyetinde; <i>Klebsilla</i> ↑ BPF maruziyeti sonucu; <i>Fusobacteria</i> ↑, <i>Bacteroidetes</i> ↓ BPS maruziyeti sonucu; <i>Fusobacteria</i> ↓, <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> ↑	51
BPA ve BPA-RBE kombinasyonu	SD gebe sıçanlara maruziyet yapıp erkek yavruları değerlendirmiştir	Perinatal dönem ve laktasyon dönemi	BPA 50 µg/kg RBE 30 mg/kg	Kombine maruziyet sonucu; <i>Fusobacteria</i> ↓ BPA maruziyeti sonucu; <i>Oscillospira</i> ↓, <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Prevotella</i> ↑ BPA-RBE kombine maruziyeti sonucu; <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Prevotella</i> ↓	53

p, p'-DDE; p, p'-dikloro difenil dikloroetilen; β-HCH; β-heksaklorosikloheksan; PERM; Pemsitrin; IMZ; İmidaklorid; IMZ; İmazalil; ICR; Kanser Araştırmaları Enstitüsü; CBZ; Karbendazim; BPA; Bisfenol A; TiO2; Titanyum dioksit; BPAF; Bisfenol AF; BPB; Bisfenol B; BPF; Bisfenol F; BPS; Bisfenol S; SD; Sprague Dawley; RBE; Resveratrol Butirat Ester; DEHP; d-(2-etilhekzil) ftalat; MP; Mikroplastik; MEHP; mono (2-etilhekzil) ftalat; DEP; Diyet ftalat; DBP; Dibütill ftalat.

TABLO 1: Bazı çevresel kirlenmelerin mikrobiyotaya üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar (devamı).

Maruz bırakılan kimyasal madde	Deney modeli	Maruziyet süresi	Maruziyet dozu	Bağırsak mikrobiyota disbiyozisi	Kaynak
Ftalatlar					
DEHP	Erkek SD sıçanları	14 gün	500 mg/kg	Firmicutes ↓, Mollicutes ↑	64
	Dişi ICR fareleri	30 gün	500 mg/kg ve 1.500 mg/kg	Firmicutes, Akkermansia, Verrucomicrobia ↑ Bacteroidetes, Actinobacteria ↓	59
	SD sıçanları, Wistar sıçanları, BALB/c fareleri ve C57BL/6J fareleri	30 gün	300, 1.000 ve 3.000 mg/kg	SD sıçanlarında: Proteobacteria, Firmicutes/Bacteroidetes ↑	67
	Dişi SD sıçanları	23 hafta	0,5 mg/kg	Akkermansia, Firmicutes, Proteobacteria ↑ Bacteroidetes ↓	71
	Erkek C57BL/6J fareleri	14 hafta	0,5 ve 5 mg/kg	Actinobacteria, Proteobacteria, Streptovibrio ↑ Lactobacillus ↓	73
	Dişi C57BL/6J fareleri	14 gün	1 ve 10 mg/kg	Clostridium ↑	74
	Erkek C57BL/6J fareleri	4 hafta	400 mg/kg	Bacteroidetes ↑, Firmicutes, Deferribacteres ↓	75
DEHP, MP ve DEHP-MP kombinasyonu	Erkek fareler (Mus musculus, CD-1)	30 gün	100 mg/kg	Tüm maruziyet gruplarında: Firmicutes, Bacteroidetes ↑ MP ve DEHP-MP kombinasyonu gruplarında: Actinobacteria, Lactobacillus ↑ DEHP-MP kombinasyonu grubunda: Prevotella, Ruminococcus ↑ Firmicutes ↑, Verrucomicrobia ↓	68
MEHP	Erkek C57BL/6J sıçanları	4 hafta	0,05 mg/kg	Firmicutes ↑, Verrucomicrobia ↓	65
DEP, metil paraben, triklosan	Dişi SD sıçanları	Doğumdan erişkinlik dönemine kadar	DEP 0,1735 mg/kg Metil paraben 0,1050 mg/kg Triklosan 0,050 mg/kg	Tüm maruziyet gruplarında: Bacteroidetes ↑, Firmicutes ↓ DEP ve metil paraben maruziyetinde: Elusimicrobia ↑	66
DBP	Erkek C57BL/6J fareleri	10 hafta	0,1 ve 1 mg/kg	Firmicutes/Bacteroidetes, Prevotella ↑ Oscillospira ↓	72

p, p-DE: p, p-dikloro difenil dikloroetilen; β-HCH: β-heksaklorosikloheksan; PERM: Permetrin; IMZ: Imazalil; ICR: Kanser Araştırmaları Enstitüsü; CBZ: Karbendazim; BPA: Bisfenol A; TIO2: Titanyum dioksit; BPAF: Bisfenol AF; BPB: Bisfenol B; BPF: Bisfenol F; BPS: Bisfenol S; SD: Sprague Dawley; RBE: Resveratrol Butirat Ester; DEHP: d-(2-etilhekzil) ftalat; DEP: Diethyl ftalat; DBP: Dibütill ftalat.

Sıklıkla kullanılan ve göreceli olarak daha güvenli kabul edilen piretiroid grubu insektisitlerin doğrudan mikrobiyota üzerindeki etkilerini araştıran oldukça sınırlı sayıda çalışmanın olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalardan birinde, permترینe (PERM) düşük dozda maruz kalmanın sıçanlarda fekal mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu pestisit tarımda, ev, depo, çiftlik ve kamu binaları gibi kapalı ortamlarda haşere kontrolü amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral yoldan PERM'e maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol grubu arasındaki olası farklılıkları belirlemek için 4 ay [PND 21 (sütten kesme), PND 51 (ergenlik yaşı), PND 81 ve PND 141 (erişkinlik)] boyunca feçes mikrobiyotası incelenmiştir. Feçes örneklerinde, anaerobik bakteriler tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin seviyeleri ölçülmüştür. Bu çalışmada ortaya çıkan ana bulgu, 4 aylık takip süresinin sonunda kontrol grubuna kıyasla PERM uygulanan sıçanlarda *Bacteroides-Prevotella-Porphyrromonas* türlerinin miktar olarak azalması olarak bildirilmiştir.²⁷ Daha önce yapılan çalışmalarda bu bakteri türünün mikrobiyotada azalmasının, kişilerde Parkinson hastalığı görülme sıklığının artması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.²⁹ Sonuç olarak düşük doz PERM maruziyetinin sıçanlarda bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkilediği ve *Prevotella* gibi bağırsak sağlığı üzerinde etkisi olabilecek bazı suşların sayısında

azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu insektisit maruz kalmanın fekal mikrobiyotayı etkileyebildiği ve hastalıkların gelişimine katkıda bulunan çok önemli bir faktör olabileceği belirtilmiştir.²⁷

Diğer taraftan yaygın kullanıma sahip neonikotinoid insektisitlerin mikrobiyota üzerindeki etkilerini araştıran çok sınırlı çalışmaların olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardan birinde neonikotinoid grubuna dâhil olan imidaklopridin (IMI) C57BL/6J fareleri üzerindeki etkisini araştırmak için 3, 10 ve 30 mg/L dozlarda IMI 70 gün boyunca oral yolla verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre karaciğer ağırlığının azalabileceği, hepatik doku morfolojisinin değişebileceği ve hepatik oksidatif stresin indüklenebileceği gösterilmiştir. Mikrobiyota çalışmalarında ise 30 mg/L dozuna maruz bırakılan grupta şube düzeyinde Bacteroidetes miktarında artış; Firmicutes, *Cyanobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *TM7* miktarlarında azalma gözlenmiştir. *Akkermansia* miktarında önemli ölçüde artış olduğu, *Allobaculum* miktarında ise azalma olduğu gösterilmiştir.³⁰ Bu çalışma, hem dünyada hem de yurdumuzda sık olarak kullanılan neonikotinoid grubu pestisitlerin de mikrobiyota üzerinde değişikliklere neden olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte bu etkilerin doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Geçmişte yurdumuzda da geniş kullanıma sahip olan fakat günümüzde pek çok gelişmiş ülke ve Türkiye’de kullanımı yasaklanmış organofosfatlı pestisitlerinden biri olan klorpirifosun bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkileri farelerde yapılan bir çalışmada incelenmiştir. Klorpirifos, 30 gün boyunca gavaj yoluyla 1 mg/kg dozda farelere uygulanmıştır. Uygulama sonunda Firmicutes’in nispi bolluğu önemli ölçüde azalırken, Bacteroidetes’in önemli ölçüde yükselmiştir. Ayrıca baskın familyalar arasında, Lactobacillaceae bakterileri büyük oranda azalırken, Bacteroidaceae bakterileri ise büyük oranda artmıştır.³¹ Bu değişimlerin bağırsak iltihabı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu da gösterilmiştir.³² Klorpirifosa maruziyet sonucunda amino asit, kısa zincirli yağ asitleri, fenil türevleri, safra asitleri ve enerji metabolizmalarında değişikliklerin oluşabileceği de belirtilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının değişiminin metabolomik profilinin değişmesine neden olduğu ortaya konmuştur.³¹

Konvansiyonel tarımda yaygın olarak kullanılmış, fakat uzun süredir gelişmiş ülkelerde ve 2011 yılından bu yana yurdumuzda kullanımı yasaklanmış olan bir diğer organofosfatlı insektisit diazinon, kullanıldığı dönemlerde yer altı sularında, tarım kuyularında, içme suyu kuyularında ve izleme kuyularında tespit edilmiştir ve oral yolla maruz kalındığı rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada C57BL/6 farelerinde diazinon maruziyetinin bağırsak mikrobiyom bileşimi ve metabolik fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Diazinon 13 hafta boyunca içme suyunda 4 mg/L olarak farelere verilmiştir. Elde edilen sonuçlarda 16S rRNA gen dizilimi ile diazinon maruziyetinin bağırsak mikrobiyomunu önemli ölçüde değiştirdiği belirtilmiştir. Ayrıca metabolomik profillemeye ile maruziyetten kaynaklanan değişmiş bir metabolik profil ortaya çıkarılmış, buna göre de özellikle erkek farelerin dişi farelere göre bu değişimden daha fazla etkilendiği belirlenmiştir.³³

Gelişmiş ülkelerin çoğunda ve yurdumuzda kullanımı 2010 yılında yasaklanmış olan bir diğer karbamatlı insektisit aldikarbtr. Gao ve ark.nın yapmış olduğu çalışmaya göre C57BL/6 erkek farelere (8 haftalık) 13 hafta boyunca içme suyunda 2 ppm (yaklaşık 0,3 mg/kg canlı ağırlık/gün) dozda aldikarb verilmiş ve çeşitli yöntemler ile metabolik etkileri araştırılmıştır. Kontrol ile karşılaştırıldığında aldikarba maruz kalan farelerin dışkısında lipid metabolizmasında değişim görülmüştür. Ayrıca aldikarbin antioksidan gen ekspresyonunu değiştirerek, oksidatif stresi artırdığı ve buna bağlı olarak da DNA hasarının artırdığı bildirilmektedir. Mikrobiyota incelendiğinde Christensenellaceae, Coriobacteriaceae, Bacillales, *Anaerostipes*, *Roseburia* familyalarında artış Erysipelotrichaceae, *Clostridium* familyalarında ise azalma görülmüştür. Sonuç olarak aldikarbin C57BL/6J farelerinin bağırsak mikrobiyomu ve metabolizması ile lipid metabolizmasında değişime neden olduğu belirtilmiştir. Spesifik olarak belirtilecek olursa aldikarb, bağırsak bakteri patojenitesini artırmış, lipid profilini değiştirmiş ve oksidatif stresi, proteinlerin degradasyonunu ve DNA hasarını indüklemiştir. Aldikarb maruziyeti beyin metabolizmasını da bozmuştur. Bu bulgular, karbamat insektisitlerinin toksisitesinin anlaşılmasına yeni bir katkı sağlamıştır.³⁴

Başta Avrupa ülkeleri olmak üzere kullanımına yasaklama getirilmiş bir diğer tarımsal mantar ilacı imazalil (IMZ), meyve, sebze veya diğer bitkilerde tazeliği korumak, çürümeyi önlemek ve mantar enfeksiyonlarını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda, bazı çalışmalar sucul sistemlerde çok yüksek seviyelere ulaştığını bildirmiştir. Bu çalışmada erkek erişkin zebra balığı 1, 7, 21 gün boyunca 100 ve 1.000 µg/L IMZ'ye maruz bırakılmış, bağırsak mikrobiyotası ve karaciğer metabolizması değerlendirilmiştir. Yirmi bir gün boyunca yüksek konsantrasyonda IMZ'ye maruz kalma ile bakteriyel 16S rRNA geninin V3-V4 bölgesinin diziliminde değişikliklere, erkek zebra balıklarında bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde önemli bir artışa neden olduğu belirtilmiştir. Şube düzeyinde, Proteobacteria ve Bacteroidetes bileşimi azalırken, 21 gün boyunca 1.000 µg/L IMZ'ye maruziyet sonucunda ise Fusobacteria ve Firmicutes artışı gözlenmiştir. Metabolomik analizine dayalı olarak, 1.000 µg/L IMZ grubunda 101 metabolit gözlemlenebilir şekilde önemli ölçüde değişmiş, bu değişen metabolitler esas olarak glikoliz, amino asit metabolizması ve lipid metabolizması yolu ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak 7 veya 21 gün boyunca 100 ve 1.000 µg/L IMZ'ye maruziyet, zebra balığı karaciğerinde Aco, Cpt1, Acc1, Srebp1a ve Fas dâhil olmak üzere glikoliz ve lipid metabolizması ile ilgili bazı genlerin transkripsiyonda değişimlere neden olmuştur. Bu sonuçlar, IMZ'ye maruz kalmanın erişkin zebra balıklarında bağırsak mikrobiyota disbiyozuna ve metabolik bozukluklara neden olabileceğini göstermiştir.³⁵

IMZ ile yapılan bir başka çalışmada ise 28 gün boyunca farelere 25, 50 ve 100 mg/kg gavaj yoluyla IMZ uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, IMZ'nin farelerde bağırsak mikrobiyota disbiyozunu ve kolonik inflamasyonu indüklediğini, ayrıca Bacteroidetes, Firmicutes ve Actinobacterianın önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Bakteriyel 16S rRNA geninin V3-V4 bölgesinin yüksek verimli diziliminde de değişimlere neden olduğu belirtilmiştir.¹³

Sistemik geniş spektrumlu bir benzimidazol fungusit olan ve 2018 yılında yurdumuzda kullanımı yasaklanan karbendazim (CBZ, metil 2-benzimidazolkarbammat) ile yapılan bir çalışmada, 7 haftalık farelere 4 hafta boyunca diyet ile ağızdan 100 veya 500

mg/kg olarak CBZ verilmiştir. CBZ maruziyetinden sonra serum kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin arttığı, bu veri ile uyumlu olarak lipogenez ve trigliserid sentezi ile ilgili genlerin mRNA seviyelerinin hem karaciğerde hem de yağda önemli ölçüde değiştiği belirlenmiştir. Ayrıca CBZ maruziyeti sonucunda interlökin-1β (IL-1β) ve IL-6 seviyelerindeki artış, inflamasyonun oluştuğunu göstermiştir. Bu fungusit, Firmicutes, Proteobacteria ve Actinobacterianın bakterilerinde artışa ve Bacteroidetes türlerinde azalmaya neden olmuştur. Elde edilen sonuçlar, CBZ'nin farelerde hepatik lipid metabolizmasında bozukluğa ve bağırsak mikrobiyota disbiyozuna yol açabileceğini göstermiştir.¹⁶

Pestisitlerin yaygın kullanımına bağlı olarak önemli bir sağlık tehdidi oluşturduğu ve insanlarda farklı hedef organları, farklı mekanizmalar aracılığıyla etkilediği bilinmektedir. Mikrobiyota üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların özellikle son yıllarda arttığı gözlenmiştir. Tüm çalışmalardan elde edilen veriler, pestisit maruziyetinin bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olduğunu ve bu değişikliklerin pestisit toksisitesinin altında yatan mekanizmalardan biri olabileceğini göstermektedir. Ksenobiyotikler ve mikrobiyota arasındaki ilişki birbirine zıt ilişkiler olarak tanımlanmaktadır. Bir yandan, pestisitler bu karmaşık sistemin tipik bileşimini ve işlevselliğini bozarak, özellikle safra asitleri, kısa zincirli yağ asitleri ve glikolipid metabolizmasında önemli metabolik dengesizliklere yol açabilir. Öte yandan, bakteri topluluğu, bu kimyasal bileşiklerin detoksifikasyon mekanizmalarında en çok yer alan bakteri suşlarının büyümesini teşvik ederek pestisit toksisitesine yanıt verir. Çoğu literatür raporunda gözlemlenen niteliksel ve niceliksel olarak bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına yol açan yollar hakkında mekanistik bilgi eksikliği, araştırma sonuçlarının gerçek hayattaki uygulamalarını sınırlamaktadır. Bakterilerin, özellikle de sürekli olarak bağırsakta yaşayan grubun insan sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkileri ile hastalıkları önlemedeki rolleri ve pestisit maruziyetinin bağırsak mikrobiyotası değişikliklerine yol açması ile potansiyel toksikolojik etkileri arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konabilmesi için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

BİSFENOLLER VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Bisfenol ve türevleri, gıda ve içeceklerin saklandığı polikarbonat plastiklerde, konservelerde, epoksi reçinelerde, termal kâğıtlarda, medikal malzemelerde ve elektronik aletlerde yaygın olarak kullanılan ve endokrin bozucu etkileri bilinen bir kimyasal madde grubudur. Özellikle BPA dünya çapında en yaygın kullanılan bisfenol türüdür.³⁶ Çalışmalar, BPA'nın organizmadaki çoklu hormon reseptörlerine göstermiş olduğu afiniteye bağlı olarak obezogen, nörotoksik ve özellikle üreme sistemi için toksik özellikte olduğunu göstermiştir.^{37,38}

Son dönemlerde deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, BPA maruziyetinin çeşitli türlerin bağırsak mikrobiyotasında cinsiyete özgü bir şekilde değişikliklere sebep olduğunu göstermiştir. Ancak BPA'nın bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etki mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. BPA'ya çiftleşme döneminden laktasyon döneminin bitişine kadar 10 mg/kg dozda maruz kalan erişkin erkek farelerde mukozal bariyer fonksiyonunda rol oynadığı bilinen *Prevotellaceae* bakterileri miktarında artış gözlenmiştir; erişkin dişi farelerde ise *Clostridiales* miktarında artış olmuş, ancak *Prevotellaceae* miktarında değişiklik gözlenmemiştir. Aynı çalışmada erkek farelerde inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolorektal kanser ile ilişkilendirilen diğer patojenik bakterilerin (*Mollicutes*, *Bacteroides* gibi) miktarında artış gözlenmiştir. Erkek yavrularda bütirat üretiminde rol oynayan *Akkermansia* miktarında, dişi yavrularda ise *Bifidobacterium* miktarında artış olmuştur.³⁷ Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin her iki cinsiyette de incelendiği başka bir çalışmada, erkek farelere 22 hafta boyunca 0,05; 0,5; 5 ve 50 mg/kg/gün BPA, dişi farelere ise aynı süre ile 50 mg/kg/gün BPA uygulanmıştır. Erkek farelerde *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Akkermansia* miktarlarında azalma gözlenirken dişi farelerde *Bacteroidetes* miktarında azalma ve *Proteobacteria* miktarında artma gözlenmiştir.³⁹ Üremeden 2 hafta önce başlamak üzere gebelik ve laktasyon süresi boyunca 5 mg/kg veya 50 mg/kg dozda BPA maruziyeti erişkin ve yavru farelerde *Proteobacteria* miktarında artışa, *Bacteroidetes* miktarında azalmaya ve yüksek doza maruz bırakılan dişi yavrularda *Clostridiales* mikta-

rında artışa neden olmuştur.⁴⁰ Erişkin köpeklerde yapılan bir diğer çalışmada, 14 gün boyunca 12-18 µg/kg doz BPA maruziyeti, BPA'yı metabolize eden bakterileri baskılamış ve BPA kan konsantrasyonunda artışa neden olmuştur. Ayrıca *Bacteroides*, *Streptophyta*, *Flexispiraphyla* ve *Prevotella* gibi birçok patojen bakterinin sayısında artışa neden olduğu gözlenmiştir.⁴¹

Yapılan çalışmalar, BPA maruziyetinin belirli hastalıklar ile ilişkilendirilebildiğini göstermiştir. Örneğin erişkin erkek farelerde yapılan 10 haftalık bir çalışmada 2 mg/g vücut ağırlığı BPA'nın, yüksek yağ ve şeker içerikli beslenme sonucu bağırsakta oluşan bakteri dengesizliğine (*Proteobacteria* miktarında artış) benzer etkilere sebep olduğu belirtilmiştir.⁴² Perinatal ve postnatal dönemde 200 µg/kg BPA'ya maruz kalan erkek tavşanlarda özellikle kısa zincirli yağ asitleri üreten bakterilerin (*Oscillospira* ve *Ruminococcaceae*) sayısında azalma, bağırsak ve karaciğerde kronik inflamasyonda artış gözlenmiştir.⁴³ Yine aynı dönemlerde yapılan bir başka çalışmada 50 µg/kg BPA'ya maruz kalan erkek farelerde BPA, inflamasyonda ve *Bacteroides* miktarında artışa sebep olmuştur. Ayrıca obezogen etki göstermiş ve erişkinlikte görülebilecek insülin duyarlılığında azalma ve kilo artışı gibi metabolik sorunlarla ilişkilendirilmiştir.⁴⁴ Erişkin dişi farelerde yapılan bir çalışmada, 15 gün boyunca 50 µg/kg BPA maruziyetinin bir aromatik amino asit olan triptofan türevli metabolitlerde azalmaya sebep olduğu ve bağırsak inflamasyonunu şiddetlendirdiği gösterilmiştir.⁴⁵ Yirmi dört hafta süreyle 0,5 mg/kg BPA'ya maruz bırakılan erişkin erkek farelerde mikrobiyotik çeşitlilikte azalma gözlenmiştir. Özellikle *Proteobacteria* ve *Bacteroidetes* miktarında artış ve inflamasyonun azalması ile ilişkilendirilen *Akkermansia* miktarında azalma olmuştur. Karaciğerde yağ ve lipid birikiminde artış görülmüştür.⁴⁶

Üç ay boyunca 2 ve 20 µg/L dozlarda BPA ve 100 µg/L dozda nano-titanyum dioksit kombine maruz bırakılan erişkin dişi ve erkek zebra balıklarında yapılan bir diğer çalışmada, iki cinsiyetin bağırsak mikrobiyotasında da *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* miktarlarında artış olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

2011 yılında BPA'nın plastik bebek biberonlarında kullanılmasının ve takiben 2018 yılında bazı ül-

kelerde yiyecek ve içecek kaplarında kullanılmasının yasaklanması sonucu bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF), bisfenol AF (BPAF) gibi farklı bisfenol türevlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.^{36,48} Bisfenol türevlerinin istenmeyen etkileri son yıllarda birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu çalışmalar arasında mikrobiyota üzerindeki etkilerinin de değerlendirildiği sınırlı sayıda araştırma da yer almaktadır. Zebra balığı embriyolarının BPA ve türevlerine maruz bırakıldığı bir çalışmada, gelişimsel toksisiteye en az neden olan bisfenol türevlerinin (BPA, BPS ve BPF) mikrobiyota üzerinde önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. BPS'nin çalışılan tüm konsantrasyonları Neisseriaceae miktarında yok denecek miktarda azalmaya ve BPS'nin artan konsantrasyonları *Cryomorphaceae* miktarında artışa sebep olmuştur. BPA ve BPF'nin artan konsantrasyonları *Chromatiaceae* miktarında artışa ve Neisseriaceae miktarında azalmaya neden olmuştur. Gelişimsel toksisitesi fazla olan BPAF ve bisfenol B (BPB) ise bağırsak mikrobiyotasında bir değişikliğe sebep olmamıştır.⁴⁹ Krause ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, insan fekal mikrobiyotası 2,3 µg/mL, 28,3 µg/mL and 354 µg/mL dozlarda BPA, BPF ve BPS'ye maruz bırakılmıştır. 354 µg/mL dozda çalışılan bisfenol türevlerinin, test edilen mikrobiyotada mikrobiyal büyümeyi inhibe ettiği görülmüştür. *Escherichia coli*'nin büyüme ve canlılığının en duyarlı olduğu türevin BPF olduğu gözlenmiştir. *Bacteroides thetaiotaomicron* ve fekal mikrobiyotanın bisfenol türevlerinden etkilenme sırası ise BPA>BPF>BPS şeklindedir. 354 µg/mL dozda BPA'ya maruziyette *Klebsiella* miktarının oldukça fazla olması, ancak aynı doz BPF ve BPS'de miktarının az olması *Klebsiella* türlerinin BPA'yı parçaladığını gösteren çalışmalar ile uyumludur. Ayrıca epitel hücre ve bağışıklık hücrelerini etkileyen ve mikrobiyotadan türetilmiş temel metabolit olan kısa zincirli yağ asitlerinin miktarı, 354 µg/mL dozda tüm bisfenol türevlerinde azalmıştır.⁵⁰ Zebra balıklarında yapılan bir diğer çalışmada, BPF, BPS ve bu 2 türevin kombine maruziyeti 1, 10, 100, 1.000 µg/L dozlarda çalışılmıştır. Malondialdehit, 8-Okso-2'-deoksiguanozin, 1L-1β, ve tümör nekroz faktörü-α seviyelerinde görülen yükselmelerin oksidatif hasar ve inflamasyona işaret ettiği belirtilmiştir. Kombine maruziyetin sinerjik etki gösterme-

diği ancak gen ekspresyonunda daha fazla değişikliği indüklediği gösterilmiştir. BPF maruziyeti sonucu *Fusobacteria* miktarında artış; *Bacteroidetes* miktarında dozlar arttıkça azalma gözlenmiştir. BPS'nin düşük doz maruziyetinde *Fusobacteria* miktarında artma ve giderek artan dozlarında *Fusobacteria* miktarında azalma olduğu gösterilmiştir. En yüksek dozda *Proteobacteria* miktarı en yüksek seviyesine ulaşmış ve *Actinobacteria* miktarında artış olmuştur. Kombine maruziyette ise BPS maruziyetine benzer olarak *Fusobacteria* miktarında düşük dozda artış ve yüksek dozda *Fusobacteria* miktarında azalma gözlenmiştir.⁵¹ Amino asit metabolizması, steroid biyosentezi ve bağırsak mikrobiyomunun değişmesi ile birlikte patojenik bakterilerin artması çalışılan tür için istenmeyen etkilere neden olmuştur. Bisfenol türevlerinin farklı dozlarında görülen etkilerin oksidatif hasar ve inflamasyona bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra özellikle bir arada maruziyetin gen ekspresyonlarında değişimlere neden olduğu da çalışmanın en önemli sonuçlarından biri olmuştur. Bu çalışmada kullanılan 354 µg/mL ve 1.000 µg/L gibi BPA ve türevlerine ait yüksek dozlar, diğer çalışmalara oranla yüksektir ve mikrobiyota üzerinde istenmeyen etkilerin oluştuğuna işaret etmektedir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda kırmızı şarap ve üzüm gibi gıdalarda bulunan resveratrol butirat esterinin (RBE) yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirtilmiş ve çevresel toksinlere karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmüştür.⁵² Perinatal ve laktasyon döneminde sadece 50 µg/kg BPA'ya ve 50 µg/kg/gün BPA ile 30 mg/kg/gün RBE kombinasyonuna maruz bırakılan erkek sıçan yavrularında yapılan bir çalışmada BPA, *Oscillospira* miktarında azalmaya; *Lactobacillaceae* ve *Prevotella* miktarında artışa neden olmuştur. BPA ile RBE kombinasyonunda ise *Lactobacillaceae* ve *Prevotella* miktarında azalma görülmüş ve RBE'nin koruyucu etkisine dikkat çekilmiştir.⁵³

Deney hayvanlarından elde edilen mevcut veriler, BPA ve türevlerinin bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere sebep olduğuna ve bu flora değişikliklerinin obezite ve karaciğer yağlanması gibi hastalıklar ile ilişkilendirilebileceğine işaret etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişikliklerin ayrıca nörolojik ve metabolik bozukluklara yol açabi-

leceği ve bu değişikliklerin mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte özellikle BPA yerine kullanılan bisfenol türevlerinin etkilerinin incelendiği ve birden fazla bisfenol bileşiğine birlikte temas ile oluşabilecek etkilerin değerlendirildiği çalışmaların daha da sınırlı olduğu ve bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca farklı koruyucu bileşiklerin etkilerinin de incelenmesi önemlidir.

FTALATLAR VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Ftalatlar, çoğunlukla polivinil klorür [polyvinyl chloride (PVC)] plastiklere eklenen ve plastikleştirici olarak kullanılan endokrin bozucu etkileri olan kimyasal maddelerdir. Günlük hayatta ojelede, oyuncaklarda, temizlik ürünlerinde, kişisel bakım ürünlerinde, medikal malzemelerde, gıda paketlerinde ve kozmetiklerde bulunurlar. Bu malzemelere kovalent olmayan bir şekilde bağlandıklarından çevreye kolayca sızabilirler.⁵⁴ Son zamanlarda yapılan çalışmalar ftalat türevlerinin, dokulardaki kısa yarılanma ömrüne rağmen kronik maruziyette canlının gelişimi ve üreme sistemi üzerinde oluşturabileceği toksik etkilerini ortaya koymuştur.⁵⁵⁻⁶⁰ Bu endişeler sonucunda oyuncak ve çocuk bakım ürünlerindeki tüm PVC ve diğer plastikleştirilmiş malzemelerde di-(2-etilhekzil) ftalat (DEHP), dibütil ftalat (DBP) ve bütil benzil ftalatın kullanımı yasaklanmış ve 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı dimetil ftalat, dietil ftalat (DEP) ve DBP'yi öncelikli kirleticiler olarak sınıflandırmıştır.⁶¹⁻⁶³

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmaları ftalatların canlı bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğunu ve mikrobiyota florasını değiştirdiğini göstermektedir. Ancak ftalatların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etki mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Zhao ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, erkek sıçanlar prepubertal dönemde 500 mg/kg/gün dozda 14 gün boyunca DEHP'ye maruz bırakılmıştır. Bağırsak florasında özellikle Firmicutes miktarında azalma ve Mollicutes miktarında artma gözlenmiştir.⁶⁴ Yapılan bir başka çalışmada ise dişi fareler 30 gün boyunca 500 mg/kg/gün ve 1.500 mg/kg/gün dozlarında DEHP'e maruz bırakıldığında

Firmicutes, *Akkermansia*, Verrucomicrobia miktarlarında artış; Bacteroidetes, Actinobacteria miktarlarında azalma olduğu belirtilmiştir.⁵⁹ Wang ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, adolesan dönemde erkek sıçanlar 4 hafta boyunca 0,05 mg/kg dozda DEHP ana metaboliti mono (2-etilhekzil) ftalata (MEHP) maruz kalmasının bağırsakta Firmicutes (*Holdemanella*, *Coproacter* gibi) miktarlarında artışa ve Verrucomicrobia (*Akkermansia*, *Alloprevotella* gibi) miktarlarında azalmaya sebep olarak mikrobiyotada disbiyozise neden olduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Dişi sıçanların doğumdan erişkinliğe kadar 0,1735 mg/kg dozda DEP'e, 0,1050 mg/kg dozda metil parabene, 0,050 mg/kg dozda triklosana ve bunların karışımına maruz bırakıldığı bir çalışmada, tüm maruziyet gruplarında mikrobiyota değişikliği olduğu, ancak maruziyetin devam etmesine rağmen bu değişikliklerin erişkinlik dönemine gelindiğinde görülmediği gösterilmiştir. Tüm maruziyet gruplarında Bacteroidetes (*Prevotella*) miktarında artış ve Firmicutes (*Bacilli*) miktarında azalma olmuştur. Ancak DEP ve metil paraben maruziyet gruplarında ayrıca Elusimicrobia miktarında artış görülmüş ve vücut ağırlığında azalma olmuştur.⁶⁶ Wang ve ark.nın yaptığı bir çalışma, ftalatların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine daha farklı bir yönden bakmış ve kemirici türlerinin hassasiyetini karşılaştırmıştır. Sprague-Dawley (SD) sıçanlar, Wistar sıçanlar, BALB/c ve C57BL/6J fareler 30 gün boyunca 300 mg/kg/gün, 1.000 mg/kg/gün ve 3.000 mg/kg/gün dozlarında DEHP'ye maruz bırakılmıştır. Bunun sonunda SD sıçanlarda obezite ve diyabet ile ilişkilendirilen Proteobacteria miktarında ve Firmicutes/Bacteroidetes oranında artış gözlenirken; Wistar sıçanlarda, BALB/c ve C57BL/6J farelerde bu etkiler gözlenmemiştir. Bunlara paralel olarak sadece SD sıçanlarının vücut ağırlığında artış olmuştur.⁶⁷ Çalışılan yüksek ftalat dozları birçok çalışmaya göre daha yüksektir ve bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde değişikliklere neden olduğuna işaret etmektedir. Deng ve ark. fareleri 100 mg/kg/gün dozda DEHP'ye, mikroplastiklere ve DEHP içeren mikroplastiklere 30 gün boyunca maruz bırakmış ve tüm gruplarda Firmicutes ve Bacteroidetes miktarlarında artış gözlemiştir. Sadece mikroplastığe ve DEHP içeren mikroplastiklere maruz kalmış farelerde Actinobacteria ve *Lacto-*

bacillus miktarlarında artış olduğu belirtilmiştir. Dikkat çekici olarak DEHP içeren mikroplastiklere maruziyet sonucunda diğer gruplara kıyasla *Prevotella* ve *Ruminococcus* miktarlarında daha fazla artış gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda mikroplastiklerin ftalat türevlerini bağırsak ortamına salabildiği, bağırsak geçirgenliğindeki ve inflamasyondaki artış, gen ifadesinde ve bağırsak mikrobiyotasında oluşan değişiklikler ile toksik etkilerini oluşturabildiği gösterilmiştir. DEHP ve mikroplastiklerin kombine maruziyetinin, tek başına DEHP veya mikroplastik maruziyetine kıyasla daha etkili olduğuna dikkat çekilmiştir.⁶⁸ Tayvan’da solunum sıkıntısı yaşayan yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, DEHP maruziyet grubunu oksijen tedavisi ve intravenöz sıvı tedavisi alanlar; kontrol grubunu oksijen tedavisi alanlar oluşturmuş ve bağırsak florasındaki değişiklikler karşılaştırılmıştır. Kısa süreli maruziyetin geçici olarak *Rothia* ve *Bifidobacterium longum* miktarında azalmaya sebep olduğu ve uzun süreli maruziyette kalıcı mikrobiyota değişimlerinin olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca incelenen idrar örneklerinde DEHP metabolitlerinin konsantrasyonu MEHP, mono(2-etil-5-oksoheksil) ftalat, mono(2-etil-5-hidroksiheksil) ftalat ve 2-c-metil-d-eritritol-2,4-siklopirofosfat metabolitlerine göre daha yüksek bulunmuştur.⁶⁹

Yapılan çalışmalar, ftalat maruziyetini karaciğer hastalıkları, üreme sistemi problemleri, glikoz metabolizması bozuklukları ve özellikle de obezite ve diyabet hastalıkları ile ilişkilendirmiştir.⁶⁷ Örneğin prenatal dönemde 28 gün boyunca 0,2; 2 ve 20 mg/kg/gün dozlarında DEHP’ye maruz bırakılan farelerde metabolik sendrom, anormal adipojenez ve karaciğer metabolizmasındaki bozukluk sonucu glikoz metabolizmasında anormal değişiklikler gözlenmiş ve ileride obezite riskini artırabileceği düşünülmüştür.⁷⁰ Dişi sıçanlar 23 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün dozda DEHP’ye maruz kalınca bağırsak florasında *Akkermansia*, Firmicutes, Proteobacteria miktarlarında artış ve Bacteroidetes miktarında azalmalar gözlenmiş ve Firmicutes/Bacteroidetes oranındaki artma obezite ile ilişkilendirilmiştir.⁷¹ Firmicutes/Bacteroidetes oranındaki artış farelerde 10 hafta süre ile 0,1 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün doz DBP maruziyetinde de gözlenmiştir. Ayrıca *Oscillospira* miktarındaki azalmanın lipid birikimindeki artış ile ilgili

olduğu bildirilmiş ve lipid seviyelerini düzenleyen safra asitleri ile ilişkilendirilen *Prevotella* miktarında artış olduğu belirtilmiştir.⁷² DEHP’ye 14 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün ve 5 mg/kg/gün dozlarında maruz kalan farelerde vücut ağırlığında artış gözlenmiştir. DEHP maruziyeti sonucunda Actinobacteria, *Proteobacteria*, *Streptococcus* ve *Butyrivibrio* miktarlarındaki artış ve *Lactobacillus* miktarında azalma sonucu bağırsak florasının değiştiği ve aşırı kısa zincirli yağ asitlerinin üretildiği fermantasyon sürecinin aktive edildiği belirtilmiştir.⁷³ Farelerin adölesan dönemde 14 gün boyunca 1 ve 10 mg/kg/gün dozlarında DEHP’ye maruz kaldığı durumda, nörolojiksel bozukluklar ile ilişkilendirilen p-krezolün prekürsörünü (p-hidroksifenilasetik asit) sentezleyen *Clostridium* (*Lachnoclostridium*) türlerinin miktarının arttığı bildirilmiştir.⁷⁴ Yapılan bir başka çalışmada, 4 hafta süre ile 400 mg/kg/gün dozda DEHP’ye maruz bırakılan farelerde Bacteroidetes miktarında artış, Firmicutes ve Deferribacteres miktarında azalma olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi olduğu gösterilen *Lactobacillus plantarum* TW1-1’in, DEHP’nin neden olduğu mikrobiyota dengesizliğini önemli ölçüde azalttığı ve sperm kalitesinin düzeltilmesi üzerinde etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.⁷⁵

Yapılan deney hayvanı çalışmaları, ftalatların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini ortaya koymakta ve flora üzerinde değişikliklere sebep olduğunu göstermektedir. Ftalatların bağırsak florası üzerindeki etkilerinin mekanizmasının aydınlatılması, çeşitli hastalıklarla ilişkisinin incelenmesi ve hangi mikroorganizma türlerinin ftalatları metabolize ettiği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Üreme sistemi, karaciğer hastalıkları ve özellikle obezite ve diyabet ile ilişkilendirilen ftalat maruziyeti ile ilgili DNA sekans analizleri gibi daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca ftalatlar ile oluşan bu etkiler üzerinde probiyotiklerin kullanılması da koruyucu bir etki oluşturabilir.

SONUÇ

Pestisitler, ftalatlar ve BPA ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, bu bileşiklere maruziyetin bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açabileceğine işaret etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında gözlenen bu değişimin, özellikle inflamasyonu tetiklemesi

ve şiddetlendirmesi başta olmak üzere etkileri sonucu farklı hastalıkların gelişimine zemin hazırlaması olasıdır. Endokrin bozucu nitelik gösteren maddelerin ana hedef organlarından biri olan üreme sistemindeki istenmeyen etkilerin altından yatan mekanizmalardan biri mikrobiyotadaki değişikliklerin olabileceği değerlendirilmektedir. Bununla birlikte gerek bu ilişkinin daha iyi aydınlatılabilmesi, gerek birden fazla çevresel kirlenmeye aynı anda maruziyetin olası etkilerinin incelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca bu etkilerin önlenmesi veya azaltılması için probiyotiklerin koruyucu rolünü inceleyen araştırmaların yapılması önerilmektedir.

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: Belma Gümüsel; **Tasarım:** Belma Gümüsel; **Kaynak Taraması:** Ekin Erdoğan, Deniz Özkan Vardar; **Makalenin Yazımı:** Belma Gümüsel, Deniz Özkan Vardar, Gizem Yıldıztekin, Ekin Erdoğan; **Eleştirel İnceleme:** Belma Gümüsel, Deniz Özkan Vardar.

KAYNAKLAR

1. Passos MDCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(3):255-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Jethwani P, Grover K. Gut microbiota in health and diseases-A review. *Int J Curr Microbiol Appl Sci.* 2019;8(8):1586-99. [Crossref]
3. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Nomoto K, Kawashima K, Nagata S, et al. Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and breast-fed infants over the first 3 years of life: a quantitative bird's-eye view. *Front Microbiol.* 2017;8:1388. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019;7:e7502. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29-41. [Crossref] [PubMed]
7. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016;534(7606):213-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, part I: current state of the science. *Nutrients.* 2019;11(4):923. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018;555(7695):210-5. [Crossref] [PubMed]
10. Wiley NC, Dinan TG, Ross RP, Stanton C, Clarke G, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *J Anim Sci.* 2017;95(7):3225-46. [Crossref] [PubMed]
11. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):662-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Wasi S, Tabrez S, Ahmad M. Toxicological effects of major environmental pollutants: an overview. *Environ Monit Assess.* 2013;185(3):2585-93. [Crossref] [PubMed]
13. Jin C, Zeng Z, Fu Z, Jin Y. Oral imazalil exposure induces gut microbiota dysbiosis and colonic inflammation in mice. *Chemosphere.* 2016;160:349-58. [Crossref] [PubMed]
14. Tu W, Xu C, Jin Y, Lu B, Lin C, Wu Y, et al. Permethrin is a potential thyroid-disrupting chemical: In vivo and in silico evidence. *Aquat Toxicol.* 2016;175:39-46. [Crossref] [PubMed]
15. Jin Y, Zhu Z, Wang Y, Yang E, Feng X, Fu Z. The fungicide imazalil induces developmental abnormalities and alters locomotor activity during early developmental stages in zebrafish. *Chemosphere.* 2016;153:455-61. [Crossref] [PubMed]
16. Jin Y, Zeng Z, Wu Y, Zhang S, Fu Z. Oral exposure of mice to carbendazim induces hepatic lipid metabolism disorder and gut microbiota dysbiosis. *Toxicol Sci.* 2015;147(1):116-26. [Crossref] [PubMed]
17. Zhang S, Jin Y, Zeng Z, Liu Z, Fu Z. Subchronic exposure of mice to cadmium perturbs their hepatic energy metabolism and gut microbiome. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(10):2000-9. [Crossref] [PubMed]
18. Chiu K, Warner G, Nowak RA, Flaws JA, Mei W. The impact of environmental chemicals on the gut microbiome. *Toxicol Sci.* 2020;176(2):253-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Giambò F, Teodoro M, Costa C, Fenga C. Toxicology and microbiota: how do pesticides influence gut microbiota? A review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5510. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Peshin R, Kranthi KR, Sharma R. Pesticide use and experiences with integrated pest management programs and Bt cotton in India. *Integrated Pest Management Experiences with Implementation, Global Overview. Vol. 4. Dordrecht: Springer; 2014. p.269-306. [Crossref]*

21. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S. Erratum: The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? NPJ Biofilms Microbiomes. 2017;3:17001. Erratum for: NPJ Biofilms Microbiomes. 2016;2:16003. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Roman P, Cardona D. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate. *Neurotoxicology*. 2019;75:1-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Yuan X, Pan Z, Jin C, Ni Y, Fu Z, Jin Y. Gut microbiota: An underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity. *Chemosphere*. 2019;227:425-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine disruptors in food: impact on gut microbiota and metabolic diseases. *Nutrients*. 2020;12(4):1158. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Syromyatnikov MY, Isuwa MM, Savinkova OV, Derevshchikova MI, Popov VN. The effect of pesticides on the microbiome of animals. *Agriculture*. 2020;10(3):79. [[Crossref](#)]
26. Liu Q, Shao W, Zhang C, Xu C, Wang Q, Liu H, et al. Organochloride pesticides modulated gut microbiota and influenced bile acid metabolism in mice. *Environ Pollut*. 2017;226:268-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Nasuti C, Coman MM, Olek RA, Fiorini D, Verdenelli MC, Cecchini C, et al. Changes on fecal microbiota in rats exposed to permethrin during postnatal development. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(11):10930-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Daisley BA, Trinder M, McDowell TW, Welle H, Dube JS, Ali SN, et al. Neonicotinoid-induced pathogen susceptibility is mitigated by *Lactobacillus plantarum* immune stimulation in a *Drosophila melanogaster* model. *Sci Rep*. 2017;7(1):2703. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):350-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Yang G, Yuan X, Jin C, Wang D, Wang Y, Miao W, et al. Imidacloprid disturbed the gut barrier function and interfered with bile acids metabolism in mice. *Environ Pollut*. 2020;266(Pt 1):115290. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Zhao Y, Zhang Y, Wang G, Han R, Xie X. Effects of chlorpyrifos on the gut microbiome and urine metabolome in mouse (*Mus musculus*). *Chemosphere*. 2016;153:287-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol*. 2011;11:7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Gao B, Bian X, Mahbub R, Lu K. Sex-specific effects of organophosphate diazinon on the gut microbiome and its metabolic functions. *Environ Health Perspect*. 2017;125(2):198-206. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Gao B, Chi L, Tu P, Gao N, Lu K. The carbamate aldicarb altered the gut microbiome, metabolome, and lipidome of C57BL/6J mice. *Chem Res Toxicol*. 2019;32(1):67-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Jin C, Luo T, Zhu Z, Pan Z, Yang J, Wang W, et al. Imazalil exposure induces gut microbiota dysbiosis and hepatic metabolism disorder in zebrafish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2017;202:85-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Catenza CJ, Farooq A, Shubear NS, Donkor KK. A targeted review on fate, occurrence, risk and health implications of bisphenol analogues. *Chemosphere*. 2021;268:129273. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;354(1-2):74-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Javurek AB, Spollen WG, Johnson SA, Bivens NJ, Bromert KH, Givan SA, et al. Effects of exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in a rodent model. *Gut Microbes*. 2016;7(6):471-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Ni Y, Hu L, Yang S, Ni L, Ma L, Zhao Y, et al. Bisphenol A impairs cognitive function and 5-HT metabolism in adult male mice by modulating the microbiota-gut-brain axis. *Chemosphere*. 2021;282:130952. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Kaur S, Sarma SJ, Marshall BL, Liu Y, Kinkade JA, Bellamy MM, et al. Developmental exposure of California mice to endocrine disrupting chemicals and potential effects on the microbiome-gut-brain axis at adulthood. *Sci Rep*. 2020;10(1):10902. Erratum in: *Sci Rep*. 2020;10(1):12524. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Koestel ZL, Backus RC, Tsuruta K, Spollen WG, Johnson SA, Javurek AB, et al. Bisphenol A (BPA) in the serum of pet dogs following short-term consumption of canned dog food and potential health consequences of exposure to BPA. *Sci Total Environ*. 2017;579:1804-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Lai KP, Chung YT, Li R, Wan HT, Wong CK. Bisphenol A alters gut microbiome: Comparative metagenomics analysis. *Environ Pollut*. 2016;218:923-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Reddivari L, Veeramachaneni DNR, Walters WA, Lozupone C, Palmer J, Hewage MKK, et al. Perinatal bisphenol a exposure induces chronic inflammation in rabbit offspring via modulation of gut bacteria and their metabolites. *mSystems*. 2017;2(5):e00093-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Malaisé Y, Menard S, Cartier C, Gaultier E, Lasserre F, Lencina C, et al. Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. *Sci Rep*. 2017;7(1):14472. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. DeLuca JA, Allred KF, Menon R, Riordan R, Weeks BR, Jayaraman A, et al. Bisphenol-A alters microbiota metabolites derived from aromatic amino acids and worsens disease activity during colitis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(10):864-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Feng D, Zhang H, Jiang X, Zou J, Li Q, Mai H, et al. Bisphenol A exposure induces gut microbiota dysbiosis and consequent activation of gut-liver axis leading to hepatic steatosis in CD-1 mice. *Environ Pollut*. 2020;265(Pt A):114880. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Chen L, Guo Y, Hu C, Lam PKS, Lam JCW, Zhou B. Dysbiosis of gut microbiota by chronic coexposure to titanium dioxide nanoparticles and bisphenol A: Implications for host health in zebrafish. *Environ Pollut*. 2018;234:307-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Commission E. Commission regulation (EU) 2018/213. Official Journal of the European Communities. 2018:6-12. [[Link](#)]
49. Catron TR, Keely SP, Brinkman NE, Zurlinden TJ, Wood CE, Wright JR, et al. Host developmental toxicity of BPA and BPA alternatives is inversely related to microbiota disruption in zebrafish. *Toxicol Sci*. 2019;167(2):468-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Krause JL, Engelmann B, Nunes da Rocha U, Pierzchalski A, Chang HD, Zenclussen AC, et al. MAIT cell activation is reduced by direct and microbiota-mediated exposure to bisphenols. *Environ Int*. 2022;158:106985. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Wang Y, Wang B, Wang Q, Liu Y, Liu X, Wu B, et al. Intestinal toxicity and microbial community disorder induced by bisphenol F and bisphenol S in zebrafish. *Chemosphere*. 2021;280:130711. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Shih MK, Tain YL, Cheng CM, Hsu CN, Chen YW, Huang HT, et al. Separation and identification of resveratrol butyrate ester complexes and their bioactivity in HepG2 cell models. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13539. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Liao JX, Chen YW, Shih MK, Tain YL, Yeh YT, Chiu MH, et al. Resveratrol butyrate esters inhibit BPA-induced liver damage in male offspring rats by modulating antioxidant capacity and gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5273. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Fendoğlu BY, 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*. 2019;39(1):30-43. [[Link](#)]

55. Erkekoglu P, Rachidi W, Yuzugullu OG, Giray B, Favier A, Ozturk M, et al. Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;248(1):52-62. Erratum in: *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;273(2):425. [Crossref] [PubMed]
56. Erkekoglu 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. [Crossref] [PubMed]
57. Balci A, Ozkemiahli G, Erkekoglu P, Zeybek ND, Yersal N, Kocer-Gumusel B. Histopathologic, apoptotic and autophagic, effects of prenatal bisphenol A and/or di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on prepubertal rat testis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(16):20104-16. [Crossref] [PubMed]
58. Ozkemiahli G, Balci Ozyurt A, Erkekoglu P, Zeybek ND, Yersal N, Kocer-Gumusel B. The effects of prenatal and lactational bisphenol A and/or di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on female reproductive system. *Toxicol Mech Methods*. 2022;32(8):597-605. [Crossref] [PubMed]
59. Fu X, Han H, Li Y, Xu B, Dai W, Zhang Y, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure induces female reproductive toxicity and alters the intestinal microbiota community structure and fecal metabolite profile in mice. *Environ Toxicol*. 2021;36(6):1226-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
60. Balci A, Özkemiahli G, Erkekoglu P, Zeybek D, Yersal N, Kocer-Gumusel B. Effects of prenatal and lactational bisphenol A and/or di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on male reproductive system. *Int J Environ Health Res*. 2022;32(4):902-15. [Crossref] [PubMed]
61. EUR-Lex [Internet]. Phthalates Directive 2005/84/EC. 2005. Cited: 20 Sep 2022. Available from: [Link]
62. EU CR. Official Journal of the European Union. 2018 [Available from: COMMISSION REGULATION (EU) 2018/ 213 - of 12 February 2018 - on the use of bisphenol A in varnishes and coatings intended to come into contact with food and amending Regulation (EU) No 10 / 2011 as regards the use of that substance in plastic food contact materials (europa.eu)]. Cited: 20 Sep 2022. Available from: [Link]
63. EPA, US. "Priority Pollutant List. 2014. Cited: 20 Sep 2022. Available from: [Link]
64. Zhao TX, Wei YX, Wang JK, Han LD, Sun M, Wu YH, et al. The gut-microbiota-testis axis mediated by the activation of the Nrf2 antioxidant pathway is related to prepuberal steroidogenesis disorders induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(28):35261-71. [Crossref] [PubMed]
65. Wang C, Yue S, Hao Z, Ren G, Lu D, Zhang Q, et al. Pubertal exposure to the endocrine disruptor mono-2-ethylhexyl ester at body burden level caused cholesterol imbalance in mice. *Environ Pollut*. 2019;244:657-66. [Crossref] [PubMed]
66. Hu J, Raikhel V, Gopalakrishnan K, Fernandez-Hernandez H, Lambertini L, Manservigi F, et al. Effect of postnatal low-dose exposure to environmental chemicals on the gut microbiome in a rodent model. *Microbiome*. 2016;4(1):26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Wang G, Chen Q, Tian P, Wang L, Li X, Lee YK, et al. Gut microbiota dysbiosis might be responsible to different toxicity caused by Di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure in murine rodents. *Environ Pollut*. 2020;261:114164. [Crossref] [PubMed]
68. Deng Y, Yan Z, Shen R, Wang M, Huang Y, Ren H, et al. Microplastics release phthalate esters and cause aggravated adverse effects in the mouse gut. *Environ Int*. 2020;143:105916. [Crossref] [PubMed]
69. Yang YN, Yang YSH, Lin IH, Chen YY, Lin HY, Wu CY, et al. Phthalate exposure alters gut microbiota composition and IgM vaccine response in human newborns. *Food Chem Toxicol*. 2019;132:110700. [Crossref] [PubMed]
70. Fan Y, Qin Y, Chen M, Li X, Wang R, Huang Z, et al. Prenatal low-dose DEHP exposure induces metabolic adaptation and obesity: Role of hepatic thiamine metabolism. *J Hazard Mater*. 2020;385:121534. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Yu Z, Shi Z, Zheng Z, Han J, Yang W, Lu R, et al. DEHP induce cholesterol imbalance via disturbing bile acid metabolism by altering the composition of gut microbiota in rats. *Chemosphere*. 2021;263:127959. [Crossref] [PubMed]
72. Xiong Z, Zeng Y, Zhou J, Shu R, Xie X, Fu Z. Exposure to dibutyl phthalate impairs lipid metabolism and causes inflammation via disturbing microbiota-related gut-liver axis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020;52(12):1382-93. [Crossref] [PubMed]
73. Su H, Yuan P, Lei H, Zhang L, Deng D, Zhang L, et al. Long-term chronic exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces obesity via disruption of host lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Chemosphere*. 2022;287(Pt 4):132414. [Crossref] [PubMed]
74. Lei M, Menon R, Manteiga S, Alden N, Hunt C, Alaniz RC, et al. Environmental chemical diethylhexyl phthalate alters intestinal microbiota community structure and metabolite profile in mice. *mSystems*. 2019;4(6):e00724-19. [Crossref] [PubMed] [PMC]
75. Tian X, Yu Z, Feng P, Ye Z, Li R, Liu J, et al. Lactobacillus plantarum TW1-1 alleviates diethylhexylphthalate-induced testicular damage in mice by modulating gut microbiota and decreasing inflammation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:221. [Crossref] [PubMed] [PMC]